

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4870571号
(P4870571)

(45) 発行日 平成24年2月8日(2012.2.8)

(24) 登録日 平成23年11月25日(2011.11.25)

(51) Int. Cl. F I
 GO 1 N 21/05 (2006.01) GO 1 N 21/05
 GO 1 N 21/27 (2006.01) GO 1 N 21/27 C

請求項の数 9 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2006-543771 (P2006-543771)	(73) 特許権者	597064713
(86) (22) 出願日	平成16年12月8日 (2004.12.8)		ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス
(65) 公表番号	特表2007-514161 (P2007-514161A)		・アクチボラダ
(43) 公表日	平成19年5月31日 (2007.5.31)		スウェーデン国エスエー751 84
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/001825		ウプサラ ビヨルクガタン 30
(87) 国際公開番号	W02005/057186	(74) 代理人	100137545
(87) 国際公開日	平成17年6月23日 (2005.6.23)		弁理士 荒川 聡志
審査請求日	平成19年12月6日 (2007.12.6)	(74) 代理人	100129779
(31) 優先権主張番号	0303319-8		弁理士 黒川 俊久
(32) 優先日	平成15年12月10日 (2003.12.10)	(72) 発明者	ルース, ハーカン
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		スウェーデン国 エス752 64 ウ
(31) 優先権主張番号	60/528,950		プサラ, オスロゲーテン 85
(32) 優先日	平成15年12月10日 (2003.12.10)	(72) 発明者	ティダー, マティアス
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スウェーデン国 エス757 57 ウ
			プサラ, マークダクスヴァーゲン 16
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サンプルの流れの位置決め方法及び該方法を用いた分析システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フローセル内の表面でサンプル流体の層流を位置決めする方法であって、当該方法が、
 a) 第一の誘導流体の層流とそれに隣接する第一の誘導流体とは異なる第二の誘導流体の層流とを、それら2種類の流体の流れが互いに検出可能な界面を伴って一緒に上記表面の上を流れるように用意する工程と、

b) 上記2種類の誘導流体の間の界面を検出する工程と、

c) 上記2種類の誘導流体の相対流速を調節することによって上記界面の横方向位置を所望の位置に調節する工程と、

d) 上記2種類の誘導流体の間にサンプル流体の流れが挟まれるように、第一の誘導流体の層流と第二の誘導流体の層流の間にサンプル流体の層流を導入する工程とを含む、方法。

10

【請求項 2】

サンプル流体の流れの幅を、それぞれの誘導流体との界面の位置を検出し、サンプル流体の相対流速の調節によって界面を横方向に変位させることによって制御する、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記サンプル流体の流れを導入する際に、前記フローセルを流れる合計流速を一定に保つ、請求項1又は請求項2記載の方法。

【請求項 4】

20

前記 2 種類の誘導流体が異なる屈折率を有し、前記界面の位置が屈折率の変化によって検出される、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

前記界面の位置がエバネセント波ベースのセンシングによって検出される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記フローセルが__型である、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

前記工程 c) の後に、前記界面の位置に対応する流れ関連設定を保存する、請求項 1 乃至請求項 6 のいずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 8】

前記界面の 2 以上の異なる規定位置について、較正流れ関連設定を得るため工程 b) ~ 工程 c) を少なくとも 1 回繰り返す、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

前記工程 d) を行う前に、界面が所望の規定位置にある層流を得るために第一の誘導流体及び第二の誘導流体に対する較正流れ関連設定を適用し、異なる規定位置の界面で工程 d) を少なくとも 1 回繰り返す、請求項 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、シースフロー技術に関し、より具体的には、サンプル流体の流れを 2 つの誘導流体の層流の間で誘導することによって、フローセル内部の表面でこのサンプル流体の層流を位置決めする方法に関する。本発明は、また、当該方法を実行するための分析システム、コンピュータープログラム製品及びコンピューターシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

特許文献 1 には、フローセル内の表面の規定レーン又はストリップを、それらと相互作用し得る流体（例えば、感作性流体又はサンプル流体）に、一般に流体力学的送液制御（hydrodynamic addressing）と呼ばれる層流技術を用いて、選択的に接触させる方法が開示されている。一実施形態では、感作性（又はサンプル）流体の層流は、2 つの緩衝液流の間で誘導され、それらの緩衝液流の相対流速の調節によって、上記表面上で望み通りに位置決めできる。これは、3 つの入口と 1 つの出口を有するタイプのフローセル（いわゆる、セル又はプサイセル）で達成することができ、相互作用流体を中央の入口から導入し、誘導緩衝流体は残る 2 つの入口から導入する。

30

【0003】

特許文献 1 のフローセル表面と流体の相互作用を検出する方法としては、その相互作用による表面の屈折率変化を測定する表面プラズモン共鳴（SPR）分光法が挙げられる。SPR 検出の応答は、上記表面近傍の流体媒体の屈折率によって影響されるので、SPR 検出は、界面の位置及び流速に関してフローセルを較正する際に表面上の感作又はサンプル流体の流れの位置の検出にも利用できる。これは、相互作用流体を、粘度はほぼ同じであるが、上記表面とは相互作用せず、緩衝液とは異なる屈折率を有する流体で置き換えることによって行うことができる。こうして、サンプル流体と 2 つの緩衝液流との各界面を検出することができる。フローセルの較正が完了すれば、相互作用流体の流れの各々の横方向位置は、緩衝液流の相対流速の規定設定に対応する。

40

【0004】

特許文献 2 には、前述の特許文献 1 と同様のセルの使用について開示されている。一実施形態では、誘導流で隔てられた複数の並行サンプル流を流路に流す。サンプル流を位置決めするために、2 つの主要な誘導流を最初に導入し、それらの流速を調節して所望の横方向位置に界面を生成させる。次いで、サンプル流とそれらの誘導流の流れを上記 2 つの主要な誘導流の間に導入する。

50

【特許文献1】国際公開第99/36766号パンフレット

【特許文献2】国際公開第00/56444号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、セル型フローセルにおける中央流体の流れを位置決めするための改良法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明に従って、前述の利点及び他の利点が、表面相互作用流体（以下でサンプル流体又は単にサンプルと呼ばれる）の流れを位置決めするための2つの異なる誘導流体を使用することによって提供される。上記2種類の誘導流体の1以上の検出可能な特性（例えば、SPR検出の場合、屈折率）が互いに十分に異なっていれば、上記2種類の流体の間の界面を検出することができ、所望の位置に位置決めできる。その後、上記サンプルの流れを上記2種類の誘導流体の間に誘導されれば、この界面の位置によって上記サンプルの流れの位置が決まる。このようにして、上記2種類の誘導流体以外の流体は、上記サンプル流体の位置決めを設定又は較正するために必要とされない。

【0007】

従って、1つの態様では、本発明は、フローセル内の表面上のサンプル流体の層流を位置決めする方法であって、以下の工程：

a) 第一の誘導流体の層流とそれに隣接する第一の誘導流体とは異なる第二の誘導流体の層流とを、それら2種類の流体の流れが互いに検出可能な界面を伴って一緒に上記表面の上を流れるように用意する工程、

b) 上記2種類の誘導流体の間の界面を検出する工程、

c) 必要に応じて、上記2種類の誘導流体の相対流速を調節することによって上記界面の横方向位置を所望の位置に調節する工程、及び

d) 上記2種類の誘導流体の間にサンプル流体の流れが挟まれるように、第一の誘導流体の層流と第二の誘導流体の層流の間にサンプル流体の層流を導入する工程を含む方法を提供する。

【0008】

別の態様では、本発明は、フローセル内の表面上のサンプル流体の層流を位置決めする方法を提供し、この方法は、以下：

フローセル内の表面上のサンプル流体の層流を位置決めする方法であって、該方法は、以下

A. 較正手順であって、以下の工程：

a) 第一の誘導流体の層流とそれに隣接する第一の誘導流体とは異なる第二の誘導流体の層流とを、それら2種類の流体の流れが互いに検出可能な界面を伴って一緒に上記表面の上を流れるように用意する工程、

b) 上記2種類の誘導流体の間の界面を検出する工程、

c) 必要に応じて、上記2種類の誘導流体の相対流速を調節することによって上記界面の横方向位置を所望の位置に調節する工程、

d) 上記界面の位置に対応する流れ関連設定を保存する工程、及び

e) 上記界面の2以上の異なる規定位置についての流れ関連設定を得るために、必要に応じて、工程c)及び工程d)を繰り返す工程を含む手順と、

B. サンプル導入手順であって、以下の工程：

f) 上記界面が規定位置にある状態で2種類の誘導流体（好ましくは、手順Aにおいて使用される第一の誘導流体及び第二の誘導流体）の層流を得るために、較正流れ関連設定を上記2種類の誘導流体に適用する工程、

g) 上記サンプル流体の流れが上記誘導流体の間に挟まれるように、上記2種類の誘導

10

20

30

40

50

流体の層流の間に上記サンプル流体の層流を導入する工程；及び

h) 必要に応じて、上記界面が異なる規定位置にある状態で少なくとも1回工程 f) 及び工程 g) を繰り返す工程を含む手順を含む。

【0009】

なお別の態様では、本発明は、少なくとも1つの上述の方法を実施するためのデータ処理手段を備える分析システムを提供する。

【0010】

なお別の態様では、本発明は、少なくとも1つの上述の方法を実施するためのプログラムコード手段を備えるコンピュータプログラムを提供する。

10

【0011】

さらに別の態様では、本発明は、コンピュータで読み取り可能な媒体上に記録されるか、又は、上述の方法の少なくともいずれかを実施するために電子信号もしくは光信号で伝えられるプログラムコード手段を備えるコンピュータプログラム製品を提供する。

【0012】

なお別の態様では、本発明は、上述の方法の少なくともいずれかを実施するためのプログラムコード手段を包含するコンピュータプログラムを含むコンピュータシステムを提供する。

20

【0013】

本発明の他の利点、新たな特徴及び目的は、添付の図面と合わせて考慮される場合に、以下の発明の説明により明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

上述の通り、本発明は、一般に、タイプ（すなわち、サンプル流体の層流が誘導流体の2つの層流の間に誘導される）のフローセル内の表面上のサンプル流体の層流の位置決めに関する。上記表面は、通常、センシング表面である。本明細書中で使用されるこの用語は、一般に、結合事象又は吸着事象が（例えば、光学的手段によって）検出できる固体支持体表面に関する。例示的なセンシング表面は、バイオセンサー表面である。（バイオセンサーは、通常、固体状態の物理化学的トランスデューサーとの直接結合、又は、このトランスデューサーと結合している移動性キャリアピース/分子を用いてのいずれかにおいて、分子認識のための構成要素（例えば、固定化された抗体を有する層又はパターン）を使用する装置として定義される。）他の例は、DNAチップ又はタンパク質チップである。

30

【0015】

タイプのフローセルの例が、図1に概略的に示される。フローセルは、フローチャンバー、又は流路1を有する（3つの入口ポート（2、3、及び4）を有する入口端、及び1つの出口ポート5を有する出口端を有する）。サンプル流体の層流6（例えば、上記センシング表面上で固定化されるリガンドを含む）が、ポンプ（図示せず）を使用して中央の入口ポート3を通過して導入される。誘導流体の層流7及び層流8（例えば、緩衝液流）は、それぞれのポンプ（図示せず）によって、個々に入口ポート2及び入口ポート4を通過して導入される。上記3つの層流は、サンプルの流れ6が上記誘導流体の2つの流れの間に挟まれた状態で、流路1を通過して一緒に流れ、出口ポート5を通過して排出する。上記サンプル流体の流路6a（実線）の幅は、上記2種類の誘導流体の流れの流速に関する上記サンプル流体の流れの相対流速によって（また、上記サンプル流体の粘度によって）決定されるが、上記フローセル中の上記サンプル流体の流路の横方向位置は、上記誘導流体の2つの流れの相対流速によって決定される。従って、上記誘導流体の流れの流速比を調節することによって、上記サンプルの流れは、上記フローセル中で横方向に望み通りに（図中の破線のサンプル流路（6b～6e）によって示されるように）位置決めできる。このようにして、上記サンプル流体の流れを、上記フローセルの所望の領域に選択的に接触さ

40

50

せることができる（通常、流体力学的送液制御と呼ばれる技術）。これは、例えば、上述の国際公開第99/36766号及び国際公開第00/56444号（これらの全体の開示は、本明細書中で参考として援用される）に記載されるように、例えば、センシング表面上の規定レーン又は規定領域にリガンドを固定化するためか、或いは、上記センシング表面上の規定レーン又は規定領域をリガンドと結合する分析物を含むサンプル流体と選択的に接触させるために、使用できる。

【0016】

種々の検出技術（標識無しの技術及び標識又はタグを必要とする技術）が、上記センシング表面で、リガンド又は分析物の結合相互作用を検出するために、それぞれ使用できる。市販の検出システムが存在する代表的な標識無しの技術は、表面プラズモン共鳴（SPR）分光法である。

10

【0017】

SPRの現象は、周知であり、ある条件下で、異なる屈折率の2つの媒体間の界面で光が反射される場合は、SPRが生じるといえば十分であり、この界面は、金属フィルム（代表的には、銀又は金）でコーティングされる。SPRは、特定の反射角の反射光強度の低下をもたらす。この最小反射光強度の角度は、上記反射光と逆側の表面に近接する屈折率に伴って変化する。

【0018】

例示的なSPRセンサーシステムの概略図が、図2に示される。センサーチップ11は、流路15を通る、分析物14（例えば、抗原）を含むサンプルの流れに触れさせる、捕捉分子13（例えば、抗体）を支持する金フィルム12を有する。光源17からの単色のp偏向光16は、プリズム18によってガラス/金属界面19に結合され、この界面で、この光が完全に反射される。反射光ビーム20の強度は、光学的検出ユニット21（代表的には、光検出器アレイ）によって検出される。

20

【0019】

サンプル中の分子がセンサーチップ表面上の捕捉分子と結合する場合、濃度が変化し、それ故にこの表面上の屈折率が変化し、SPR応答が検出される。相互作用過程の間の応答を時間に対してプロットすることは、この相互作用の進行の定量的な基準を提供する。図1のフローセルに関して、このフローセル中の横方向位置は、検出器アレイ中の異なる列に対応する（これらの例に、各々の表面位置又は領域が描かれる）。

30

【0020】

上記センシング表面上での正確なサンプルの流れの誘導が重要であることが、容易に理解される。従って、通常、相対流速の異なる設定に対して、サンプル流路が横方向に位置される位置を予め決定し得るように何らかの較正を行うことが必要である。代表的には、このような較正は、誘導流体とは異なりかつセンシング表面と反応しない試験流体を（サンプル流体の代わりに）使用して、行われ得る。この試験流体の横方向位置の検出は、試験流体と誘導流体との間の検出可能な差異（例えば、SPRベースの検出システムについては、屈折率）に基づき得る。

【0021】

本発明によると、サンプルの流れ位置の正確な位置決めが試験流体を使用せずに便利に行われ得ることが、現在、発見された。従って、（1つの流体を両方の誘導流体の流れに使用するよりも）2つの異なる誘導流体（これらの誘導流体は、少なくとも1つの検出可能な特性が異なる）を誘導流体の流れに使用することによって、上記位置決めは、誘導流体の流れ（通常、緩衝流体）単独で（すなわち、試験流体又はサンプル流体の非存在下で）、2つの異なる誘導流体の間の界面をモニターしかつ位置決めすることによって、行われ得る。

40

【0022】

一実施形態では、界面が一旦正確に位置決めされていると、サンプル流体の流れは、2種類の誘導流体の流れの間に導入され、中央のサンプル流体にこの位置を得させる。次いで、サンプル流体の流れの幅は、以下により詳細に記載されるように、サンプル流体と誘

50

導流体との間のそれぞれの界面に従うことによって調節できる。

【0023】

別の代替的な実施形態では、上述のように2つの異なる誘導流体の間の界面に従うこと及び位置決めは、サンプル流体の流れの種々の位置に対応する、誘導流体の流速関連データ（通常、ポンプ設定）に関してフローセルを事前に校正するために使用できる。フローセル中の所望の横方向位置にサンプルの流れを導入するために、誘導流体の必須の流速が次いで設定され、その後すぐ、サンプルの流れが導入される。サンプルの流れを導入する場合にもまた、校正に使用される流体と同じ誘導流体を使用することが好ましいが、他の誘導流体又は同じ流体をサンプルの流れの両側で使用すること（例えば、校正に使用される誘導流体のうちの1つ）は、（少なくとも理論的には）可能である。

10

【0024】

上述のように、屈折率は、誘導流体の検出可能な特性として使用できるが、本発明の目的のための他の検出可能な特性としては、少し記述するだけでも、吸光度及び光の放射が挙げられる。2種類の誘導流体間の検出可能な特性の必須の差異は、その検出可能な特性及び使用される検出システムに依存し、かつ、当業者によって容易に決定できる。

【0025】

通常は（必ずしもそうではないが）、センシング表面で分子相互作用の変化を検出するために使用される技術と同様の検出技術はまた、誘導流体間の界面の位置を検出するためにも使用される。代表的なこのような検出技術は、センサーベースであり、このような検出技術としては、例えば、光学的方法、熱光学的方法、圧電方法、又は音波法のような質量検出法（例えば、表面音波（SAW）法、及び水晶振動子微量天秤（QCM）法を含む）、並びに電気化学的方法（例えば、電位差測定法、電気伝導度法、電流測定法、及び電気容量法/電気抵抗法）が挙げられるが、これらに限定はされない。光学的方法に関して、代表的な方法としては、質量表面濃度を検出する方法（例えば、反射光学的方法（外部反射法及び内部反射法の両方を含む）、角度、波長、分極、又は位相分解）が挙げられる。この質量表面濃度の検出方法としては、例えば、エバネセント波偏向解析法及びエバネセント波分光法（EWS、又は内部反射分光法）が挙げられ、これら方法の両方は、表面プラズモン共鳴（SPR）、ブルースター角屈折計法、臨界角屈折計法、漏れ全反射（FTIR）、散乱全内部反射（STIR）（これは、散乱を促進する標識を含み得る）、光導波路センサー、外部反射イメージング、エバネセント波ベースのイメージング（例えば、臨界角分解イメージング、ブルースター角分解イメージング、SPR角分解イメージングなど）を介するエバネセント場の増感を含み得る。さらに、例えば、表面増感ラマン分光法（SERS）、表面増感共鳴ラマン分光法（SERRS）エバネセント波蛍光（TIRF）、及びリン光に基づいた、測光的方法及びイメージング法/顕微鏡法を（「それ自体で」又は反射方法と組み合わせる）挙げることができる。同様に、導波路干渉計、導波路漏えいモード分光法、反射干渉分光法（RIFS）、トランスミッション干渉分光法、ホログラフィック分光法、及び原子間力顕微鏡（AFM）も挙げることができる。

20

30

【0026】

SPRに基づいたバイオセンサーシステムは、現在、市販されている。例示的なこのようなSPRバイオセンサーとしては、Biacore AB（Uppsala, Sweden）より販売されるBIACORE（登録商標）機器が挙げられる。BIACORE（登録商標）機器の技術面及びSPRの現象の詳細な議論は、米国特許第5,313,264号（この特許文献の全ての開示は、本明細書中において参考として援用される）に見出すことができる。BIACORE（登録商標）システムにおいて、SPR応答値は、共鳴単位（RU）で表される。1つのRUは、最小反射光強度の角度の0.0001°の変化を表す。

40

【0027】

BIACORE（登録商標）システムのようなSPRに基づいたセンサーシステムに関して、2種類の誘導流体の間の、例えば約100RUの屈折率の差異が、好都合あり得、流体の相互作用の位置は、それ自体が従来のものであるセンサーグラムによって、決定で

50

きる。再度、図1を参照に関して、上記検出システムの検出器が、光検出器アレイであり、サンプル流路がこの光学検出器アレイ中に描かれる場合に、(図中の流路(6a~6e)によって表されるような)各サンプル流路の幅が、上記アレイ中の検出器の列を覆うように選択されることを想定する。上記界面を検出器の列の中央に位置決めすることで、2種類の誘導流体からの屈折率の平均化をもたらし、(誘導流体間の100RUの屈折率の差異に対して)50RUの応答を与える。

【0028】

図3は、誘導流体の2つの流れ(図示せず)間に誘導されたサンプルの流れの線条(streak)30と共にフローセルの表面部分を示す概略図である。番号付けされた四角31は、SPR検出器アレイの個々の光検出器の例を示す(このアレイに、それぞれの表面領域が描かれる)。参照数字32及び参照数字33は、フローセルの壁を示す。この図において、サンプルの流れ30は、検出器の列21並びに検出器の列20及び検出器の列22の約半分を、それぞれ覆う。例えば、フローセル中で可能な限り多くのリガンドの線条を固定化し得るようになるために、このサンプルの流れは、当然、1つの検出器の列上に配置されているべきである。誘導流体を提供するためのフローセルの設計及びポンプシステムの設計は、界面を設定する際に約10µm以上の精度を可能にすることが好ましい。

【0029】

2つの異なる誘導流体間の界面が所望の位置(すなわち、図3の検出器の列)に設定された後に、サンプル流体の流れは、フローセル中へ導入され、このフローセル中で、この流れは、誘導流体の間へ押しやられ、誘導流体の間の上記界面にまたがって中央に位置される)。サンプル流体の流れの幅は、サンプル流体の流れの相対流速及びサンプル流体の粘度によって決定される。サンプル流体の粘度は常に既知であるわけではないので、所望の幅が得られるまで、サンプル流体の流れの流速が、調節されなければならないかもしれない。図3に示される実施形態のように、検出器アレイが検出に使用される場合、サンプル流体の幅は、隣接する検出器のノイズの測定によって追跡できる。このようなノイズは、サンプル/誘導流体の界面の安定度に依存して、より高度又はより低度で存在する可能性がある。従って、サンプル流体の流れと誘導流体との間の界面が、検出器の列に少しだけ触れるや否や、ノイズは増加する。

【0030】

サンプルの流れを導入するときに合計流速を一定に保つのが好ましいことがある。このような場合において、2種類の誘導流体の間の流速比を維持しながら、2種類の誘導流体の流速が減少される。例えば、1つの誘導流体の流速が70µl/分であり、他の誘導流体の流速が30µl/分であり、合計流速が100µl/分であること、及び、20µl/分のサンプル流体の流れが、これらの誘導流体の間に誘導されるとする。合計流速を100µl/分に維持するために、誘導流体の流速は、それぞれ、60µl/分及び20µl/分に減少されなければならない。

【0031】

表面上のサンプル流体の流れの位置は、種々の方法において示すことができる。例が図4に示される。この図は、サンプルの流れが、セルを備えるBIACORE(登録商標)S51システム(BIACORE(登録商標)S51は、SPRベースのバイオセンサー機器であり、標準的に2つのYタイプのフローセルを備え、それぞれが、流体力学的送液制御のためにセンサー表面上の二重の流れを可能にする; Biacore AB, Uppsala, Sweden)中で、フローセルのセンシング表面を横切って2つの誘導緩衝液流によって横方向に誘導されるときに、異なる検出器の列で得られた相対的な応答を示すピボット表(Microsoft(登録商標)Excel)である。緩衝液流の合計は、100µl/分であり、2つの緩衝液流の流速は、2µl/分ずつ変更され、1つの緩衝液流について2µl/分、他の緩衝液流については98µl/分で始められた。サンプル流体の流れは、その間ずっと20µl/分であった。相対応答>0.1(すなわち、検出器の列の10%の被覆度)が、この表中の暗い領域で表され、一方、0.15~0.

10

20

30

40

50

97の間の相対応答は、灰色の領域で表される。従って、このアプローチは、サンプル流体の流れの便利な視覚的モニタリングを可能にする。

【0032】

上述と同様のデータに基づいた、サンプル流体の流れの位置の表す別の方法が、図5に示される。この図は、誘導流体の流れの異なる設定に対する、サンプルの流れと各々の誘導流体の流れとの間の2つの界面の位置を示す図である。縦軸は、緩衝液流の合計のフラクションを表し、横軸は、モニターされたフローセル領域に対応する検出器の列の番号を表す。この図から示されるように、サンプルの流れの位置決め及び幅の両方が、便利に読み取られ得る。従って、現位置を測定し流れを調節することによって、位置とサンプルの流れ幅の両方が、調節できる。

10

【0033】

2種類の誘導流体の流れの間の界面を介するサンプル流体の流れの位置決めは、手動で実行できるが、通常、位置決めが少なくとも半自動であることが好ましい。コンピュータプログラム実行ソフトウェアによって実行できる自動位置決め手順のアルゴリズムの例は、図6のフローチャートに概略的に例示される。

【0034】

第一の工程(30)において、界面についての参照位置が定義され、ポンプの初期設定(誘導流体のためのポンプ)が基本校正曲線に基づいて算出される。

【0035】

その後、2種類の誘導流体が、算出された初期設定においてポンプにより導入される(31)。

20

【0036】

誘導流体の間の界面を安定化させるのに十分な時間の後、その界面の位置が検出され、算出される(32)。

【0037】

その後、得られた界面位置は、参照位置と比較される(33)。

【0038】

位置が正確である場合は、サンプル流体は、導入されるか(34)、又は、校正の場合は、ポンプ設定及び位置データを保存する。

【0039】

位置が不正確である場合は、新たなポンプ設定が算出され(35a)、このポンプが調節される(35b)。その後、工程32、工程33、及び工程35は、正確な位置が得られるまで繰り返される。

30

【0040】

界面が正確に位置決めされた状態で、サンプル流体は導入され、サンプル流速は、所望のサンプルの流れ幅が得られるまで増加する。上に記載されたように、このことは、サンプル/誘導流体の少なくとも1つの界面の少なくとも1つの位置をモニタリングすることによって実施できる。

【0041】

サンプルの流れの幅の調節はまた、当然、(例えば、上に概説したような対応するアルゴリズムによって)半自動化又は自動化できる。

40

【0042】

従って、本発明はまた、本発明のサンプルの流れ位置決め手順を実用化するために適合されたコンピュータプログラム(特に、キャリア上又はキャリア中のコンピュータプログラム)にまで及ぶ。このキャリアは、プログラムを伝えることが可能な任意の実体又は装置であってもよい。例えば、上記キャリアは、記憶媒体(例えば、ROM、CD ROM、もしくは半導体ROM)、磁気記録媒体(例えば、フロッピー(登録商標)ディスクもしくはハードディスク)を含み得る。上記キャリアはまた、伝導性キャリア(例えば、電気ケーブルもしくは光ケーブルを介してか又はラジオもしくは他の手段によって伝達できる、電気信号もしくは光信号)であってもよい。或いは、上記キャリアは、プログラ

50

ムが組み込まれた集積回路であつてもよい。

【0043】

本発明は、上で説明された本発明の特定の実施形態に限定されず、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって確立されることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、フローセルの概略図である。

【図2】図2は、SPRに基づいたバイオセンサーシステムの概略側面図である。

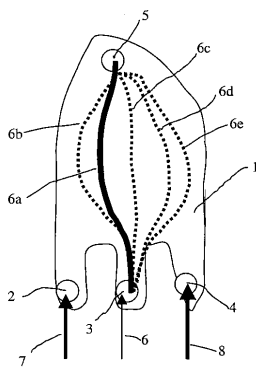
【図3】図3は、フローセルの部分の概略図であり、ここで、アレイ検出器に描かれた領域及びサンプルの流れが示される。

【図4】図4は、ラミネーサンプルの流れが2つの緩衝層流間で誘導される状態でのフローセル表面にわたる各々の検出器の応答を示すピボット表である。

【図5】図5は、サンプルの流れとそれらいずれかの面上の2つの誘導緩衝液流との間の、その2つの界面の位置を示す図である。

【図6】図6は、サンプルの流れの位置決めについてのコンピューターで実施されるアルゴリズムを示すフローチャートである。

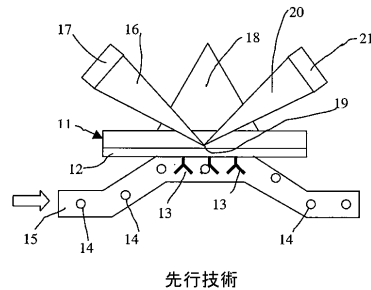
【図1】



先行技術

FIG. 1

【図2】



先行技術

FIG. 2

【図3】

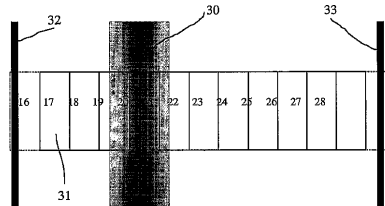


FIG. 3

フロントページの続き

審査官 横尾 雅一

(56)参考文献 特表2002-539918(JP,A)
特表2002-509248(JP,A)
特表2001-504936(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00-21/61

G01N 1/00- 1/34

G01N 15/00-15/14

G01N 35/00-37/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)