

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年11月16日(16.11.2023)

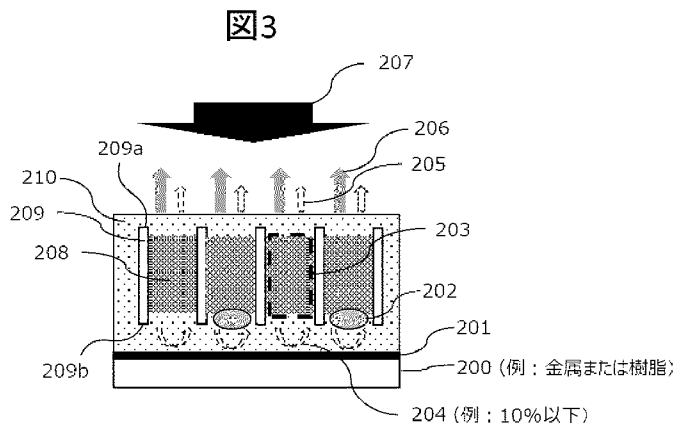


(10) 国際公開番号
WO 2023/218588 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 1/00 (2006.01) *C12Q 1/6844* (2018.01)
C12Q 1/6816 (2018.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/020026
- (22) 国際出願日: 2022年5月12日(12.05.2022)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社日立ハイテク
(HITACHI HIGH-TECH CORPORATION) [JP/JP]; 〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 香村 惟夫 (**KAMURA Yoshio**); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 田中 淳子 (**TANAKA Junko**); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 石田 猛 (**ISHIDA Takeshi**); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (**HIRAKI & ASSOCIATES**); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ MORIタワー32階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,

(54) Title: MEASURING DEVICE AND MEASURING METHOD

(54) 発明の名称: 計測デバイスおよび測定方法



200 (Example: metal or resin)
204 (Example: 10% or less)

(57) Abstract: This measuring device comprises: a substrate having a plurality of through holes for introducing and dividing a nucleic acid solution; an oil that covers the through holes to block the through holes at a first surface of the substrate and a second surface opposite to the first surface of the substrate; a heat conduction plate provided on the second surface side for heating the substrate; and a reflection suppressing mechanism that suppresses the reflection of the excitation light radiated from the first surface side.

[続葉有]



WO 2023/218588 A1

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))
-

(57) 要約：計測デバイスは、核酸溶液を導入し分割するための複数の貫通孔を有する基板と、前記基板の第1の面と、前記基板の前記第1の面とは反対側の第2の面とにおいて、前記貫通孔をふさぐために覆うオイルと、前記基板を加熱するために前記第2の面の側に設けられた熱伝導プレートと、前記第1の面の側から照射される励起光の反射を抑制する反射抑制機構と、を有する。

明 細 書

発明の名称：計測デバイスおよび測定方法

技術分野

[0001] 本発明は計測デバイスおよび測定方法に関し、とくにデジタルPCRに関する。

背景技術

[0002] 従来、遺伝子検査にはPCRやリアルタイムPCRが利用されていた。これらの技術では測定対象（核酸）が微量であるときに、測定精度が低いという課題があった。この課題を解決するために、近年ではデジタルPCR技術が注目されている。

[0003] デジタルPCRでは、検出対象のDNAを含む試料を多数の微小領域に分割し、各々の微小領域に対してPCRを行う。検出対象のDNAを含む区画と含まない区画を蛍光強度で判別することで、各微小領域内に存在するDNAの種類を判別を行う。

[0004] 特許文献1には、デジタルPCRを用いたDNA検出方法として、DNAとDNAにハイブリダイズする蛍光標識プローブを含むドロップレットにおいて、DNAと蛍光標識プローブとの融解温度を測定するDNA検出方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2018-108063号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 融解曲線分析を組み合わせたデジタルPCRにおいて、計測対象の遺伝子の種類は複数存在し、例えば、野生型や変異型の遺伝子を含む。融解曲線は対象遺伝子の種類と蛍光標識プローブにより異なるため、融解曲線を計測することで対象遺伝子の種類を判別することが可能である。多数の遺伝子を同

時に計測する場合には、高精度に蛍光強度や融解曲線を計測し、各遺伝子の計測ばらつきを小さくする必要がある。

[0007] 蛍光強度や融解曲線の計測精度を低下させる要因のひとつとして、気泡の存在が挙げられる。温度上昇時に微小領域近傍に気泡が生じると、正確に蛍光強度測定ができず、融解曲線の計測精度、及び遺伝子種類の判別精度が低下する。

[0008] なお、この気泡の課題は電氣的ノイズとも異なるため、信号処理等により取り除くことも困難である。

[0009] 本発明の目的は、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能な計測デバイスを提供することにある。本発明の前記並びにその他の目的と新規な特徴は、本明細書の記述及び添付図面から明らかになるであろう。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明に係る計測デバイスの一例は、
核酸溶液を導入し分割するための複数の貫通孔を有する基板と、
前記基板の第1の面と、前記基板の前記第1の面とは反対側の第2の面と
において、前記貫通孔をふさぐために覆うオイルと、
前記基板を加熱するために前記第2の面の側に設けられた熱伝導プレート
と、
前記第1の面の側から照射される励起光の反射を抑制する反射抑制機構と
、
を有することを特徴とする。

[0011] 本発明に係る測定方法は、
計測デバイスを用いた測定方法であって、
前記計測デバイスは、
複数の貫通孔を有する基板と、
前記基板の温度を変化させるために設けられた熱伝導プレートと、
前記基板の前記熱伝導プレート側とは反対側の第1の面の側から照射され

る励起光の反射を抑制する反射抑制機構と、
を有し、

前記測定方法は、

前記基板に対して、核酸溶液を導入し分画する工程と、

前記基板の第1の面と、前記基板の前記第1の面とは反対側の第2の面と
において、前記核酸溶液が導入された前記貫通孔をふさぐために覆うオイル
を導入する工程と、

前記熱伝導プレートにより前記基板の温度を変化させる工程と、

温度変化させながら前記基板の前記第1の面の側から励起光を照射し、前
記第1の面の側から蛍光を検出し、前記核酸溶液を測定する工程と、
を有する。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、気泡の影響を抑制して高精度に蛍光強度及び融解曲線計
測ができ、高精度に遺伝子の種類を判別可能な計測デバイスおよび測定方法
を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]従来例において、計測デバイス中の貫通孔ウェル下部に気泡が発生した
ときに測定される強度を説明する図。

[図2]従来例において、貫通孔ウェルを通して計測デバイス下部の熱伝導プレ
ートからの反射光が観察されることを説明する反射像。

[図3]本発明の実施例1において、計測デバイス下部の熱伝導プレートを黒色
表面処理することで、測定強度に気泡の影響が乗らないことを説明する図。

[図4]本発明の実施例1において、計測デバイス下部の熱伝導プレートを黒色
処理することで、貫通孔ウェルを通して熱伝導プレートからの反射光が観察
されないことを説明する反射像。

[図5]本発明の実施例2において、貫通孔ウェル下部に微粒子を導入すること
で、測定強度に気泡の影響が乗らないことを説明する図。

[図6]本発明の実施例2において、貫通孔ウェル下部に微粒子を導入すること

で、貫通孔ウェルの反射像における平均反射光強度が減少することを説明する図。

[図7]本発明の実施例3において、計測デバイス下部の熱伝導プレートを透明にすることで、測定強度に気泡の影響が乗らないことを説明する図。

[図8]本発明の実施例4において、計測デバイス下部の熱伝導プレートを凹凸構造にすることで、測定強度に気泡の影響が乗らないことを説明する図。

[図9]本発明の実施例5において、計測デバイス内のオイルを黒く着色することで、測定強度に気泡の影響が乗らないことを説明する図。

[図10]本発明の実施例6において、貫通孔ウェル下部にインクを導入することで、測定強度に気泡の影響が乗らないことを説明する図。

[図11]比較例において、反射抑制機構を導入していない計測デバイスを85℃で一定時間加熱した場合に観察される蛍光強度変化を説明する図。

[図12]本発明の実施例7において、貫通孔ウェルと熱伝導プレート間に反射抑制機構を導入した計測デバイスを85℃で一定時間加熱した場合に観察される蛍光強度変化を説明する図。

[図13]本発明の実施例8において、反射抑制機構を導入した計測デバイスにおいて、温度変化に対する蛍光強度測定のフロー図。

[図14]比較例において、反射抑制機構を導入していない計測デバイスにおいて、温度変化に対する蛍光強度変化を説明する図。

[図15]本発明の実施例8において、反射抑制機構を導入した計測デバイスにおいて、温度変化に対する蛍光強度変化を説明する図。

[図16]本発明の実施例9において、反射抑制機構を導入した計測デバイスにおいて、温度変化に対する蛍光強度測定と反射像測定のフロー図。

[図17]本発明の実施例9において、反射抑制機構を導入前後の計測デバイスにおいて、反射光強度の変動係数の変化を説明する図。

発明を実施するための形態

[0014] 図1および図2を用いて、従来例について説明する。

図1は、貫通孔ウェル1を保持した従来例の計測デバイスにおいて蛍光測定

した際の概略図である。この計測デバイスは複数の貫通孔ウェル1を保持した基板2、ウェル内に注入した核酸と蛍光標識プローブの混合溶液3、貫通孔ウェル1を覆うオイル4、熱伝導プレート5で構成されている。

[0015] 計測デバイスを利用した蛍光測定では、励起光6が貫通孔ウェル1に照射される。励起光6の一部は貫通孔ウェル1を透過する透過光7となる。透過光7は熱伝導プレート5により反射され、反射光8となる。反射光8は再び貫通孔ウェル1を透過し、蛍光強度9と共に反射光強度10がウェルの測定光強度として測定される。

[0016] もし、貫通孔ウェル1の下部に気泡11が存在すると、貫通孔ウェル1の透過光7は気泡11により貫通孔ウェル1の下部において拡散される。したがって、熱伝導プレート5により反射されない光12は、反射光強度10ほど強くは検出されない。すなわち、気泡が存在すると、測定光強度は、蛍光強度9と、本来の反射光強度10よりも減衰された反射光強度13との和なる。

[0017] 以上より、気泡の有無により、ウェルの測定光強度にはむらが存在してしまうことがわかる。したがって、測定画像には、気泡が存在する部分が暗い測定強度として観察されてしまう。

[0018] 図2は、貫通孔ウェル100を保持した基板101を、低倍率（図2（a））と高倍率（図2（b））でそれぞれ観察した反射像である。貫通孔ウェル100の反射像に着目すると、明るい。したがって、励起光6は貫通孔ウェル1を透過して、熱伝導プレート5で反射されている。また、貫通孔ウェル100と貫通孔ウェル102を比較すると、明るさにばらつきが存在する。これは、熱伝導プレート5の反射率の面内ばらつきに由来している。

[0019] 以上により、従来の計測チップでは気泡11が存在すると、測定に影響することを説明した。以降、熱伝導プレートに有色の表面処理を施すことで、気泡11が測定に影響しないことを説明する。

[0020] 以下、本発明の実施例について説明する。上述の従来例と共通する部分については、説明を省略する場合がある。

[実施例 1]

以下、図 3 および図 4 を用いて、実施例 1 について説明する。実施例 1 は、熱伝導プレート 200 を黒色処理することで気泡が観察されにくくするものである。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、気泡の影響なく蛍光強度測定が可能になる。

[0021] 図 3 は、計測デバイス下部の熱伝導プレート 200 に黒色の表面処理膜 201 を施すことで、図 1 で観察されていた気泡 202 が観察されにくくなることを説明する概略図である。計測デバイスは、混合溶液 208 を導入し分割するための複数の貫通孔ウェル 203（貫通孔）を有する基板 209 を有する。計測デバイスは、基板 209 の第 1 の面 209 a と、前記基板の前記第 1 の面とは反対側の第 2 の面 209 b とにおいて、貫通孔ウェル 203 をふさぐために覆うオイル 210 を有する。

[0022] 混合溶液 208 は核酸溶液を含む。本明細書および図面において、混合溶液に対する参照は、核酸溶液に対する参照として解釈することが可能である。

[0023] 計測デバイスは、基板 209 の温度を変化させるため（たとえば基板 209 を加熱するため）に第 2 の面 209 b 側に設けられた熱伝導プレート 200 を有する。なお、第 2 の面 209 b は、基板 209 の熱伝導プレート 200 側の面であるといえることができる。

[0024] 熱伝導プレート 200 の材質は、たとえば金属または樹脂であるが、ガラスであってもよい。このような材質を用いることにより、計測デバイスの要件に適した熱伝導プレートを構成することができる。なお、これ以外の材料を用いてもよい。

[0025] 従来の構成では、貫通孔ウェル 203 下部の気泡 202 の有無に応じて、反射光強度にばらつきが存在した。しかし、本実施例に係る計測デバイスは、第 1 の面 209 a の側から照射される励起光 207 の反射（たとえば第 1 の面 209 a の側への反射）を抑制する反射抑制機構を有する。本実施例では、反射抑制機構は、熱伝導プレート 200 の有色の表面処理構造である。

- [0026] 具体例として、反射抑制機構は、反射抑制膜として黒色の表面処理膜201を備える。表面処理膜201は熱伝導プレート200上に配置され、表面処理膜201は励起光（または励起光と同一の波長を有する光）を吸収する。熱伝導プレート200に黒色の表面処理膜201を施すことで、熱伝導プレート200による反射光204は、減衰された反射光強度205を生じる。そのため、各貫通孔ウェル203の測定光強度は、蛍光強度206と、減衰された反射光強度205との和となる。したがって、気泡が測定画像上のむらとして観察されることが抑制される。
- [0027] 表面処理膜201の構造および形成方法は、当業者が適宜設計可能であり、厚さは表面処理工程により異なる。例をいくつか挙げると、アルマイト処理のような陽極酸化被膜では5～40 μm 程度であり、電気メッキによる処理膜は2～20 μm 程度である。さらに、スプレー塗装による膜は15～30 μm 程度である。本実施例の場合、膜厚は40 μm 以下であることが望ましい。
- [0028] 図4は、熱伝導プレートに黒色の表面処理膜201を施した後の基板300を、低倍率（図4（a））と高倍率（図4（b））でそれぞれ観察した反射像である。貫通孔ウェル301内の反射像に着目すると、暗いことがわかる。また、貫通孔ウェル301と貫通孔ウェル302との反射光強度の比較において、反射光強度のばらつきは存在せず、全体的に反射光強度が小さいこともわかる。この反射像より、熱伝導プレート200からの反射が抑えられていると言える。
- [0029] 本実施例では、有色の表面処理構造として黒色の表面処理膜201を用いたが、熱伝導プレート200からの反射を抑えるためには、その反射率が重要になる。本実施例において、「有色」とは、たとえば波長400nm～波長700nmにわたって反射率が10%以下であることを意味し、具体例として黒色を意味する。このような有色の表面処理構造により、熱伝導プレート200からの反射が抑えられる。
- [0030] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子

の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0031] [実施例 2]

以下、図 5 と図 6 を用いて、実施例 2 について説明する。実施例 2 は、貫通孔ウェル 400 の下部に微粒子 401 を注入することで、気泡 402 が観察されにくくするものである。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、気泡 402 の影響なく蛍光強度測定が可能になる。以下、実施例 1 と共通する部分については、説明を省略する場合がある。

[0032] 図 5 は、計測デバイス内の貫通孔ウェル 400 に注入されている核酸と蛍光標識プローブの混合溶液 403 の下部に微粒子 401 が導入されている場合に、蛍光測定した際の概略図である。本実施例に係る反射抑制機構は、貫通孔ウェル 400 に導入される微粒子 401 を備える。微粒子 401 は励起光 404 を透過させないものであることが好ましい。

[0033] 微粒子 401 が存在しないと、図 1 と同様の現象が生じてしまう。しかし、微粒子 401 が存在することで励起光 404 がウェルを透過しなくなるので、熱伝導プレートにより反射光 405 は抑えられる。したがって、測定光強度は、蛍光強度 406 と、減衰された反射光強度 407 との和となる。これにより、測定画像には気泡 402 が観察されにくくなる。

[0034] 図 6 には、図 1 と図 5 に示した計測デバイスの反射像の比較を示す。図 6 (a) は従来の計測デバイスを観察した反射像であり、図 6 (b) は微粒子を注入した本実施例に係る計測デバイスを観察した反射像である。

[0035] 図 6 (a) の例では、50 個の貫通孔ウェルについて平均した平均反射光強度は 133 (任意単位) であり、図 6 (b) の例では、同じく平均反射光強度は 99 であった。複数の貫通孔ウェルの平均反射光強度に着目すると、貫通孔ウェルに微粒子を注入することで、複数ウェルの平均反射光強度は減少している。したがって、励起光が貫通孔ウェルを透過して、熱伝導プレート上で反射することが抑制されている。

[0036] 注入する微粒子の条件として、サイズ、比重、表面処理、個数が挙げられ

る。サイズ（たとえば径）は、30 nm以上であることが望ましい。微粒子が可視域から近赤外域の光を散乱するとき、その散乱現象はM i eの散乱理論に基づくものである。M i e散乱は30 nm程度から有意の散乱強度を示すため、この値を下限値とすることができる。一方、微粒子のサイズは、微粒子が注入される貫通孔ウェルよりも小さくすると好適である。したがって、ウェルサイズが60 μmであるとき、微粒子の上限値は60 μmとすることができる。

[0037] 比重の観点から求められる条件として、貫通孔ウェルの底に微粒子が沈降するようにすると好適である。したがって、貫通孔ウェル内に注入される核酸と蛍光標識プローブの混合溶液に対して微粒子の比重を高くすると好適である。すなわち、微粒子は混合溶液よりも比重が重いようにすると好適である。

[0038] 一例では微粒子としてポリマー微粒子（ポリスチレン、比重：1.04～1.07 g/cm³）、磁性微粒子（鉄、比重：7.85 g/cm³）、金属微粒子（銀、比重：10.49 g/cm³）などの、比重が1よりも大きい微粒子を利用している（すなわち、微粒子の比重は、1 g/cm³以上である）。そのとき、微粒子は貫通孔ウェル内で沈降する。

[0039] 微粒子の表面処理の観点から求められる条件として、核酸と蛍光標識プローブの混合溶液との親和性を検討することが有益である。核酸と蛍光標識プローブの混合溶液は水溶性溶液であるため、微粒子を親水性処理する（たとえば親水性コーティングする）と好適である。また、核酸が微粒子に吸着することを防ぐために、微粒子の表面を負に帯電させると好適である。

[0040] 一例では、微粒子の表面にカルボキシ基を配置する処理を施すことで、微粒子が親水性を示すようにしている。別の例では、計測デバイス下部に磁石を設置し、親水性処理した磁性微粒子を磁力により貫通孔ウェル下部に沈降させることが可能である。貫通孔ウェル周囲はオイルであるため、親水性の磁性微粒子は貫通孔ウェル下部に滞留する。したがって、この手法を用いることで、磁性微粒子の位置制御が可能である。

[0041] 個数の観点から求められる条件として、微粒子断面積×注入個数が貫通孔ウェルの底面積と同等以下であるという条件：

$$\text{(微粒子断面積)} \times \text{(注入する微粒子の個数)} \leq \text{(貫通孔ウェル底面積)} \dots$$

(数式1)

を満たすようにすると好適である。なお、必ずしも貫通孔ウェルの底面積全てを微粒子で覆う必要はない。ある例では、ウェルの底面積の10%程度を微粒子で覆うという条件を用い、気泡の影響が低減することが確認されている。

[0042] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0043] [実施例3]

以下、図7を用いて、実施例3について説明する。実施例3は、反射抑制機構として、計測デバイスの下部を透明な熱伝導プレート500にすることで、気泡501が観察されにくくするものである。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、気泡501の影響なく蛍光強度測定が可能になる。以下、実施例1または2と共通する部分については、説明を省略する場合がある。

[0044] 図7は計測デバイス下部を透明な熱伝導プレート500にした場合に、蛍光測定した際の概略図である。励起光502は貫通孔ウェル503を透過し、透明な熱伝導プレート500に到達する。このとき、励起光502は透明な熱伝導プレート500により、熱伝導プレートを透過する光504となる。これにより、励起光の反射を抑えることが可能である。

[0045] したがって、測定光強度は、蛍光強度505と、減衰された反射光強度506との和となる。これにより、測定画像には気泡501が観察されにくくなる。

透明な熱伝導プレート500の材質の例として、ポリカーボネートなどのプラスチックや、ガラスなどが挙げられる。また、透明な熱伝導プレート5

00は、ガラス基板に酸化インジウムスズなどをドーブした透明導電性基板などであってもよい。

[0046] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0047] [実施例4]

以下、図8を用いて、実施例4について説明する。実施例4は、凹凸構造の熱伝導プレート600を用いることで、気泡601が観察されにくくするものである。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、気泡601の影響なく蛍光強度測定が可能になる。以下、実施例1～3と共通する部分については、説明を省略する場合がある。

[0048] 図8は計測デバイス下部を凹凸構造の熱伝導プレート600とした場合に、蛍光測定した際の概略図である。このように、本実施例に係る反射抑制機構は凹凸構造を備え、凹凸構造は凹凸構造の熱伝導プレート600上に配置される。

[0049] 励起光602は貫通孔ウェル603を透過し、凹凸構造の熱伝導プレート600に到達する。このとき、凹凸構造により、励起光の反射光604を抑制することが可能である。したがって、測定光強度は、蛍光強度605と、減衰された反射光強度606との和となる。これにより、測定画像には気泡601が観察されにくくなる。凹凸によって反射を低減する観点から求められる条件として、構造を周期的とすると好適であり、凹凸構造のピッチ（空間的な繰り返し周期）を1 μ m以下とするとさらに好適である。

[0050] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0051] [実施例5]

以下、図9を用いて、実施例5について説明する。実施例5は、貫通孔を覆うオイルを着色することで、気泡700が観察されにくくするものである

。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、気泡700の影響なく蛍光強度測定が可能になる。以下、実施例1～4と共通する部分については、説明を省略する場合がある。

[0052] 図9は計測デバイス内において有色のオイル701により貫通孔ウェル702を覆った場合に、蛍光測定した際の概略図である。本実施例では、オイル701は黒色に着色されたものであるが、有色のオイル701は必ずしも着色処理が施されたものに限らず、また色は黒色に限らない。

[0053] 着色したオイル701により、励起光703は光吸収される。したがって、熱伝導プレート704による反射光705を抑制することが可能である。これにより、測定画像には気泡700が観察されにくくなる。オイルの着色において重要なことは、着色色素の反射率である。本実施例において、「有色」とは、たとえば波長400nm～波長700nmにわたって反射率が10%以下であることを意味する。このような反射率とすると、励起光の反射が効率的に抑えられる。

[0054] なお、オイル701は実際には貫通孔ウェル702の上側にも存在する場合があり、その場合には蛍光も遮蔽される可能性がある。ここで、オイル701における励起光および蛍光の反射率を10%と仮定し、透過率を10%と仮定すると、励起光全量を100%としたうち、10%が貫通孔ウェル702に入射し、貫通孔ウェル702の下端で1%が反射され、0.1%が貫通孔ウェル702の上側に透過して検出される。一方で、蛍光全量を100%としたうち、10%が貫通孔ウェル702の上側に透過して検出される。このように、貫通孔ウェル702の上側では蛍光に対して励起光は無視できる程度となり、励起光の反射は効率的に抑制されていると言える。

[0055] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0056] [実施例6]

以下、図10を用いて、実施例6について説明する。実施例6は、貫通孔

ウェル800下部にインク801を導入することで、気泡802が観察されにくくするものである。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、気泡802の影響なく蛍光強度測定が可能になる。以下、実施例1～5と共通する部分については、説明を省略する場合がある。

[0057] 図10は貫通孔ウェル800下部にインク801を注入した場合に、蛍光測定した際の概略図である。本実施例では、反射抑制機構は、貫通孔ウェル800に導入されるインク801を備える。励起光803は貫通孔ウェル800を透過した後に、インク801により光吸収される。これにより、測定画像には気泡802が観察されにくくなる。

[0058] 本実施例において、インク801は顔料インクであることが望ましい。顔料インクにおいて、比重の観点から求められる条件として、比重は核酸と蛍光標識プローブの混合溶液よりも大きくすると好適である。すなわち、インク801は混合溶液805よりも比重が重いようにすると好適である。この条件を満たすことで、インクを貫通孔ウェル下部に沈降させることが可能である。具体例として、インク801の比重は、 1 g/cm^3 以上とすると好適である。また、顔料性インクとしてカーボンブラック（比重： $1.7\sim 1.8\text{ g/cm}^3$ ）などを用いてもよい。

[0059] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0060] [実施例7]

以下、図11と図12を用いて、実施例7について説明する。実施例7は、実施例1に係る計測デバイスを用いることで、実際に気泡が観察されなくなる効果を示したものである。

[0061] 本測定では計測デバイスを $85\text{ }^\circ\text{C}$ に維持するよう一定時間加熱し、可視域の励起光を計測デバイスに照射し、蛍光画像を取得する。蛍光画像取得時の露光時間は 1300 ms であり、80枚以上の蛍光画像を連続撮影し気泡の影響の有無を評価する。

[0062] 図11は、比較例として、反射抑制機構を施していない図1で示した計測デバイスにおいて、単一ウェル900の蛍光強度変化901を示している。また、グラフ内の右上には貫通孔ウェルの蛍光画像の一部を示している（視認性のため、単一ウェル900のみ白く修正されている）。グラフにおいて、横軸は蛍光画像の枚数を、縦軸は蛍光強度を示している。画像番号は画像が取得された順序を表し、したがって横軸は時間に対応する。

[0063] グラフのデータは、各蛍光画像における単一ウェル900の蛍光強度変化である。グラフにおいて、蛍光強度は常に一定の値を示しておらず、急峻な蛍光強度変化902が生じている。この急峻な蛍光強度変化902が生じているとき、ウェル下部には気泡が存在している。したがって、気泡が存在していることが蛍光強度の急峻な蛍光強度変化902から確認できる。

[0064] 図12は、反射抑制機構を施した実施例1に係る計測デバイスにおける単一ウェルの蛍光強度変化1000を示している。図11の場合と比べ、急峻な蛍光強度変化は観測されていないことがわかる。したがって、本実施例1を利用することで、気泡の影響を抑制することが可能である。実施例2～6に係る計測デバイスについても効果は同様であると考えられる。

[0065] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスによれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0066] [実施例8]

以下、図13から図15を用いて、実施例8について説明する。実施例8は、実施例1～6の計測デバイスを用いた融解曲線分析の測定方法を示したものである。本実施例に係る計測デバイスを用いることで、融解曲線分析の高精度な測定が可能となる。

[0067] 図13は、本実施例に係る計測デバイスに核酸と蛍光標識プローブの混合溶液を注入し、融解曲線分析を行うまでの測定フローを示している。

[0068] まず、計測デバイスに核酸と蛍光標識プローブの混合溶液を導入し、これを貫通孔ウェルの1つ1つに分画することにより、貫通孔ウェルに核酸を分

画する（S 1 1 0 0）。

[0069] 次に、貫通孔ウエルの周囲をカバーするようにオイルを導入する（S 1 1 0 1）。図3の例では、基板209の第1の面209aと、基板209の第1の面209aとは反対側の第2の面209bとにおいて、混合溶液208が導入された貫通孔ウエル203をふさぐために覆うオイルを導入する。

[0070] オイル導入後、PCRを行い、貫通孔ウエル内の核酸増幅を行う（S 1 1 0 2）。図3の例では、熱伝導プレート200により、計測デバイス（とくに基板209）の温度を変化させる。

[0071] 最後に、計測デバイスを温度変化させながら、励起光を照射し、貫通孔ウエル内の核酸と蛍光標識プローブの混合溶液からの蛍光強度を検出する（S 1 1 0 3）。図3の例では、基板209の第1の面209aの側から励起光207を照射し、第1の面209aの側から蛍光を検出し、これによって混合溶液208を測定する。

[0072] 図14は、比較例として、反射抑制機構を施していない従来の計測デバイスにおける融解曲線分析結果の一例を示す。図14（a）は、計測デバイス内の単一ウェルにおいて、温度変化に対する蛍光強度変化をプロットしたグラフである。蛍光強度の減少が確認できる。この減少時に気泡が観察されると、急峻な蛍光強度減少1200が観察される。

[0073] 図14（b）は、図14（a）の蛍光強度変化に対して温度の微分をとったものであり、融解曲線の微分曲線が算出されている。融解温度は微分曲線のピークから算出される。気泡が観察された微分曲線では、真の融解温度1201だけでなく、融解温度のアーティファクト1202が観測される。このアーティファクトは、急峻な蛍光強度減少1200に起因するものである。したがって、気泡の影響は融解曲線分析に大きく影響する。

[0074] 図15は、本実施例における融解曲線分析結果の一例を示す。図15（a）は計測デバイス内の単一ウェルにおいて、温度変化に対する蛍光強度変化をプロットしたものである。蛍光強度の単調減少が確認できる。

[0075] 図15（b）は図15（a）の蛍光強度変化に対して温度の微分をとった

ものである。本実施例の計測デバイスでは気泡が観察されにくいため、融解曲線には急峻な蛍光強度の減少などは観察されにくい。そのため、融解曲線の微分曲線には真の融解温度1300のみが観察される。したがって、本実施例に係る計測デバイスにより、不要なアーティファクトを抑制することができ、高精度な融解曲線分析が可能となる。

[0076] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスおよび測定方法によれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0077] [実施例9]

以下、図16と図17を用いて、実施例9について説明する。実施例9は、実施例1の熱伝導プレートの黒色表面処理や実施例2の微粒子の貫通孔ウェルの注入により、気泡を観察されにくくする効果が得られることを確認する方法を示したものである。

[0078] 図16は、実施例8の図13で示した測定フロー図に、反射像測定の操作を追記した測定フローを示している。図16のS1400～S1402およびS1404は、それぞれ図13のS1100～S1102およびS1103と同様とすることができる。

[0079] S1402の後、計測デバイスの反射像の測定を行う(S1403)。図3の例では、基板209の第1の面209aの側から励起光207または白色光を照射して、反射像を測定する。

[0080] 上記はあくまで一例であり、反射像測定の操作をPCR(S1402)後に行っているが、貫通孔をカバーするオイル導入工程(S1401)後でも良い。S1403の工程は、S1401の後、S1404が終わる前までの間に実行することができる。

[0081] 図17は、各計測デバイスにおいて実際に観測される反射像を示す。反射像として、熱伝導プレートに焦点を合わせた画像を取得する。

[0082] 反射抑制機構等の処理をしていない従来の計測デバイス(図17(a))の場合、反射光のむらが観察される。また、反射光強度の変動係数は10%

となる。ここで、変動係数は、複数の貫通孔ウェルについて、反射光強度の標準偏差を、反射光強度の平均で除算した値である。

[0083] 一方で、磁性微粒子の注入（実施例2、図17（b））や熱伝導プレートの黒色表面処理（実施例1、図17（c））の反射抑制機構を施した場合、反射光強度の変動係数はそれぞれ3%と4%となる。

[0084] これらの値は、あくまで例である。しかし、従来の計測デバイスと比較して、本発明の各実施例に係る計測デバイスでは、反射光強度の変動係数が減少する。したがって、融解曲線分析を行う前に、反射像の評価を行うことで、本実施例に係る計測デバイスの性能を評価することができる。

[0085] 以上説明するように、本実施例に係る計測デバイスおよび測定方法によれば、対象遺伝子の融解曲線分析において、気泡の影響で生じる蛍光画像のむらと蛍光強度のゆらぎを抑制することが可能となる。

[0086] なお、本発明は上記した実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施例は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

符号の説明

- [0087] 200…熱伝導プレート
201…表面処理膜（反射抑制機構、反射抑制膜）
202…気泡
203…貫通孔ウェル（貫通孔）
204…反射光
205…減衰された反射光強度
206…蛍光強度
207…励起光

- 208…混合溶液（核酸溶液）
- 209…基板
- 209a…第1の面
- 209b…第2の面
- 210…オイル
- 300…基板
- 301…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 302…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 400…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 401…微粒子（反射抑制機構）
- 402…気泡
- 403…混合溶液（核酸溶液）
- 404…励起光
- 405…反射光
- 406…蛍光強度
- 407…減衰された反射光強度
- 500…透明な熱伝導プレート（反射抑制機構）
- 501…気泡
- 502…励起光
- 503…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 504…熱伝導プレートを透過する光
- 505…蛍光強度
- 506…減衰された反射光強度
- 600…凹凸構造の熱伝導プレート（反射抑制機構）
- 601…気泡
- 602…励起光
- 603…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 604…反射光

- 605…蛍光強度
- 606…減衰された反射光強度
- 700…気泡
- 701…有色のオイル（反射抑制機構）
- 702…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 703…励起光
- 704…熱伝導プレート
- 705…反射光
- 800…貫通孔ウェル（貫通孔）
- 801…インク（反射抑制機構）
- 802…気泡
- 803…励起光
- 805…混合溶液（核酸溶液）
- 900…単一ウェル（貫通孔）
- 901…蛍光強度変化
- 902…急峻な蛍光強度変化
- 1000…蛍光強度変化
- 1200…急峻な蛍光強度減少
- 1201…真の融解温度
- 1202…融解温度のアーティファクト
- 1300…真の融解温度

請求の範囲

- [請求項1] 計測デバイスであって、
核酸溶液を導入し分割するための複数の貫通孔を有する基板と、
前記基板の第1の面と、前記基板の前記第1の面とは反対側の第2の面とにおいて、前記貫通孔をふさぐために覆うオイルと、
前記基板を加熱するために前記第2の面の側に設けられた熱伝導プレートと、
前記第1の面の側から照射される励起光の反射を抑制する反射抑制機構と、
を有することを特徴とする、計測デバイス。
- [請求項2] 前記反射抑制機構は、前記貫通孔に導入される微粒子を備え、前記微粒子は親水性コーティングされており、前記微粒子は前記核酸溶液よりも比重が重いことを特徴とする、請求項1に記載の計測デバイス。
- [請求項3] 前記微粒子の前記比重は、 $1 \text{ g} / \text{cm}^3$ 以上であることを特徴とする、請求項2に記載の計測デバイス。
- [請求項4] 前記反射抑制機構は、前記貫通孔に導入されるインクを備え、前記インクは前記核酸溶液よりも比重が重いことを特徴とする、請求項1に記載の計測デバイス。
- [請求項5] 前記インクの比重は、 $1 \text{ g} / \text{cm}^3$ 以上であることを特徴とする、請求項4に記載の計測デバイス。
- [請求項6] 前記反射抑制機構は反射抑制膜を備え、前記反射抑制膜は前記熱伝導プレート上に配置され、前記反射抑制膜は前記励起光を吸収することを特徴とする、請求項1に記載の計測デバイス。
- [請求項7] 前記反射抑制機構は凹凸構造を備え、前記凹凸構造は前記熱伝導プレート上に配置され、前記凹凸構造のピッチは $1 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする、請求項1に記載の計測デバイス。
- [請求項8] 前記反射抑制機構は、前記熱伝導プレートの有色の表面処理構造で

あることを特徴とする、請求項 1 に記載の計測デバイス。

[請求項9] 前記熱伝導プレートの材質は、金属、樹脂、ガラスのいずれかであることを特徴とする、請求項 1 に記載の計測デバイス。

[請求項10] 前記オイルは有色であることを特徴とする、請求項 1 に記載の計測デバイス。

[請求項11] 前記有色は、波長 400 nm～波長 700 nm にわたって反射率が 10%以下であることを意味することを特徴とする、請求項 8 または 10 に記載の計測デバイス。

[請求項12] 計測デバイスを用いた測定方法であって、
前記計測デバイスは、
複数の貫通孔を有する基板と、
前記基板の温度を変化させるために設けられた熱伝導プレートと、
前記基板の前記熱伝導プレート側とは反対側の第 1 の面の側から照射される励起光の反射を抑制する反射抑制機構と、
を有し、
前記測定方法は、
前記基板に対して、核酸溶液を導入し分画する工程と、
前記基板の第 1 の面と、前記基板の前記第 1 の面とは反対側の第 2 の面とにおいて、前記核酸溶液が導入された前記貫通孔をふさぐために覆うオイルを導入する工程と、
前記熱伝導プレートにより前記基板の温度を変化させる工程と、
温度変化させながら前記基板の前記第 1 の面の側から励起光を照射し、前記第 1 の面の側から蛍光を検出し、前記核酸溶液を測定する工程と、
を有する、測定方法。

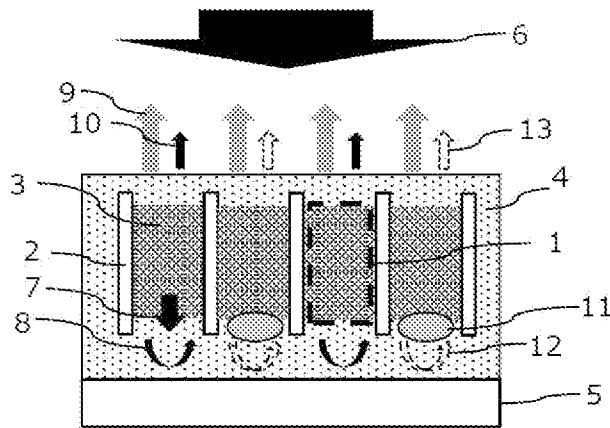
[請求項13] 前記反射抑制機構は微粒子を備え、前記微粒子は親水性コーティングされており、前記微粒子は前記核酸溶液よりも比重が重いことを特徴とする、請求項 1 2 に記載の測定方法。

- [請求項14] 前記微粒子の前記比重は、 1 g/cm^3 以上であることを特徴とする、請求項13に記載の測定方法。
- [請求項15] 前記反射抑制機構は、前記貫通孔に導入されるインクを備え、前記インクは前記核酸溶液よりも比重が重いことを特徴とする、請求項12に記載の測定方法。
- [請求項16] 前記インクの前記比重は、 1 g/cm^3 以上であることを特徴とする、請求項15に記載の測定方法。
- [請求項17] 前記測定方法はさらに、前記オイルを導入する工程の後、前記核酸溶液を測定する工程が終わる前までの間に、前記基板の前記第1の面の側から前記励起光または白色光を照射して、反射像を測定する工程を有することを特徴とする、請求項13～16のいずれか一項に記載の測定方法。
- [請求項18] 前記反射抑制機構は反射抑制膜を備え、前記反射抑制膜は前記熱伝導プレート上に配置され、前記反射抑制膜は前記励起光を吸収することを特徴とする、請求項12に記載の測定方法。
- [請求項19] 前記反射抑制機構は凹凸構造を備え、前記凹凸構造は前記熱伝導プレート上に配置され、前記凹凸構造のピッチは $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする、請求項12に記載の測定方法。
- [請求項20] 前記反射抑制機構は、前記熱伝導プレートの有色の表面処理構造であることを特徴とする、請求項12に記載の測定方法。
- [請求項21] 前記熱伝導プレートの材質は、金属、樹脂、ガラスのいずれかであることを特徴とする、請求項12に記載の測定方法。
- [請求項22] 前記オイルは有色であることを特徴とする、請求項12に記載の測定方法。
- [請求項23] 前記有色は、波長 400 nm ～波長 700 nm にわたって反射率が 10% 以下であることを意味することを特徴とする、請求項20または22に記載の測定方法。
- [請求項24] 前記測定方法はさらに、前記オイルを導入する工程の後、前記核酸

溶液を測定する工程が終わる前までの間に、前記基板の前記第 1 の面の側から励起光または白色光を照射して、反射像を測定する工程を有することを特徴とする、請求項 18～22 のいずれか一項に記載の測定方法。

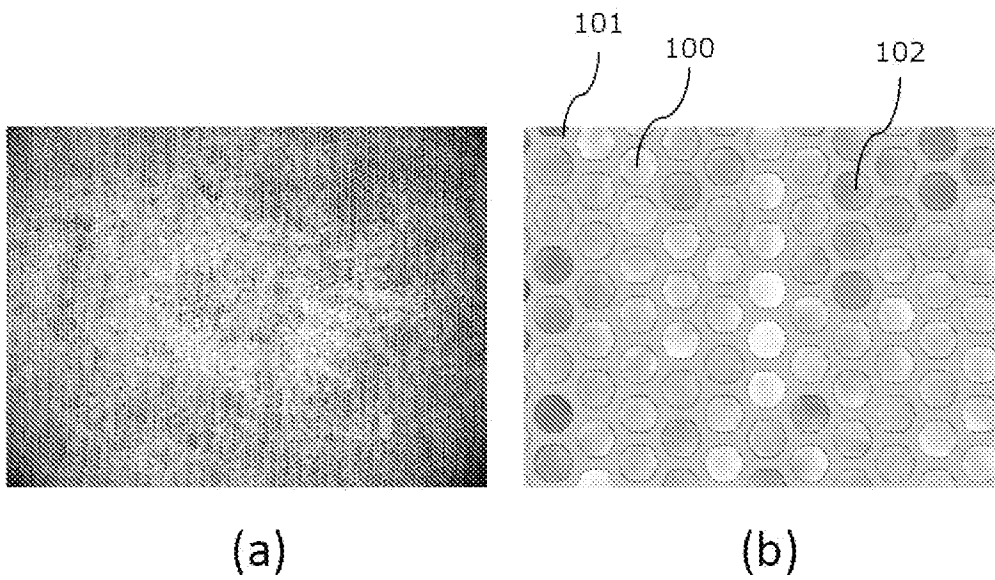
[図1]

図1（従来例）

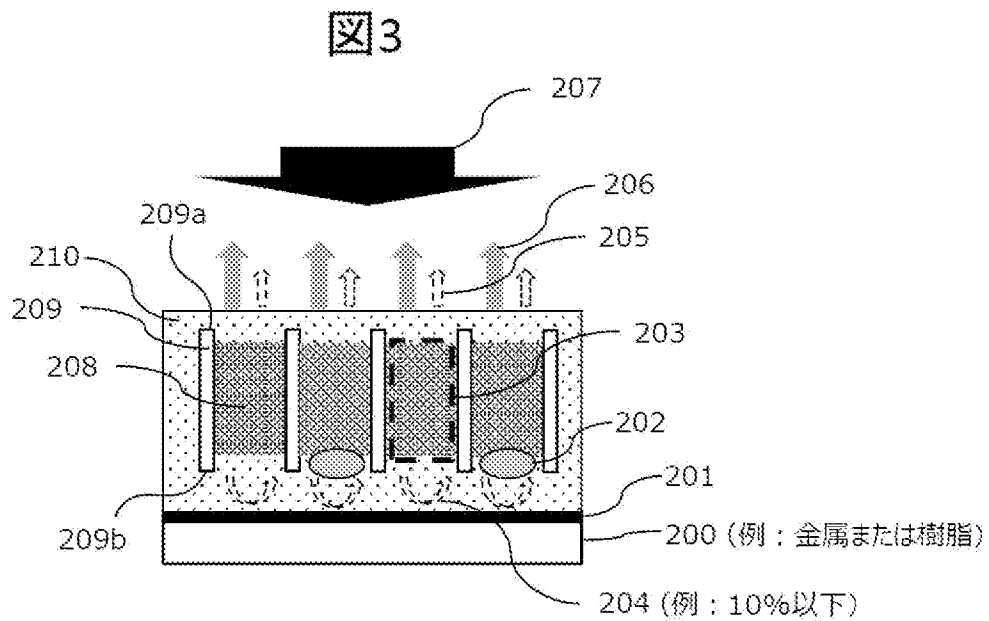


[図2]

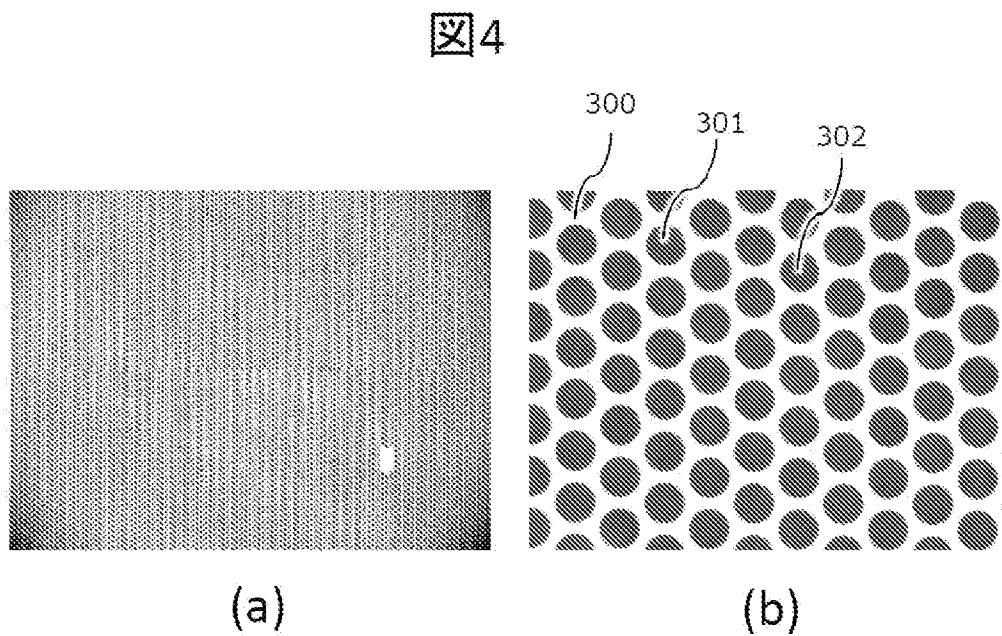
図2（従来例）



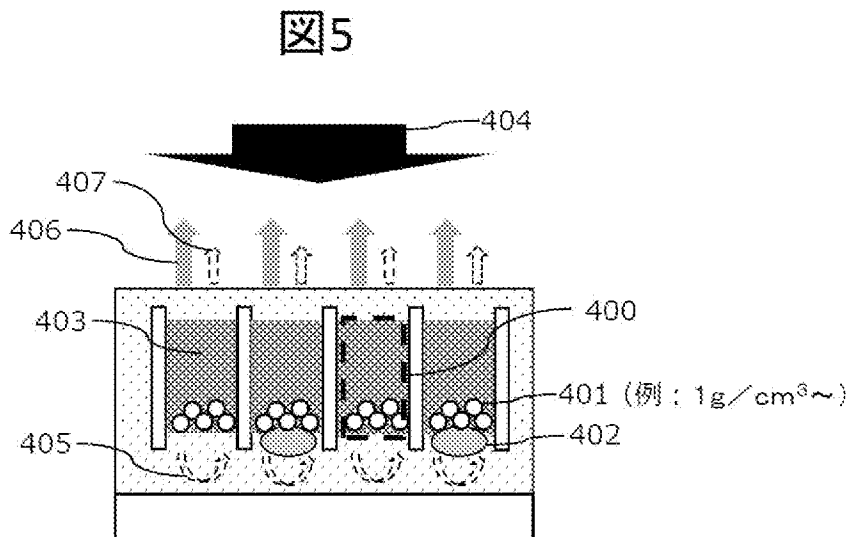
[図3]



[図4]

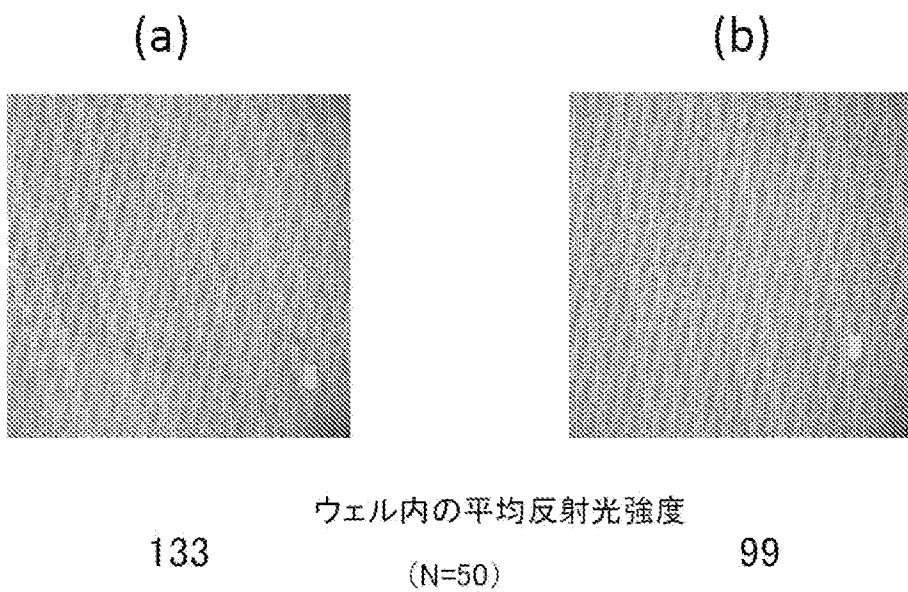


[図5]

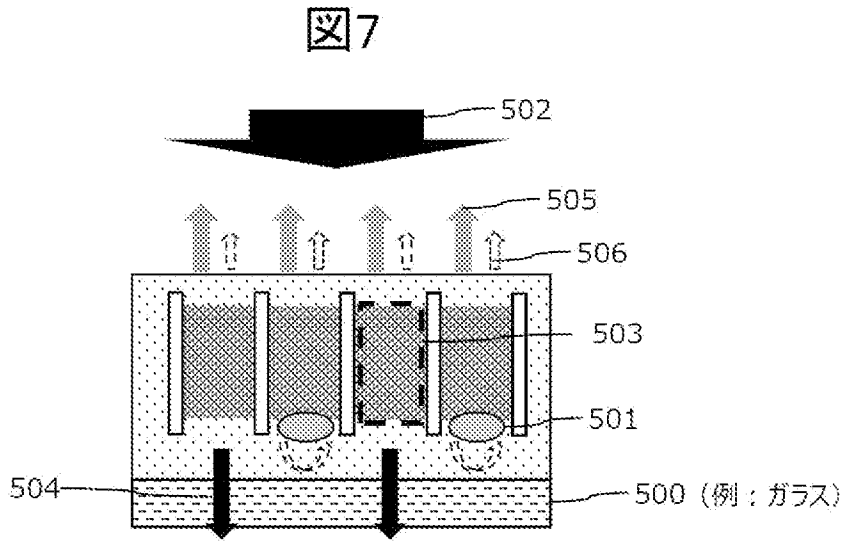


[図6]

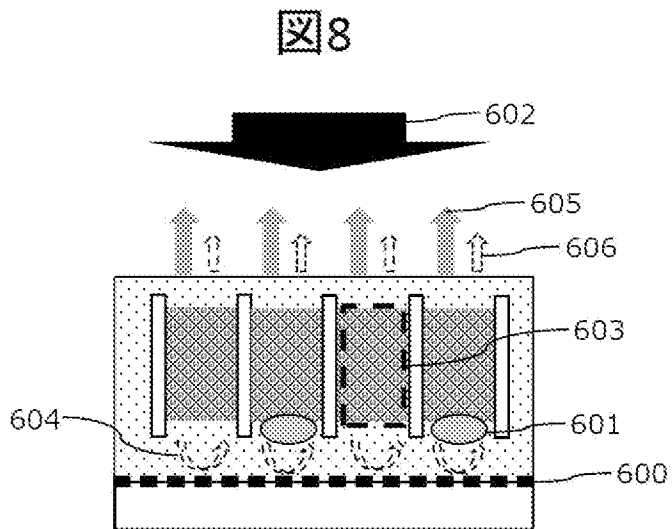
図6



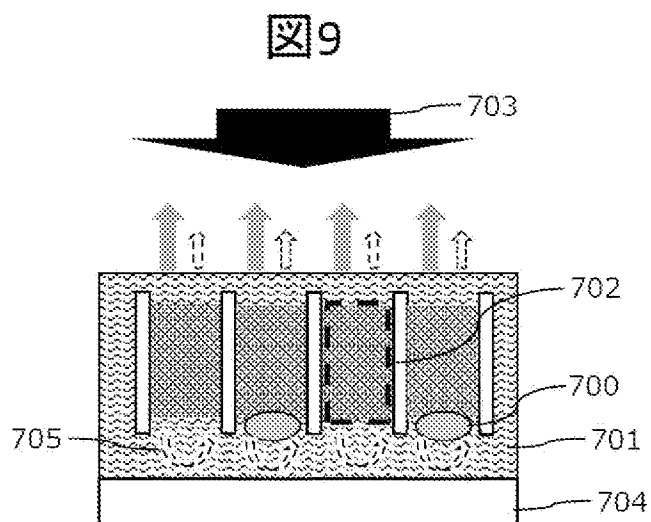
[図7]



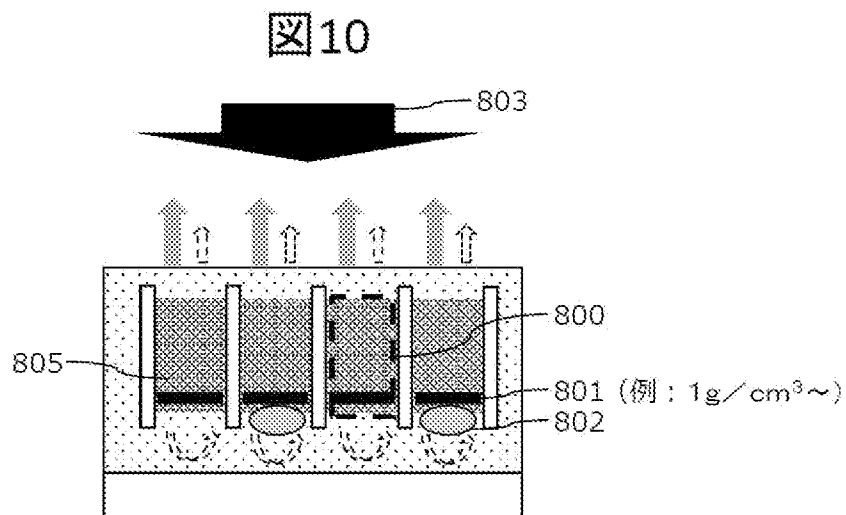
[図8]



[図9]

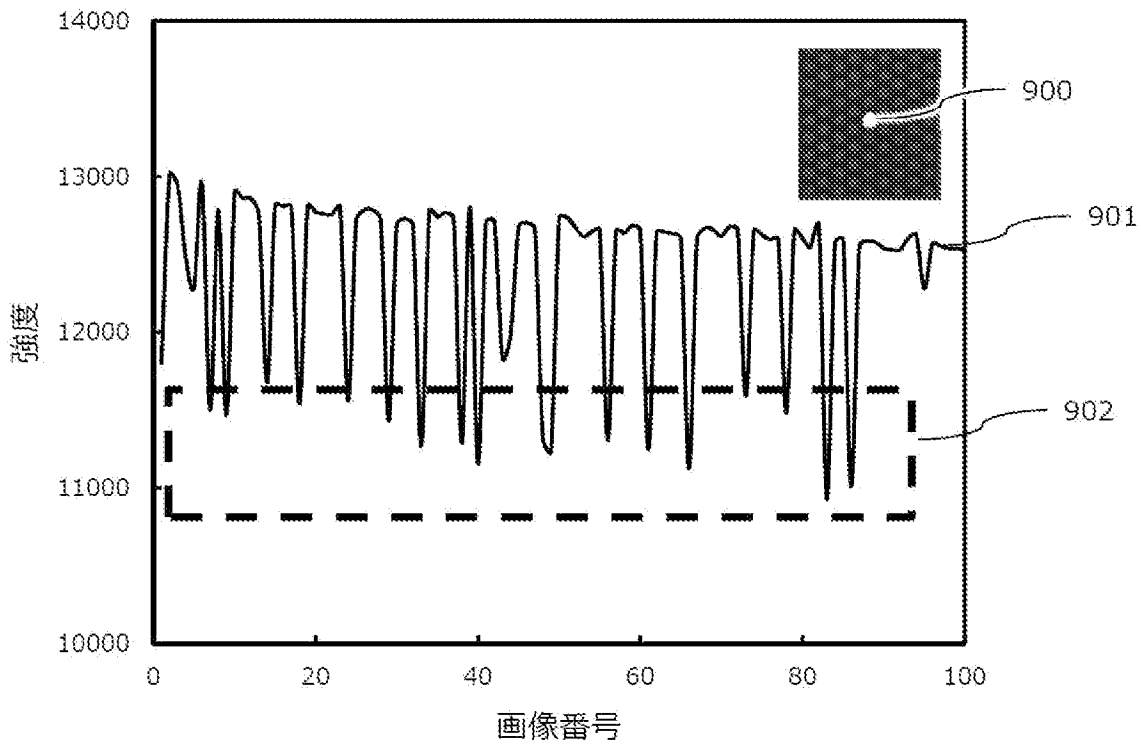


[図10]



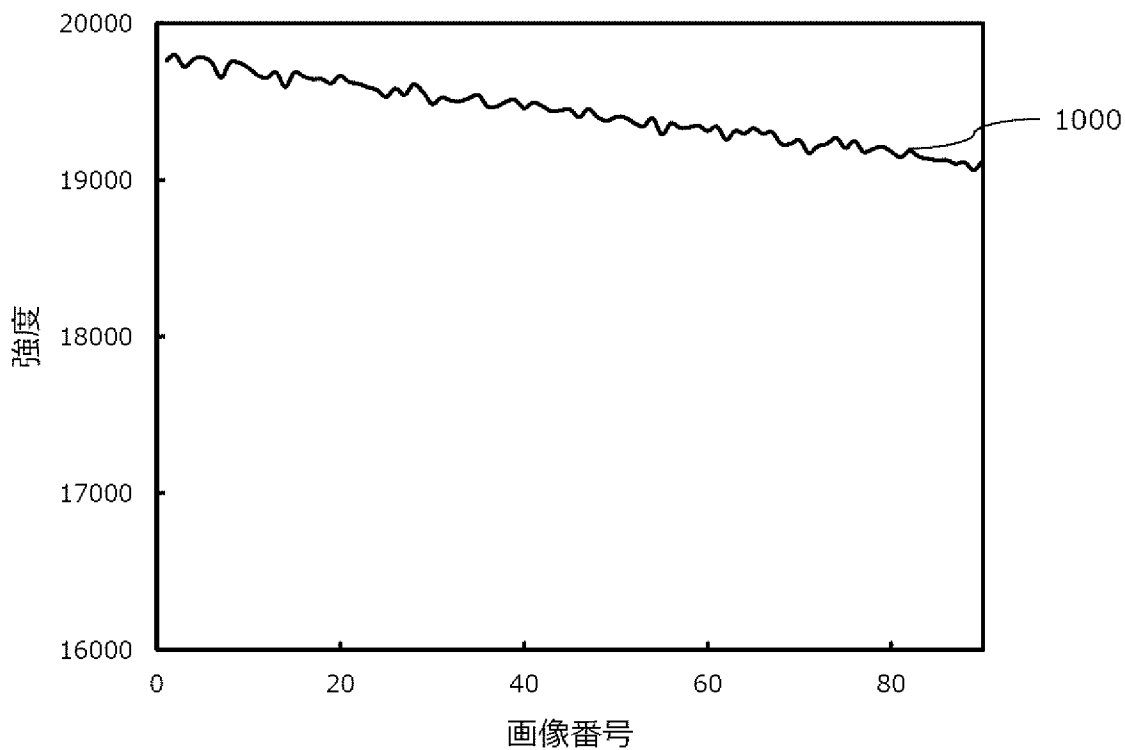
[図11]

図11 (比較例)



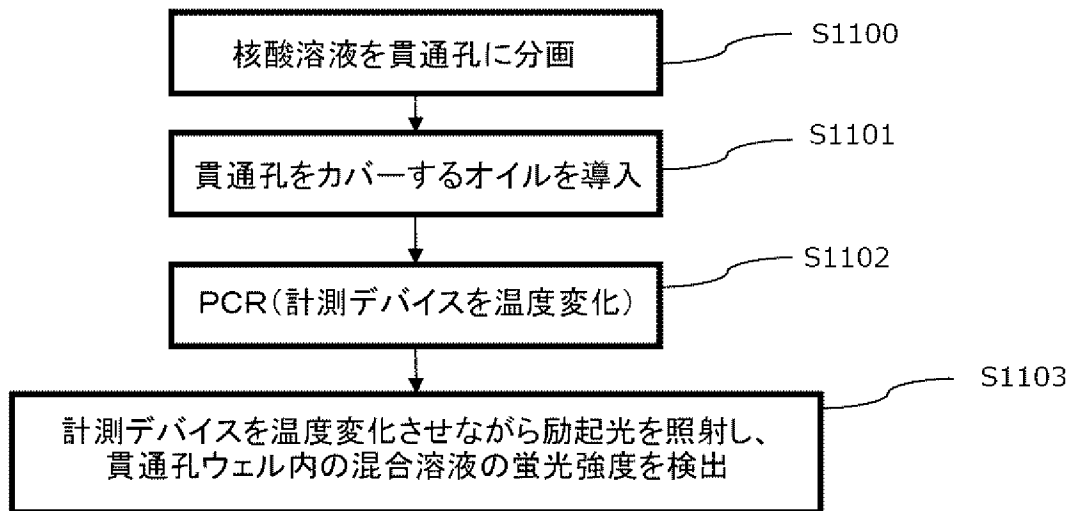
[図12]

図12



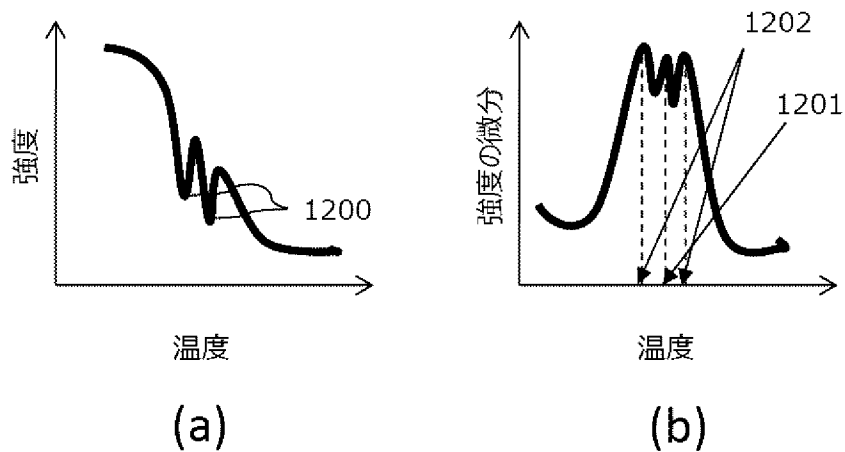
[図13]

図13



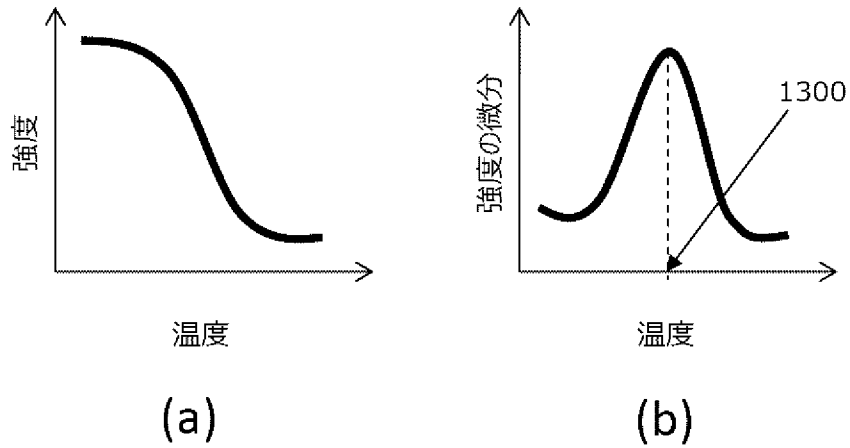
[図14]

図14 (比較例)



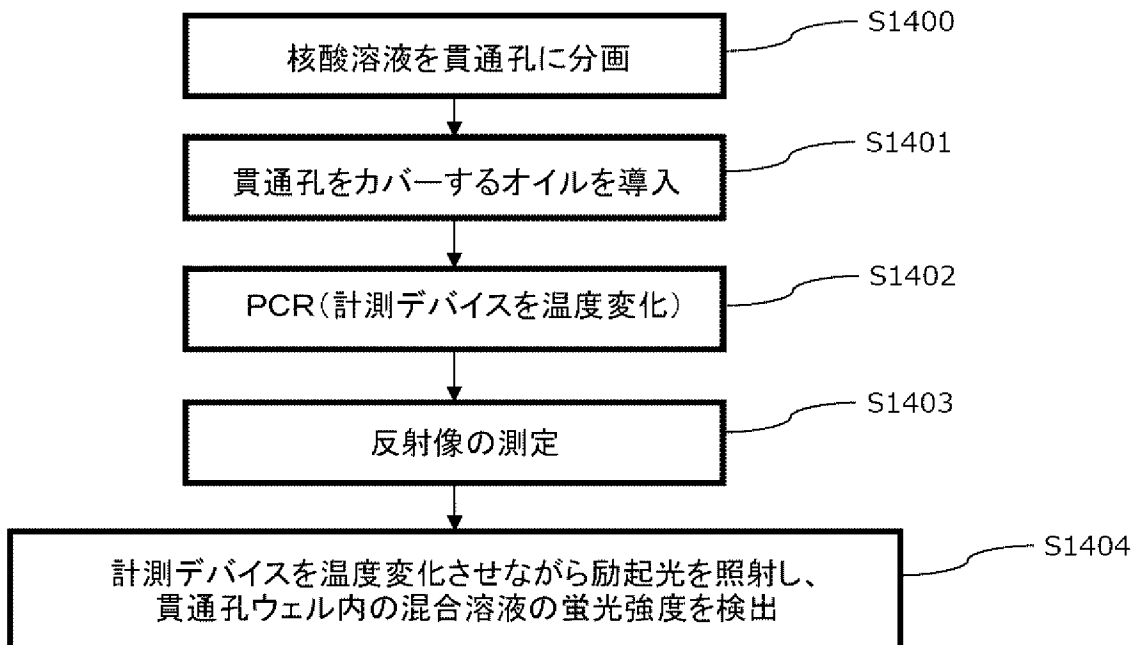
[図15]

図15



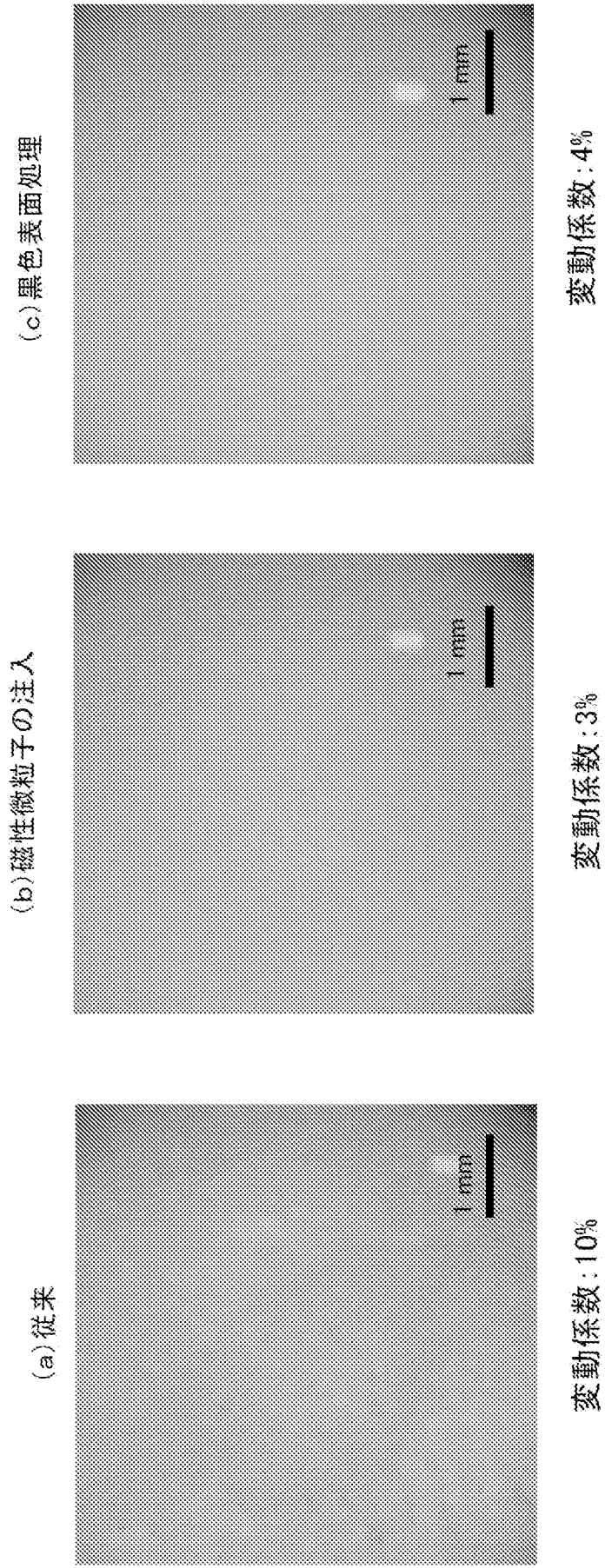
[図16]

図16



[図17]

図17



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/020026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C12M 1/00</i> (2006.01)i; <i>C12Q 1/6816</i> (2018.01)i; <i>C12Q 1/6844</i> (2018.01)i FI: C12M1/00 Z; C12Q1/6816 Z; C12Q1/6844 Z		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12M1/00; C12Q1/6816; C12Q1/6844		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/072416 A1 (TOPPAN PRINTING CO., LTD.) 12 May 2016 (2016-05-12) entire text, all drawings	1-24
A	WO 2019/239805 A1 (HITACHI LTD) 19 December 2019 (2019-12-19) entire text, all drawings	1-24
A	WO 2020/261858 A1 (HITACHI LTD) 30 December 2020 (2020-12-30) entire text, all drawings	1-24
A	WO 2020/189197 A1 (HITACHI LTD) 24 September 2020 (2020-09-24) entire text, all drawings	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 11 July 2022		Date of mailing of the international search report 26 July 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/020026

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016/072416	A1	12 May 2016	US	2017/0233790	A1	
					entire text, all drawings		
				EP	3216852	A1	
				CN	107109320	A	
WO	2019/239805	A1	19 December 2019	US	2021/0130877	A1	
					entire text, all drawings		
				JP	2019-213513	A	
WO	2020/261858	A1	30 December 2020	JP	2021-3050	A	
					entire text, all drawings		
WO	2020/189197	A1	24 September 2020	JP	2020-150824	A	
					entire text, all drawings		
				CN	113195700	A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12M 1/00(2006.01)i; C12Q 1/6816(2018.01)i; C12Q 1/6844(2018.01)i FI: C12M1/00 Z; C12Q1/6816 Z; C12Q1/6844 Z		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C12M1/00; C12Q1/6816; C12Q1/6844 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2016/072416 A1 (凸版印刷株式会社) 12.05.2016 (2016-05-12) 全文、全図	1-24
A	WO 2019/239805 A1 (株式会社日立製作所) 19.12.2019 (2019-12-19) 全文、全図	1-24
A	WO 2020/261858 A1 (株式会社日立製作所) 30.12.2020 (2020-12-30) 全文、全図	1-24
A	WO 2020/189197 A1 (株式会社日立製作所) 24.09.2020 (2020-09-24) 全文、全図	1-24
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	11.07.2022	国際調査報告の発送日 26.07.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 太田 雄三 4N 3959 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/020026

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2016/072416	A1	12.05.2016	US	2017/0233790	A1	
				全文、全図			
				EP	3216852	A1	
				CN	107109320	A	
WO	2019/239805	A1	19.12.2019	US	2021/0130877	A1	
				全文、全図			
				JP	2019-213513	A	
WO	2020/261858	A1	30.12.2020	JP	2021-3050	A	
				全文、全図			
WO	2020/189197	A1	24.09.2020	JP	2020-150824	A	
				全文、全図			
				CN	113195700	A	