

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C12Q 1/68

(11) 공개번호 10-2005-0024194
(43) 공개일자 2005년03월10일

(21) 출원번호 10-2004-0068931
(22) 출원일자 2004년08월31일

(30) 우선권주장 JP-P-2003-00309274 2003년09월01일 일본(JP)

(71) 출원인 세이코 엡슨 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 신주쿠구 니시신주쿠 2초메 4-1

(72) 발명자 다카기후미오
일본 나가노켄 스와시 오와 3초메 3-5 세이코 엡슨 가부시키키가이샤
내

(74) 대리인 김창세

심사청구 : 있음

(54) 입자 어레이의 제조 장치 및 제조 방법과 표적 물질의검출 방법

요약

본 발명은, 핵산이나 단백질로 이루어지는 프로브를 표면에 고정화한 입자를 고상 기관에 배치한 입자 어레이의 제조에 있어서, 해당 입자를 고상 기관 상의 임의의 반응 영역에 정밀도 좋게 공급할 수 있는 제조 장치 및 입자 어레이의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명은, 생체 관련 물질이 표면에 고정된 입자를 포함하는 액체를 수용하는 수단과, 고상 기관 상의 임의의 위치에 상기 입자를 포함하는 액체를 토출하는 수단을 구비하는 입자 어레이 제조 장치를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명은, 상기 입자 어레이 제조 장치를 이용하여 입자 어레이를 제조하는 방법으로서, 상기 입자를 포함하는 액체를 상기 수용하는 수단에 유지하고, 상기 고상 기관 상의 임의의 위치에 상기 액체를 토출함으로써, 반응 영역을 형성하는, 입자 어레이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 입자 어레이 제조 장치의 개략 사시도,

도 2는 토출 헤드의 평면도,

도 3은 토출 헤드의 단면도,

도 4는 마이크로 어레이 기관 단면도,

도 5는 마이크로 어레이 기관 평면도.

도면의 주요 부분에 대한 부호의 설명

10 : 입자 어레이 제조 장치 11 : 기체

12 : 캐리지 13 : 테이블

14 : 흡인 유닛 15 : 캐리지 및 테이블 구동부

16 : 마이크로 어레이 기판 20 : 토출 헤드

21 : 토출 수단 22 : 수용부

23 : 진동판 24 : 경로

30 : 유리 기판 31 : 웰

32 : 커버 유리 33 : 에폭시 접착제

34 : 캡 35 : 유입구

36 : 유출구

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은, 생체 관련 물질을 표면에 고정시킨 입자를 포함하는 마이크로 어레이의 제조 장치 및 그 제조 방법과, 표적 물질의 검출 방법에 관한 것이다.

현재, 유전자나 단백질의 해석 기술은 경이로운 것으로, 특정한 병이나 암에 관한 메카니즘도 밝혀져 오고 있다. 마이크로 어레이는 이들 지식을 바탕으로 질병의 진단·체질 검사 등을 신속히 실행하기 위해서 이용되고 있다. 마이크로 어레이에는 DNA 마이크로 어레이나 단백질 마이크로 어레이가 있다.

DNA 마이크로 어레이는, 배열이 알려져 있는 염기 배열을 가지는 핵산 프로브의 스포트를 고상(solid-phase) 기판 표면에 다수 나열한 것으로, 상보 핵산 시퀀스(nucleic acid sequences)의 상호 작용(hybridization)을 이용해서, 표적이 되는 핵산을 포착하여, 표면 플라즈몬 공명(SPR : surface plasmon resonance)이나 형광 분자 표식에 의해 핵산을 검출한다. 핵산이 검출된 스포트의 핵산 프로브의 염기 배열은 미리 알고 있기 때문에, 조사하고 싶은 유전자가 포함된 시료의 DNA의 염기 배열을 특정할 수 있다.

단백질 마이크로 어레이는, 혈청, 소변, 수액, 관절액, 타액, 조직 파쇄액(tissue homogenate) 등의 생체 샘플이나 세포 배양 상청, 배양 세포 파쇄액 등, 단백질을 함유하는 다양한 샘플 중에서, 단백질 마이크로 어레이의 스포트 표면에 대한 친화성을 이용하여 표적의 단백질을 포착하는 데 이용된다.

핵산이나 단백질로 이루어지는 프로브의 고정 장소에 관해서는, 평탄한 고상 기판 상에 스포트 형상에 직접 고정화하는 방법이 제안되고(예컨대, 특허 문헌 1 참조), 다수 종류의 생체 관련 물질을 표면에 고정된 입자(비즈(beads))를, 마이크로타이터(microtiter) 플레이트의 웰에 수용하고, 광 화이버의 선단에 입자를 고정하여 식별함과 동시에, 입자 표면에서의 생체 관련 물질의 반응을 검출하는 방법이 제안되어 있다. (예컨대, 특허 문헌 2 참조)

[특허 문헌 1] 일본 특허 공개 제2001-186880호, 단락 번호 0012, 0013

[특허 문헌 2] 일본 특허 공개 제2002-533727호, 단락 번호 0009, 0012

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

핵산이나 단백질로 이루어지는 프로브를 입자(beads) 표면에 고정시켜 사용하는 방법은, 평탄한 기판 상에 스포트로서 직접 프로브를 고정시켜 사용하는 방법과 비교하여, 프로브가 존재하는 고체 표면적을 크게 할 수 있어 감도가 높고, 인접 스포트 사이에서의 상호 오염의 리스크가 적고, 건조에 의한 생체 관련 물질의 비활성(deactivation)이 일어나기 어렵고, 고상 표면의 처리를 고정시키는 생체 관련 물질의 종류에 따라 바꿀 수 있는 등의 이점이 있다. 그러나, 소량의 입자를 마이크로타이터 플레이트의 웰과 같은 반응 영역에, 단일 종 또는 임의의 혼합비로 이루어지는 복수 종을 적시 선택하면서, 정확히 반응 영역에 배치하는 것은 어려웠다.

즉, 본 발명의 목적은, 핵산이나 단백질로 이루어지는 프로브를 표면에 고정시킨 입자를 고상 기판에 배치한 입자 어레이의 제조에 있어서, 해당 입자를 고상 기판 상의 임의의 반응 영역에 정밀도 좋게 공급할 수 있는 제조 장치 및 입자 어레이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

즉, 본 발명은, (1) 생체 관련 물질이 표면에 고정된 입자를 포함하는 액체를 수용하는 수단과, 고상 기판 상의 임의의 위치에 상기 입자를 포함하는 액체를 토출하는 수단을 구비하는 입자 어레이 제조 장치, (2) 상기 액체를 토출하는 수단이 잉크젯법을 이용하는 수단인 (1)에 기재된 입자 어레이 제조 장치, (3) 상기 수용하는 수단이 2 이상의 다

른 종류의 액체를 각각 개별적으로 수용하는 수단인 (1) 또는 (2)에 기재된 입자 어레이 제조 장치, (4) 상기 (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 입자 어레이 제조 장치를 이용하여 입자 어레이를 제조하는 방법으로서, 상기 입자를 포함하는 액체를 상기 수용하는 수단에 유지하고, 상기 고상 기관 상의 입의의 위치에 상기 액체를 토출함으로써 반응 영역을 형성하는 입자 어레이의 제조 방법, (5) 단일 종의 생체 관련 물질이 고정된 2개 이상의 입자로 이루어지는 상기 반응 영역을 형성하는 (4)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (6) 단일 종의 생체 관련 물질이 고정된 2종 이상의 상이한 입자 그룹으로 이루어지는 상기 반응 영역을 형성하는 (4)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (7) 상기 생체 관련 물질이 표면에 고정되어, 식별 가능한 신호를 갖는 입자를 포함하는 액체를 상기 수용하는 수단에 개별적으로 유지하고, 고상 기관 상에 상기 액체를 토출하는 (4)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (8) 상기 식별 가능한 신호가, 입자 사이즈, 입자 밀도, 입자의 착색, 형광, 자성, 및 방사선 마커로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나인 (7)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (9) 상기 생체 관련 물질이 핵산 또는 단백질인 (4)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (10) 상기 입자의 입자 직경이 0.02~10 μ m인 (4)~(6) 중 어느 하나에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (11) 상기 입자의 입자 직경이 0.2~5 μ m인 (4)~(6) 중 어느 하나에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (12) 상기 고상 기관이 마이크로타이터 플레이트인 (4)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (13) 상기 반응 영역이 기관 표면의 웰에 형성되고, 입자 직경보다 작은 갭을 거쳐서 기관의 웰측에 밀착되는 커버 플레이트를 더 갖는 (4)~(12) 중 어느 하나에 기재된 입자 어레이의 제조 방법, (14) 상기 고상 기관 및 커버 플레이트가 유리인 (13)에 기재된 입자 어레이의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에서 이용되는 "생체 관련 물질"은, 핵산, 단백질 어느 것이라도 좋고 한정되지 않는다. 핵산은 각각 일부 또는 전부가 변형(치환을 포함함)되어 있더라도 좋고, 또한 각각 1가닥(single-stranded) 또는 2가닥인 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 의미하여, 바람직하게는 각각 일부 또는 전부가 변형(치환을 포함함)되어 있어도 좋은 1가닥의 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드이다. 해당 핵산에 있어서의 바람직한 예를 들면, DNA, RNA, PNA(펩티드 핵산), CNA(아미노시클로헥실 에탄산 핵산), HNA(핵시톨 핵산), p-RNA(피라노실-RNA), 상기 핵산으로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 등으로부터 선택된 핵산이다. 단백질은 적어도 2개의 아미노산이 공유 결합한 것을 의미하며, 단백질류, 폴리 펩티드, 올리고 펩티드 및 펩티드를 포함한다. 단백질은 천연에 존재하는 아미노산과 펩티드 결합으로부터, 또는 합성 펩티드 유사 구조로 되어 있더라도 좋다.

상기 핵산, 단백질은, 형광 표식함으로써, 형광 강도의 변화에 의해서 표적 물질을 검출, 정량할 수 있다. 형광 표식용의 형광 분자의 바람직한 예를 들면, FITC(Fluorescein isothiocyanate), RITC(Rhodamine isothiocyanate), TMRITC(Tetramethyl Rhodamine isothiocyanate), Cy3(Carboxymethyl indocyanin), PE(Phycoerythrin) 등의 형광 분자가 있다.

본 발명에서 이용되는 "입자"의 재질로서는, 플라스틱, 세라믹, 폴리스티렌, 메틸스티렌, 아크릴 폴리머, 트리아졸, 카본 그래파이트, 2산화티탄, 유리, 실리카, 라텍스, 자성 비즈 등을 이용할 수 있지만, 이들로 한정되는 것이 아니다. 본 발명에 있어서의 입자의 직경은, 적합하게는 0.02~10 μ m가 사용 가능하고, 보다 적합하게는 0.2~5 μ m가 이용된다. "입자"는, 구(球) 형상이 아니더라도 좋고, 표면적을 증가시키기 위해서 다공질이어도 좋다. 입자 직경에 분포가 있더라도 좋지만, 상기 수치 범위에 포함되는 것이 바람직하다.

상기 "입자"의 표면에는 프로브로서의 상기 "생체 관련 물질"이 고정된다. 생체 관련 물질은, 입자 상에서 직접 합성 하더라도 좋고, 또는 합성 후에 입자에 부착시키더라도 좋다. 입자 표면은 미리 화학적 변경되어 있더라도 좋고, 표면 화학기의 예로서, 한정되는 것이 아니지만, 지방족 및 방향족 아민을 포함하는 아미노산, 카복실산, 알데히드, 아미드, 클로로메틸기, 히드라지드, 히드록실기, 설펜산염, 황산염 등을 들 수 있다.

고정화를 위한 가열의 방법으로서, 히터, 레이저광, 적외선, 전자파 등을 이용할 수 있다. 고정화의 반응 온도는, 통상 0~40 $^{\circ}$ C 부근이며, 적합하게는 20~35 $^{\circ}$ C 부근이다. 반응 시간도 특별히 한정되지 않지만, 통상, 30분 내지 24시간으로 충분하며, 적합하게는 1시간~12시간이다.

본 발명에서 이용되는 "식별 방법"은, 입자 표면에 고정된 핵산, 단백질로 이루어지는 프로브를 판별하기 위해서, 각각의 입자에 제공될 수 있다. "식별 방법"으로서, 입자 사이즈, 입자 밀도, 입자의 착색, 형광, 자성, 및 방사선 마커(marker) 등을 이용할 수 있고, 각각을 조합시켜 이용하는 것도 가능하다. 적합하게는, 형광 신호가 이용된다.

본 발명에서 이용되는 "고상 기관"은, "입자" 표면의 "생체 관련 물질"의 활동을 방해하지 않는 한, 한정되지 않고 어떤 기관이라도 좋다. 예컨대, 유리 기관, 실리콘 기관, 금속 기관(예컨대 금, 은, 동, 알루미늄, 백금 등), 금속 산화물 기관(예컨대 SrTiO₃, LaAlO₃, NdGaO₃, ZrO₂, 산화 규소 등), 수지 기관(예컨대, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리 카보네이트), 등으로부터 선택된 재료이다. "고상 기관"의 표면은, 평탄하더라도 좋지만, 반응 영역으로서 입자가 공급되는 웰(오목부)이 에칭이나 성형으로 다수 형성된 것을 이용하는 것이 바람직하다. 그 중에서, 유리 기관은 입수의 용이함, 비용 면에서 바람직하게 이용될 수 있다. 또한, 수지 기관의 바람직한 구체예로서는, 시판되는 마이크로 타이터 플레이트를 이용할 수 있다.

해당 "고상 기관"의 재료, 종류 및 그들의 두께의 선택은, 핵산이나 단백질 프로브의 종류, 검출을 위해서 채용하는 신호 검출 수단 등에 의존하고, 당업자가 최적의 조건을 선택하는 것이 가능하다.

본 발명에 따르면, "입의의 위치에 입자를 포함하는 액체를 토출하는 수단"으로서, 여러 가지 방법을 채용할 수 있다. 바람직한 예로서, 토출하는 수단을 구비한 토출 헤드, X축 방향으로 이동 가능한 캐리지에 탑재하고, 고상 기관을 X축과 직교하는 Y축으로 이동 가능한 테이블에 태워, 캐리지와 테이블의 이동에 의해, 목표로 하는 좌표에 토출 헤드를 이동하는 방법을 들 수 있다. 이 방법은, 수지 제거가 행해지기 쉬워, 정확히 토출 헤드를 컨트롤할 수 있다. 또한, 장치 전체의 구조도 간단하고 조밀하게 구성할 수 있다.

본 발명에 따르면, "액체를 토출하는 수단"으로서, 소량의 액체를 정밀도 좋게 공급하는 것이 가능한 잉크젯법을 이용할 수 있다. 잉크젯법에는, 액체를 토출하는 방법으로서, 피에조 소자를 이용한 피에조젯법, 열 소자를 이용한 써멀젯법, 진동판과 전극 사이의 정전력을 이용한 정전 액츄에이터법이 있다. 어느 방법을 이용하여도 좋지만, 적합

하계는, 온도에 민감한 생체 관련 물질을 취급하기 위해서는, 토출되는 액체에 고온이 걸리지 않는 피에조젯법, 정전 액츄에이터법을 이용할 수 있다.

본 발명에 따르면, "액체를 수용하는 수단"은 2 이상의 다른 종류의 액체를 개별적으로 수용하고, 액체는 각각 개별적인 토출 수단으로 토출된다. 액체를 수용하는 수단과 토출하는 수단은, 별도로 분리하여 구비하더라도 좋지만, 바람직한 예로서, 토출 헤드에, 액체를 수용하는 수단과 토출하는 수단을 일체화하여 마련하는 방법이 있다. 일체화함으로써, 토출 헤드를 간단한 구조로 구성할 수 있고, 수용하는 수단으로부터 토출하는 수단으로의 경로도 짧게 할 수 있으므로, 소비하는 액체를 적게 할 수 있다. 또한, 토출 헤드를 착탈함으로써, 토출하는 액체의 변경이 가능하게 된다.

"입자"를 포함하는 액체로서는, 일 종류의 생체 관련 물질을 고정한 입자를 포함하는 액체를 복수 이용하는 것이, 입자 혼합시의 제어가 행해지기 쉽기 때문에 바람직하다. 종류가 다른 액체는, 각각 서로 혼합되지 않도록 개별적으로 수용 수단에 수용되어, 개별적으로 제어되면서 토출된다. 토출 제어를 개별적으로 행함으로써, 단일 종으로 반응 영역을 형성하는 것이나, 종류가 다른 액체를 단일의 반응 영역 내에서 임의의 비율로 혼합하여 2개 이상의 상이한 종류의 입자 그룹으로 이루어지는 반응 영역을 형성하는 것이 가능하다.

액체의 용매로서는, 물, 각종 인산 완충액, TE 완충액 등, 염화나트륨을 포함하는 완충액, 폴리머를 포함하는 수용액을 이용할 수 있다. 또한, 첨가물에 의해, 잉크젯법에 적합한 점도, 표면 장력으로 조정하는 것이 바람직하다. 점도는, 20cp 이하, 표면 장력은 20~40dyn/cm이 바람직하다. 또한, 프로브인 단백질을 희석한 액체는, 미리 탈기 조작을 통해서 액체 중의 용존 기체를 제거한 것을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 있어서, 입자를 포함하는 액체의 기관 상으로의 공급 위치는, 평판 상에 공급하여 스포트를 형성하는 것도 가능하지만, 입자 어레이의 성능을 끌어내기 위해서는, 고상 기관 상의 웰에 입자를 포함하는 용액을 공급하는 방법이 바람직하다. 입자가 공급된 상기 웰 상으로부터 커버를 하여, 각 웰을 미소한 반응 챔버로서 사용할 수 있다. 이러한 구성으로 하는 것에 의해, 입자가 웰 내에서 자유롭게 분석용 액체속에서 움직일 수 있게 되어, 반응 면적, 반응 효율이 향상된다.

상기 구성의 조립 방법으로서, 이하에 바람직한 예를 든다. 고상 기관 상의 웰이 형성된 면 외주에 갭 형성과 커버 접착을 위한 수지 피막 등을 형성한다. 수지 피막 등의 두께는 입자의 직경보다도 작게 한다. 다음에, 커버 플레이트를 수지 피막 등에 밀착시켜 뚜껑을 덮으면, 각 웰이 입자의 직경보다 작은 갭을 사이에 두고 이어진, 반응 챔버를 형성하는 것이 가능하다. 입자는 갭이 좁기 때문에 인접하는 웰로 이동하지 않는다. 또한, 커버 플레이트에, 대상 시료나 반응 시약 등을 공급하기 위한 공급구와 그것들을 배출하는 배출구를 형성하면, 주사기나 자동화된 분석 장치를 사용해서 액을 보내어, 반응 시험을 할 수 있다. 커버는 어떤 것이더라도 좋지만, 표적 물질의 검출에 광을 이용하는 경우, 우리가 바람직하다. 반응 시험 후 표적 물질을 검출하여 표적 물질의 유무나 정량을 행한다.

본 발명에 따르면, "표적 물질의 검출 방법"은 여러 가지의 방법을 이용할 수 있지만, 바람직한 예로서 형광 표시된 분자의 양을 검출하는 방법, 효소 반응에 의한 색소를 검출하는 방법을 들 수 있다.

본 명세서에서 이용하는 어구의 의미, 및 본 발명의 상세한 설명은 이상과 같지만, 본 발명의 이해를 더욱 용이하게 하는, 본 발명의 특징을 이하에 기재한다.

우선, 본 발명의 제 1 특징은, 잉크젯법을 이용하여, 생체 관련 물질을 표면에 고정한 입자를 포함하는 복수 종의 액체를 개별적으로 수용하여, 임의의 위치에 토출할 수 있는 제조 장치에 있다.

본 발명의 제 2 특징은, 입자를 포함하는 액체를 개별적으로 수용하여, 고상 기관 상의 임의의 위치에 상기 입자를 포함하는 액체를 토출, 반응 영역을 형성하는, 입자 어레이의 제조 방법에 있다. 단일 종, 또는 복수 종의 소량의 액체를, 임의의 반응 영역에 공급하는 것이 가능해졌다.

본 발명의 제 3 특징은, 반응 영역이 기관 표면의 웰에 형성되고, 입자 직경보다 작은 갭을 사이에 두고, 커버 플레이트가 기관의 웰측에 밀착되는 입자 어레이의 제조 방법이다. 이 방법으로 제작된 입자 어레이는 단일의 반응 챔버 내에, 복수의 반응 영역이 형성되어 있기 때문에, 다수의 생체 관련 물질과 대상 시료의 반응을 동시에 실행할 수 있다.

본 발명에 있어서는 잉크젯법을 이용하는 것이 바람직하고, 해당 잉크젯법을 이용한 경우에는, 소량의 입자로 고밀도의 어레이를 형성할 수 있다. 그 때문 반응에 필요한 시료나 시약의 양을 삭감할 수 있다. 또한, 기관 상에 스포트를 형성하는 마이크로 어레이와 비교하여, 고체 표면적이 크기 때문에 감도가 높다. 또한, 프로브 시료를 미리 입자 표면에 고정할 수 있기 때문에, 다수 종의 시료에 대응함과 동시에, 건조에 의해 생체 관련 물질의 활성이 손상되는 경우가 없고, 인접하는 반응 영역 사이에서의 상호 오염이 일어나지 않는다.

단일 종의 입자 그룹을 각 반응 영역에 배치한 경우에는, 그 면내의 배치로부터 입자의 종류를 식별할 수 있기 때문에, 입자의 식별 수단을 필요로 하지 않는다. 또한, 복수 종의 입자 그룹을 혼합한 영역마다 입자 그룹을 식별하는 경우에는, 반응 영역 수(웰 수)× 식별 입자 종류의 다수의 반응을 일괄해서 실행할 수 있다.

이하에 나타내는 본 발명의 실시예는 예시적인 것으로서, 본 발명은 이하의 구체예로 제한되는 것이 아니다. 당업자는, 이하에 나타내는 실시예에 여러 가지 변경을 가하여 본 발명을 최대한으로 실시할 수 있고, 이러한 변경은 본원의 특허 청구 범위에 포함된다.

(실시예 1)

도 1은 본 실시예에서 이용한 마이크로 어레이 제조 장치의 개요를 나타내는 사시도이다. 마이크로 어레이 제조 장치(10)는, 기대(11) 상에, X축 상으로 왕복 이동하는 카트리지 홀더(캐리지)(12)와, X축에 직교하는 Y축 방향으로 왕복 이동하는 테이블(13)과, 카트리지 홀더(12)의 홈 포지션(테이블(13)의 가동 영역 이외의 영역에서의 저장 위치)에 토출액 충전용의 흡인 유닛(14)과, 캐리지 및 테이블 구동부(15)를 갖추고 있다. 구동부(15)에서, 타이밍 벨트 기구나 볼 나사 기구 등을 이용하여, 카트리지 홀더(12) 및 테이블(13)을 수치 제어 방식 등으로 이동하여, 마이크로 어레이 기관(16)으로의 토출액 공급 위치를 정할 수 있다. 카트리지 홀더에는 토출 헤드(도시하지 않음)가 탑재되어 있다.

본 실시예에서는 정전 액츄에이터를 이용한 토출 헤드를 이용했다. 도 2, 도 3에 토출 헤드 기관과 그 단면도를 나타낸다. 토출 헤드(20)는 토출 수단(21)과 수용부(22)가 일체로 되어 형성되어 있다. 토출 수단은 진동판(23)을 벽에 가지는 가압실과 토출구로 형성된다.

각 수용부에는, 종류가 다른 프로브 시료를 표면에 고정된 입자를 포함하는 액체가 수용된다. 토출 수단과 수용부는 경로(24)로 연결되어 있고, 진동판의 구동에 의해, 가압실로부터 액체가 토출되어, 다음 구동으로 수용부로부터 액체가 공급된다.

이하에 나타내는 입자를 포함하는 액체를, 유리 기관(30) 상의 도 4에 나타내는 배치의 에칭에 의해서 형성된 120개의 웰(31)에, 토출 헤드가 탑재된 캐리지를 연동시켜, 공급했다. 토출은, 구동 주파수 16kHz, 1방울당 20pl의 조건에서 실행하여, 하나의 웰에 단일 종의 액체의 공급과 동일 웰에 다른 종류의 액체를 공급하여 다른 입자의 혼합도 행했다. 그 결과, 하나의 웰에는 500~1000개의 입자가 공급되었다.

(입자를 포함하는 액체)

4 μ m의 직경의 폴리스티렌으로 이루어지는 구형 비즈에 항체 단백질을 고정화한 것을 다수 종류 준비했다. 입자는 인산 완충액에 분산되어 입자를 포함하는 액체(현탁액)로 했다.

잉크젯법에 의한 입자의 공급 후, 도 5에 도시하는 바와 같이 커버 유리(32)를, 겹(34)을 거쳐서 에폭시의 접착제(33)를 3 μ m의 두께로, 웰측에 붙였다.

커버 유리에는, 대상 시료, 반응 시약 등의 유입구(35), 유출구(36)가 비워져 있고, 유입구(35)로부터 공급된 이들 액체는 웰(31)에 유지된 입자와 반응을 한 후, 유출구(36)로부터 배출된다.

발명의 효과

본 발명에 의하면, 핵산이나 단백질로 이루어지는 프로브를 표면에 고정시킨 입자를 고상 기관에 배치한 입자 어레이의 제조에 있어서, 해당 입자를 고상 기관 상의 임의의 반응 영역에 정밀도 좋게 공급할 수 있는 제조 장치 및 입자 어레이의 제조 방법을 제공할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

생체 관련 물질이 표면에 고정된 입자를 포함하는 액체를 수용하는 수단과,

고상(solid-phase) 기관 상의 임의의 위치에 상기 입자를 포함하는 액체를 토출하는 수단

을 구비하는 입자 어레이 제조 장치.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 액체를 토출하는 수단은 잉크젯법을 이용하는 수단인 입자 어레이 제조 장치.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 수용하는 수단은 2 이상의 다른 종류의 액체를 각각 개별적으로 수용하는 수단인 입자 어레이 제조 장치.

청구항 4.

청구항 1에 기재된 입자 어레이 제조 장치를 이용하여 입자 어레이를 제조하는 방법으로서,

상기 입자를 포함하는 액체를 상기 수용하는 수단에 유지하고, 상기 고상 기관 상의 임의의 위치에 상기 액체를 토출함으로써, 반응 영역을 형성하는 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

단일 종의 생체 관련 물질이 고정된 2개 이상의 입자로 이루어지는, 상기 반응 영역을 형성하는 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 6.

제 4 항에 있어서,

단일 종의 생체 관련 물질이 고정된 2종 이상의 상이한 입자 그룹으로 이루어지는, 상기 반응 영역을 형성하는 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 7.

제 4 항에 있어서,

상기 생체 관련 물질이 표면에 고정되고, 식별 가능한 신호를 갖는 입자를 포함하는 액체를, 상기 수용하는 수단에 개별적으로 유지하고, 고상 기관 상에 상기 액체를 토출하는 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

상기 식별 가능한 신호는, 입자 크기, 입자 밀도, 입자의 착색, 형광, 자성, 및 방사선 마커(marker)로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나인 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 9.

제 4 항에 있어서,

상기 생체 관련 물질은 핵산 또는 단백질인 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 10.

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 입자의 입자 직경은 0.02~10 μ m인 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 11.

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 입자의 입자 직경은 0.2~5 μ m인 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 12.

제 4 항에 있어서,

상기 고상 기관은 마이크로타이터 플레이트(microtiter plate)인 입자 어레이의 제조 방법.

청구항 13.

제 4 항에 있어서,

상기 반응 영역은 기관 표면의 웰에 형성되고, 입자 직경보다 작은 갭을 사이에 두고 기관의 웰쪽으로 밀착되는 커버 플레이트를 더 갖는 입자 어레이의 제조 방법.

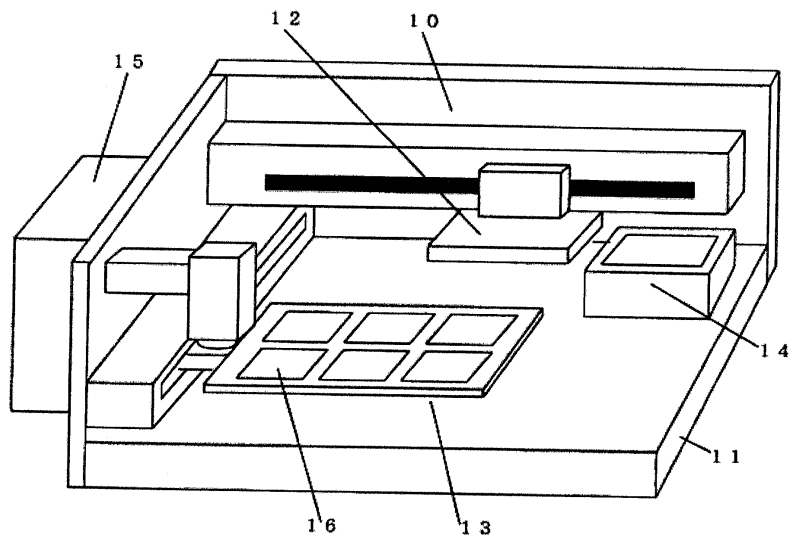
청구항 14.

제 13 항에 있어서,

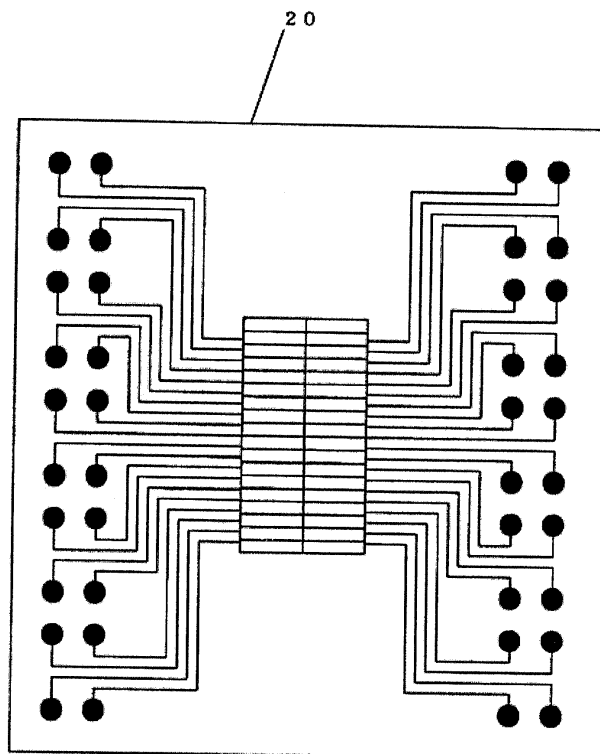
상기 고상 기관 및 커버 플레이트는 유리인 입자 어레이의 제조 방법.

도면

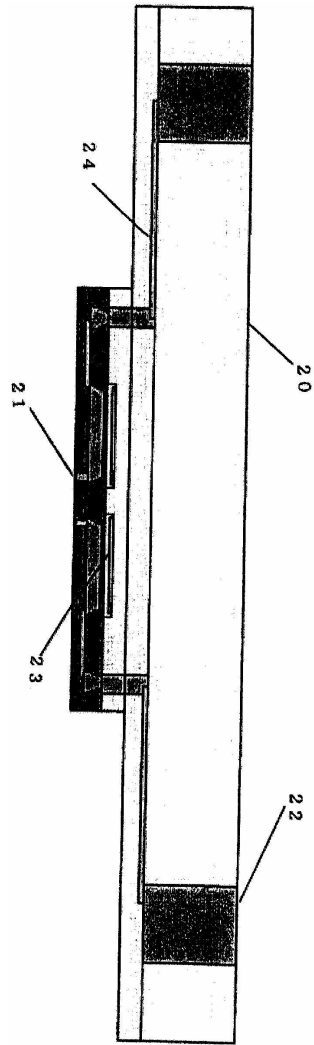
도면1



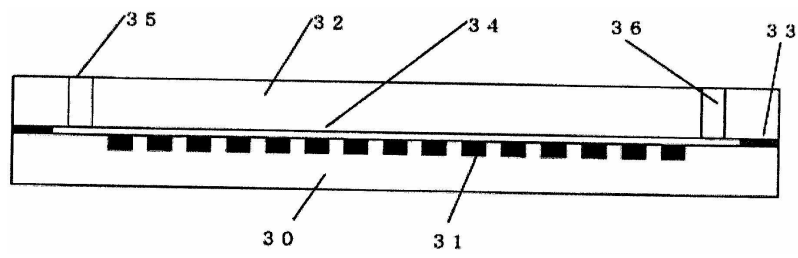
도면2



도면3



도면4



도면5

