

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4906362号
(P4906362)

(45) 発行日 平成24年3月28日(2012.3.28)

(24) 登録日 平成24年1月20日(2012.1.20)

(51) Int. Cl.	F I	
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48	A
C 1 2 M 1/40 (2006.01)	C 1 2 M 1/40	Z
GO 1 N 1/10 (2006.01)	GO 1 N 1/10	B
GO 1 N 1/36 (2006.01)	GO 1 N 1/28	Y
請求項の数 3 (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-19960 (P2006-19960)	(73) 特許権者	501387839
(22) 出願日	平成18年1月30日(2006.1.30)		株式会社日立ハイテクノロジーズ
(65) 公開番号	特開2007-198990 (P2007-198990A)		東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号
(43) 公開日	平成19年8月9日(2007.8.9)	(74) 代理人	100100310
審査請求日	平成20年2月4日(2008.2.4)		弁理士 井上 学
		(72) 発明者	石丸 博敏
			茨城県ひたちなか市堀口8 3 2 番地 2
			株式会社 日立製作
			所 機械研究所内
		(72) 発明者	加藤 宗
			茨城県ひたちなか市堀口8 3 2 番地 2
			株式会社 日立製作
			所 機械研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学分析前処理装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料液及び試薬を保持する一列に配置された複数の容器と、隣接する容器同士を繋ぐ流路と、いずれかの容器を繋ぐ流路間に透析膜を挟んだ透析流路と、シリンジポンプとを有し、

各容器を大気開放するための弁と、各容器に対してシリンジポンプからの圧力を伝達するための弁が容器毎に設けられており、

各容器は、断面積が下方へ近づくにつれて縮小する形状であり、

流路の一端は容器の底に接続され、流路の他端は次段に配置された容器側面に容器内の液面よりも高い位置に下方に向かって接続されており、

上記流路は、各容器に収容される液体の全部または一部を一時的に貯留させることを特徴とする、化学分析前処理装置。

【請求項 2】

上記複数の容器として、試料を保持する試料保持容器、還元化試薬を保持する還元化容器、アルキル化試薬を保持するアルキル化容器、前記透析流路、酵素を保持する酵素消化容器、酵素消化が完了した前記試料を回収する試料回収容器の順に設けられていることを特徴とする、請求項 1 に記載の化学分析前処理装置。

【請求項 3】

前記透析流路において脱塩を行うことを特徴とする、請求項 1 に記載の化学分析前処理装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、試料液と試薬類を送液，混合，阻害物質を除去したりする化学分析前処理装置に関し、特にタンパク質の機能解析のために、タンパク質試料からタンパク質断片化までを行うものに好適である。

【背景技術】**【0002】**

タンパク質試料からの1次構造情報を取得するため、疎水表面を有する有機ポリマー、シリカ、またはガラス製の疎水性微細粒子担体をピペットチップに充填し、溶液ハンドリングロボットを使って、タンパク質試料溶液の吸入および排出を繰り返すことによって、タンパク質を疎水性微細粒子担体固定化し、予め各試薬を充填したウェルプレートの溶液を吸入および排出することでタンパク質を断片化し、断片化されたペプチドの一次構造を取得することが知られ、例えば、特許文献1に記載されている。

10

【0003】

また、各種液体の品質を評価する分析装置において、ブロックの間隙で液体流路を形成し、分析流路に攪拌部，混合部、を設け、試薬流路から流量調節弁を介して混合部に試薬を供給することが特許文献2に記載されている。

【0004】

【特許文献1】特開2004-301715号公報

20

【特許文献2】特開平10-170495号公報(図6)

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

上記従来技術の特許文献1に記載のものでは、作業者がタンパク質試料をエッペンチューブなどに採取し、そこへ各試薬を分注して各過程の反応を行い、透析膜を貼り付けた専用透析容器へ各反応後の試料を移し替え、試料の透析を実施後、再度、エッペンチューブなどに透析後の試料を移し替え、分解酵素によりタンパク質の断片化を実施するなど、タンパク質試料から、タンパク質断片化までの過程は長時間にわたり、その間、拘束される。また、試料の移送のためにハンドリングロボットを搭載しているが、装置全体が大型化し、機構も複雑であるため、定期的なメンテナンスが必要になる。

30

【0006】

さらに、特許文献2に記載のものでは、ブロック内に流量調整弁，逆流調整弁等を必須とするため、数～数十マイクロリットルと言う微量液を扱う場合に適用することが困難であり、正確な液量採取や希釈の調整，補正を行うことができず、試料のコンタミネーション(特に雑菌混入，純粋培養に何らかの原因で、異種の微生物が混入して発育してしまう事。)、漏洩の恐れがある。

【0007】

本発明の目的は、上記従来技術の課題を解決し、多目的，多品種，微量液に対応が可能で、正確で再現性に富み信頼性に優れた前処理を行い、特に、多様なタンパク質の1次構造解析ニーズに対応するためタンパク質試料からタンパク質断片化までの過程を自動一貫処理するに適したものとすることにある。

40

【課題を解決するための手段】**【0008】**

上記課題を解決するため、本発明は、試料液及び試薬を保持する容器を試薬リザーバに複数個有し、前記試料液及び試薬を送液及び混合する化学分析前処理装置において、複数の前記容器を直列に接続する流路と、前記流路の間に透析膜を挟んだ透析流路と、を備え、前記容器から前記流路への送液及び送液の停止による戻りを行うことで混合し、その後前記透析流路へ流入させるものである。

【発明の効果】

50

【0009】

本発明によれば、試薬リザーバ内部で複数の容器及び透析膜を挟んだ透析流路を直列に接続し、送液及び送液の停止により混合するので、化学分析向けの前処理プロトコルを集積化することができ、多目的、多品種、微量液に対応して前処理プロトコルの全工程を信頼性を高めて一貫処理できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

タンパク質機能解析分野においては、細胞内外のタンパク質の機能解析および、細胞系や無細胞系で人為的に発現したタンパク質の系統的な機能解析へのニーズが増進している。タンパク質の機能解析のためには、まずタンパク質の一次構造を解析する必要があり、その解析を行うためにはタンパク質を断片化してペプチド化する必要があるが、タンパク質は多様であり、必ずしも画一的にペプチド化はできないのが現状である。

10

【0011】

そこで、物質の検出や化学的組成の決定のため、化学分析前処理が行われ、一般的なタンパク質の質量分析前処理プロトコルとしては、変性・還元化工程、アルキル化工程、脱塩工程、酵素消化工程の4つの工程が必要とされる。つまり、タンパク質を含む試料に変性試薬、還元化試薬を分注後、良く攪拌して中間生成物Aを生成し、中間生成物Aにアルキル化試薬を分注後、良く攪拌して透析試料を生成し、試料中の塩を脱塩し、中間生成物Bを生成する。最後にその中間生成物Bに酵素を分注後、タンパク質の酵素消化を行い、最終生成物を生成する。この最終生成物が質量分析計によって解析される試料になる。

20

【0012】

図1は一実施の形態による化学分析前処理装置の概要を示す。

【0013】

化学分析前処理装置101は、試料や試薬などを保持できる複数の容器と透析流路を備えた試薬リザーバ102、透析バッファを保持できる透析バッファ容器103、各試料や試薬などの送液を可能にするエアラインマニホールド104と圧力源となるシリンジポンプ105などで構成されている。また、試薬リザーバ102と透析バッファ容器103とエアラインマニホールド104は固定治具106によって、それぞれが着脱可能で且つ各部品の流路の繋ぎ目が十分シールできる程度に固定されている。

30

【0014】

液体送液システムは、電磁弁107を搭載したエアラインマニホールド104とシリンジ108、シリンダ固定部品109、ピストンを駆動させる支持板110、支持板110をスライドさせるドライブシャフト111と駆動源となるモーター112などから構成されている。

【0015】

図2の上図は試薬リザーバ102の上面図、下図にA-A断面図をそれぞれ示す。試薬リザーバ102には試料を保持する試料保持容器201、還元化試薬を保持し、且つ試料の還元化を実施する還元化容器202、アルキル化試薬を保持し、且つ試料のアルキル化を実施するアルキル化容器203、試料側透析流路2041、酵素を保持し、且つ酵素消化を実施する酵素消化容器205、酵素消化が完了した試料を回収し、且つ保持する試料回収容器206を設けている。そして、それらの各容器は送液流路207、208、209、210で直列に接続されている。

40

【0016】

図3は図2に示した試薬リザーバ102のA-A断面図と試薬リザーバ102に着脱可能で、且つ圧力のシールが可能な程度に固定された液体送液システム301の模式図を示す。液体送液システム301はシリンジポンプ105および、試薬リザーバ102の各容器内の圧力を大気開放するための電磁弁302、303、304、305、306と、シリンジポンプ105からの圧力を伝達するための電磁弁307、308、309、310、311などから構成されている。

【0017】

50

試料保持容器 201 から還元化容器 202 へ液体を送液するときは、試料保持容器 201 へ接続されている圧力伝達用の電磁弁 307 と還元化容器 202 に接続されている大気開放用の電磁弁 303 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動する。そして、液体は試料保持容器 201 の底部から流出し、送液流路 207 を通過して、還元化容器 202 へと流入する。送液が完了した時点でシリンジポンプ 105 を停止し、両電磁弁 303、307 を閉じる。次に、液体をアルキル化容器 203 へ送液するため、電磁弁 308 と電磁弁 304 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動する。送液終了後はシリンジポンプ 105 と両電磁弁 304、308 を停止する。

【0018】

液体を酵素消化容器 205 へ送液するときは、電磁弁 309 と電磁弁 305 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動する。送液終了後はシリンジポンプ 105 と電磁弁 305、309 は停止する。最後に液体を試料回収容器 206 へ送液するため、電磁弁 310 と電磁弁 306 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動する。

【0019】

試料回収容器 206 への送液が終了後、シリンジポンプ 105 と両電磁弁 306、310 を停止する。即ち、液体を保持している容器から次段容器へと送液する時は、液体を保持している容器へ接続されている圧力伝達用の電磁弁と次段容器に接続されている大気開放用の電磁弁を開き、シリンジポンプ 105 を駆動する。そして、容器から容器への送液を可能にしている。送液後はシリンジポンプ 105 と両電磁弁を停止する。エアラインマニホールド 104 と試薬リザーバ 102 内に残圧が発生すると、液の保持力に悪影響を及ぼすため、シリンジポンプ 105、圧力伝達用の電磁弁、大気開放用の電磁弁は、全て同時に停止しても良いが、この順番で停止することが動作を確実にするうえでは望ましい。

【0020】

前処理プロトコルを実現するための基本要素は、液量が、数マイクロリットルから数十マイクロリットルオーダーの送液、2液の攪拌、透析膜を用いた試料の透析であり、試薬リザーバ 102 の容器形状について説明する。

【0021】

図 4 上図は、図 2 に示した試薬リザーバ 102 A - A 要部断面図を示し、試薬リザーバ 102 に設けている各容器は下流（容器底部）に行くに従い徐々に容器断面が縮小する形状であり、その容器の最下底部に送液流路 207、208 を接続されている。送液流路 207、208 は容器壁面 2011 に対して略垂直方向に接続されている。送液中に発生する残液を極少少なくするために送液流路 207、208 の断面形状は円形が望ましい。但し、液回収率が低くて良いのであれば、或いは、流路断面積が微小で断面形状のアスペクト比が 1 に近く、且つ送液時の流路抵抗を無視できるほどの圧力源を備えているならば、送液流路 207、208 の断面は矩形形状でも残液は生じない。

【0022】

送液流路 207、208 の容積は、試料の全液または液の一部を送液して保持できる程度の容積を有している。前段容器と次段容器を接続する流路は、省スペース化のために 2次元の蛇行流路になっているが、渦巻き流路や 3次元の蛇行流路でも同等の送液が実施できる。

【0023】

次に 2液攪拌について説明する。図 4 下図は、図 4 上図に示した領域 B の拡大図を示す。即ち図 4 上図は試薬リザーバ 102 に設けられた試料保持容器 201 の底部と送液流路 207 の接続部の拡大図である。図に示すように容器に溶液 A 402 と溶液 B 403 を保持し、これからその 2液を攪拌するところであり、2液の全液、或いは液の一部が一旦、送液流路 207 に送液され、送液を止めて、矢印 404 の方向即ち、試料保持容器 201 へ戻す方向へ送液する。そうすることによって、送液流路 207 から試料保持容器 201 へ戻ってきた流れが、容器壁面 2011 に衝突して、容器底部において矢印 405 に示すように流れが転向し、微少流量であっても 2液の攪拌が効率良く、確実に行われる。さらに、一旦送液流路 207 に保持された 2液の全部或いは一部を容器に戻した後も往復送液

10

20

30

40

50

406を繰り返せば2液の攪拌効果は向上する。

なお、送液流路207が試薬保持容器壁面2011に対して略垂直方向に接続されているが、送液流路207から試料保持容器201への流入角度が大きければその分、攪拌の効果も大きくなる。

【0024】

次に送液流路207から還元化容器202への接続について説明する。図5上図は図2上図に示した試薬リザーバ102のA-A要部断面図を示す。図5下図は領域Cの拡大図を示す。送液流路207と還元化容器202への接続は還元化容器202へ送液された液面501よりも上方に接続部502を設ける。そして、その接続方向は容器に対して下方を向いており、試料保持容器201から送液する液体が還元化容器202の底部に保持されるように送液流路207を接続する。なお、接続する容器への接続角度は容器壁面2021に沿った角度が好ましいが、その角度を実現するためには、送液流路接続部502より下流の流路曲がり部503の曲がり角度が鋭角となり圧力損失が増大するので、流路曲がり部503の曲がり角度が鋭角にならないようにすることが良い。

10

【0025】

次に透析膜を用いた試料の透析について説明する。図6上図と図7上図は、図2上図に示した試薬リザーバ102のA-A断面図を示す。図6下図は、B-B要部断面図を示す。図7下図は、C-C要部断面図を示す。

【0026】

試料の前処理プロトコルは酵素消化を行うために試料中の塩701を除去する脱塩工程が含まれている。即ち、試薬リザーバ102のアルキル化容器203と酵素消化容器205の間に透析流路204をマイクロ流路で設け、化学分析の前処理プロトコルの一貫処理を実現し、脱塩工程を高速化している。

20

【0027】

透析流路204は、試料側透析流路2041と透析バッファ側透析流路2042を対向する位置に配置しており、それらの間に透析膜601を挟んでいる。試料および透析バッファが、試料側透析流路2041および透析バッファ側透析流路2042に対して略垂直方向へ流入する位置となるように送液流路209を接続する。アルキル化容器203から流出した試料は、送液流路209を通過して試料側透析流路2041へ流入し、保持される。一方透析バッファ容器103から流出した透析バッファは送液流路602を通過し、透析バッファ側透析流路2042へ流入し、保持される。そして、図7下図に示すように透析膜601を介して両液が接触している状態を保持し、且つ透析膜601近傍での塩濃度勾配により試料に含まれる塩701が透析バッファ側へ透析される。

30

【0028】

化学分析前処理装置101が実施する一般的なタンパク質の質量分析前処理プロトコルについて説明する。

【0029】

図8は、タンパク質の一般的な質量分析前処理プロトコルを示し、前処理プロトコルは、変性・還元化工程，アルキル化工程，脱塩工程，酵素消化工程の4つの工程から構成されている。つまり、タンパク質を含む試料に変性試薬，還元化試薬を分注後、良く攪拌して中間生成物Aを生成する。次に中間生成物Aにアルキル化試薬を分注後、良く攪拌して透析試料を生成する。次に透析試料と透析バッファを透析膜601を介して接触させ試料中の塩701を脱塩し、中間生成物Bを生成する。最後にその中間生成物Bに酵素を分注後、タンパク質の酵素消化を行い、最終生成物を生成する。この最終生成物が質量分析計によって解析される試料になる。

40

【0030】

化学分析前処理装置を使用した場合のプロトコルの実行例について説明する。

【0031】

図9上図は試薬リザーバ102と透析バッファ容器103を組み合わせた状態の上面図である。図9、中図はD-D断面図で、下図は、E-E断面図である。図10，図11，

50

図 12, 図 13, 図 14, 図 15 は D - D 断面図および E - E 断面図であり、プロトコルの各ステップである。

【 0032 】

図 9、中図に示すように最初に試薬リザーバ 102 の試料保持容器 201 にタンパク質試料 901 と変性試薬 902 を分注する。そして、還元化容器 202 には還元化試薬 903, アルキル化容器 203 にはアルキル化試薬 904, 酵素消化容器 205 には酵素 905, 透析バッファ保持容器 1031 には透析バッファ 906 をそれぞれ分注し、その状態を保持する。その後、試薬リザーバ 102 と透析バッファ容器 103 にエアラインマニホールド 104 を組み合わせる(図示せず)。

【 0033 】

エアラインマニホールド 104 は固定治具 106 によって、試薬リザーバ 102 と透析バッファ容器 103 に脱着可能で、且つ各容器から圧力を十分シールできる程度に固定されている。なお、試料, 試薬類の分注, 装置の組立より以降の作業は全て自動で行うため、電磁弁の開閉とシリンジポンプの駆動はすべて、事前にプログラムされた PC で自動制御される。

【 0034 】

プロトコルの変性・還元化工程では、まず電磁弁 303 と電磁弁 307 を開きシリンジポンプ 105 を駆動することによって試料保持容器 201 に保持されたタンパク質試料 901 と変性試薬 902 を一旦送液流路 207 に送液し保持する。その後、シリンジポンプ 105 と電磁弁 303 と電磁弁 307 は停止する。次に、電磁弁 303 と電磁弁 307 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動することによって送液流路 207 中に保持されたタンパク質試料 901 と変性試薬 902 を試料保持容器 201 へと戻す。その後シリンジポンプ 105 と電磁弁 303 と電磁弁 307 は停止する。再度、電磁弁 303 と電磁弁 307 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動することによって、試料保持容器 201 にある変性後のタンパク質試料 1001 を還元化容器 202 へと移送する(図 10)。

【 0035 】

一連の液体の移送は前段の容器と次段の容器の圧力差によるものであるため、それ以降のアルキル化試薬 904, 透析バッファ 906, 酵素 905 が保持されている容器には影響しないため、それらの試薬類はそれぞれの容器に保持された状態を維持できる。

【 0036 】

次に電磁弁 304 と電磁弁 308 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動することにより変性後のタンパク質試料 1001 と還元化試薬 903 を送液流路 208 へ送液し保持する。次に、電磁弁 304 と電磁弁 308 とシリンジポンプ 105 は停止する。そして電磁弁 304 と電磁弁 308 を開きシリンジポンプ 105 を駆動することによって、送液流路 208 中に保持されている変性後のタンパク質試料 1001 と還元化試薬 903 を還元化容器 202 へと戻す。この時、中間生成物 A 1101 が生成される。電磁弁 304 と電磁弁 308 とシリンジポンプ 105 は停止する。

【 0037 】

再度電磁弁 304 と電磁弁 308 を開き、シリンジポンプ 105 を駆動することにより、中間生成物 A 1101 をアルキル化容器 203 へと移送する(図 11)。その後、電磁弁 304 と電磁弁 308 とシリンジポンプ 105 は停止する。

【 0038 】

次に電磁弁 309 と電磁弁 305 を開きシリンジポンプ 105 を駆動することによって、アルキル化容器 203 に保持された中間生成物 A 1101 とアルキル化試薬 904 を一旦送液流路 209 へ送液して保持する。電磁弁 309 と電磁弁 305 とシリンジポンプ 105 を停止する。電磁弁 305 と電磁弁 309 を開きシリンジポンプ 105 を駆動することによって送液流路 209 に保持された中間生成物 A 1101 とアルキル化試薬 904 をアルキル化容器 203 へ戻す。この時、透析試料 1201 が生成される。電磁弁 305 と電磁弁 309 を開きシリンジポンプ 105 を駆動することによって、透析試料 1201 を試料側透析流路 2041 へ移送し、保持する(図 12)。その後電磁弁 305 と電磁弁

10

20

30

40

50

309とシリンジポンプ105は停止する。

【0039】

次に図13に示すように電磁弁1301と電磁弁1302を開き、シリンジポンプ105を駆動することによって、透析バッファ906を移送し、バッファ側透析流路2042に送液し、そこに保持する(図13)。電磁弁1301と電磁弁1302とシリンジポンプ105を停止する。この状態を維持することによって、透析試料1201に含まれる塩701を脱塩する。時間経過とともに透析膜近傍の塩濃度勾配が均一になり、透析効率が低下する。よって、一定時間が経過したら再度電磁弁1301と電磁弁1302を開き、シリンジポンプ105を駆動することによって、塩濃度が高くなった透析バッファ906を透析バッファ回収容器1303へ廃液し、バッファ側透析流路2042には新鮮な透析バッファ906が送液される。

10

【0040】

透析試料1201は試料側透析流路2041に保持された状態を維持し、バッファ側透析流路2042に透析バッファ906を保持する。電磁弁1301と電磁弁1302とシリンジポンプ105を停止する。タンパク試料の脱塩が終了するまでこの操作を繰り返す。透析バッファ906を一定時間で交換することによって透析膜近傍の塩濃度勾配を高い状態に保ち、効率の良い脱塩を行う。また、塩701の拡散速度に見合った流速で透析バッファ906を常時、送液し続けることでも効率の良い透析が行える。脱塩が終了し中間生成物B1401が生成される。

【0041】

20

次に電磁弁305と電磁弁309を開き、シリンジポンプ105を駆動することにより、中間生成物B1401を酵素消化容器205へ移送する(図14)。電磁弁305と電磁弁309とシリンジポンプ105は停止する。電磁弁306と電磁弁310を開きシリンジポンプ105を駆動することにより、酵素消化容器205に保持された中間生成物B1401と酵素905を一旦送液流路210に送液し、保持する。電磁弁306と電磁弁310とシリンジポンプ105を停止する。電磁弁306と電磁弁310を開き、シリンジポンプ105を駆動することにより、送液流路210に保持された中間生成物B1401と酵素905を酵素消化容器205に戻す。その時、最終生成物1501が生成される。電磁弁306と電磁弁310とシリンジポンプ105を停止する。最後に電磁弁306と電磁弁310を開き、シリンジポンプ105を駆動することによって、最終生成物1501を

30

【0042】

なお、前処理プロトコルの各工程において、温度制御などが必要な場合は、試薬リザーバ102内の各容器近辺にヒートブロック(図示せず)等の温度調節可能な熱源を設けると良い。また、制御すべき目標温度が低温ならば、装置全体を常時、炉の中に導入して前処理プロトコルを実行しても良い。試薬リザーバ102,透析バッファ容器103,エアラインマニホールド104の材質は、タンパク質などの非特異吸着を回避できる材料なら何でも良い。例えばポリカーボネートやエッペンチップなどに用いられるポリプロピレンである。

40

【0043】

図16上図は試薬リザーバ102の第2実施形態の上面図であり、下図はF-F断面図である。送液流路207,208,209,210は必ずしも各容器の下方に位置する必要は無く、各容器と送液流路1601,1602,1603を同じ高さに設けても良く、同様の前処理性能を得ることができる。

【0044】

図17上図は試薬リザーバ102の第3実施形態の上面図であり、中図はG-G断面図、下図H-H断面図を示す。試薬リザーバ102の送液流路1701,1702,1703,2041は、必ずしも鉛直方向に蛇行する必要は無く、水平方向に蛇行して設けても良い。

50

【図面の簡単な説明】

【0045】

- 【図1】本発明の一実施の形態である化学分析前処理装置の斜視図。
- 【図2】一実施の形態である試薬リザーバの上面図，断面図。
- 【図3】一実施の形態における液体送液システムの模式図。
- 【図4】一実施の形態における試薬リザーバの要部断面図。
- 【図5】一実施の形態における試薬リザーバ要部断面図。
- 【図6】一実施の形態における透析流路の断面図。
- 【図7】他の実施の形態における透析流路の断面図。
- 【図8】タンパク質質量分析前処理プロトコルを示すフローチャート。
- 【図9】一実施の形態における試薬リザーバの部品組立上面図，要部断面図。
- 【図10】一実施の形態における前処理過程を説明するブロック図。
- 【図11】一実施の形態における前処理過程を説明するブロック図。
- 【図12】一実施の形態における前処理過程を説明するブロック図。
- 【図13】一実施の形態における前処理過程を説明するブロック図。
- 【図14】一実施の形態における前処理過程を説明するブロック図。
- 【図15】一実施の形態における前処理過程を説明するブロック図。
- 【図16】他の実施の形態による試薬リザーバの上面図，断面図。
- 【図17】さらに、他の実施の形態による試薬リザーバの上面図，断面図。

10

【符号の説明】

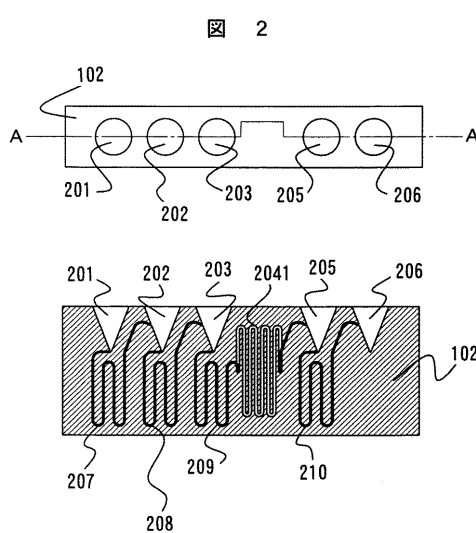
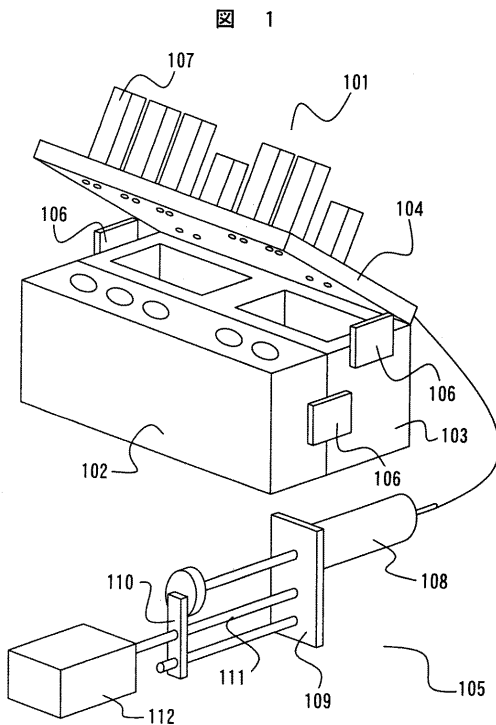
20

【0046】

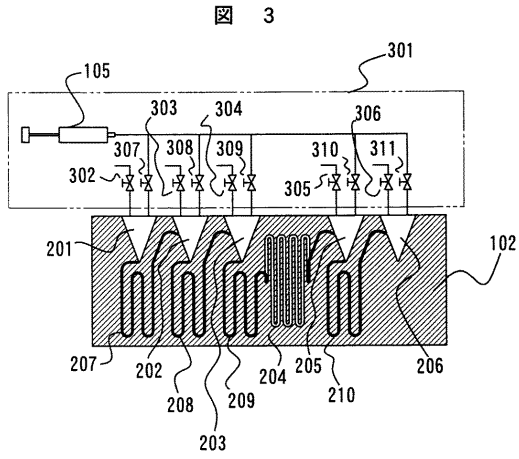
101...化学分析前処理装置、102...試薬リザーバ、201...試料保持容器、202...還元化容器、203...アルキル化容器、205...酵素消化容器、206...試料回収容器、207, 208, 209, 210...送液流路、601...透析膜、2042...透析流路。

【図1】

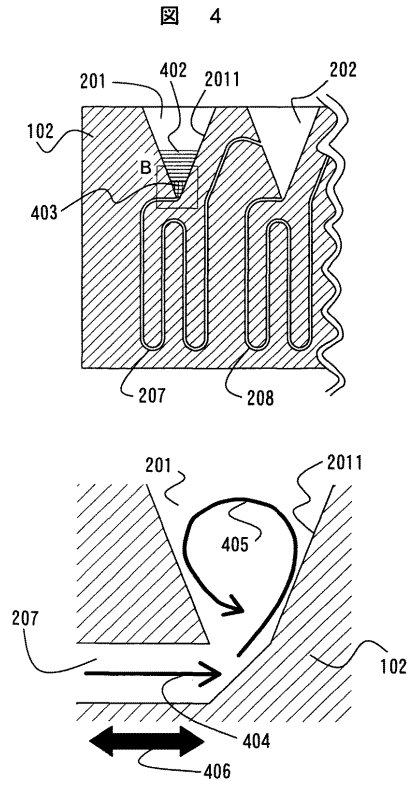
【図2】



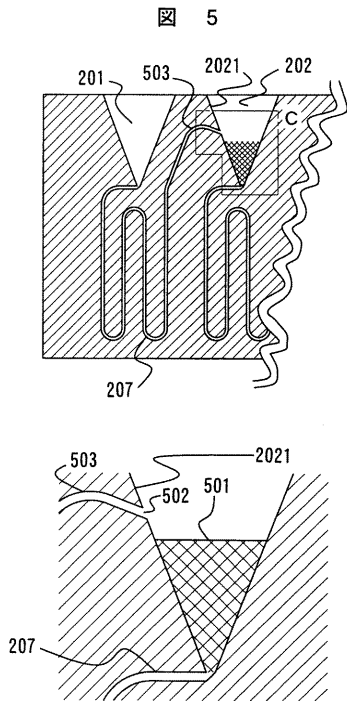
【 図 3 】



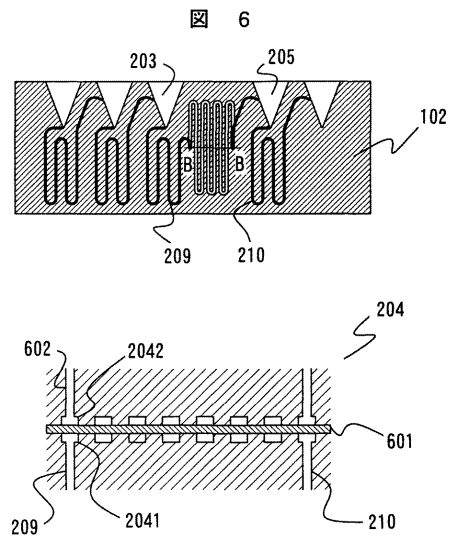
【 図 4 】



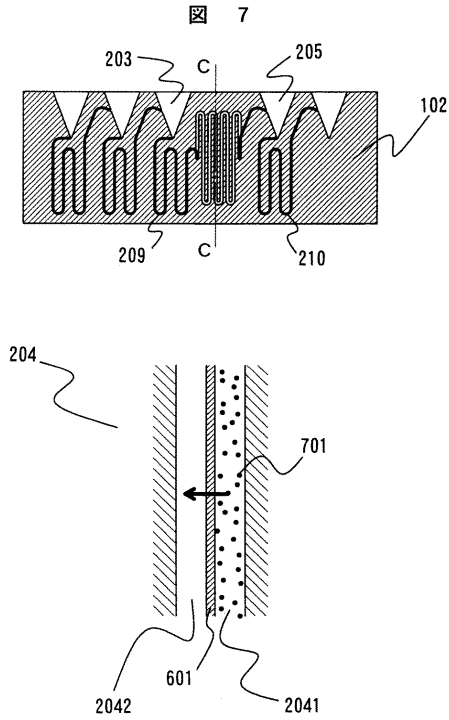
【 図 5 】



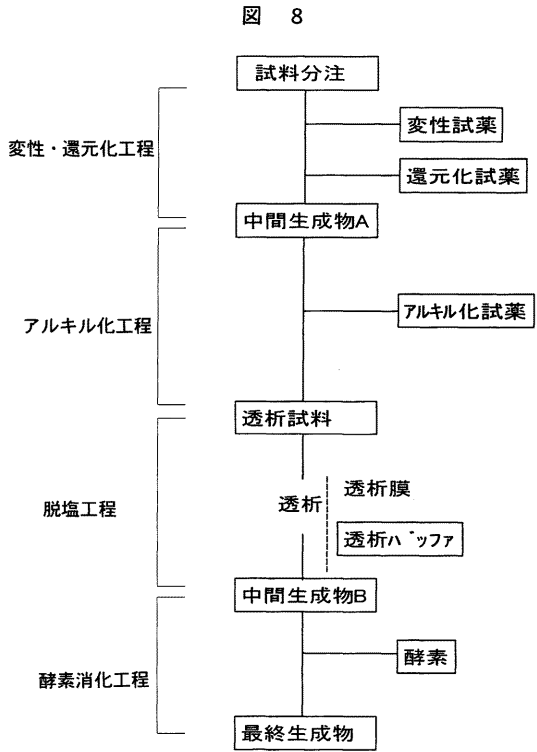
【 図 6 】



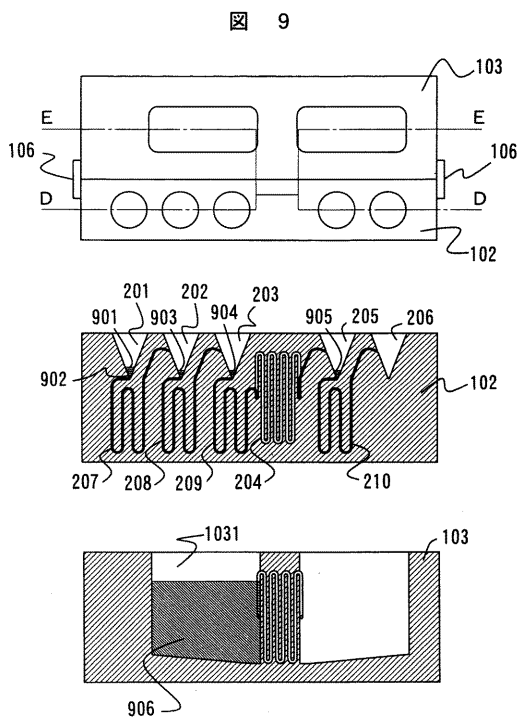
【図7】



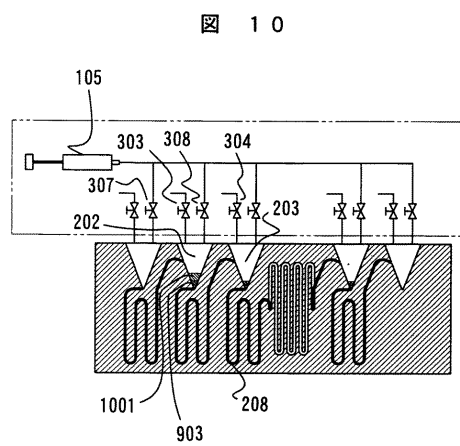
【図8】



【図9】

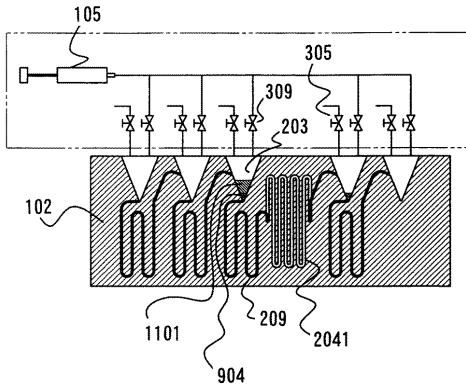


【図10】



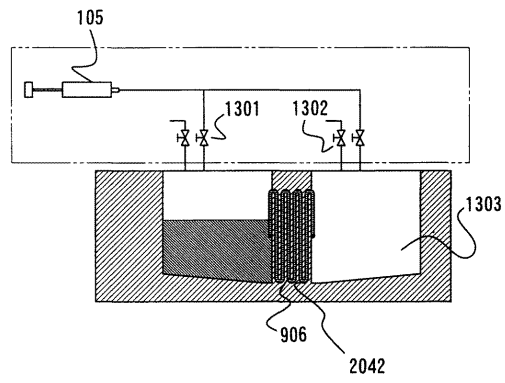
【図 1 1】

図 1 1



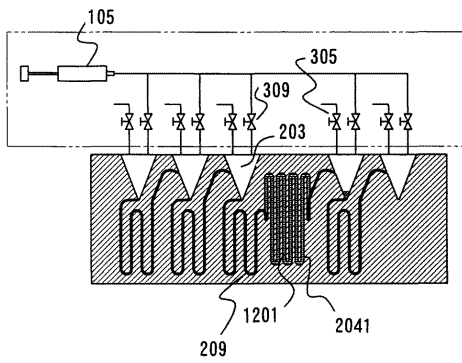
【図 1 3】

図 1 3



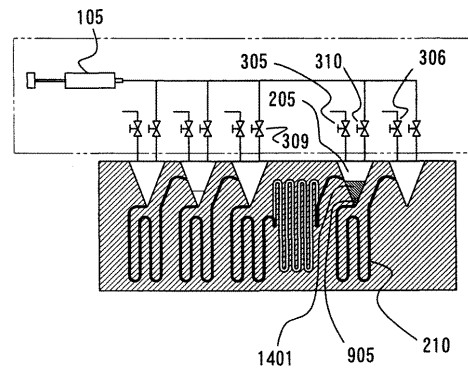
【図 1 2】

図 1 2



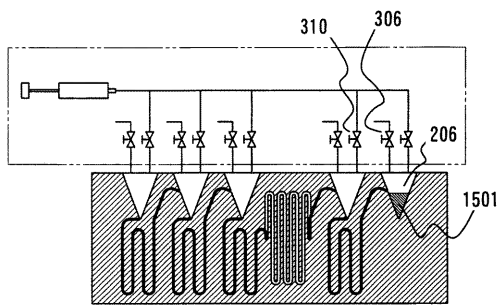
【図 1 4】

図 1 4



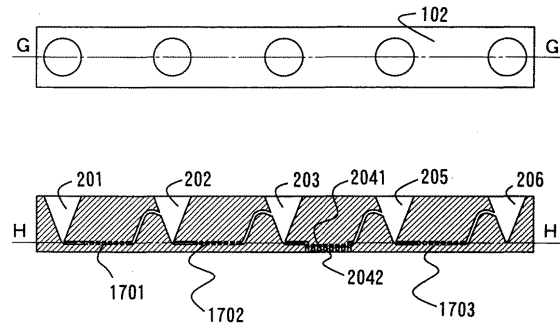
【図 1 5】

図 1 5



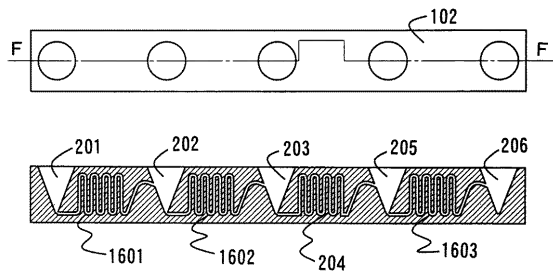
【図 1 7】

図 1 7

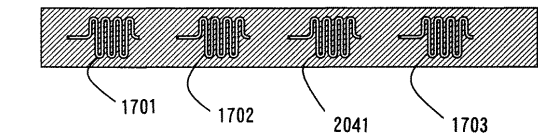


【図 1 6】

図 1 6



【図 1 7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 1/00 (2006.01) G 0 1 N 1/00 1 0 1 F

(72)発明者 佐々木 康彦
茨城県ひたちなか市堀口832番地2
所内 株式会社 日立製作所 機械研究

(72)発明者 福園 真一
茨城県ひたちなか市大字市毛882番地
ズ 那珂事業所内 株式会社 日立ハイテクノロジー

審査官 土岐 和雅

(56)参考文献 特表2001-527220(JP,A)
特開2005-345160(JP,A)
特開昭58-047260(JP,A)
特開2004-184138(JP,A)
特開2004-301715(JP,A)
特開2005-330272(JP,A)
特開平03-255956(JP,A)
国際公開第03/052427(WO,A1)
特開平02-293640(JP,A)
特開平05-149958(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 1 / 0 0 ~ 1 / 4 4、3 3 / 4 8 ~ 3 3 / 9 8、3 5 / 0 0 ~ 3 7 / 0 0