

(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2010-71851

(P2010-71851A)

(43) 公開日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 1/00 (2006.01)	G O 1 N 1/00 1 O 1 L	2 G O 5 2
G O 1 N 5/02 (2006.01)	G O 1 N 5/02 A	2 G O 5 8
G O 1 N 35/08 (2006.01)	G O 1 N 35/08 A	
	G O 1 N 1/00 1 O 1 G	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2008-240799 (P2008-240799)	(71) 出願人	000231464
(22) 出願日	平成20年9月19日 (2008.9.19)		株式会社アルバック
			神奈川県茅ヶ崎市萩園2500番地
		(74) 代理人	100087745
			弁理士 清水 善廣
		(74) 代理人	100098545
			弁理士 阿部 伸一
		(74) 代理人	100106611
			弁理士 辻田 幸史
		(72) 発明者	田中 俊
			神奈川県茅ヶ崎市萩園2500 株式会社
			アルバック内
		(72) 発明者	嶽 良太
			神奈川県茅ヶ崎市萩園2500 株式会社
			アルバック内

最終頁に続く

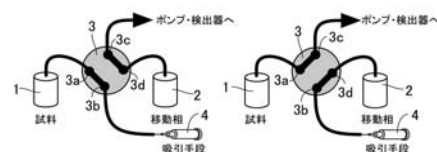
(54) 【発明の名称】 バイオセンサ装置

(57) 【要約】

【課題】 少なくとも2種類の溶液を切換弁により切り換えてポンプにより吸入するフローズルセル式のバイオセンサ装置において、切換時に気相が流路内に入り込むことがなく、迅速且つ正確な測定が可能なバイオセンサ装置を提供する。

【解決手段】 少なくとも2種類の溶液を切り換えてセルに供給するための切換弁を、ポンプの吸入側に備えたフローズルセル型のバイオセンサ装置であって、前記切換弁は、前記ポンプが一の溶液を吸入している際に、前記ポンプに吸入されていない他の溶液を前記切換弁内に気密状態で保持できるように構成したことを特徴とする。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポンプの吸入側に、少なくとも 2 種類の溶液を切り換えてセルに供給するための切換弁を備えたフロースルーセル型のバイオセンサ装置であって、前記切換弁は、前記ポンプが一の溶液を吸入している際に、前記ポンプに吸入されていない他の溶液を前記切換弁内に気密状態で保持できるように構成したことを特徴とするバイオセンサ装置。

【請求項 2】

前記切換弁は、前記ポンプに吸入されていない溶液を前記切換弁内に気密状態で保持するために、該溶液側と気密に接続された吸入手段を備えたことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ装置。

10

【請求項 3】

前記ポンプに吸入されていない溶液を試料溶液とし、前記ポンプに吸入されている溶液を移動相溶液としたことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のバイオセンサ装置。

【請求項 4】

前記セルの排出側に、前記試料溶液側とタンク側とを切り換えて接続するための他の切換弁を接続し、前記ポンプと前記試料溶液とを接続する流路の内径を 0.5 mm～1.58 mm とし、他の流路の内径を 1.0 mm～1.58 mm としたことを特徴とする請求項 3 に記載のバイオセンサ装置。

【請求項 5】

前記セル内の検出器を、水晶振動子としたことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 項に記載のバイオセンサ装置。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、溶液中の物質の検知又は質量等の測定に用いるためのフロースルーセル式のバイオセンサ装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、フロースルーセル式のバイオセンサ装置は、測定対象である試料溶液を測定環境溶液（以下、移動相溶液とする。）を満たした流路に注入乃至流動させることにより測定を行うようにしている。この際、移動相溶液を主ポンプにより流動させ、その下流にサンプルインジェクタを配置するようにしている（例えば、非特許文献 1 参照）。

30

上記構成とすることにより、ポンプ内を試料により汚染することなく計測が可能となる。

しかしながら、長時間の測定を要する吸着反応等の測定の場合には、流速を極端に遅くするか、或いは、大量の試料溶液を流通させるために巨大なサンプルループを装着する必要がある。前者の場合、結合反応に対して試料供給量が追いつかなくなる可能性があり、後者の場合には、試料溶液が多量に必要となるだけでなく、サンプルループ自体の寸法が大きくなり、試料溶液の温度調整のためにも装置の小型化ができないという問題があった。

40

このような問題を解決するために、フロースルーセル式の廃液を、試料溶液を収容するための溶液に戻すことが提案されている（特許文献 1 参照）。

【0003】

しかしながら、特許文献 1 において提案されている発明によっても、セルに溶液を送るポンプにおいて、ポンプが複数の溶液を切り換えて吸入を行う場合には、切換直後の吸入時に配管内に空気を吸引するために、正確な測定ができないという問題があった。

この問題に対して、測定前に、ポンプにより、移動相溶液や試料溶液をある程度吸入し、その後、測定を開始するという方法を採用することもできるが、移動相溶液を予め吸入する場合には、移動相溶液が安定して流路内を移動するまで待つ必要があり、試料溶液を予め吸入する場合には、セル内に試料溶液が達してしまうことがあるため、測定の正確さ

50

が得られないという問題があった。特に、検知器が、QCMを利用する場合には、結合や解離反応が進行してしまうために、測定自体が有効でなくなるという問題があった。

【0004】

【非特許文献1】「JIS K-0124 2002, 高速液体クロマトグラフィー通則 日本工業規格」

【特許文献1】特開平11-183479号公報（第8頁及び第1図）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

そこで、本発明は、少なくとも2種類の溶液を切換弁により切り換えてポンプにより吸入するフロースルーセル式のバイオセンサ装置において、切換時に気相が流路内に入り込むことがなく、迅速且つ正確な測定が可能なバイオセンサ装置を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記課題を解決するために、本発明者等は鋭意検討の結果下記の通り解決手段を見出した。

即ち、本発明のバイオセンサ装置は、請求項1に記載の通り、少なくとも2種類の溶液を切り換えてセルに供給するための切換弁を、ポンプの吸入側に備えたフロースルーセル型のバイオセンサ装置であって、前記切換弁は、前記ポンプが一の溶液を吸入している際に、前記ポンプに吸入されていない他の溶液を前記切換弁内に気密状態で保持できるように構成したことを特徴とする。

20

また、請求項2に記載の本発明は、請求項1に記載のバイオセンサ装置において、前記切換弁は、前記ポンプに吸入されていない溶液を前記切換弁内に気密状態で保持するために、該溶液側と気密に接続された吸入手段を備えたことを特徴とする。

また、請求項3に記載の本発明は、請求項1又は2に記載のバイオセンサ装置において、前記ポンプに吸入されていない溶液を試料溶液とし、前記ポンプに吸入されている溶液を移動相溶液としたことを特徴とする。

また、請求項4に記載の本発明は、請求項3に記載のバイオセンサ装置において、前記セルの排出側に、前記試料溶液側とタンク側とを切り換えて接続するための他の切換弁を接続し、前記ポンプと前記試料溶液とを接続する流路の内径を0.5mm～1.58mmとし、他の流路の内径を1.0mm～1.58mmとしたことを特徴とする。

30

また、請求項5に記載の本発明は、請求項1乃至4の何れか1項に記載のバイオセンサ装置において、前記セル内の検出器を、水晶振動子としたことを特徴とする。

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、切換弁を切り換える際に気相が流路内に生じることがないため正確な測定が可能となる。また、試料溶液をタンクに戻す構成とした場合であっても、流路内で気泡を生じることがない。更に、QCMにより測定を行う場合には、計測値を安定させることが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0008】

次に、本発明の実施の形態につき、図面を参照して説明する。

図1は、本発明のバイオセンサ装置の一実施の形態を示すものであり、切換弁として4方切換弁を使用したものである。図中、試料溶液及び移動相溶液はそれぞれ容器1、2内に收容され、容器1は切換弁3のポート3aに接続され、容器2は同ポート3dに接続されている。また、ポート3cは、図示しないが、ポンプ及びその下流に続くセルへと接続され、ポート3dは、吸入手段4に接続される。切換弁3は、同図(a)で示す状態では、ポート3aと3bとを接続し、且つ、ポート3cと3dとを接続する。また、同図(b)で示す状態では、ポート3aと3cとを接続し、且つ、ポート3bと3dとを接続する。

50

そして、ポンプにより移動相溶液が吸入されている状態（同図（a））において、吸入手段4により試料溶液が切換弁3内（少なくともポート3aと3bの間）に吸入され気密状態にて保持し、ポンプにより試料溶液が吸入されている状態（同図（b））において、ポンプに保持された試料溶液が送出されることになる。

上記構成によれば、測定前に同図（a）のように移動相溶液をセル内に供給しておき、その間に、切換弁内には、試料溶液が気密状態にて保持されることになるので、切換弁を同図（b）の状態に切り換えても、気相が流路内に入ることがなく、セル内の検出器の測定に影響を与えることがない。

【0009】

図2は、本発明の第2の実施の形態を示すもので、図1の4方切換弁3の代わりに、6方切換弁5を採用したものである。図中、試料溶液及び移動相溶液はそれぞれ容器1、2内に收容され、容器1は切換弁5のポート5aに接続され、容器2は同ポート5dに接続されている。また、ポート5cは、図示しないが、ポンプ及びその下流に続くセルへと接続される。ポート5dは、吸入手段4に接続される。切換弁5は、同図（a）で示す状態では、ポート5aと5bとを接続し、且つ、ポート5cと5dとを接続する。また、同図（b）で示す状態では、ポート5aと5cとを接続し、且つ、ポート5bと5dとを接続する。尚、本実施の形態では、ポート5aとポート5bとの間には、ポート5e及び5bで示されるループ接続がされており、このループ内において、他の試料溶液を入れることができるようになっている。

そして、ポンプにより移動相溶液が吸入されている状態（同図（a））において、吸入手段4により試料溶液が切換弁5内（少なくともポート5aと5bの間）に吸入され気密状態にて保持される。ポンプにより試料溶液が吸入されている状態（同図（b））において、ポンプに保持された試料溶液が送出されることになる。

上記構成によれば、測定前に同図（a）のように移動相溶液をセル内に供給しておき、その間に、切換弁5内には、試料溶液が気密状態にて保持されることになるので、切換弁を同図（b）の状態に切り換えても、気相が流路内に入ることがなく、セル内の検出器の測定に影響を与えることがない。

【0010】

次に、図1の装置において、セル内に検出器として27MHzの水晶振動子を配置し、切換弁3を移動相溶液から試料用溶液へと切り換えた際の発振周波数の測定を行い、その結果を図3のグラフの実線として示す。上記した通り、試料溶液を切換弁3内に気密状態にて保持していたため、切り換えの前後において水晶振動子の発振周波数の変化はなかった。

比較のために、移動相溶液の次に試料溶液をセルに連続して供給する、即ち、移動相溶液をセルに供給している際に、試料溶液を切換弁3内に保持させなかった例を、同図の破線として示す。この破線で示されたものでは、切り替えの際に水晶振動子の発振周波数の変化があり、これは、切換弁3内の気泡によるものと考えられる。

従って、本実施の形態のバイオセンサ装置による測定の場合には、切換弁3の切換時に発振周波数の変化が見られることなく安定した測定が可能となることがわかった。

【0011】

図4は、本発明の第3の実施の形態を示すもので、第1の実施の形態の装置の構成に対して、切換弁3の下流側に、ポンプ6とセル7を順に接続し、セル7の下流側に、他の切換弁8を配置し、この切換弁8のポート8a及び8b間で切り換えることにより、試料溶液の容器1とタンク9にそれぞれ切り換えできるように構成されている。

そして、試料溶液が收容された容器1とポンプ6とを接続する流路の内径を0.5mmとし、他の流路の内径を1mmとする。

上記構成において、測定開始前に、まず、切換弁3を移動相溶液の入った容器2に接続し、ポンプ6により移動相溶液をセル7、切換弁8を介して、タンク9へと送る。その際に、切換弁3内に吸入手段4により試料溶液が入った容器1から気密状態で試料溶液を保持するようにしておく。次に、切換弁3を試料溶液の入った容器1に切り替えて、試料溶

液が収容された容器 1 から試料溶液をポンプ 6 により吸入して、セル 7 により計測を行い、試料溶液を切換弁 8 を切り換えて、容器 1 に戻すようにする。

上記操作の中で、試料溶液は、切換弁 8 から容器 1 までの間に大気と接触して、試料溶液には、気体が溶存することになる。

本実施の形態では、この試料溶液が、再度、ポンプ 6 により吸入されても、ポンプ 6 の吸入側の流路の内径が 0.5 mm 以上としているので、ポンプ 6 の吸入側の流路内に気泡が生じることがない。

【0012】

次に、図 4 の装置のセル内に検出器として 27 MHz の水晶振動子を配置し、測定を行った結果を、図 5 のグラフの実線として示す。尚、ポンプ 6 の吸入速度（流量）は、200 $\mu\text{l}/\text{min}$ とした。このグラフから、本実施の形態の装置では、気泡が生じることがなく、水晶振動子の発振周波数の変化がなく、安定した測定ができることがわかった。

比較のために、容器 1 からポンプ 6 までの流路内径を 0.25 mm とし、他の流路内径を 1 mm とし、同様の測定を行った結果を図 5 のグラフの破線として示す。このグラフから、ポンプ 6 から試料溶液を吸入する際に気泡が生じ、正確な測定ができないことがわかった。

【0013】

更に、図 4 の装置を使用して、ポンプ 6 からの吐出流量を 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ ～ 1508 $\mu\text{l}/\text{min}$ に変化させて、水晶振動子の発振周波数の変化を測定した結果を図 6 (a) ～ (e) に示す。尚、同装置において、試料溶液が収容された容器 1 とポンプ 6 とを接続する流路の内径は 0.5 mm とし、他の流路の内径を 1 mm としている。同図から、ポンプ 6 からの吐出流量を変化させても周波数の急激な変動がなく測定できることがわかった。

【0014】

本発明のバイオセンサ装置の構成については以上の通りであるが、次に、同装置を構成する部材等について説明する。

本発明において、切換弁に供給される少なくとも 2 種類の溶液は、試料溶液と、それ以外の溶液をいうものとする。後者の溶液の具体例としては、例えば、緩衝液等の移動相溶液が挙げられる。

また、切換弁内に保持される溶液は気密状態にて保持されるものであり、この気密状態とは具体的には、切換弁に保持されることになる溶液を、切換弁の外部まで導出し、導出された管路内において気泡等が目視で入っていない程度のものをいうものとする。

尚、切換弁内に溶液を保持させる手段としては、切換弁内に溶液を搬送できるものであれば特に制限するものではなく、例えば、図 1 や図 2 で示したような切換弁の上流側に設けられたシリンジやポンプ等の吸入手段、或いは、切換弁の上流側に設けられたポンプ等を使用することができる。

【0015】

また、切換弁やポンプ等の部材を接続して流路を形成する部材としては、テフロン（登録商標）管や PEEK 管等を使用することができる。また、図 4 で説明した容器 1 からポンプ 6 までの流路内径は、0.5 mm 以上とし、好ましくは、0.5 mm ～ 1.58 mm とする。この場合に、装置を構成する他の流路の内径を 1.0 mm 以上、好ましくは、1.0 mm ～ 1.58 mm とする。尚、この 0.5 mm ～ 1.58 mm は、他の流路の内径を 1.0 mm ～ 1.58 mm とした場合において、実測上、気泡が生じないことを確認した範囲である。

また、セル内に配置される検出器としては、水晶振動子や表面弾性波素子等が挙げられるが、その中でも、水晶振動子を検出器とすれば、気相が接触して測定結果を乱すことがなく、安定した測定が可能となる。

また、試料溶液が収容された容器から溶液を吸引するポンプについても特に制限はないが、例えば、ペリスタポンプや圧電式ダイヤフラムポンプ等を使用することができる。

【産業上の利用可能性】

【0016】

本発明は、分子間相互作用が弱く、長時間を要する反応の測定をより少量のサンプルによって実施できることで、計測可能な物質が広がり、創薬、食品衛生、環境ホルモン評価等の分野において、より有効且つ安全な製品開発の促進に対して評価手段として寄与できるため、広く産業上の利用可能性を有する。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】本発明の第1の実施の形態のバイオセンサ装置の説明図

【図2】本発明の第2の実施の形態のバイオセンサ装置の説明図

【図3】本発明の第1の実施の形態のバイオセンサ装置の切換弁を切り換えた際の周波数変動を示すグラフ 10

【図4】本発明の第3の実施の形態のバイオセンサ装置の説明図

【図5】本発明の第3の実施の形態のバイオセンサ装置の周波数変動を示すグラフ

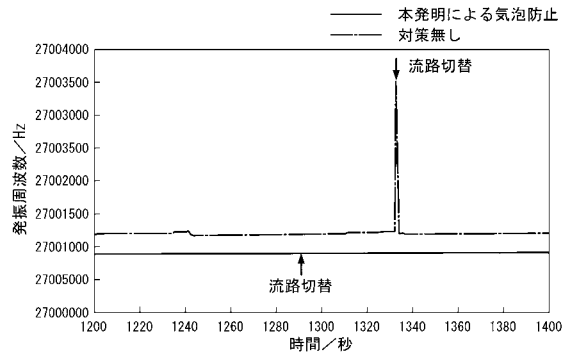
【図6】本発明の第3の実施の形態のバイオセンサ装置においてポンプからの吐出流量を変化させた場合の周波数変動を示すグラフ

【符号の説明】

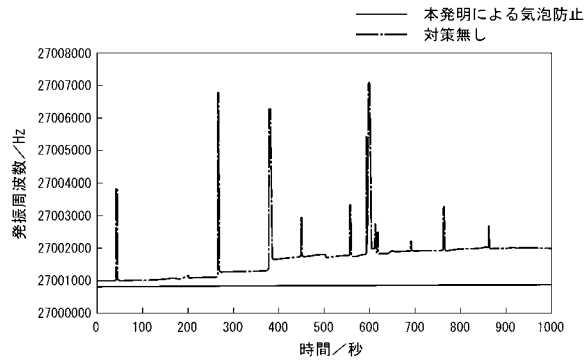
【0018】

- 1 試料溶液を収容した容器
- 2 移動相溶液を収容した容器
- 3 切換弁
- 4 吸入手段
- 5 切換弁
- 6 ポンプ
- 7 セル
- 8 切換弁
- 9 タンク

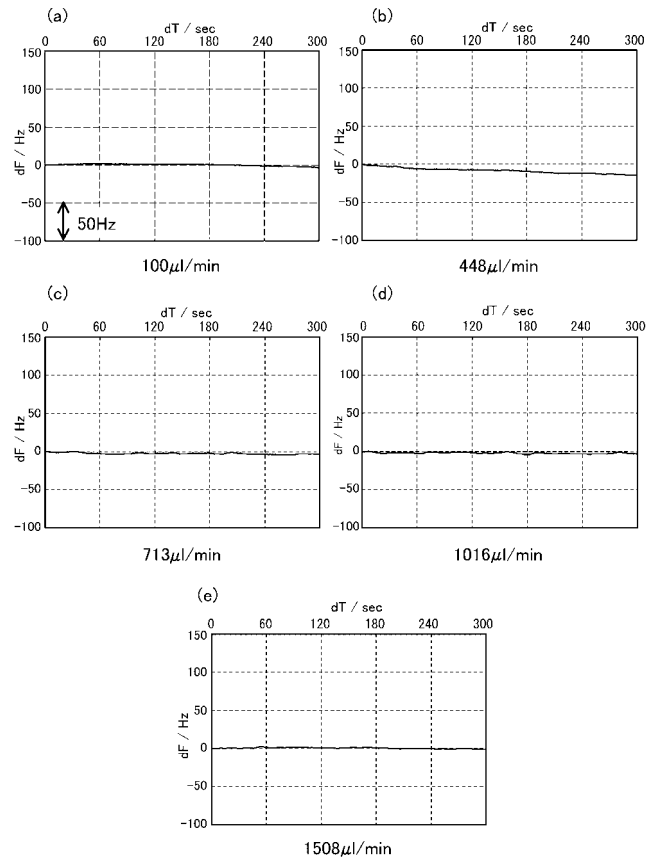
【図 3】



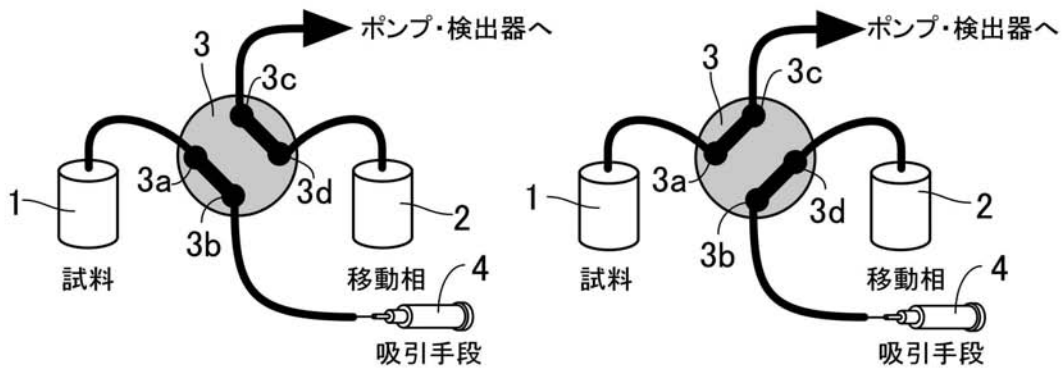
【図 5】



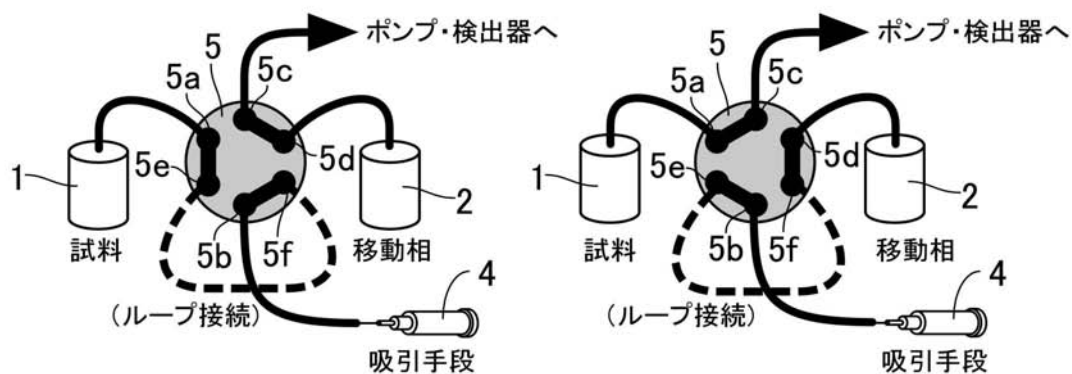
【図 6】



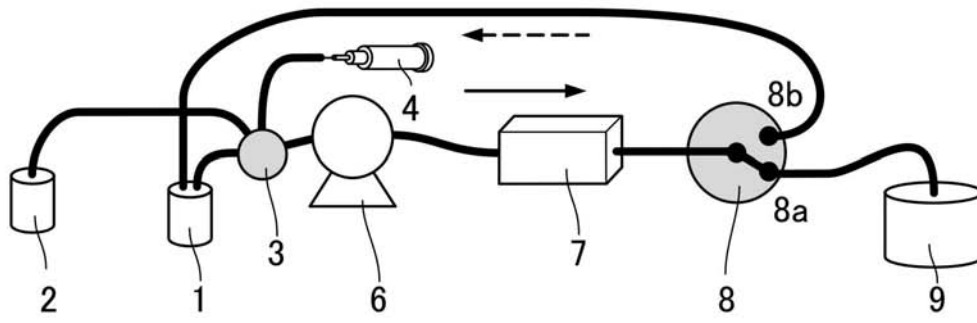
【図 1】



【図 2】



【図 4】



フロントページの続き

(72)発明者 水谷 友海
神奈川県茅ヶ崎市萩園 2 5 0 0 株式会社アルバック内
(72)発明者 伊藤 敦
神奈川県茅ヶ崎市萩園 2 5 0 0 株式会社アルバック内
Fターム(参考) 2G052 AA28 AD06 AD26 AD46 CA04 CA35 GA21
2G058 EA03 EC00