

(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2017-125855

(P2017-125855A)

(43) 公開日 平成29年7月20日(2017.7.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 1/00 (2006.01)	GO 1 N 1/00 1 O 1 L	2 G O 5 2
GO 1 N 1/28 (2006.01)	GO 1 N 1/28 J	2 G O 5 8
GO 1 N 35/08 (2006.01)	GO 1 N 35/08 A	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2017-23827 (P2017-23827)	(71) 出願人	504321706 セフィード
(22) 出願日	平成29年2月13日 (2017. 2. 13)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 89, サニーベール, ボレガス アベ ニュー 1190
(62) 分割の表示	特願2015-175385 (P2015-175385) の分割	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
原出願日	平成15年2月14日 (2003. 2. 14)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	10/084, 409	(72) 発明者	ダグラス ビー. ドリティー
(32) 優先日	平成14年2月25日 (2002. 2. 25)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 949 41, ミル バレー, キャッスル ロ ック ドライブ 25
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体の処理および制御

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 新規な構成の流体制御処理システムを提供する

。

【解決手段】 複数のチャンバ13間の流体の流れを制御するための流体制御処理システム10は、流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を含む本体を含む。流体移動領域は、流体を流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を流体移動領域から排出するために加圧可能である。本体は少なくとも1つの外部ポートを含む。流体処理領域は、本体の少なくとも1つの外部ポートに流体結合される。少なくとも1つの外部ポートを複数のチャンバに選択的に流体連通させるために、本体は複数のチャンバに対して調整可能である。1つまたはそれ以上のチャンバを、本体の少なくとも1つの外部ポートに選択的に係合するように構成された2つのポートと、濃縮材または減損材などの流体処理材とを収容する処理チャンバにしてもよい。

【選択図】 図1

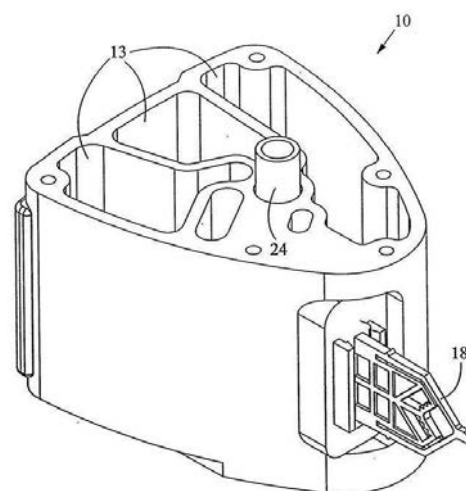


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本出願は、その開示内容全体が本明細書中に参考として援用される、2000年8月25日に出願された「流体制御処理システム」と題する、同一人に譲渡された同時係属中の米国特許出願第09/648,570号に関連する。

10

【0002】

発明の背景

本発明は、全般的には流体の操作に関し、特に、処理および分析のために流体を計測および分配するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0003】

臨床流体または環境流体などの流体の分析は、一般に一連の処理ステップを伴うが、これらのステップは流体試料の化学的、光学的、電気的、機械的、熱的、または音響的な処理を含むことがある。このような処理は、ベンチトップ装置または使い捨てカートリッジ、あるいはこの2つの組み合わせのどれに組み込まれようと、複雑な流体アセンブリと処理アルゴリズムとを伴うのが一般的である。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

流体試料を処理するための従来のシステムは、一連のチャンバを使用し、各チャンバが流体試料を特定の処理ステップにかけるように構成されている。流体試料は、チャンバからチャンバへと順番にシステムを通して流れながら、特定のプロトコルに従って複数の処理ステップにかけられる。異なるプロトコルには異なる構成が必要であるので、このような順次処理構成を採用した従来のシステムは融通性がなく、さまざまなプロトコルに適応させることは容易ではない。

30

【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の要旨

本発明は、試料内に分析物が存在するか否かを調べるなどのために流体を操作するための装置および方法を提供する。特定の一実施形態においては、たとえば試料チャンバと、廃棄物チャンバと、洗浄チャンバと、溶解物チャンバと、主要混合物つまり試薬チャンバとを含む複数のチャンバを選択的に流体処理領域に流体連通させるために、装置にロータリ弁構成を採用する。流体処理領域と各チャンバとの間の流体の流れは、ロータリ弁の位置を調節することによって制御される。したがって、装置内の流体の計測および分配は、特定のプロトコルに応じて変えることができる。従来の装置と異なり、流体の流れはもはや特定のプロトコルに限定されない。

40

【0006】

本発明の一面面によると、流体制御処理システムは、複数のチャンバを有するハウジングと、流体移動領域に連続的に流体結合される第1の流体処理領域を含む弁本体とを含む。流体移動領域は、流体を流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体移動領域から流体を排出するために加圧可能である。弁本体は、複数の外部ポートを有する。第1の流体処理領域は、少なくとも2つの外部ポートに流体結合される。流体移動領域は、弁本体の外部ポートのうちの少なくとも1つに流体結合される。弁本体は、外部ポートと複数のチャンバとの間の流体連通を選択的に行えるように、ハウジングに対して調整可能である。複数のチャンバのうちの少なくとも1つは、弁本体の少なくとも1つの外部ポ

50

ートに選択的に連通するための第1ポートと第2ポートとを有する処理チャンバである。処理チャンバは、追加の流体処理領域を提供する。

【0007】

一部の実施形態においては、弁本体内部または処理チャンバ内の少なくとも1つの流体処理領域は、濃縮材または減損材（または枯渇材）である流体処理材を収容する。流体処理材は、少なくとも1つの固相物質を含んでよい。固相物質は、ビーズ、ファイバ、膜、濾紙、ガラスウール、ポリマー、およびゲルのうちの少なくとも1つを含んでよい。流体処理材は、フィルタとビーズ、または少なくとも2種類のビーズを含んでよい。特定の一実施形態においては、細胞の捕獲、細胞の溶解、分析物の結合、および不要物質の結合とからなる群から選択された少なくとも2つの異なる機能を実行するために1種類のビーズを使用する。一部の実施形態においては、処理チャンバは、濃縮材または減損材を収容する処理モジュールを収容するための収容域を含む。特定の一実施形態においては、少なくとも1つのチャンバは、乾燥または凍結乾燥させた試薬を収容する試薬チャンバである。

10

【0008】

一部の実施形態においては、流体処理材は、フィコール、デキストラン、ポリエチレングリコール、およびスクロースなどの液相物質を少なくとも1つ含む。流体処理材は、1つまたはそれ以上のフリットによって流体処理領域に封じ込められる。特定の一実施形態においては、外部ポートは、弁本体のほぼ平坦な外部ポートかんそ上に配置される。

【0009】

本発明の別の局面によると、流体制御処理システムは、複数のチャンバと少なくとも1つの（たとえば、細管電気泳動または等電点電気泳動を行うための）分離チャンネルとを有するハウジングと、流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を有する弁本体とを含む。流体移動領域は、流体を流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を流体移動領域から排出するために加圧可能である。弁本体は少なくとも1つの外部ポートを有し、流体処理領域は少なくとも1つの外部ポートに流体結合され、流体移動領域は弁本体の少なくとも1つの外部ポートに流体結合される。弁本体は、少なくとも1つの外部ポートを複数のチャンバおよび少なくとも1つの分離チャンネルに選択的に流体連通できるように、ハウジングに対して調整可能である。

20

【0010】

一部の実施形態においては、分離チャンネルの少なくとも一部分の両端に電場を印加するために、複数の電極がハウジングに結合される。これらの電極は、一对の金属管を分離チャンネルの両端に設けることが好ましい。貯留槽を分離チャンネルの両端に設け、弁本体の少なくとも1つの外部ポートに連通させるための貯留槽ポートをこれらの貯留槽のうちの1つに設ける。

30

【0011】

本発明の別の局面は、弁と、複数のチャンバと、少なくとも1つの分離チャンネルとの間の流体の流れを制御するための方法に関し、弁は少なくとも1つの外部ポートと、この少なくとも1つの外部ポートに流体結合する流体処理領域に連続的に流体結合される流体移動領域とを含む。この方法は、少なくとも1つの外部ポートを、複数のチャンバと少なくとも1つの分離チャンネルとに選択的に流体連通させるために、複数のチャンバと少なくとも1つの分離チャンネルとに対して弁を調整するステップを含む。

40

【0012】

一部の実施形態においては、分離チャンネルの少なくとも一部分の両端に電場を印加する。この方法は、分離チャンネル内で種バンドを光学的に検出するステップを含んでもよい。

【0013】

本発明の別の局面によると、流体制御処理システムは、複数のチャンバを有するハウジングと、流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を含む弁本体とを含む。流体移動領域は、流体を流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を流体移動領域から排出するために加圧可能である。弁本体は、外部ポートを有する。流体処理領

50

域は、この外部ポートに流体結合される。流体移動領域は、弁本体のこの外部ポートに流体結合される。弁本体は、この外部ポートを複数のチャンバに選択的に流体連通させるために、ハウジングに対して調整可能である。

【0014】

一部の実施形態においては、弁本体は、外部ポートを閉じて流体移動領域と流体処理領域とをチャンバから流体隔離するために、ハウジングに対して調整可能である。チャンバのうちの少なくとも1つと流体処理領域とには、濃縮材または減損材を収容してよい。流体移動領域は、容積を拡大することによって減圧可能であり、また容積を縮小することによって加圧可能である。流体移動部材は流体移動領域内に配置され、流体移動領域の容積を調整するために移動可能である。エネルギー伝達部材は、エネルギーを流体処理領域に伝達してその中の流体を処理するために、流体処理領域に作動可能に結合される。

10

【0015】

特定の実施形態においては、弁本体は交差チャンネルを含む。弁本体は、流体がソースチャンバから交差チャンネルを通じて吸引チャンバに吸引されるように、交差チャンネルを吸引チャンバとソースチャンバとに流体連通させるために、ハウジングに対して調整可能である。本体は、軸中心に回転自在に調整可能である。少なくとも1つの外部ポートは、軸からの外部ポート半径範囲内に配置され、交差チャンネルは、軸からの交差チャンネル半径範囲内に配置される。外部ポートの半径範囲と交差チャンネルの半径範囲とは重複しない。交差チャンネルは、軸からの共通交差チャンネル半径に位置する円弧でもよい。

20

【0016】

本発明の別の局面によれば、複数のチャンバ間の流体の流れを制御するための流体制御処理システムは、流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を有する本体を含む。流体移動領域は、流体を流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、流体を流体移動領域から排出するために加圧可能であり、本体は少なくとも1つの外部ポートを有する。流体処理領域は、少なくとも1つの外部ポートに流体結合される。流体移動領域は、弁本体の少なくとも1つの外部ポートに流体結合される。本体は、少なくとも1つの外部ポートを複数のチャンバに選択的に流体連通させるために、複数のチャンバに対して回転自在に調整可能である。

より特定すれば、本願発明は以下の項目に関し得る。

(項目1)

30

複数のチャンバを有するハウジングと、

流体移動領域に連続的に流体結合される第1流体処理領域を含む弁本体とを備える流体制御処理システムであって、

上記流体移動領域は流体を上記流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を上記流体移動領域から排出するために加圧可能であり、上記弁本体は複数の外部ポートを含み、上記第1流体処理領域は上記外部ポートのうちの少なくとも2つに流体結合され、上記流体移動領域は上記弁本体の上記外部ポートのうちの少なくとも1つに流体結合され、上記外部ポートを上記複数のチャンバに選択的に流体連通させるために上記弁本体が上記ハウジングに対して調整可能であり、

40

上記複数のチャンバのうちの少なくとも1つは処理チャンバであり、上記処理チャンバは上記弁本体の上記外部ポートのうちの少なくとも1つに選択的に連通するための第1ポートと第2ポートとを含み、上記処理チャンバは追加の流体処理領域を提供する流体制御処理システム。

(項目2)

上記弁本体または上記処理チャンバ内の上記流体処理領域のうちの少なくとも1つが濃縮材または減損材である流体処理材を収容する、項目1に記載のシステム。

(項目3)

上記流体処理材が少なくとも1つの固相物質を含む、項目2に記載のシステム。

(項目4)

上記固相物質がビーズ、ファイバ、膜、濾紙、ガラスウール、ポリマー、およびゲルの

50

うちの少なくとも1つを含む、項目3に記載のシステム。

(項目5)

上記流体処理材がフィルタとビーズとを含む、項目3に記載のシステム。

(項目6)

上記流体処理材が少なくとも2種類のビーズを含む、項目3に記載のシステム。

(項目7)

上記少なくとも2種類のビーズが、細胞の捕獲と、細胞の溶解と、分析物の結合と、不要物質の結合とからなる群から選択された少なくとも2つの異なる機能を実行する、項目6に記載のシステム。

(項目8)

10

上記流体処理領域のうちの少なくとも1つが、細胞の捕獲と、細胞の溶解と、分析物の結合と、不要物質の結合とからなる群から選択された少なくとも2つの異なる機能を実行する固相物質を収容する、項目1に記載のシステム。

(項目9)

上記流体処理材が少なくとも1つの液相物質を含む、項目2に記載のシステム。

(項目10)

上記液相物質が、フィコール、デキストラン、ポリエチレングリコール、およびスクロースのうちの少なくとも1つを含む、項目9に記載のシステム。

(項目11)

1つまたはそれ以上のフリットによって上記流体処理材が上記流体処理領域に封じ込められる、項目2に記載のシステム。

20

(項目12)

上記外部ポートが上記弁本体のほぼ平坦な外部ポート表面上に配置され、上記外部ポートを上記複数のチャンバに選択的に流体連通させるために上記弁本体が上記複数のチャンバに対して軸中心に回転自在であり、上記軸が上記外部ポート表面に対して直角であり、上記外部ポートが上記軸から半径方向に等距離で離れている、項目1に記載のシステム。

(項目13)

上記流体処理領域のうちの少なくとも1つが、細胞の捕獲と、細胞の溶解と、分析物の結合と、不要物質の結合とからなる群から選択された少なくとも2つの異なる機能を実行する1種類のビーズを収容する、項目1に記載のシステム。

30

(項目14)

上記処理チャンバが、濃縮材または減損材を収容する処理モジュールを収容するための収容域を含む、項目1に記載のシステム。

(項目15)

上記処理チャンバは上記処理モジュールを通して流れた流体を受けるための収集域をさらに含み、上記処理モジュールは上記濃縮材または減損材を上記処理モジュール内に保持する手段と、上記流体を上記収集域に導くための注ぎ口とを含む、項目14に記載のシステム。

(項目16)

上記チャンバのうちの少なくとも1つが乾燥または凍結乾燥された試薬を収容する試薬チャンバである、項目1に記載のシステム。

40

(項目17)

複数のチャンバと少なくとも1つの分離チャンネルとを有するハウジングと、

流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を含む弁本体とを含む流体制御処理システムであって、

上記流体移動領域は流体を上記流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を上記流体移動領域から排出するために加圧可能であり、上記弁本体は少なくとも1つの外部ポートを含み、上記流体処理領域は上記少なくとも1つの外部ポートに流体結合され、上記流体移動領域は上記弁本体の少なくとも1つの外部ポートに流体結合され、上記少なくとも1つの外部ポートを上記複数のチャンバと上記少なくとも1つの分離チャネ

50

ルとに選択的に流体連通させるために、上記弁本体が上記ハウジングに対して調整可能である流体制御処理システム。

(項目 18)

上記分離チャンネルの少なくとも一部分の両端に電場を印加するために上記ハウジングに結合された複数の電極をさらに含む、項目 17 に記載のシステム。

(項目 19)

上記電極が一对の金属管を上記分離チャンネルの 2 つの両端に備える、項目 18 に記載のシステム。

(項目 20)

上記分離チャンネルの両端に流体結合される貯留槽と、上記弁本体の少なくとも 1 つの外部ポートに連通するために上記貯留槽の 1 つに流体結合される貯留槽ポートとをさらに含む、項目 17 に記載のシステム。

(項目 21)

上記チャンバのうちの少なくとも 1 つが乾燥または凍結乾燥された試薬を収容する試薬チャンバである、項目 17 に記載のシステム。

(項目 22)

少なくとも 1 つの外部ポートと、上記少なくとも 1 つの外部ポートに流体結合される流体処理領域に連続的に流体結合される流体移動領域とを含む弁と、複数のチャンバと、少なくとも 1 つの分離チャンネルとの間の流体の流れを制御するための方法であって、

上記少なくとも 1 つの外部ポートを上記複数のチャンバと上記分離チャンネルとに選択的に流体連通させるために、上記複数のチャンバと上記少なくとも 1 つの分離チャンネルとに対して上記弁を調整するステップを含む方法。

(項目 23)

上記分離チャンネルの少なくとも一部分の両端に電場を印加するステップをさらに含む、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

上記弁本体の上記少なくとも 1 つの外部ポートに連通するための貯留槽ポートを持ち上記分離チャンネルの一端に流体結合される貯留槽を介して、上記外部ポートを上記分離チャンネルに流体連通させる、項目 22 に記載の方法。

(項目 25)

上記分離チャンネル内の種バンドを光学的に検出するステップをさらに含む、項目 22 に記載の方法。

(項目 26)

複数のチャンバを有するハウジングと、

流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を含む弁本体とを含む流体制御処理システムであって、

上記流体移動領域は、流体を上記流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を上記流体移動領域から排出するために加圧可能であり、上記弁本体は外部ポートを含み、上記流体処理領域が上記外部ポートに流体結合され、上記流体移動領域が上記弁本体の上記外部ポートに流体結合され、上記外部ポートを上記複数のチャンバに選択的に流体連通させるために上記弁本体が上記ハウジングに対して調整可能である、流体制御処理システム。

(項目 27)

上記外部ポートを閉じて上記流体移動領域と上記流体処理領域とを上記チャンバから流体隔離するために、上記弁本体が上記ハウジングに対して調整可能である、項目 26 に記載のシステム。

(項目 28)

上記チャンバのうちの少なくとも 1 つまたは上記流体処理領域が濃縮材または減損材を収容する、項目 26 に記載のシステム。

(項目 29)

上記濃縮材または減損材が細胞の捕獲と、細胞の溶解と、分析物の結合と、不要物質の結合とからなる群から選択された機能を実行する、項目 28 に記載のシステム。

(項目 30)

上記チャンバのうちの少なくとも 1 つが、上記弁本体の上記外部ポートに選択的に連通するための入口ポートと出口ポートとを有する処理チャンバである、項目 26 に記載のシステム。

(項目 31)

上記処理チャンバが濃縮材または減損材を収容する処理モジュールを収容するための収容域を含む、項目 30 に記載のシステム。

(項目 32)

上記処理チャンバが上記処理モジュールを通して流れた流体を受けるための収集域をさらに含み、上記処理モジュールが上記処理モジュール内の濃縮材または減損材を保持する手段と、上記流体を上記収集域に導くための注ぎ口とを含む、項目 31 に記載のシステム。

(項目 33)

上記チャンバのうちの少なくとも 1 つが乾燥または凍結乾燥された試薬を収容する試薬チャンバである、項目 26 に記載のシステム。

(項目 34)

上記流体移動領域が、容積の拡大によって減圧可能であり、また容積の縮小によって加圧可能である、項目 26 に記載のシステム。

(項目 35)

上記流体移動領域内に配置された流体移動部材をさらに含み、上記流体移動領域の容積を調整するために上記流体移動部材が移動可能である、項目 34 に記載のシステム。

(項目 36)

上記流体移動部材が上記流体移動領域内で直線方向に移動可能なピストンを含む、項目 35 に記載のシステム。

(項目 37)

上記流体移動部材が、上記流体移動領域内で移動するようにピストンシャフトを駆動するためのピストンロッドの遠位端部分に接続された、上記ピストンロッドの断面より小さい断面を有するピストンシャフトを含む、項目 36 に記載のシステム。

(項目 38)

上記流体処理領域に収容されている流体を処理するためのエネルギーを上記流体処理領域に伝達するために、上記流体処理領域に作動的に結合されるエネルギー伝達部材をさらに含む、項目 26 に記載のシステム。

(項目 39)

上記流体処理領域と上記エネルギー伝達部材との間に配置されたカバーをさらに含む、項目 38 に記載のシステム。

(項目 40)

上記カバーが剛性シェルを有する、項目 39 に記載のシステム。

(項目 41)

上記エネルギー伝達部材が超音波エネルギーを上記カバーを通して上記流体処理領域に伝達するための超音波部材を有する、項目 39 に記載のシステム。

(項目 42)

上記弁本体が交差チャンネルを含み、流体をソースチャンバから上記交差チャンネルを介して吸引チャンバに吸引するために、上記交差チャンネルを上記吸引チャンバと上記ソースチャンバとに流体連通させるように、弁本体が上記ハウジングに対して調整可能である、項目 26 に記載のシステム。

(項目 43)

上記本体が軸中心に回転自在に調整可能であり、上記少なくとも 1 つの外部ポートが上記軸からの外部ポート半径の範囲内に配置され、上記交差チャンネルが上記軸からの交差

10

20

30

40

50

チャンネル半径の範囲内に配置され、上記外部ポートの半径範囲と上記交差チャンネルの半径範囲とが重ならない、項目４２に記載のシステム。

(項目４４)

上記交差チャンネルが上記軸からの共通交差チャンネル半径上に位置する円弧である、項目４３に記載のシステム。

(項目４５)

チャンバ間のチャンバ容積の切り換えを可能にするために、上記複数のチャンバのうちの少なくとも２つが可とう壁で隔てられている、項目２６に記載のシステム。

(項目４６)

複数のチャンバ間の流体の流れを制御するための流体制御処理システムであり、

10

流体移動領域に連続的に流体結合される流体処理領域を含む本体を含むシステムであって、上記流体移動領域は流体を上記流体移動領域に引き込むために減圧可能であり、また流体を上記流体移動領域から排出するために加圧可能であり、上記本体は少なくとも１つの外部ポートを含み、上記流体処理領域は上記少なくとも１つの外部ポートに流体結合され、上記流体移動領域は上記弁本体の少なくとも１つの外部ポートに流体結合され、上記少なくとも１つの外部ポートを上記複数のチャンバに選択的に流体連通させるために上記本体が上記複数のチャンバに対して回転自在に調整可能であるシステム。

(項目４７)

上記チャンバのうちの少なくとも１つまたは上記流体処理領域が濃縮材または減損材を収容する、項目４６に記載のシステム。

20

(項目４８)

上記チャンバのうちの少なくとも１つが乾燥または凍結乾燥された試薬を収容する試薬チャンバである、項目４６に記載のシステム。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】図１は、本発明の一実施形態による流体制御処理システムの斜視図である。

【図２】図２は、図１のシステムの別の斜視図である。

【図３】図３は、図１のシステムの分解図である。

【図４】図４は、図２のシステムの分解図である。

【図５】図５は、図１のシステム内の流体制御装置およびガスキットの立面図である。

30

【図６】図６は、図５の流体制御装置およびガスキットの底平面図である。

【図７】図７は、図５の流体制御装置およびガスキットの上平面図である。

【図８】図８は、図７の線８－８に沿った回転式流体制御装置の断面図である。

【図９－１】図９Ａ～図９ＡＡは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－２】図９Ｂ～図９ＢＢは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－３】図９Ｃ～図９ＣＣは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－４】図９Ｄ～図９ＤＤは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

40

【図９－５】図９Ｅ～図９ＥＥは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－６】図９Ｆ～図９ＦＦは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－７】図９Ｇ～図９ＧＧは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－８】図９Ｈ～図９ＨＨは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図９－９】図９Ｉ～図９ＩＩは、図１の流体制御処理システムを用いて流体を制御および

50

び処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 9-10】図 9 J～図 9 J J は、図 1 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 9-11】図 9 K～図 9 K K は、図 1 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 9-12】図 9 L～図 9 L L は、図 1 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 10】図 10 は、本発明の別の実施形態による流体制御処理システムの分解斜視図である。

【図 11】図 11 は、図 10 のシステム内の流体制御装置の断面図である。

10

【図 12-1】図 12 A～図 12 B は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

【図 12-2】図 12 C～図 12 D は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

【図 12-3】図 12 E～図 12 F は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

【図 12-4】図 12 G～図 12 H は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

【図 12-5】図 12 I～図 12 J は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

20

【図 12-6】図 12 K～図 12 L は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

【図 12-7】図 12 M～図 12 N は、図 10 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するための特定のプロトコルを説明する上平面図である。

【図 13】図 13 は、軟質壁チャンバの断面図である。

【図 14】図 14 は、ピストンアセンブリの断面図である。

【図 15】図 15 は、側部フィルタリングチャンバの断面図である。

【図 16】図 16 は、本発明の別の実施形態による処理チャンバを含む流体制御処理システムの上平面図である。

【図 17】図 17 は、図 16 の処理チャンバの斜視図である。

30

【図 18】図 18 は、図 16 の流体制御処理システムを部分的に切り取った断面図である。

【図 19】図 19 は、図 16 の処理チャンバの断面斜視図である。

【図 20】図 20 は、図 16 の処理チャンバの保持部材の斜視図である。

【図 21】図 21 は、図 20 の保持部材の立面図である。

【図 22】図 22 は、図 20 の保持部材の上平面図である。

【図 23】図 23 は、図 22 の線 23-23 に沿った保持部材の断面図である。

【図 24】図 24 は、本発明の別の実施形態による分離チャンネルを含む流体制御処理システムの断面図である。

【図 25】図 25 は、本発明の別の実施形態による流体制御処理システム内の流体制御装置の断面図である。

40

【図 26-1】図 26 A～図 26 A A は、図 25 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するためのプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 26-2】図 26 B～図 26 B B は、図 25 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するためのプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 26-3】図 26 C～図 26 C C は、図 25 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するためのプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 26-4】図 26 D～図 26 D ' D ' は、図 25 の流体制御処理システムを用いて流体を制御および処理するためのプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【図 26-5】図 26 E～図 26 E E は、図 25 の流体制御処理システムを用いて流体を

50

制御および処理するためのプロトコルを説明する上平面図および断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

特定の実施形態の説明

図1～図4は、複数のチャンバ13を有するハウジング12を含む流体制御処理システム10を示す。図1は、例示のために露出されたチャンバ13を示す。チャンバ13を封じるために、一般に上部カバーが設けられる。図3および図4において最もよくわかるように、流体制御装置16と反応容器18とは、ハウジング12のそれぞれ異なる部分に接続される。図示の本実施形態における流体制御装置は、回転式流体制御弁16である。弁16は、ディスク部22と管状部24とを有する弁本体20を含む。ディスク部22は、図3において最もよくわかるように、ほぼ平坦な外部ポート表面23を有する。弁16は、ハウジング12に対して回転自在である。ハウジング12は、チャンバ13と弁16との間の流体連通を可能とするために、弁16（図4）のディスク部22の外部ポート表面23に面した複数のチャンバポート25を有する。オプションのシールまたはガスケット26は、ディスク部22とハウジング12との間に配置される。ディスク部22は、フィルタまたはフィルタスタック27と、外部カバー28と、歯状外周部29とをさらに含む。カバー28は、剛性シェルでも、可とう性フィルムでもよい。

10

【0019】

図4において最もよくわかるように、ディスク部22は流体処理領域30を含む。本願明細書で使用されている「流体処理領域」という用語は、流体が処理にかけられる領域を指すが、処理とは、化学的、光学的、電気的、機械的、熱的、または音響的処理を含むが、これだけに限定されるものではない。たとえば、化学的処理は触媒を含むことがあり、光学的処理は紫外線放射を含むことがあり、電気的処理は電気穿孔または電気泳動、あるいは等電点電気泳動を含むことがあり、機械的処理は混合、ろ過、加圧、および細胞破碎を含むことがあり、熱的処理は加熱または冷却を含むことがあり、音響的処理は超音波の使用を含むことがある。流体処理領域は、流体の処理を容易にするために、フィルタ27などの能動部材を含んでもよい。能動部材の例として、微小流体チップ、固相物質、フィルタまたはフィルタスタック、親和性マトリックス、磁性分離マトリックス、サイズ排除カラム、毛細管などがある。適切な固相物質として、ビーズ、ファイバ、膜、濾紙、溶解剤を含浸させた溶解紙、ガラスウール、ポリマー、またはゲルを含むが、これだけに限定

20

30

【0020】

図5～図8に示すように、外部カバー28は、流体処理領域30と弁16のディスク部22の底端部とを封じる。図8において、処理領域30は、第1流体処理チャンネル34に結合されている第1流体処理ポート32と、第2流体処理チャンネル38に結合されている第2流体処理ポート36とを含む。第1流体処理チャンネル34は、外部ポート表面23で第1外部ポート42に終端する第1外部導管40に結合されており、第2流体処理チャンネル38は、外部ポート表面23で第2外部ポート46に終端する第2外部導管44に結合されている。流体移動チャンネル48は、一方の端近くで、第1流体処理チャンネル34と第1導管40とに結合されており、他端で流体移動領域50に結合されている。第1外部導管40は、第1外部ポート42を第1流体処理チャンネル34または流体移動チャンネル48に、あるいはこの両方に流体連通させるための共通導管として機能する。処理領域30は、流体移動領域50と連続的に流体連通する。

40

【0021】

図6～図8に示すように、外部ポート42、46は弁16の軸52に対して互いから約180°の角度間隔で配置されている。外部ポート42、46は、軸52から半径方向に等距離で離れている。軸52は、外部ポート表面23に対して直角である。別の実施形態においては、外部ポート42、46間の角度間隔を違えてもよい。別の実施形態においては、ディスク部22内のチャンネルの構成も違えてよい。たとえば、第1流体処理チャン

50

ネル 34 と第 1 外部導管 40 とを傾斜させ、流体移動領域 50 に直接結合することによって、流体移動チャンネル 48 をなくしてもよい。第 2 流体移動チャンネル 38 を傾斜させ、第 2 流体処理ポート 36 と第 2 外部ポート 46 との間に直線的に延在させることによって、第 2 外部導管 44 をなくしてもよい。また、より多くのチャンネルおよび外部ポートを弁 16 に設けてもよい。図 3 において最もよくわかるように、交差チャンネルつまり溝 56 は、外部ポート表面 23 上に設けるのが望ましい。溝 56 は彎曲され、軸 52 から一定の半径距離に配置されることが望ましい。一実施形態においては、溝 56 は、軸 52 から共通の半径上に位置する円弧である。以下に詳しく説明するように、溝 56 は容器を充填するために使用される。

【0022】

図 8 に示すように、流体移動領域 50 は、実質的に弁 16 の管状部 24 内に配置され、ディスク部 22 内に部分的に延在する。好適な一実施形態においては、流体移動領域 50 はポンピングチャンネルまたはチャンバである。プランジャーまたはピストン 54 の形態をとる流体移動部材は、ポンピングチャンバ 50 内に移動可能に配置される。ピストン 54 が上方に動くと、ポンピングチャンバ 50 の容積が拡大し、流体をポンピングチャンバ 50 に引き込むための吸引力が生じる。ピストン 54 が下方に動くと、ポンピングチャンバ 50 の容積が縮小し、流体がチャンバ 50 から押し出される。あるいは、移動領域 50 の加圧および減圧を、たとえば、隔膜、外部空気圧、または圧力制御システムなどを用いて行ってもよい。

【0023】

図 1 ～図 4 のハウジング 12 に対してロータリ弁 16 がその軸 52 を中心に回転したときに、外部ポート 42、46 の 1 つを開いてチャンバ 13 のうちの 1 つまたは反応容器 18 に流体結合させてもよいし、あるいは両方の外部ポート 42、46 を塞ぐか閉じてもよい。本実施形態においては、外部ポート 42、46 のうちの多くとも 1 つがチャンバの 1 つまたは反応容器 18 に流体結合する。他の実施形態においては、外部ポート 42、46 の両方がそれぞれ別のチャンバまたは反応容器 18 に流体結合するように構成してもよい。このように、外部ポート 42、46 がチャンバ 13 を含む複数のチャンバと反応容器 18 とに選択的に流体連通されるように、弁 16 はハウジング 12 に対して回転可能である。外部ポート 42、46 を開くか閉じるか、またピストン 54 を上方に動かすか下方に動かすかによって、弁 16 内の流体の流れの方向を変え、外部ポート 42、46 をそれぞれ入口ポートから出口ポートに切り替えることができ、また流体の流れは処理領域 30 を通ることも、処理領域 30 を迂回することもある。特定の一実施形態においては、第 1 外部ポート 42 は入口ポートであるので、処理領域 30 の入口側は、処理領域 30 の出口側より、流体移動領域 50 に近い。

【0024】

弁 16 の流体測定分配機能を実証するために、図 9 A ～図 9 L L は、特定のプロトコルに対する弁 16 の動作を示す。図 9 A および図 9 A A においては、第 1 外部ポート 42 が試料チャンバ 60 に流体連通するように弁 16 が回転されているので、ピストン 54 を引き上げると、流体試料が試料チャンバ 60 から第 1 外部導管 40 と流体移動チャンネル 48 とを通過して、つまり処理領域 30 を迂回して、流体移動領域 50 に引き込まれる。簡単にするために、図 9 A ～図 9 L L にはピストン 54 が示されていない。次に、図 9 B および図 9 B B に示すように弁 16 を回転して、第 2 外部ポート 46 を廃棄物チャンバ 64 に流体連通させる。ピストン 54 を押し下げると、流体試料は、流体処理領域 30 を通過して、廃棄物チャンバ 64 に押し出される。特定の一実施形態においては、流体処理領域 30 は、通過する流体試料から試料成分（たとえば、細胞、孢子、微生物、ウイルス、たんぱく質など）を捕獲するフィルタまたはフィルタスタック 27 を含む。フィルタスタックの例は、その内容全体が本明細書中に参考として援用される、2000 年 5 月 30 日に出願された「細胞破碎の装置と方法」と題する、同一人に譲渡された同時係属中の米国特許出願第 09/584,327 号に記載されている。他の実施形態においては、他の能動部材を処理領域 30 に設けてもよい。試料成分を捕獲するこれらの最初の 2 つのステップは、

10

20

30

40

50

必要に応じて繰り返してもよい。

【0025】

図9Cおよび図9CCにおいては、第1外部ポート42を洗浄チャンバ66に流体連通させるように弁16が回転されているので、ピストン54を引き上げると、洗浄流体が洗浄チャンバ66から、処理領域30を迂回して、流体移動領域50に引き込まれる。次に、図9Dおよび図9DDに示すように弁16を回転すると、第2外部ポート46が廃棄物チャンバ64に流体連通する。ピストン54を押し下げると、洗浄流体は、流体処理領域30を通して、廃棄物チャンバ64に押し出される。上記の洗浄ステップは、必要に応じて繰り返してよい。中間洗浄は、弁16内の不要な残留物を除去するために用いられる。

【0026】

図9Eおよび図9EEにおいては、第1外部ポート42が溶解物チャンバ70に流体連通するように弁16が回転されているので、ピストン54を引き上げると、溶解流体（たとえば、溶解試薬または緩衝剤）が溶解物チャンバ70から、処理領域30を迂回して、流体移動領域50に流れる。次に、図9Fおよび図9FFに示すように弁16を回転して、第2外部ポート46を廃棄物チャンバ64に流体連通する。ピストン54を押し下げると、溶解流体が流体処理領域30を通して廃棄物チャンバ64に押し出される。図9Gおよび図9GGにおいては、外部ポート42、46を閉じるように、弁16が回転されている。ピストン54を押し下げると、流体処理領域30内に捕獲されている試料成分と残存溶解流体とが加圧される。追加のエネルギーを処理領域30内の混合物に加えてもよい。たとえば、超音波ホーンなどの音響部材76を外部カバー28に接触させ、音響エネルギーを処理領域30内に伝達することによって、試料成分の溶解を促してもよい。一実施形態においては、外部カバー28は、圧力を受けると伸張して音響部材76に接触し、溶解中に音響エネルギーを処理領域30内に伝達する可とう性フィルムで作られる。

【0027】

一実施形態におけるカバー28は、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、または他のポリマーなどの高分子材料の可とう性フィルムである。フィルムは、ラミネートなどの積層フィルムでも、均質フィルムでもよい。強度および構造的結合性において均質フィルムより全般的に優れている積層フィルムの方が好ましい。特に、ポリプロピレンはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）に対して抑制的でないので、積層ポリプロピレンフィルムが現在では好ましい。また、カバー28は、硬質のプラスチック片など他の材料を含んでもよい。好適な一実施形態においては、カバー28は、たとえば、その開示内容全体が本明細書中に参考として援用される「細胞破碎のための装置および方法」と題する国際公開番号第WO00/73413号、または2001年10月4日に出願された「細胞またはウイルスの高速破碎のための装置および方法」と題する同一人に譲渡された同時係属中の米国特許出願第09/972,221号に示されているように、天蓋型の境界壁であるか、または補強用肋材を含む境界壁である。

【0028】

一般に、エネルギーを伝達するために処理領域30に作動的に結合されるエネルギー伝達部材は、超音波トランスデューサ、圧電トランスデューサ、磁気歪トランスデューサ、または静電トランスデューサでもよい。エネルギー伝達部材は、ボイスコイルモータやソレノイド装置などの、巻きコイルを有する電磁装置でもよい。エネルギー伝達部材は、現在では超音波ホーンなどの音響部材であることが好ましい。適切なホーンは、アメリカ合衆国06470-1614コネチカット州ニュートン、チャーチヒル53にオフィスのあるソニックスアンドマテリアル社から入手できる。あるいは、音響部材は、カバー28に結合できる圧電ディスクまたは他の種類の超音波トランスデューサを含んでもよい。他の実施形態においては、エネルギー伝達部材は、熱エネルギーを処理領域30に伝達するための熱要素（たとえばヒーター）、または電気エネルギーを処理領域30に伝達するための電気要素でもよい。また、複数のエネルギー伝達部材を同時に使用することによって、たとえば、処理領域に捕獲されている細胞、孢子、ウイルス、または微生物を溶解するために、処理領域の加熱と超音波処理とを同時に行ってもよい。

【0029】

図9Hおよび図9HHにおいては、第2外部ポート46が主要混合物または試薬チャンバ78に流体連通するように弁16が回転されているので、ピストン54を押し下げると、混合物が処理領域30から試薬チャンバ78に溶出する。一般に、試薬チャンバ78には、試料に混合するための試薬（たとえば、核酸増幅剤およびプローブ）を収容する。図9Iおよび図9IIに示すように、弁16を回転してポート46を廃棄物チャンバ64に流体連通させると、任意の過剰の混合物が第2外部ポート46を通過して廃棄物チャンバ64に送り込まれる。その後、この混合物はトグリングによって試薬チャンバ78内で混合される。これは、図9Jおよび図9JJに示すように流体移動領域50を試薬チャンバ78に流体連通させ、ピストン54を上下に動かすことによって行われる。たとえば、処理領域30内のフィルタを通して混合物をトグリングすると、フィルタに捕獲されている大きい粒子が一時的に進路を開けるので、より小さい粒子を通過させることができる。試薬チャンバ78には、流体に混ぜると元に戻る乾燥または凍結乾燥させた試薬を収容してもよい。

10

【0030】

図9K、図9KK、および図9K'K'においては、第1外部ポート42が反応容器18に結合されている第1ブランチ84に流体連通し、反応容器18に結合されている第2ブランチ86が交差溝56に流体連通するように、弁16が回転されている。第1ブランチ84と第2ブランチ86とは、弁16の軸52からそれぞれ異なる半径に配置されており、第1ブランチ84は第1外部ポート42と共通の半径を持ち、第2ブランチ86は交差溝56と共通の半径を持つ。交差溝56もまた試薬チャンバ78（図9K）に流体連通し、試薬チャンバ78と第2ブランチ86との間の空隙を架橋することによってその間に交差流をもたらす。外部ポートは軸からの外部ポート半径範囲内に配置され、交差溝は軸からの交差溝半径範囲内に配置されており、外部ポートの半径範囲と交差溝の半径範囲とは重ならない。交差溝56を外部ポート42、46の半径とは異なる半径に配置することによって、弁16の回転運動の結果として外部ポート42、46の半径位置における弁16とハウジング12との間の面近くの領域に生じ得る汚染物質による交差溝56の二次汚染を回避できるという利点がある。従って、外部ポート42、46の半径に重なる形状などの他の交差溝形状を使用してもよいが、図示の実施形態は、外部ポート42、46の半径位置におけるハウジング12と弁16との間の面近くの領域の汚染から交差溝56を隔離する好ましい配置である。

20

30

【0031】

反応容器18を充填するには、ピストン54を引き上げ、試薬チャンバ78内の混合物を交差溝56と第2ブランチ86とを通して反応容器18に引き込む。このような構成においては、反応容器18は吸引チャンバであり、第1チャンバとも呼ばれ、試薬チャンバ78はソースチャンバであり、第2チャンバとも呼ばれる。次に、図9Lおよび図9LLに示すように弁16を回転すると、第2外部ポート46が第1ブランチ84に流体連通し、第1外部ポート42が閉じられる。ピストン54を押し下げると、反応容器18内の混合物が加圧される。核酸の増幅および／または検出を行うために、反応容器18を熱反応チャンバに挿入してもよい。反応容器18の反応チャンバの充填および排出は、2つのブランチ84、86を通して行われる。容器は、超音波溶接や機械的結合などによってハウジングに接合してもよいし、成型などによってハウジング12と一体に形成してもよい。流体試料の分析のための反応容器の使用は、2000年5月30日に出願された「化学反応を行うためのカートリッジ」と題する同一人に譲渡された同時係属中の米国特許出願第09/584,328号に記載されている。

40

【0032】

図3～図8の弁16を作動させるには、一般にはステップモータなどのモータをディスク部22の歯状外周部29に結合し、高精度で流体が分配されるようにハウジング12に対して弁16を回転させる。モータは、所望のプロトコルに従ってコンピュータで制御できる。計測を精密に行うために、ピストン54を上下に正確に駆動するリニアモータなど

50

が一般に使われるが、このリニアモータなども所望のプロトコルに従ってコンピュータで制御してよい。

【0033】

図10は、流体制御チャンネルハウジングつまりブロック102に回転自在に結合される、別の弁100を示す。反応容器104は、ハウジング102に切り離し可能に結合される。図11に示すように、弁100は長手方向軸105を有するほぼ管状の部材である。ピストン106の上下移動に応じて流体移動領域108の容積が変わるように、ピストン106は弁100に移動自在に接続される。カバー109は、弁100の底部近くに配置される。流体処理領域110は弁100内に配置され、流体移動領域108に連続的に流体連通される。図11において最もよくわかるように、弁100は、第1ポート111および第2ポート112として機能する一対の開口を含む。図示の実施形態においては、ポート111、112は約120°の角度間隔で配置されているが、他の実施形態においてはこの間隔を違えてもよい。図10に示すように、交差チャンネルつまり溝114は弁100の外面116に形成され、ほぼ長手方向に延在している。2つのポート111、112は、長手方向軸105に沿って長手方向に互に異なるレベルにオフセットされて配置されており、交差溝114は軸105の長手方向に延在し、ポート111、112の2つのレベル間を架橋する。

【0034】

ハウジング102は、ポート111、112と溝114とを有する弁100の部分を収容するための開口部118を有する。開口部118の周りの内面120は、弁100の外面116と係合するように形成されている。内面120と外面116との間にガスケットを配置してもよいが、好適な実施形態においては、追加のガスケットを使わずに密封効果をもたらす傾斜付きつまり円錐状の面120、116を採用する。ハウジング102は複数のチャンネルとポートとを有し、弁100は、ポート111、112をハウジング102内の複数のチャンネルに選択的に流体連通させるために、その軸105を中心として回転可能である。どのポートを開くか閉じるか、またピストン106を上方に移動するか下方に移動するかによって、弁100内の流体の流れの方向を変えることができ、ポート111、112をそれぞれ入口ポートから出口ポートに切り替えることができる。

【0035】

弁100の流体測定分配機能を実証するために、図12A～図12Nは、特定のプロトコルに対する弁100の動きを示す。図12Aに示すように、ハウジング102は複数の流体チャンネルを含む。便宜上、これらのチャンネルを試薬チャンネル130、溶解物チャンネル132、試料チャンネル134、洗浄チャンネル136、廃棄物チャンネル138、第1ブランチ140、および第2ブランチ142と呼ぶ。チャンネル130～138は内面120からほぼ平坦な一外面144に延在しており、ブランチ140、142は内面120からこれもほぼ平坦な別の外面146に延在している（図10）。組み立てると、第1ポート111とチャンネル130～134とは長手方向軸105に直角な第1横断面上にあり、第2ポート112と、チャンネル136、138と、2つのブランチ140、142とは長手方向軸105に直角な第2横断面上にある。第2横断面は第1横断面から長手方向にオフセットされている。便宜上、第2ポート112と、チャンネル136、138と、ブランチ140、142とは、第1ポート111とチャンネル130～134とから長手方向にオフセットされていることを示すために、網掛けしてある。第1横断面と第2横断面との間のオフセットを架橋するために、交差溝114が長手方向に延在している。チャンバ本体150はハウジング102（図10）に接続され、それぞれチャンネル130～138に流体結合される試薬チャンバ、溶解物チャンバ、試料チャンバ、洗浄チャンバ、および廃棄物チャンバを含む。第1および第2ブランチ140、142は反応容器104に流体結合する。

【0036】

図12Aにおいては、第1ポート111が試料チャンネル134に流体連通しているの
で、ピストン106を引き上げると、流体試料が流体移動領域108（図11）に引き込

10

20

30

40

50

まれる。次に、図 1 2 B に示すように弁 1 0 0 を回転すると、第 2 ポート 1 1 2 が廃棄物チャンネル 1 3 8 に流体連通するので、ピストン 1 0 6 を押し下げると、流体試料が移動領域 1 0 8 から処理領域 1 1 0 を通り、廃棄物チャンネル 1 3 8 を通って押し出される。一般に、これらのステップは、たとえば試料成分をフィルタなどの捕獲部材上に捕獲するために、試料全体が処理領域 1 1 0 を通って処理されるまで、繰り返される。

【0037】

図 1 2 C においては、第 2 ポート 1 1 2 を洗浄チャンネル 1 3 6 に流体連通させるように弁 1 0 0 が回転されているので、ピストン 1 0 6 を引き上げると、洗浄流体が処理領域 1 1 0 に吸い込まれる。次に、弁 1 0 0 を回転して第 2 ポート 1 1 2 を廃棄物チャンネル 1 3 8 に流体連通させ、ピストン 1 0 6 を押し下げると、洗浄流体が処理領域 1 1 0 から廃棄物チャンネル 1 3 8 を通って押し出される。上記の洗浄ステップを必要に応じて繰り返すことによって、弁 1 0 0 内の不要な残留物を除去することができる。

10

【0038】

溶解の場合は、図 1 2 E に示すように弁 1 0 0 を回転して第 1 ポート 1 1 1 を溶解物チャンネル 1 3 2 に流体連通させ、ピストン 1 0 6 を引き上げると、溶解流体が流体移動領域 1 0 8 に引き込まれる。図 1 2 F においては、両方のポート 1 1 1、1 1 2 を閉じるように弁 1 1 0 が回転されている。ピストン 1 0 6 を押し下げると、溶解流体が処理領域 1 1 0 に押し出され、流体処理領域 1 1 0 に捕獲されている試料成分と溶解流体とが加圧される。追加のエネルギーを処理領域 1 1 0 内の混合物に加えてもよく、たとえば音響エネルギーを処理領域 1 1 0 に伝達するには、音響部材をカバー 1 0 9 に作動的に結合する（図 1 1）。

20

【0039】

図 1 2 G においては、事前に設定した所望量の洗浄流体が洗浄チャンネル 1 3 6 から第 2 ポート 1 1 2 を通って処理領域 1 1 0 に吸い込まれ、混合物が希釈される。次に、図 1 2 H に示すように弁 1 0 0 を回転して第 1 ポート 1 1 1 を試薬チャンネル 1 3 0 に流体連通させると、事前に設定した量の混合物が処理領域 1 1 0 から試薬チャンバに排出される。ピストン 1 0 6 を上下に動かすと、トグリングによって混合物が攪拌および混合される。残存混合物は、図 1 2 I に示すように、第 2 ポート 1 1 2 を通って廃棄物チャンネル 1 3 8 に排出される。別の洗浄は、洗浄流体を洗浄チャンネル 1 3 6 から第 2 ポート 1 1 2 を通して処理領域 1 1 0 に引き込み（図 1 2 J）、この洗浄流体を処理領域 1 1 0 から第 2 ポート 1 1 2 を通して廃棄物チャンネル 1 3 8 に排出することによって（図 1 2 K）行われる。

30

【0040】

図 1 2 L においては、第 2 ポート 1 1 2 を反応容器 1 0 4 に結合されている第 1 ブランチ 1 4 0 に流体連通させ、反応容器 1 0 4 に結合されている第 2 ブランチ 1 4 2 を交差溝 1 1 4 に流体連通させるように、弁 1 0 0 が回転されている。第 2 ブランチ 1 4 2 は、試薬チャンネル 1 3 0 から長手方向にオフセットされている。図 1 2 L に示す位置において第 2 ブランチ 1 4 2 と試薬チャンネル 1 3 0 との間のオフセットを架橋して相互に流体連通させるために、交差溝 1 1 4 が長手方向に延在している。結果として、流体処理領域 1 1 0 は、第 1 ブランチ 1 4 0 と、反応容器 1 0 4 と、第 2 ブランチ 1 4 2 と、交差溝 1 1 4 とを介して、試薬チャンネル 1 3 0 に流体連通する。

40

【0041】

ピストン 1 0 6 を引き上げると、試薬チャンバ内の混合物が試薬チャンネル 1 3 0 から交差溝 1 1 4 と第 2 ブランチ 1 4 2 とを通過して反応容器 1 0 4 に引き込まれる。次に、図 1 2 M に示すように弁 1 0 0 を回転すると、第 2 ポート 1 1 2 が第 2 ブランチ 1 4 2 に流体連通し、第 1 ポート 1 1 1 は閉じられる。ピストン 1 0 6 を押し下げると、反応容器 1 0 4 内の混合物が加圧される。図 1 2 N においては、ポート 1 1 1、1 1 2 を閉じて反応容器 1 0 4 を隔離するように、弁 1 0 0 が回転されている。核酸の増幅および／または検出を行うために、反応容器 1 0 4 を熱反応チャンバに挿入してもよい。

【0042】

50

上記の各実施形態に示したように、流体制御処理システムは、融通性と適応性が高い完全に自己完結型のシステムであることが都合がよい。流体移動領域は、システム内で流体を移動するための原動力である。流体移動領域と流体処理領域との間を連続的な流体連通状態に維持することによって、システム内で流体を移動するための原動力が処理領域に常に流体結合される。流体移動領域（原動力）は、システム内を通る流体の一時的な貯蔵域としても機能する。図示の各実施形態においては流体移動領域内を移動するピストンを原動力として使用しているが、たとえば、流体移動領域の容積を変えずに、圧力を原動力として使用する気圧ポンプ機構などの他の機構を使用してもよい。流体処理領域の入口側または出口側は、試薬および他の流体へのランダムアクセスを可能とするために、どのチャンバにも対応できる。複雑なプロトコルでも、比較的容易にコンピュータ制御装置にプログラミングでき、融通性の高い流体制御処理システムを使用して実行することができる。単一のプラットフォームを使用して、多数の異なるプロトコルを実行できる。

10

【0043】

図示の各実施形態においては、一度に1つのみのポートが各チャンバに選択的に流体連通するように弁内の一对のポートを扱うことによって、流体の制御が行われる。これは、各チャンバに対する一对のポートの相をずらしておくことによって達成される。交差または迂回チャンネルは、追加の流体制御機能を提供する（たとえば、閉鎖系内部の反応容器の充填および排出の簡便化を可能にする）。もちろん、他の実施形態においては、異なるポート体系を使用して所望の流体制御を達成してもよい。さらに、図示の各実施形態は弁本体内に単一の流体処理領域を含むが、必要であれば追加の処理領域を弁本体内に設けることができる。概して、弁本体は、 n 個の処理領域につき $(n+1)$ 個のポートを必要とする。

20

【0044】

単一弁を使用すると、障害要素が1つだけになるので、製造時の歩留まりが向上する。流体の制御および処理用の構成部品を集中化することによって、装置が小型化し（たとえば、小型カートリッジの形態）、自動成型および組み立てが容易になる。上記のように、システムは希釈および混合機能と、中間洗浄機能と、正圧機能とを含むと都合がよい。システム内の流体経路は、汚染を最小限に抑え、システム内の流体の封じ込めと制御とを容易にするために、常態では閉ざされている。反応容器は取り外し可能な交換式のものが便利であり、実施形態によっては使い捨て式にしてもよい。

30

【0045】

流体制御処理システムの構成部品は、使用する流体に適合したさまざまな材料で作ってよい。適切な材料の例として、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、アクリル、またはナイロンなどの高分子材料がある。システム内の各種のチャンバ、チャンネル、ポートなどは、さまざまな形状および寸法でよい。

【0046】

上記の装置および方法の構成は単に本発明の原理の応用例を例示するものであり、請求項に記載の本発明の精神と範囲から逸脱することなくして、他の多くの実施形態および変更が可能である。

【0047】

たとえば、図13に示すように、軟質壁のチャンバ200を流体制御処理システムに組み込んでもよい。一般に、オンボード試薬スタイルのカートリッジは、混合される試薬と試料との合計量の少なくとも2倍の総流体量を剛体システム内に必要とする。軟質壁のチャンバを使用すると、この必要量を減らすことができる。これらのチャンバは柔軟な壁を持ち、一般にフィルムを使用して熱成型によって形成することができる。軟質壁の別の利点は、チャンバが空になったときにつぶれるくらいに柔軟な壁であると、ベンティングを設ける必要がないことである。図13では、試薬チャンバ204と廃棄物チャンバ206とが柔軟な側壁202によって隔てられている。廃棄物は試料と試薬とからなるので、廃棄物のために必要な容積は試料と試薬との合計量を超えない。試薬チャンバ204が縮小すると、廃棄物チャンバ206が拡大し、試薬チャンバ204が拡大すると、廃棄物チャ

40

50

ンバ206が縮小する。これは、外部への接続がない閉鎖系とすることができる。この構成はカートリッジの外形寸法を縮小できるので、チャンバ容積の高速切り換えを可能にする。また、ベンティングをなくすことができるので、他の壁の場合にハードツーリングによって構築する必要があるプラットフォームの数を減らすことによってコストを削減できる。一実施形態においては、システム内の複数のチャンバのうちの少なくとも2つのチャンバが、チャンバ間のチャンバ容積の切り換えが可能のように、柔軟壁で隔たれている。

【0048】

図14は、ピストンシャフト214に接続されているピストンロッド212を含むピストンアセンブリ210を示すが、少量の流体を押し出すためにピストンシャフト214の断面はピストンロッド212より小さい。細いピストンシャフト214は、長すぎると、圧力が加えられたときに曲がる可能性がある。ピストンロッド212は円筒部つまりハウジング216の上部に沿って移動し、一方ピストンシャフト214は円筒部216の下部に沿って移動する。ピストンロッド212の動きによってピストンシャフト214の動きが誘導され、加えられた力の多くが吸収されるので、細いピストンシャフト214には屈曲力がほとんど伝達されない。

【0049】

図15は、システムに組み込み得る側部チャンバ220を示す。側部チャンバ220は、入口ポート222と出口ポート224とを含む。この例では、側部チャンバ220は、入口ポート222に配置されたフィルタ226を含む。流体は、側部フィルタリングのために、入口ポート222を通して側部チャンバ220に流れ込み、出口ポート224を通して外へ出る。これによって、本発明の流体制御システムを用いた流体試料などのろ過が可能になる。フィルタ226によるろ過をより十分に行うために、流体を再循環させてもよい。この予備ろ過は、流体をシステムの主チャンバに送り込む前に粒子を取り除き、目詰まりを防止するために有効である。側部チャンバの使用は、たとえば、システム内の弁および主チャンバの汚染を避けるために好都合である。

【0050】

流体試料は、手動または自動のさまざまな機構によって、流体制御処理システム10のハウジング12に導入してよく、ハウジング12はカートリッジとして構成してもよい。手動で追加する場合は、測定した量の物質を投入ポートからハウジング12の収容域（たとえば、複数のチャンバのうちの1つ）に投入してもよく、その後このポートに蓋をする。または、収容域をゴム製または同様の隔膜で覆ってもよく、針で隔膜に穴をあけ、針を通して試料を収容域に注入する。または、分析に必要な量を超える大量の試料物質をハウジング12に加え、指定されたプロトコルに必要な試料をハウジング12内の機構によって正確に測定し、小分けすることもできる。

【0051】

生検組織物質、土壌、糞便、浸出液、他の複合物質などの特定の試料を別の装置または付属品に入れ、この二次装置または付属品を、混合、分割、または抽出などの機能を起こさせる機械的動きを引き起こすハウジングに入れることが望ましいこともある。たとえば、投入ポートの蓋として機能する、二次装置のルーメンに組織片を入れてもよい。蓋をポートに押し込むと、薄切りなどの方法で組織を分割する網を介して組織が押し込まれる。

【0052】

試料の自動投入の場合は、ハウジングまたはカートリッジ設計の追加構成が採用され、多くの場合、試料収集機能がハウジングに直接付与される。人間のレトロウイルス病原体など、オペレータまたは環境に有害な特定の試料の場合は、試料をハウジングに移動するときに危険が伴うこともある。したがって、一実施形態においては、試料をハウジングに直接移動する手段を提供するために、注射器またはシッパを装置に組み込んでもよい。または、試料を取得するために使用できるアセンブリを形成する静脈穿刺針と管とを装置に含めてもよい。収集後、管と針とを取り除いて廃棄してから、ハウジング12を処理を行うための器具に配置する。このような方法の利点は、オペレータまたは環境が病原体にさらされない点である。

10

20

30

40

50

【0053】

投入ポートは、目的の試料の性質に応じて、適切な人的要因を考慮して設計することができる。たとえば、呼吸器系試料は、下気道から咳による去痰時に取得するか、または喉の奥または鼻孔からスワブまたはブラシ試料として取得してもよい。前者の場合は、投入ポートは患者がハウジング12内に直接咳をできるように設計することも、去痰した試料をハウジング内に容易に吐き出せるように設計することもできる。ブラシまたはスワブ試料の場合は、試料を投入ポート内に入れると、このポートと蓋との構成によって、スワブまたはブラシの端が容易に折られ、カートリッジ収容域内に保持される。

【0054】

別の実施形態においては、ハウジング12は1つまたはそれ以上の投入管またはシッパを含むが、試料物質がハウジング12内に流れ込むように、試料プール内にこれらの投入管またはシッパを配置してもよい。あるいは、親水性ウィッキング材の機能によって、試料を装置に引き込むことができる。たとえば、カートリッジ全体を試料に直接浸すことができれば、十分な量の試料がウィッキング材に吸収され、毛管現象によってハウジング12に移る。その後、ハウジングを取り出し、実験室に移送するか、または携帯型計測器を用いて直接分析することができる。別の実施形態においては、管の一端をハウジングに直接連通させて少なくとも1つのチャンバとの流体界面を設け、他端は外部環境からアクセス可能にすることによって、管を試料の収容器として利用することができる。その後、管を試料の中に入れ、シッパとして使用する。このように、装置は、試料をさまざまなソースから収集し、この試料をハウジング12に移動することによって、取り扱いおよび不都合さを減らすためのさまざまな特徴を含んでよい。

【0055】

図16は、ハウジング312に含まれる複数のチャンバ313のうちの1つが処理チャンバ314である流体制御処理システム310を示す。ハウジング312は、図1～図4のシステム10内のロータリ弁16と同様の回転式流体制御弁などの流体制御装置に連通するように構成された複数のチャンバポート325を含む。弁は、システム10内の流体移動領域50と同様の流体移動領域を有する。チャンバ313は、図1～図4の実施形態と同じチャンバ（すなわち、試料チャンバ60、廃棄物チャンバ64、洗浄チャンバ66、溶解物チャンバ70、試薬チャンバ78、および反応容器18）を含んでもよい。ハウジング312は、図1～図4のシステム10の流体処理領域30と同様の流体処理領域または能動領域をさらに含む。このような構成において、チャンバポート325は、回転式流体制御弁のディスク部の外部ポート表面に向かい合う。

【0056】

処理チャンバ314は、第1ポート326と第2ポート327とを有する。一例においては、第1ポート326は流体を取り込むための入口ポートとしてもよく、第2ポート327は処理チャンバ314から流体を排出するための出口ポートとしてもよい。処理チャンバ314は、ハウジング312の本体に一体に形成するか、またはハウジング312の本体に組み込んで、処理チャンバの入口ポートと出口ポートとをチャンバポートのうちの2つにするのが一般的である。または、処理チャンバ314を、ハウジング312の本体に挿入でき、挿入したときに入口ポートと出口ポートとがチャンバポートのうちの2つと位置合わせされる別個の部材として形成してもよい。

【0057】

処理チャンバ314は、濃縮材つまり濃縮化媒体、または減損材つまり減損化媒体などの処理チャンバ物質を収容してもよい。濃縮材は、処理チャンバ314を通過する流体から分析物などの標的を捕獲する。減損材は、処理チャンバ314を通過する流体から不要な物質を捕捉または保持する。濃縮材または減損材は、1つまたはそれ以上の固相物質を含んでよい。全般的に、固相物質として、ビーズ、ファイバ、膜、濾紙、ガラスウール、ポリマー、およびゲルを含んでもよい。

【0058】

たとえば、濃縮材として、クロマトグラフ物質、特に、結合要素が不溶性基質に共有結

10

20

30

40

50

合される親和性クロマトグラフ物質、イオン交換物質、または逆相物質などの吸収相物質を含んでもよい。親和性クロマトグラフ物質の場合、結合要素は群特異（たとえば、レクチン、酵素補因子、プロテインAなど）であっても、物質特異（たとえば、抗体またはその結合フラグメント、目的の特定の抗体の抗原、オリゴヌクレオチドなど）であってもよい。結合要素が結合される不溶性基質は、多孔質ガラスまたは高分子ビーズなどの粒子、ガラスストランドまたは糸状体の網、複数の細い桿状体または毛細管などでもよい。たとえば、不溶性基質は、免疫学的検定手順のための抗原またはハプテンを捕獲するための抗体によって官能化されたビーズを含んでもよい。

【0059】

被覆粒子などの不溶性基質の代わりに、流体試料の画分を含む分析物を選択的に保持する一方で、残存試料を膜を通して処理チャンバから流し出すことができる被覆／含浸膜を使用してもよい。固相抽出のために、さまざまな親水性膜、疎水性膜、およびイオン交換膜が開発されている。

【0060】

濃縮材の別の例としてゲル媒体があるが、これは多様なふるい機能を行うために使用することができる。処理チャンバ314を通る濃縮化チャンネルは、液体試料の画分を含む特定の分析物を濃縮するために使われる。媒体の細孔径を変え、多孔率の異なる2つまたはそれ以上のゲル媒体を使用し、さらに／または細孔径に傾斜を持たせることによって、初期試料の目的の画分を含む分析物をゲル媒体に確実に保持することができる。

【0061】

濃縮材または減損材によっては、特定の物質を処理チャンバ内に保持するための保持機構を採用する必要がある。物質を処理チャンバ内に保持するために、ガラスフリットなどのフリットを使用してもよい。図18～図23は、処理チャンバ314内に配置された2つのフリット330、332を示す。図示の各実施形態においては、フリット330、332は、保持構造つまり部材336によって定位置に支えられている。保持部材336は、処理チャンバ314内の収容域の適所に容易にはめ込むことができ、必要に応じて簡便に取り外すことができる処理モジュールまたはインサートとして構成してもよい。図17に示すように、特定の一実施形態においては、処理チャンバ314は、濃縮材または減損材を収容する処理モジュールを収容するための収容域329を含む。他の実施形態においては、処理モジュールは、分離物質を収容するカラム、または細管電気泳動もしくは等電点電気泳動のための分離チャンネルを収容する構造を含んでもよい。処理チャンバ314は、処理モジュール336を通して流れた流体を受ける収集域331を有する。

【0062】

図18～図23において、処理モジュール336は、流体を収集域331に導く注ぎ口333を含むことが好ましい。処理モジュールは、第1ポート326に隣接して配置された第1フリット330を含み、第2フリット332は、濃縮材または減損材のための空間338を設けるために、第1フリット330から離して配置される。一実施形態においては、流体は第1ポート326を通して処理チャンバ314に入り、第1フリット330、空間338内の濃縮材または減損材、および第2フリット332を通過してから、第2ポート327の上にある処理チャンバの収集域331に重力によって流れ込み、処理チャンバ314からポート327を通過して出る。空間338は、もう1つの流体処理領域として機能する。

【0063】

一例においては、流体移動領域が第1外部ポートを介して試料チャンバに流体連通するように弁を回転すると、試料流体が試料チャンバから引き込まれる。この様子は、図1～図4のシステム10について図9Aおよび図9AAに示されているが、処理チャンバ314がシステム310内に追加されている点を除けば、図16～図23のシステム310とほぼ同じである。試料流体は流体処理領域（システム10内の領域30）を迂回し、流体移動領域（システム10内の領域50）に入る。弁（システム10内の弁16）を回転し、第1外部ポートを処理チャンバ314に流体連通させる。試料流体は、流体移動領域か

ら、流体処理領域を迂回し、入口ポート 3 2 6 を通って処理チャンバ 3 1 4 に入る。流体が、たとえば入口ポート 3 2 6 から濃縮材が入っている処理チャンバ 3 1 4 を通って流れると、試料画分を含む分析物が処理チャンバ 3 1 4 内のクロマトグラフ物質などの濃縮材によって保持される。第 1 外部ポートが処理チャンバ 3 1 4 の出口ポート 3 2 7 に流体連通するように弁を回転すると、流体の残存廃棄部分が出口ポート 3 2 7 を通って処理チャンバ 3 1 4 から出て、弁の流体移動領域に入る。次に、第 1 外部ポートが廃棄物チャンバ（システム 1 0 内のチャンバ 6 4）に流体連通するように弁を回転すると、廃棄物流体が流体移動領域から廃棄物チャンバに排出される。その後、溶離液を処理チャンバ 3 1 4 内の濃縮材を通して流すことによって濃縮試料画分を濃縮材から遊離させ、処理チャンバ 3 1 4 から能動領域などの別の領域または別のチャンバに移してもよい。溶離液は、最初に別のチャンバから弁の流体移動領域に引き込み、次にロータリ弁を操作することによって、流体移動領域から処理チャンバ 3 1 4 の入口ポート 3 2 6 に流し込んでもよい。溶離液と遊離された濃縮試料画分とは、処理チャンバ 3 1 4 の出口ポート 3 2 7 から、流体処理領域を迂回して、第 1 外部ポート（システム 1 0 のポート 4 2）を通して流体移動領域に引き込んでもよいし、または流体処理領域（システム 1 0 の域 3 0）から第 2 外部ポート（システム 1 0 のポート 4 6）を通して流体移動領域に引き込んでもよい。ロータリ弁をさらに操作して、流体をシステム 3 1 0 の他のチャンバまたは領域に移動してもよい。

【0064】

別の例では、試料流体から不要物質を捕捉または除去するために、減損材を処理チャンバ 3 1 4 内に用意する。上記のように、弁を使用して、試料流体を試料チャンバから処理チャンバ 3 1 4 に移動することができる。流体が、入口ポート 3 2 6 から減損材が入った処理チャンバ 3 1 4 を通って流れると、流体内の細胞残屑、混入物質、または増幅阻害物質などの不要物質が激減する。流体移動領域が出口ポート 3 2 7 に流体連通するように弁を回転すると、残存流体が処理チャンバ 3 1 4 から出口ポート 3 2 7 を通って出る。流体を最初に第 2 外部ポート（システム 1 0 のポート 4 6）を通して流体処理領域（システム 1 0 内の領域 3 0）に引き込み、次に弁の流体移動領域に引き込んでもよい。または、流体を第 1 外部ポート（システム 1 0 内のポート 4 2）を通して流体移動領域に引き込み、流体処理領域を迂回させてもよい。その後、ロータリ弁を操作して、流体を流体移動領域からシステム 3 1 0 の別のチャンバまたは領域に流してもよい。

【0065】

処理チャンバ 3 1 4 には、固相物質の代わりに、たとえば、フィコール、デキストラン、ポリエチレングリコール（PEG）、スクロースなどの液相物質を入れてもよい。

【0066】

流体処理システム 3 1 0 に 1 つまたはそれ以上の処理チャンバを設けると、システム 3 1 0 の融通性が高くなるので、弁本体内の能動領域または処理領域（たとえば、図 8 の処理領域 3 0）での試料調製ステップ以外の試料調製ステップを追加して、多段ろ過や連続的機能などを単一の装置で行えるようになる。さらに、大量処理を容易にするために、処理チャンバを大量の外部流体に流体結合してもよい。また、処理チャンバを、流体処理システム 3 1 0 の本体 3 1 2 内部には望ましくない物質を収容する外部チャンバに流体結合してもよい。

【0067】

一般に、処理チャンバ（たとえば、図 1 6 の処理チャンバ 3 1 4）内および弁本体内の処理領域（たとえば、図 8 の処理領域 3 0）のそれぞれに、濃縮材または減損材を収容してもよい。一部の実施形態においては、各処理領域に、このような物質を 1 つまたはそれ以上収容してもよい。たとえば、細胞残屑などの不要物質を試料から除去するため、または細胞の濃縮を行うために、フィルタ（たとえば、図 8 のフィルタまたはフィルタスタック 2 7）またはビーズを処理領域に入れてもよい。試料内の個々の分子などの特定の標的を結合するため、またはたんぱく質や阻害物質などの特定の標的を除去するために、フィルタまたはビーズを使用してよい。一部の実施形態においては、分子標的の分子単離または分子物質の分子除去のために、フィルタおよびビーズ、ファイバ、ウールなどの別の固

10

20

30

40

50

相物質を処理領域に含む。他の実施形態においては、磁気ビーズ、ガラスビーズ、高分子ビーズなどのさまざまな種類のビーズを処理領域に含んでもよい。ビーズを使用して、細胞の捕獲、細胞の溶解、分析物の結合、不要物質の結合などを行うことができる。一部の実施形態においては、1種類のビーズを使用して細胞の捕獲、細胞の溶解、分析物の結合、および不要物質の結合のうちの2つまたはそれ以上の機能を行ってもよい。たとえば、細胞をビーズに付着させ、溶解することによってその核酸分を遊離することができ、また溶解物を遊離した核酸と一緒に別の領域またはチャンバに移動してさらに処理することによって、ビーズとそれに付着した細胞残屑を置き去りにすることができる。

【0068】

別の実施形態においては、細管電気泳動（CE）や等電点電気泳動（IEF）などを行うための分離チャンネルを設ける。これは、核酸の増幅の前に行っても、後に行ってもよい。分離チャンネルは、別個の部材として流体処理システムのチャンバに挿入してもよいし、システムのハウジング内のマイクロチャンネルとして形成してもよいし、またはシステムのチャンバの1つに組み込んでもよい。

【0069】

図24は、流体制御処理システム354内の分離チャンネルつまり分離領域350を示す。分離チャンネル350は、システム354に組み合わせられる別個の部材として形成するのが一般的であるが、実施形態によっては、チャンバ352内に配置してもよい。または、分離チャンネル350をシステム354に一体に形成するか、または組み込んでもよい。分離チャンネル350は、少なくとも2つの電極間に結合される細いチャンネルつまり毛細管でよく、図示の特定の実施形態においては、これらの電極は2つの金属管356、358を含んでいる。チャンネル350の下端は、チャンバポートつまり貯留槽ポート360に流体結合される下部の貯留槽361に流体結合され、チャンネル350の上端は、分離チャンネル350を支持するための支持構造366に設けられた開放貯留槽362に流体結合される。金属管356、358は、電気エネルギーを受け取り、電場を分離チャンネル350内の流体に印加するための電極として機能する。金属管356、358に接触している導線は、樹脂に封止し、システム354のハウジング外面上の該当する接点域に導いてもよい。次に、電源を接点域に接続し、電圧差を接点域間に与えることによって、電極間に与えてもよい。または、電極を電場印加用の外部器具の一部として設け、分離チャンネル350の両端の貯留槽に浸漬してもよい。一般に、試料流体は弁370のピストン368によって、流体移動領域372から弁本体の外部ポートの1つ（たとえば、外部ポート342）を通り、貯留槽ポート360および貯留槽361を経由して、分離チャンネル350に送り出される。試料プラグを分離チャンネル350に導入し、その後ピストン368によって貯留槽361内の試料流体の残留分をチャンバポート360経由で弁370の流体移動領域372に引き込んでもよい。貯留槽362は、緩衝剤、溶離溶媒、試薬、すすぎおよび洗浄溶液などを分離チャンネル350の電気泳動流路に導入するために使用してもよい。

【0070】

試料プラグ内の分子、粒子、細胞などの実体は、印加された電場の影響によって、分離チャンネル350内に収容された媒体を通して移動する。印加された電場の直接的影響によって、または電場の印加による電気浸透流などの流体が大きな流れとして経路を通る結果として、実体が、その性質（たとえば、電荷を帯びるかどうかなど）および電気泳動が行われる電気泳動チャンバの界面化学に応じて、媒体を通過するようにしてもよい。試料プラグは分離チャンネル350内で種バンドに分離するので、たとえば、定位置に配置された一点検出器によって光学的に、またはチャンネル350の長手方向に沿って走査する走査型検出器によって、バンドが検出される。光学的検出を容易にするために、ハウジングの一部を光学的に透過または透明にしてもよい。または、検出器をハウジングに挿入し、チャンネル350に隣接させて（たとえば、チャンネル350を収容するチャンバ内に）配置してもよい。

【0071】

分離は、たとえば図 9 A～図 9 L L に示す方法を用いて、増幅後に行うのが一般的である。一例においては、増幅産物（たとえば、PCR によって増幅された核酸）を試料として貯留槽 3 6 1 に導入する。分離チャンネル 3 5 0 には、ゲルまたは緩衝剤などの分離物質を予め充填しておく。試料プラグを貯留槽 3 6 1 から導入するには、電圧を電極 3 5 6、3 5 8 を介して印加する。その後、試料の残りを貯留槽 3 6 1 から除去する。次に、電解液などの緩衝剤を貯留槽 3 6 1 に導入する。電圧差を電極 3 5 6、3 5 8 間に与えると、分離チャンネル 3 5 0 を通る試料プラグの流れを誘導する電場が形成され、そこで試料プラグが種バンドに分離するので、たとえば一点光学検出器または走査型検出器を用いて種バンドを検出する。

【0072】

図 2 5 は、弁 4 1 6 には外部ポート 4 4 2 が 1 つしかないことを除いて図 1～図 4 のシステム 1 0 と同様の、複数のチャンバを含むハウジングを有する別のシステム 4 1 0 の弁 4 1 6 を示す。弁 4 1 6 は、ディスク部 4 2 2 と管状部 4 2 4 とを有する弁本体 4 2 0 を含む。ディスク部 4 2 2 は、ほぼ平坦な外部ポート表面 4 2 3 を有する。弁 4 1 6 は、システム 4 1 0 のハウジング 4 1 2 に対して回転自在である（図 2 6 A および図 2 6 A A を参照）。ハウジング 4 1 2 は、ハウジング 4 1 2 の各チャンバと弁 4 1 6 との流体連通を可能にするために、弁 4 1 6 のディスク部 4 2 2 の外部ポート表面 4 2 3 に面して複数のチャンバポートを含む。ディスク部 4 2 2 は、流体処理領域 4 3 0 と、外部ポート 4 4 2 と流体処理領域 4 3 0 との間に延在する第 1 流路 4 4 0 と、流体処理領域 4 3 0 と弁 4 1 6 の管状部 4 2 4 内の流体移動領域 4 5 0 との間に延在する第 2 流路 4 3 8 とを含む。流体処理領域 4 3 0 は、流体移動領域 4 5 0 に連続的に流体連通する。外部カバー 4 2 8 は、流体処理領域 4 3 0 全体を覆って配置される。流体処理領域 4 3 0 は、そこを流れる流体を各種の音響的、光学的、熱的、電気的、機械的、または化学的な処理にかけるために使用してもよい。

【0073】

図 2 5 に示すように、プランジャーまたはピストンの形態をとる流体移動部材 4 5 4 は、軸 4 5 2 に沿って上下に移動するように、管状部 4 2 4 の移動領域 4 5 0 内に移動自在に配置される。ピストン 4 5 4 が上方に動くと、移動領域 4 5 0 の容積が拡大し、流体を移動領域 4 5 0 に引き込むための吸引が起こる。ピストン 4 5 4 が下方に動くと、移動領域 4 5 0 の容積が縮小し、流体が移動領域 4 5 0 から押し出される。ロータリ弁 4 1 6 をその軸 4 5 2 を中心としてハウジング 4 1 2 に対して回転したときに、外部ポート 4 4 2 をハウジング 4 1 2 内の 1 つのチャンバまたは反応容器に流体結合してもよい。ピストン 4 5 4 の動作に応じて、外部ポート 4 4 2 は入口ポートまたは出口ポートになる。

【0074】

弁 4 1 6 の流体測定分配機能を実証するために、特定のプロトコルに対する弁 4 1 6 の動作を図 2 6 A～図 2 6 E E に示す。図 2 6 A および図 2 6 A A においては、外部ポート 4 4 2 が試料チャンバ 4 6 0 に流体連通するように弁 4 1 6 が回転されているので、ピストン 4 5 4 を引き上げると、流体試料が試料チャンバ 4 6 0 から第 1 流路 4 4 0 と、流体処理領域 4 3 0 と、第 2 流路 4 3 8 とを流れて、流体移動領域 4 5 0 に引き込まれる。簡単にするために、ピストン 4 5 4 は図 2 6 A～図 2 6 E E に図示されていない。

【0075】

次に図 2 6 B および図 2 6 B B に示すように、外部ポート 4 4 2 が溶解流体（たとえば、溶解試薬または緩衝剤）が入っている貯蔵チャンバ 4 7 0 に流体連通するように、弁 4 1 6 を回転する。ピストン 4 5 4 を押し下げると、流体試料が流体移動領域 4 5 0 から貯蔵チャンバ 4 7 0 に移動する。次にピストン 4 5 4 を引き上げると、流体試料と溶解流体とが貯蔵チャンバ 4 7 0 から流体移動領域 4 5 0 に引き込まれる。溶解流体は試料と混合され、試料内の細胞またはウイルスの溶解を引き起こす。溶解プロセスを促進するために、追加のエネルギーを処理領域 4 3 0 に加えてもよい。流体が流体移動領域 4 5 0 から貯蔵チャンバ 4 7 0 に流れるとき、および／または貯蔵チャンバ 4 7 0 から流体移動領域 4 5 0 に戻るときに、たとえば、超音波ホーンなどの音響部材 4 7 6 を外部カバー 4 2 8 に

接触させ、超音波エネルギーを処理領域 430 に伝達することによって、流体試料の細胞またはウイルスの溶解を促してもよい。好適な一実施形態における外部カバー 428 は、天蓋型または補強用肋材を含む境界壁である。

【0076】

図 26C および図 26CC においては、外部ポート 442 を試薬チャンバ 478 に流体連通させるように弁 416 が回転されているので、ピストン 454 を押し下げると、溶解物が流体処理領域 430 から試薬チャンバ 478 に押し出される。一般に、試薬チャンバ 478 には、流体試料と混合する試薬（たとえば、PCR 試薬および蛍光プローブ）を収容する。次に、ピストン 454 を上下に動かすと、流体移動領域 450 と試薬チャンバ 478 との間で混合物がトグリングされ、試薬チャンバ 478 内で各流体が混合される。

10

【0077】

図 26D、図 26DD、および図 26D'D' においては、外部ポート 442 を反応容器 418 に結合された第 1 ブランチ 484 に流体連通させ、反応容器 418 に結合された第 2 ブランチを交差溝 456 に流体連通させるように弁 416 が回転されている。第 1 ブランチ 484 と第 2 ブランチ 486 とは、弁 416 の軸 452 から異なる半径位置に配置されており、第 1 ブランチ 484 は、外部ポート 442 と共通の半径を持ち、第 2 ブランチ 486 は交差溝 456 と共通の半径を持つ。交差溝 456 も試薬チャンバ 478（図 26D）に流体連通し、試薬チャンバ 478 と第 2 ブランチ 486 との間の空隙を架橋するので、その間に交差流が生じる。外部ポートは軸からの外部ポート半径の範囲内に配置され、交差溝は軸からの交差溝半径の範囲内に配置されており、外部ポート半径の範囲と交差溝半径の範囲は重ならない。交差溝 456 を外部ポート 442 の半径とは異なる半径に配置することによって、弁 416 の回転運動の結果として外部ポート 442 の半径位置の弁 416 とハウジング 412 との間の面付近に生じ得る汚染物質による交差溝 456 の二次汚染を避けられるという利点がある。

20

【0078】

反応容器 418 を充填するには、ピストン 454 を引き上げて試薬チャンバ 418 内の混合物を交差溝 456 と第 2 ブランチ 486 とを通して反応容器 418 に引き込む。このような構成における反応容器 418 は吸引チャンバであり、第 1 チャンバとも呼ばれ、試薬チャンバ 478 はソースチャンバであり、第 2 チャンバとも呼ばれる。次に図 26E および図 26EE に示すように、弁 416 を回転して外部ポートを第 1 ブランチ 484 に流体連通させる。ピストン 454 を押し下げると、反応容器 418 内部の混合物が加圧される。核酸の増幅および／または検出を行うために、反応容器 418 を熱反応チャンバに挿入してもよい。反応容器 418 の反応チャンバの充填および排出は、2つのブランチ 484、486 を通して行われる。

30

【0079】

図 26～図 26EE の流体制御処理システム 410 は、図 1～図 9LL のシステム 10 を改造して外部ポートを 1 つにしたものである。同様に、図 10～図 12 の弁 100 も改造して、2つの外部ポート 111、112 のうちの 1 つを取り除き、弁 100 と各種のチャンバおよび反応容器 104 との間の流体チャンネル 130～138 およびブランチ 140、142 を再構成することによって、外部ポートを 1 つにしてもよい。

40

【0080】

したがって、本発明の範囲は、上記説明に言及して決定されるべきではなく、対応特許の全範囲とともに添付請求項に言及して決定されるべきである。

【図 1】

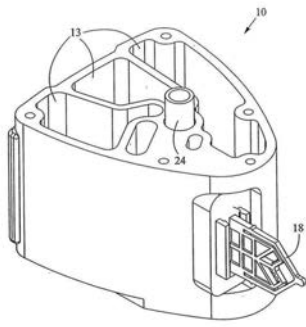


FIG. 1

【図 2】

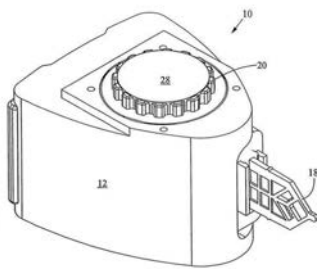


FIG. 2

【図 3】

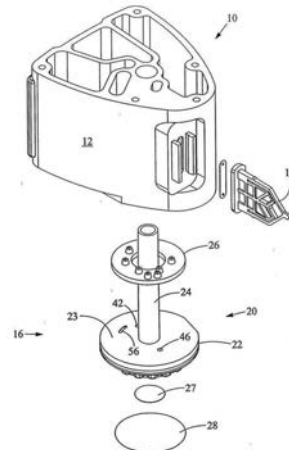


FIG. 3

【図 4】

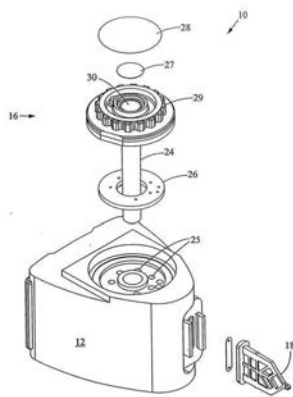


FIG. 4

【図 5】

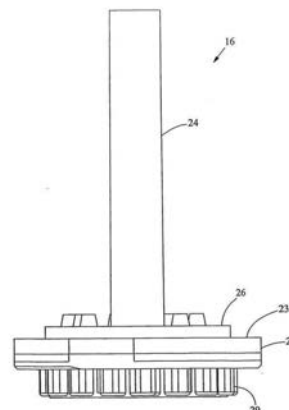


FIG. 5

【図 6】

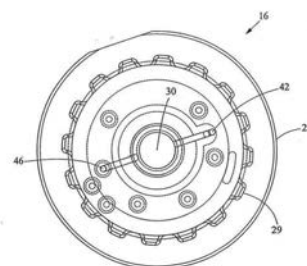
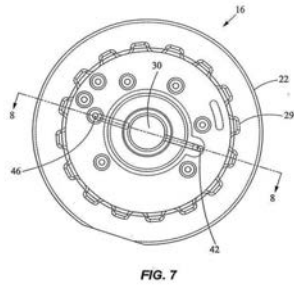
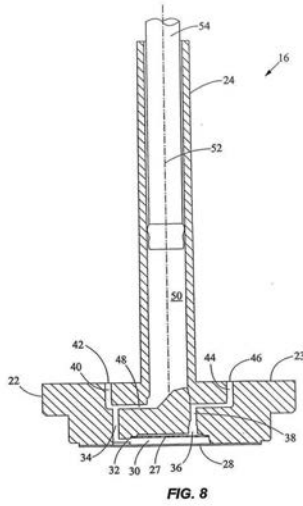


FIG. 6

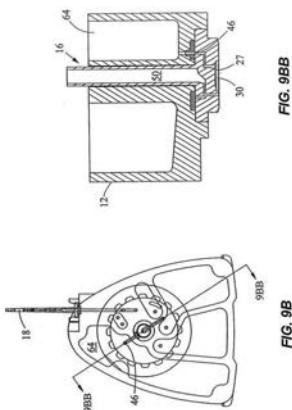
【図 7】



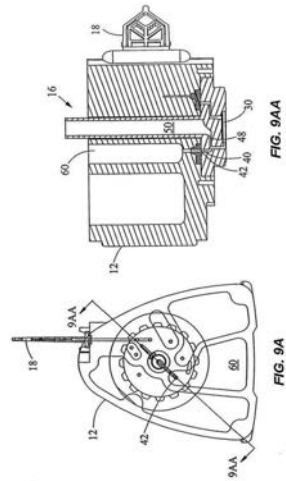
【図 8】



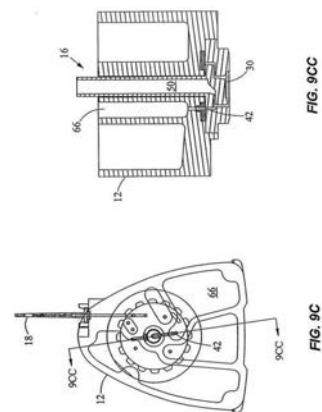
【図 9 - 2】



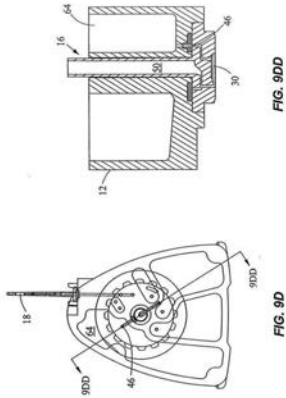
【図 9 - 1】



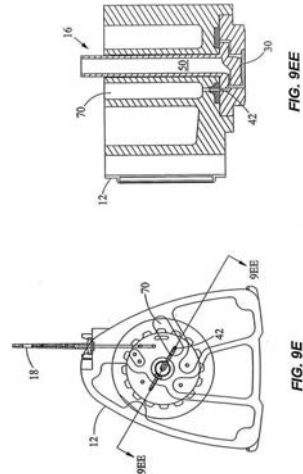
【図 9 - 3】



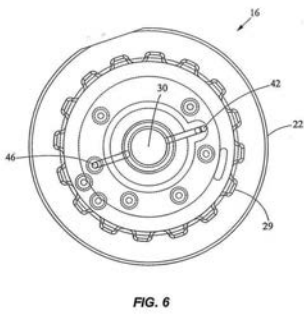
【図 9 - 4】



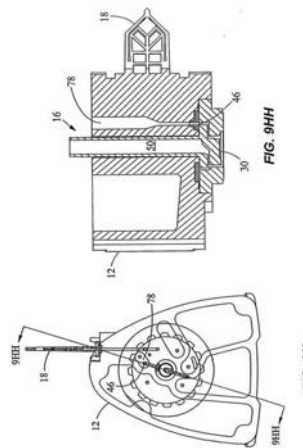
【図 9 - 5】



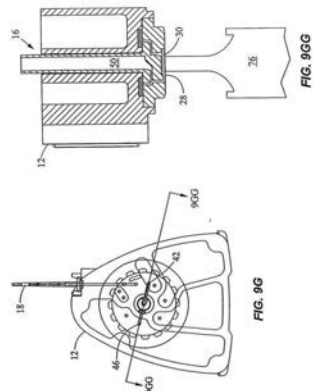
【図 9 - 6】



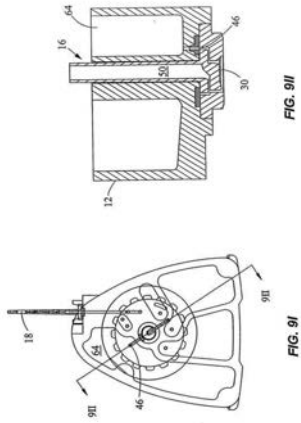
【図 9 - 8】



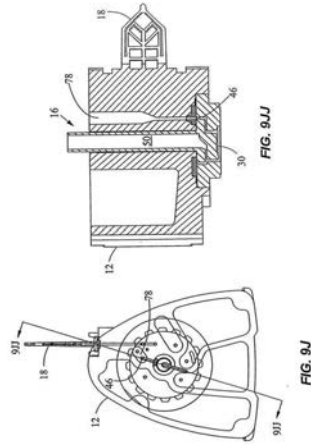
【図 9 - 7】



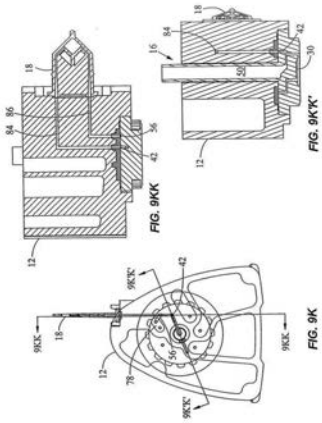
【図 9 - 9】



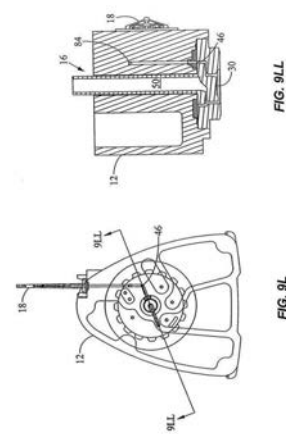
【図 9 - 10】



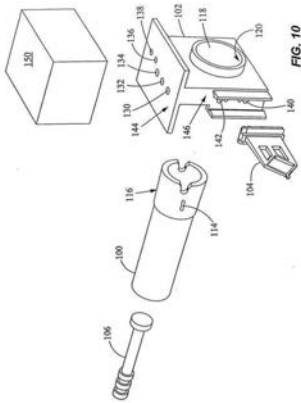
【図 9 - 11】



【図 9 - 12】



【 図 1 0 】



【 図 1 1 】

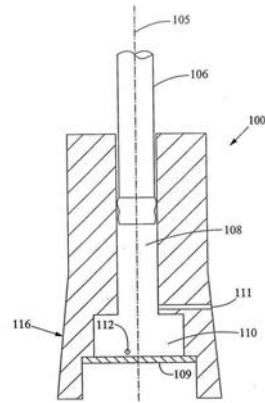


FIG. 11

【 図 1 2 - 1 】

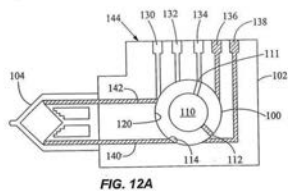


FIG. 12A

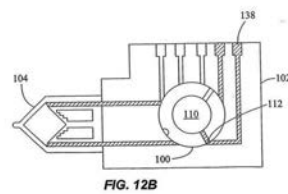


FIG. 12B

【图 12-2】

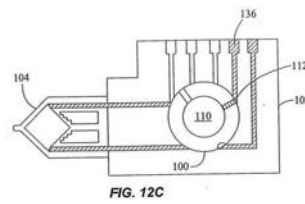


FIG. 12C

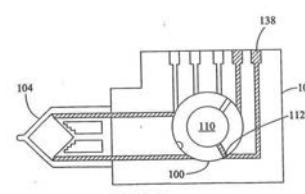
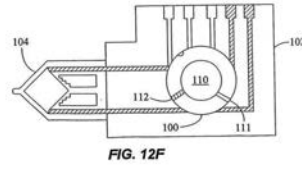
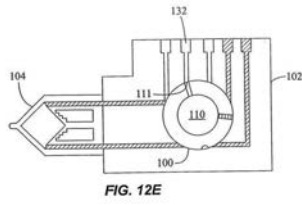
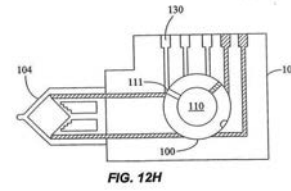
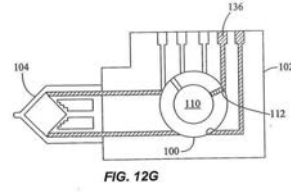


FIG. 12D

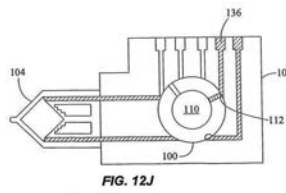
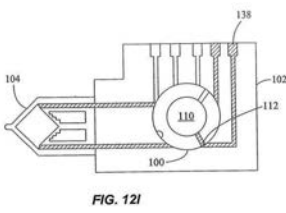
【図 12 - 3】



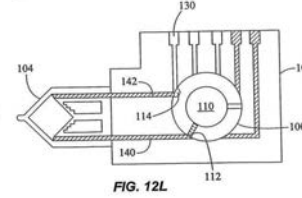
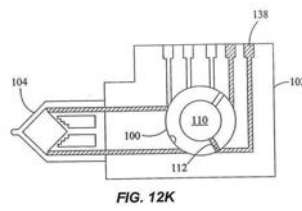
【図 12 - 4】



【図 12 - 5】



【図 12 - 6】



【図 12-7】

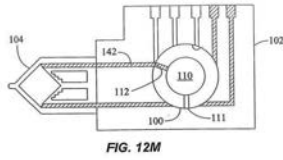


FIG. 12M

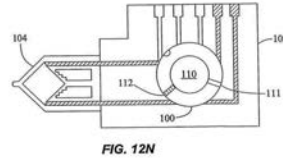


FIG. 12N

【図 13】

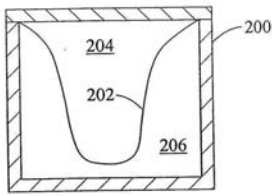


FIG. 13

【図 16】

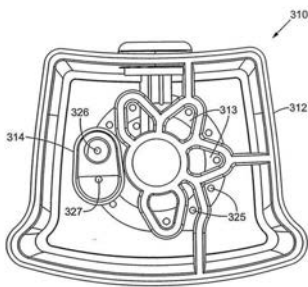


FIG. 16

【図 17】

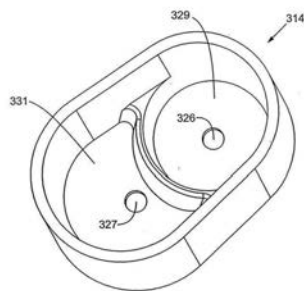


FIG. 17

【図 14】

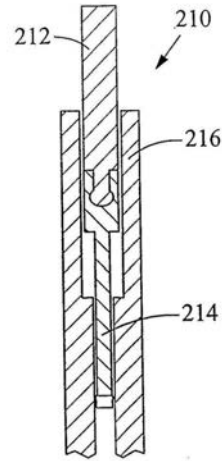


FIG. 14

【図 15】

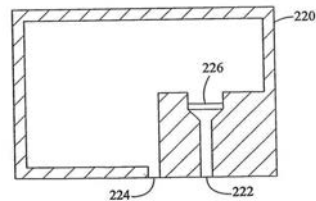


FIG. 15

【図 18】

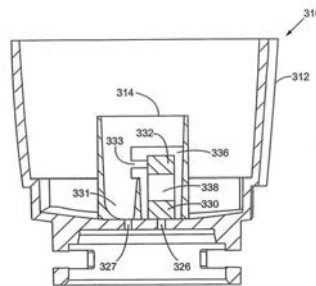


FIG. 18

【図 19】

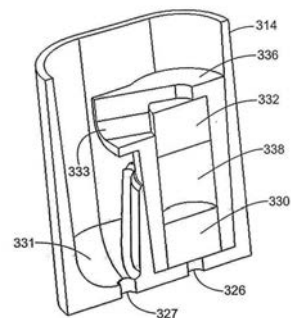


FIG. 19

【図 20】

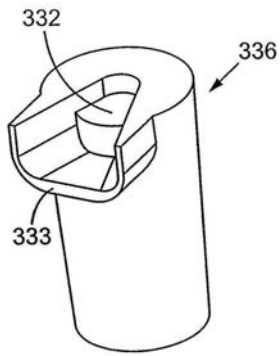


FIG. 20

【図 21】

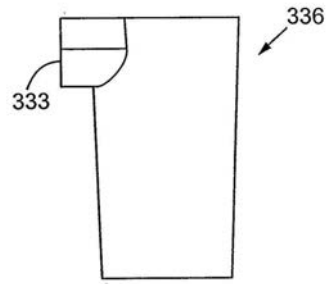


FIG. 21

【図 22】

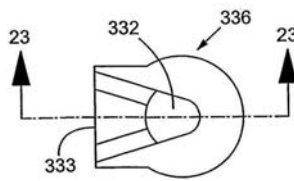


FIG. 22

【図 23】

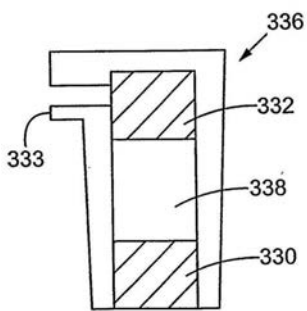


FIG. 23

【図 25】

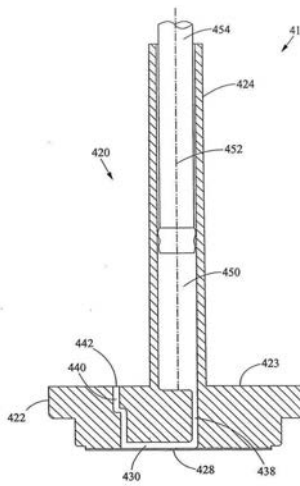


FIG. 25

【図 24】

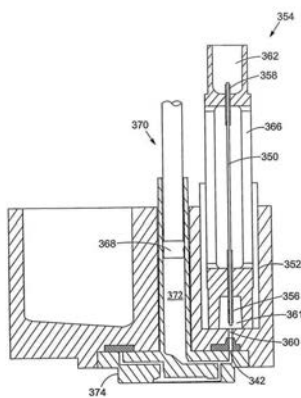
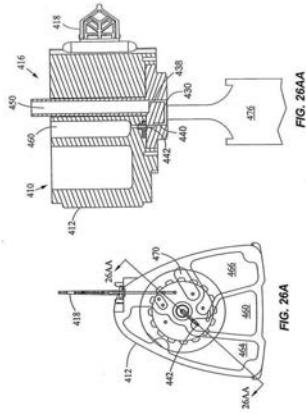
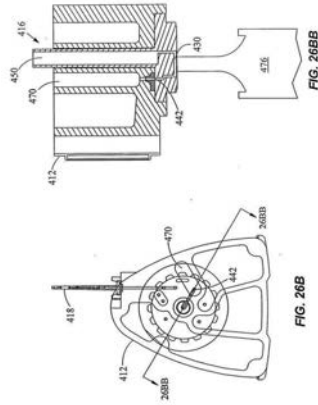


FIG. 24

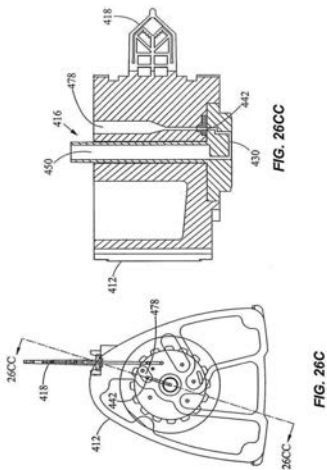
【図 26-1】



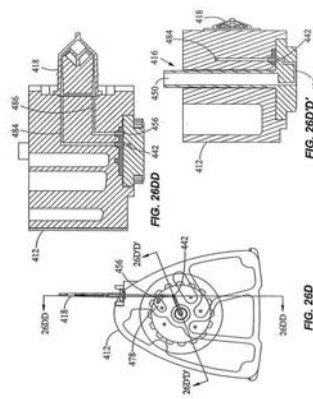
【図 26-2】



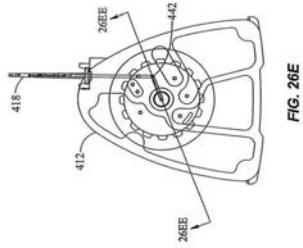
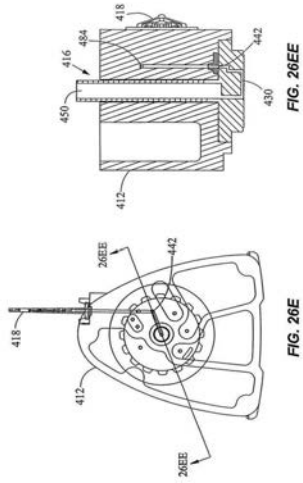
【図 26-3】



【図 26-4】



【図 26 - 5】



フロントページの続き

(72)発明者 ロナルド チャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063, レッドウッド シティ, フーバー ストリート 3312

Fターム(参考) 2G052 AA33 AB20 AD29 AD46 CA03 CA35 EA03 ED01 ED06 GA29

HC09 JA07

2G058 BA07 BA10 EA14 EB13 EC04 EC08 EC09 FA03