

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6294823号  
(P6294823)

(45) 発行日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(24) 登録日 平成30年2月23日(2018.2.23)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>GO 1 N</b>	<b>21/64</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 21/64 Z
<b>GO 1 N</b>	<b>21/78</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 21/78 C
<b>C 1 2 M</b>	<b>1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 1 2 M 1/00 A
<b>C 1 2 M</b>	<b>1/34</b>	<b>(2006.01)</b>	C 1 2 M 1/34 Z
<b>C 1 2 Q</b>	<b>1/68</b>	<b>(2018.01)</b>	C 1 2 Q 1/68 A

請求項の数 14 (全 56 頁)

(21) 出願番号 特願2014-525841 (P2014-525841)  
 (86) (22) 出願日 平成25年7月17日(2013.7.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/069385  
 (87) 国際公開番号 W02014/014016  
 (87) 国際公開日 平成26年1月23日(2014.1.23)  
 審査請求日 平成28年6月14日(2016.6.14)  
 (31) 優先権主張番号 特願2012-159088 (P2012-159088)  
 (32) 優先日 平成24年7月17日(2012.7.17)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 502338292  
 ユニバーサル・バイオ・リサーチ株式会社  
 千葉県松戸市上本郷88番地  
 (74) 代理人 100204308  
 弁理士 土橋 順  
 (74) 代理人 100098419  
 弁理士 柳田 敬一  
 (74) 代理人 100156649  
 弁理士 野原 淳史  
 (74) 代理人 100075199  
 弁理士 土橋 皓  
 (72) 発明者 田島 秀二  
 日本国千葉県松戸市上本郷88番地  
 ユニバーサル・バイオ・リサーチ株式会社内  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反応容器用光測定装置およびその方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2以上の各反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、連係する該反応容器内部と光学的に接続する1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部と、

該各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた導光部の後端が設けられた2以上の接続端を、所定経路に沿って配列して支持する配列面を有する接続端配列体と、

前記配列面に近接若しくは接触して設けられ、該各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な1または2以上の測定端を有し、該接続端と該測定端との光学的接続によって前記反応容器内の光学的状態に基づく光を受光可能な測定器と、

前記接続端配列体に配列された前記各接続端と前記各測定端とを順次光学的に接続するように相対的に移動させる導光切換機構とを有するとともに、

前記測定器は、各特定波長または特定波長帯の光を受光可能な複数種類の特定波長測定器からなり、各前記特定波長測定器は、前記各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な少なくとも1の前記測定端を有し、

各前記特定波長測定器に対して、少なくとも隣接する前記特定波長測定器間では、相互に異なる各所定周波数で各前記特定波長測定器が受光すべき光の強度を変調させる変調器と、各前記特定波長測定器が受光した光に関して、前記各所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る同調器とを有する反応容器用光測定装置。

【請求項2】

前記導光部の少なくとも一部は可撓性を有する請求項 1 に記載の反応容器用光測定装置。

【請求項 3】

前記光学的状态に基づく光が蛍光の場合には、各前記特定波長測定器は、対応する特定波長または特定波長帯の蛍光を励起する所定励起光を照射する照射源と、前記特定波長または特定波長帯の蛍光を受光可能な受光部とを有し、各前記特定波長測定器に対応する前記各変調器は、前記所定周波数で各所定励起光を変調させる励起光変調部を有し、前記各同調器は、前記受光部が受光した光について、前記各所定周波数をもつ光の強度データを抽出する帯域通過フィルタ回路またはロックインアンプを有する請求項 1 または請求項 2 に記載の反応容器用光測定装置。

10

【請求項 4】

2以上の前記連係部は導光用架台に設けられ、前記連係部が2以上の前記反応容器と一斉に直接的又は間接的に連係するように前記導光用架台を該反応容器に対して相対的に移動する架台移動機構を有する請求項 1 乃至請求項 3 のいずれかに記載の反応容器用光測定装置。

【請求項 5】

前記反応容器の下側壁部分に接触または近接して設けられた温度源を有する温度制御器と、前記反応容器の該下側壁部分よりも上側に位置した前記反応容器の上側壁部分に接触または近接して設けられて、該上側壁部分を加熱可能な加熱源を有する加熱部とを有する請求項 1 乃至請求項 4 のいずれかに記載の反応容器用光測定装置。

20

【請求項 6】

反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、内部に光学的要素が設けられた連係部は、水蒸気の露点よりも高い温度まで使用可能であって、熱伝導率が  $1.0\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$  よりも小さい素材である請求項 1 乃至請求項 5 のいずれかに記載の反応容器用光測定装置。

【請求項 7】

前記各連係部に複数本の導光部からなる導光部束の先端が設けられ、該導光部束の一部の導光部束の後端は前記接続端配列体の第 1 の接続端に設けられ、前記導光部束の残りの一部または全部は、前記接続端配列体の第 2 の接続端に設けられ、前記所定経路は、第 1 の経路と第 2 の経路からなり、前記接続端配列体は、前記連係部と光学的に接続した複数組の前記第 1 の接続端および第 2 の接続端と、導光部によって相互に光学的に接続された 1組の第 3 の接続端および第 4 の接続端とを有し、各前記特定波長測定器に設けられた第 1 の測定端は複数個の前記第 1 の接続端および1個の第 3 の接続端からなる第 1 の経路に沿って、各前記特定波長測定器に設けられた第 2 の測定端は、複数個の前記第 2 の接続端および1個の第 4 の接続端からなる第 2 の経路に沿って相対的に移動可能に設けられ、

30

前記第 1 の測定端は、各前記特定波長測定器の照射源と光学的に接続し、前記第 2 の測定端は、各前記特定波長測定器の受光部と接続し、各組ごとに、前記第 1 の測定端が複数個の前記第 1 の接続端および1個の第 3 の接続端と順次接続可能であり前記第 2 の測定端が複数個の前記第 2 の接続端および1個の第 4 の接続端と順次接続可能である請求項 1 乃至請求項 6 に記載の反応容器用光測定装置。

【請求項 8】

40

気体の吸引および吐出を行う吸引吐出機構および該吸引吐出機構によって液体の吸引および吐出が可能な分注チップを着脱可能に装着する1または2以上のノズルが設けられたノズルヘッドと、

種々の反応に用いる反应用溶液を収容する1または2以上の液収容部、目的物質を捕獲可能な磁性粒子が懸濁した磁性粒子懸濁液を収容する液収容部、検体を収容する液収容部、目的物質の分離抽出用溶液を収容する1または2以上の液収容部、および2以上の反応容器を少なくとも有する容器群と、

前記ノズルヘッドと前記容器群との間を相対的に移動可能とするノズルヘッド移動機構と、

前記ノズルに装着された各分注チップの内壁に前記磁性粒子を吸着可能な磁力部と、

50

前記ノズルヘッドに設けられ、前記各反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、連係した該反応容器内部と光学的に接続する可撓性のある1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部を有する導光用架台と、

前記各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた前記導光部の後端が設けられた2以上の接続端を、所定経路に沿って配列して支持する配列面を有する接続端配列体と、

前記配列面に近接若しくは接触して設けられ、該各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な1または2以上の測定端を有し、該接続端と該測定端との光学的接続によって前記反応容器内の光学的状態に基づく光を受光可能な測定器と、

前記接続端配列体の前記所定経路に沿って設けられた前記各接続端と前記各測定端とを順次光学的に接続するように相対的に移動させる導光切換機構とを有するとともに、

前記測定器は、各特定波長または特定波長帯の光を受光可能な複数種類の特定波長測定器からなり、各前記特定波長測定器は、前記各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な少なくとも1の前記測定端を有し、

各前記特定波長測定器に対して、少なくとも隣接する前記特定波長測定器間では、相互に異なる各所定周波数で各前記特定波長測定器が受光すべき光の強度を変調させる変調器と、該各測定器が受光した光に関して、前記各所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る同調器とを有する反応容器用光測定装置。

【請求項9】

2以上の反応容器に対して、1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部を移動し、

前記各反応容器と前記連係部とを直接的または間接的に一斉に連係して、連係した前記反応容器内部と前記導光部を光学的に接続し、

該反応容器内で温度制御を行い、

前記反応容器からの光を、該各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた前記導光部の後端が設けられた2以上の反応容器と直接的または間接的に光学的に接続した2以上の接続端を所定経路に沿って配列して支持する配列面を有する接続端配列体に導き、該配列面に近接若しくは接触して設けられ、測定器に設けられた1または2以上の測定端と該各接続端とを、相対的に移動させることで、前記所定経路に沿って順次光学的に接続させて、前記反応容器内の光学的状態に基づく光を複数種類の測定器が受光するとともに、

前記複数種類の測定器は特定波長または特定波長帯の光を受光可能な特定波長測定器であり、各前記特定波長測定器は前記各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な少なくとも1の測定端を有し、

少なくとも隣接する各前記特定波長測定器間では、相互に異なる所定の周波数で各前記特定波長測定器が受光すべき光の強度を変調させ、各前記特定波長測定器が受光した光に関して、前記所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る反応容器用光測定方法。

【請求項10】

前記反応容器と前記接続端との光学的接続は、2以上の反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、連係した該反応容器内部と光学的に接続する1または2以上の導光部の後端が前記接続端に設けられ、その先端が設けられた2以上の連係部が設けられた導光用架台を前記反応容器に対して相対的に移動することによって行なう請求項9に記載の反応容器用光測定方法。

【請求項11】

前記各連係部に複数本の導光部からなる導光部束の先端が設けられ、該導光部束の一部の導光部束の後端は前記接続端配列体の第1の接続端に設けられ、前記導光部束の残りの一部または全部は、前記接続端配列体の第2の接続端に設けられ、前記所定経路は、第1の経路と第2の経路からなり、前記接続端配列体は、前記連係部と光学的に接続した複数組の前記第1の接続端および第2の接続端と、導光部によって相互に光学的に接続された

10

20

30

40

50

1組の第3の接続端および第4の接続端とを有し、各前記特定波長測定器に設けられた第1の測定端は複数個の前記第1の接続端および1個の前記第3の接続端からなる第1の経路に沿って、各前記特定波長測定器に設けられた第2の測定端は、複数個の前記第2の接続端および1個の前記第4の接続端からなる第2の経路に沿って各々相対的に移動する際に、

前記第1の測定端は、各前記特定波長測定器の照射源と光学的に接続し、前記第2の測定端は、各前記特定波長測定器の受光部と接続し、各組ごとに、前記第1の測定端が複数個の前記第1の接続端および1個の第3の接続端と順次接続し前記第2の測定端が複数個の前記第2の接続端および1個の第4の接続端と順次接続する請求項9または請求項10に記載の反応容器用光測定方法。

10

【請求項12】

前記反応容器の開口部と前記連係部とを直接的または間接的に連係して、該反応容器内の温度制御を行なう際に、該反応容器の下側壁部分に接触または近接して設けられた温度源を有する温度制御器の温度制御に応じて、前記下側壁部分よりも上側に位置した該反応容器の上側壁部分を、該上側壁部分に接触または近接して設けられた加熱部の加熱源によって加熱し、前記連係部の直接的または間接的な結露を防止する請求項9乃至請求項11のいずれかに記載の反応容器用光測定方法。

【請求項13】

ノズルヘッドに設けた気体の吸引および吐出を行なう各ノズルに着脱可能に分注チップを装着し、

20

磁力部、前記ノズルヘッドと容器群との間を相対的に移動するノズルヘッド移動機構、容器群に収容された目的物質を捕獲可能な磁性粒子が懸濁した磁性粒子懸濁液、検体、および目的物質の分離抽出用溶液を用いて目的物質を分離し、

分離した目的物質および反応に用いる反应用溶液を容器群に設けられた複数の反応容器に導入し、

該反応容器に対して、前記ノズルヘッドに設けられるとともに1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部を有する導光用架台を少なくとも前記ノズルヘッド移動機構により移動し、

前記各反応容器と前記連係部とを直接的または間接的に一斉に連係して、連係した該反応容器内部と前記導光部とを光学的に接続し、

30

該反応容器内で温度制御を行い、

前記反応容器からの光を、該各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた前記導光部の後端が設けられた2以上の接続端を所定経路に沿って配列して支持する接続端配列体に導き、該配列面に近接若しくは接触して設けられ、測定器に設けられた1または2以上の測定端と該各接続端とを、前記接続端配列体を移動させることで、前記所定経路に沿って順次光学的に接続させて、前記反応容器内の光学的状態に基づく光を測定器が受光するとともに、

前記測定器は、各特定波長または特定波長帯の光を受光可能な複数種類の特定波長測定器からなり、各前記特定波長測定器は、前記各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な少なくとも1の前記測定端を有し、

40

少なくとも隣接する前記特定波長測定器間では、相互に異なる所定の周波数で各前記特定波長測定器が受光すべき光の強度を変調させ、各前記特定波長測定器が受光した光に関して、前記所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る反応容器用光測定方法。

【請求項14】

前記反応容器からの光を、前記接続端配列体に導く際に、少なくとも隣接する前記特定波長測定器間では、相互に異なる所定周波数で各前記特定波長測定器が受光すべき光の強度を変調させ、前記反応容器内の光学的状態に基づく光を前記特定波長測定器が受光する際に、各前記特定波長測定器が受光した光に関して、前記所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る請求項13に記載の反応容器用光測定方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、反応容器用光測定装置およびその方法に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

核酸（DNA，RNA等）やその断片（オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド等）の増幅等の反応を行なう際に、遺伝子発現量の解析といった定量性が求められる検査では、各核酸の相対的な量の比がわかるように増幅させることが必要となる。そのためリアルタイムPCR法を用いて、サーマルサイクラと分光蛍光光度計を備えた装置を用いて、PCRでのDNA増幅産物の生成過程をリアルタイムで検出し解析することによって電気泳動法の解析を不要とした。また、増幅前のサンプルに含まれる各DNAやRNAの相対的な量の比について定量性を維持したまま増幅するDNA増幅法として、SPIA（Single Primer Isothermal Amplification）法が用いられる。該SPIA法では、DNA/RNAキメラプライマ、DNAポリメラーゼ、RNase Hを利用した等温反応によるリアルタイムDNA増幅法が用いられるようになった。

10

## 【0003】

さて、このような核酸増幅等の処理およびその測定を行なう場合には、従来では、的手法によりフィルタを用いるか、磁性粒子を用いて磁場により容器やピペットチップの内壁に吸着させるか、または遠心分離機を用いるかして目的核酸を検体から分離抽出していた。分離抽出した目的物質は反应用溶液とともに反応容器内に用手法等で移送かつ導入し、該反応容器を用手法等で密閉した上で反应用の温度制御装置を用いて反応する際に、反応容器に対して光測定器を用いて光学的な測定を行なっていた（特許文献1）。

20

## 【0004】

各工程を用手法で実行する場合には、ユーザに大きな負担を強いることとなり、各工程を分注機、遠心分離機、磁力装置、温度制御器、反応容器の密閉用装置、光測定装置等を組み合わせて実行する場合には、使用する装置規模が増大し作業面積が拡大するおそれがあった。特に、複数の検体を扱う場合には、複数の目的核酸を分離抽出して、それぞれ増幅する必要があるためにその手間は一層大きくなり、また、作業面積も一層拡大するおそれがあった。

30

## 【0005】

特に、増幅する核酸（DNA，RNA等）等の反応が複数の反応容器内で行なわれ、これらの反応を光学的に測定してモニタリングする場合には、1の測定器を各反応容器にまで用手法で順次移動させて測定を行なうか、または予め各反応容器ごとに測定器を設けておいて測定を行なうことになる。

## 【0006】

前者の1の測定器を用いる場合には、測定器を各反応容器の開口部にまで手で移動させようとする、反応容器と測定器との間の微妙な位置のずれや相対運動によって、反応容器ごとに測定の条件に微妙な差異が生じるおそれがあった。

## 【0007】

後者の各反応容器ごとに測定器を設ける場合には位置決め精度は高いことになるが、装置規模が増大し、製造コストが増大するおそれがあった。また、温度制御および測定の際には、反応容器の開口部を密閉することが好ましいが、用手法により複数の反応容器に対して蓋で密閉したり開閉することは手間がかかり、特に蓋が容器開口部に密着して容易に蓋を開けることが困難となったり、蓋の内側に付着していた液が垂れたり飛散したりしてコンタミネーションのおそれがあった。また、専用の蓋の開閉機構を設けることは装置を複雑化し、製造コストが増大するおそれがあった（特許文献2）。

40

## 【0008】

各反応容器ごとに測定器を設けることなく自動的に測定するものとして、多数のウェルを有するマイクロプレートにサーマルサイクラで温度制御する際に、マイクロプレート上

50

に検出モジュールを移動させることで、順次各ウェルの光の測定を行なう装置があった（特許文献3、4）。

【0009】

この装置では、検出モジュール自体を前記サーマルサイクラに支持された状態で移動させるものであるため、精密な光学系要素や光電子増倍管等の電子回路を有する検出モジュールに、移動による加速度に伴う負荷がかかり、測定器のノイズや故障の原因となり、また、装置寿命を短くするおそれがあった。

【0010】

また、前記検出モジュールを前記マイクロプレートに支持されて、またはマイクロプレートの各ウェルを密閉した蓋体に支持されて水平方向にのみ移動するものであるため、各ウェルと前記測定器の測定端との間には、一定の隙間が必要であるために、光の散乱による減衰、および、隣接するウェルに対する光の漏れや進入を完全に遮断して防止することができないため精度の高い測定を行なうことができないおそれがあった。

10

【0011】

さらに、前記検出モジュールは、前記容器からの光を受光しまたは照射する際に、ハーフミラーを用いて光路を分割するようにしているために、測定器内に長い光路長を取る必要があり、装置規模が大きくなるおそれがあるという問題点を有していた。

【0012】

また、検出モジュールが、前記マイクロプレートに配列された各ウェルを通過するように移動するものであり、ウェルの個数が多くなる場合には、移動距離が長いために処理時間が長くなるおそれがあるとともに、前述した測定器についての問題点も生ずるおそれがあった。

20

【0013】

また、密閉した反応容器について光学的測定を行なう際に、透光性のある蓋や光学系要素が結露してくもり、測定が困難となるおそれがあった。

【0014】

そのため、核酸増幅等の測定を行なうには、その前提として、専門の研究者や技術者を必要とすることになり、このようなことが、遺伝子解析の汎用化や、病院等における臨床応用の拡大を妨げることになっている。

【0015】

そこで、臨床時等において、クロスコンタミネーションを防止しかつユーザの手間を軽減して、核酸等について抽出から増幅さらには測定による遺伝子解析を容易に行なうためには、目的物質の抽出から増幅等の反応さらには測定までを一貫して自動化して装置の小型化と、安価で高精度の装置を提供することが重要である。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開W096/29602

【特許文献2】特開2002-10777公報

【特許文献3】米国特許第7148043号

【特許文献4】米国特許第7749736号

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

そこで、本発明は以上の問題点を解決するためになされたものであり、その第1の目的は、核酸等についての反応容器内の光学的状態について、精度および信頼性が高く、迅速かつ効率的な測定を可能にすることができる反応容器用光測定装置およびその方法を提供することである。

【0018】

第2の目的は、光学系の構造を単純化し、かつ複数の反応容器に対し少数の測定器を用

50

いて測定を行うことで、装置規模の拡大や、装置構造の複雑化を防止し、安価に製造し使用することができる反応容器用光測定装置およびその方法を提供することである。

【0019】

第3の目的は、核酸の増幅等の反応が行われる複数の反応容器に対する、光学的測定およびそれに付随する処理を並行して一貫して自動化することで、複数の反応容器内への外部からの異物の侵入、複数の反応容器からの液漏れ等によるコンタミネーションおよび測定の際の隣接する測定器間の光のクロストークを確実に防止して、信頼性の高い処理を行なうことができる反応容器用光測定装置およびその方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0020】

第1の発明は、2以上の各反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、連係する該反応容器内部と光学的に接続する1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部と、該各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた導光部の後端が設けられた2以上の接続端を、所定経路に沿って配列して支持する配列面を有する接続端配列体と、前記配列面に近接若しくは接触して設けられ、該各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な1または2以上の測定端を有し、該接続端と該測定端との光学的接続によって前記反応容器内の光学的状態に基づく光を受光可能な測定器と、前記接続端配列体に配列された前記各接続端と前記各測定端とを順次光学的に接続するように相対的に移動させる導光切換機構とを有する反応容器用光測定装置である。前記測定器が複数種類の測定器からなる場合には、各測定器に対して、少なくとも隣接する測定器間で、相互に異なる各所定周波数で各測定器が受光すべき光の強度を変調させる変調器と、該各測定器が受光した光に関して、前記各所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る同調器とを有することが好ましい。

【0021】

前記反応容器が設けられている容器群には、前記反応容器の他、検体、試薬等の液体を収容する2以上の液収容部を有するのが好ましい。また、容器群には、複数の液収容部としてのウェルがマトリクス状または列(行)状に配列されたマイクロプレートや複数の液収容部としてのウェルが列状に配列されたカートリッジ状容器を含む。核酸の増幅を行なう場合には、前記容器群には、例えば、検体、増幅対象である核酸またはその断片を捕獲可能な磁性粒子が懸濁した磁性粒子懸濁液、前記増幅対象の分離および抽出に用いる分離抽出用溶液、核酸増幅に用いる増幅用溶液を収容する2以上の液収容部を有することになる。

また、前記2以上の連係部は、導光用架台に配列して設けられるのが好ましい。

【0022】

ここで、「増幅用溶液」とは、例えばPCR法による増幅を行なう場合には、増幅対象の鋳型DNA溶液、プライマ溶液、DNAポリメラーゼ溶液、ヌクレオチド溶液、反応バッファ溶液等であり、SPIA法による増幅を行う場合には、DNA/RNAキメラプライマ溶液、DNAポリメラーゼ溶液、RNaseH溶液等である。また、リアルタイムPCRでは、通常蛍光物質を含有する蛍光試薬を用いて行なう方法として、インターカレーション法、ハイブリダイゼーション法、およびLUX法がある。「インターカレーション法」は、SYBR(登録商標)GREEN I、エチジウムブロマイド等の蛍光物質が伸長反応の際に、二本鎖DNAに入り込み、励起光の照射によって蛍光を発する特性を利用してDNA量を測定する方法である。したがって、増幅用溶液の中には、少なくとも、前記蛍光物質と、該蛍光物質の発光を抑制するクエンチャーを含有させることになる。「ハイブリダイゼーション法」は、PCRプライマに加え、蛍光物質で標識したDNAプローブを用いて目的のPCR産物だけを検出する方法である。すなわち、蛍光で標識したDNAプローブが目的のPCR産物にハイブリダイゼーションすることで、そのハイブリダイズしたDNA(量)が検出される。「LUX法」は、オリゴ核酸に標識した蛍光物質の蛍光シグナルが、そのオリゴ核酸の形状(配列や一本鎖または二本鎖等)によって影響される性質を利用したものである。実際のリアルタイムPCRでは、1種類の蛍光物質で標識化したPC

10

20

30

40

50

Rプライマ(LUXプライマ)とそれに対する何も標識化されていないPCRプライマを用いてリアルタイムPCRを行なう。そのLUXプライマは、蛍光物質を3'末端付近に標識しており、5'末端との間でヘアピン構造をとるように設計されている。LUXプライマがヘアピン構造をとっている時は消光効果が解かれて蛍光シグナルが増大ようになる。このシグナル増大を測定することによって、PCR産物量を測定することができる。

#### 【0023】

前記反応容器を含む容器や蓋等の材料は、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、アクリル等の樹脂、ガラス、金属、金属化合物等がある。容器のサイズは、例えば、数μリットルから数100μリットルの液体を収容可能であるとともに、分注チップの先端が挿入可能な大きさである。例えば、円筒状の場合には、例えば、1の容器の大きさの径が数ミリ~数10ミリ、深さが数ミリ~数10ミリである。

10

#### 【0024】

前記反応容器内は温度制御器によって温度制御が可能であるのが好ましい。

「温度制御器」は、温度制御の対象となる液体を収容する反応容器内の温度を、外部からの信号等に基づいて上昇または下降が可能な温度源を有するものであり、温度源としては、ブロック状部材に例えば、ペルチェ素子、ヒーター、冷却装置等を設けたものである。PCR等の処理を行なうには、温度制御器としては、ペルチェ素子を用いたサーマルサイクラが好ましい。すなわち、前記容器群またはステージには、温度源として、ペルチェ素子によって温度が昇降する温度制御用ブロックを、前記反応容器の一部(例えば、下側壁部分)または全体に接触または近接して設けることによって温度制御がなされるのが好ましい。また、LAMP法によるアイソサーマルな増幅の温度制御を行うことも可能である。

20

#### 【0025】

「温度制御」とは、その対象となる液体または容器について、1または2以上の設定された所定温度に、設定された時間維持することを、定められた順序に従って、定められた回数実行することである。前記温度制御器への指示は、プログラムに基づいて該当する信号を送ることによってなされる。

#### 【0026】

「所定温度」とは、対象となる液体等の物が到達すべき目標とする温度であり、例えば、前記液体に含有するDNA等の核酸や核酸の断片であるオリゴヌクレオチド等をPCR法によって増幅する場合には、設定される所定温度としては、例えば、PCR法で行なわれる温度サイクル、すなわち、DNAの変性、アニーリング若しくはハイブリダイゼーション、伸長に各々必要な各温度、約94、50から60の間の温度、および約72である。一方、SPIA法(商標)による場合には、一定温度、例えば、55等に設定されることになる。

30

#### 【0027】

さらに、該所定温度には、例えば、高温の所定温度から低温の所定温度への移行の場合に、温度制御器によって、これらの所定温度よりも低い移行促進用温度で冷却を行なうことで、または、低温の所定温度から高温の所定温度への移行の際に、これらの所定温度よりもさらに高い移行促進用温度で加熱を行なうことで、移行時間を短縮して1サイクル時間を所定サイクル時間内に収めるための移行促進用温度を含む。「所定時間」は、各温度の維持に必要な時間であって、増幅法の種類や、PCR法で用いる試薬や液量、ノズルの形状、素材、大きさ、厚さ等に依存するが、1サイクルで、合計が、例えば、数秒から数10秒、PCR法全体としての処理時間は、例えば、約数分から数10分程度である。なお、移行時間をも所定時間に含める。

40

#### 【0028】

「係部」は、前記反応容器と直接的または密閉蓋等を介して間接的に解除可能に連係可能な部材である。該係部には前記反応容器内と光学的に接続して該反応容器内の光学的状態に基づく光を導光可能な導光部の先端が設けられている。ここで、「反応容器との

50

「連係」とは、反応容器の開口部、外壁、外底部または装着された密閉蓋や鞘等に近接しまたは連結することであって、「近接」は接触せずに導光部との間の光学的接続が可能な程度に接近することであり、「連結」には、接触、密接、密着、嵌合、装着を含み、導光部との間の光学的接続が可能なように少なくとも接触することである。この連係によって、連係部に設けられた導光部と反応容器内とが光学的に接続するためである。連係部としては、例えば、導光部が設けられた後述する導光用架台の板状部分である。「導光部」とは光が通過可能な光学系要素またはその組合せである。導光部の先端は、その板状部分に穿設された孔、光ファイバ等の透光性部分もしくはレンズ等の光学系要素またはその一端である。または、例えば、前記導光用架台から突出するように設けられた円筒状等の部材であって、導光部の先端は、該円筒状等の部材に設けられた空洞、光ファイバ等の透光性部分もしくはレンズ等の光学系要素またはその一端である。導光部としてその一部は可撓性がある場合が好ましい。この場合は、例えば、光ファイバまたは光ファイバ束若しくはこれらとレンズ等の光学要素との組合せである。蛍光を測定する場合には、2以上の導光部を有する場合があります。そのような場合にはその一部は照射用、他は受光用として用いることがある。なお、接続端は、これらの光学的要素またはその他端を有するものである。また、前記反応容器の開口部と直接的に連係する場合には、ミネラルオイル等を用いて反応容器内を密閉する場合であって、この場合には該連係部は該反応容器を直接的に密閉可能となるように形成するのが好ましい。また、開口部以外で連係する場合には、前記反応容器またはその連係部分は透光性をもつ必要がある。連係部の材質は、加熱部の熱が連係部を通過して放熱しないようにPEEK材等の熱伝導率が低くかつ剛性のある樹脂で形成するのが、結露防止のために好ましい。また、加熱部の熱が連係部を通過して放熱しない場合には、連係部に設けられた、光ファイバやレンズ等の光学系要素への熱の影響を防止することができる。好ましくは、前記接続端配列体の配列面上の隣接する前記接続端の間隔は、導光用架台における隣接する前記連係部の間隔よりも小さくなるように形成する。これによって、連係部の配列に対して接続端の配列の集積化が可能となる。

#### 【0029】

「所定経路」とは、前記測定端と前記接続端配列体とが相対的に移動することで、該測定端がそれに沿って配列された全接続端を走査可能な平面または曲面上の経路であって、全接続端を結ぶ経路が、1重または多重の交差しない線分（ジグザグ線、閉直線も含む）、曲線（螺旋、閉曲線も含む）、またはこれらの組み合わせ等に沿った経路である。好ましくは、1重または多重の各経路は、連続的で、尖点や角のないまっすぐな線分や、測定端が辿ることができる曲率を持つ滑らかな曲線に沿ったものが好ましい。

#### 【0030】

前記連係部と接続端とは、1対1に対応する場合、複数対1に対応する場合、1対複数に対応する場合があります。これは、途中で、導光部が分岐または合流し、または複数の導光部からなる導光部束を分岐または合流させることが可能である。

#### 【0031】

該所定経路は、測定器の測定端の個数、形状、配置、またはサイズに基づいて、円滑な走査が可能なように定めるのが好ましい。例えば、接続端の測定端に対する移動において、急激な方向転換、例えば、進行方向に対し、鈍角的、直角的な方向への転換のない直線に沿った所定経路が好ましい。

#### 【0032】

連係部の配列パターンは、例えば、行列状、列状または行状であり、接続端の配列パターンは、例えば、それと同一の配列、それとサイズのみ異なる相似の配列、または配列パターンが異なる場合、例えば、円形状、その他の閉曲線状、1列状若しくはより少ない列数または行数を持つような行列状の場合がある。配列された接続端を全て通過するように前記所定経路が定められる。接続端は、連係部に対して相互に移動可能に設けられる場合と、連係部に対して不動であって同じ光学的架台の連係部の配列面の反対側の接続端配列面に、接続端配列体として設けられる場合も含む。

#### 【0033】

10

20

30

40

50

さらに、前記接続端の配列は、前記連係部の配列に対して集積化されていることが好ましい。この場合には、導光部は可撓性をもつことが好ましい。「集積化」は、前記所定経路（または前記接続端の配列パターン）が、前記導光用架台の連係部の配列パターンを囲む領域面積または隣接する連係部間の間隔よりも小さい領域面積または小さい間隔であって、全走査距離を短くすることによって行なうのが好ましい。これによって速度を同一にした場合には、前記連係部を直接測定端が走査する場合よりも短い時間で処理可能である。また、空間的にも装置の規模が縮小されることになり、製造費用の削減や作業空間の有効利用に役に立つ。

例えば、「集積化」が、前記接続端配列体の配列面上の隣接する前記接続端の間隔は、導光用架台における隣接する前記連係部の間隔よりも小さくすることによって行われる場合には、例えば、複数の反応容器が、9mmピッチの間隔で配列されている場合であって、前記導光部の光ファイバの外径が1.5mmである場合には、接続端の配列のピッチを3.75mmに設定することができることを実験的に確認した。

#### 【0034】

集積化の程度は、高ければ高いほど処理時間が短縮され、かつ空間的に装置規模が圧縮されて好ましいが、少なくとも、前記接続端配列体と前記測定器との間の相対的な移動または走査が、安定的受光可能時間内に測定すべき全反応容器からの受光を完了することができる程度以下であることが好ましい。ここで、「安定的受光可能時間」とは、反応容器内の受光可能な光学的状態が安定的に維持される時間であって、例えば、リアルタイムPCRのインターカレーション法やLUX法またはハイブリダイゼーション法のTaqManプロ

#### 【0035】

これによって、安定的受光可能時間が短い発光体等に対しても適用することができるので汎用性が高い。

#### 【0036】

1サイクルにかかる時間が例えば、数10秒から数分とすると、この安定的受光可能時間は、例えば、数秒から10秒程度ということになる。但し、PCR反応の初期のサイクルでは蛍光検出量は検出限界以下であり、PCR反応の後期のサイクルはプラトー状態になり

#### 【0037】

「光学的状態」とは、発光、呈色、変色または変光等の状態である。光学的状態に基づく光とは、発光もしくは変光による光、呈色もしくは変色に対し照射した光の反射光もしくは透過光、散乱光等である。

#### 【0038】

「前記各接続端と前記測定端とを順次光学的に接続する」とは、前記接続端と前記測定端とが、至近距離で向かい合うことで光学的に接続させることである。接続の瞬間は、前記測定器が受光する光量の極大値に相当するので、前記測定制御部は、該光量の極大値を算出することで測定すべきデータを特定することになる。

#### 【0039】

「測定器」は、例えば、蛍光、化学発光の測定を可能にするものであって、前者の場合には、1または2以上の種類の励起光の照射、1または2以上の種類の波長をもつ蛍光の受光、そのためのフィルタを有する。これらを光ファイバを用いて導光することが好ましい。また、複数種類の測定器には、波長（または周波数）の大きさや範囲に対応して設けられ

10

20

30

40

50

た場合がある。

【0040】

「測定端」は、前記測定器に設けられた受光すべき光の入射口を少なくとも有し、蛍光の測定の場合には照射すべき光の出射口を有する。これらは、別の測定端として設けることができる。なお前記入射口または出射口は、内部に設けた光電素子からなる受光部または照射源と光学的に接続する。その際、各々受光用の導光部または照射用の導光部を介して接続することができる。また、前記接続端配列体、測定端、測定器は、加熱制御や温度制御の行われる反応容器や装着用架台と直接的に接触したり近接しないような離れた位置に設けるのが好ましい。

【0041】

なお、前記反応容器用光測定装置には、その他、明示していないが「測定制御部」を有し、「測定制御部」は、前記測定器および導光切換機構を制御し、前記反応容器用光測定装置に内蔵したコンピュータ(CPU)および該コンピュータを駆動するプログラムからなり、例えば、DA変換器を通して信号を前記移動機構を駆動する各制御部に送ることによって測定制御がなされることになる。

【0042】

ここで、「変調器」とは、各測定器が受光すべき光の強度を所定周波数で変調させる装置である。例えば、反応容器内の光学的状態が蛍光の発光である場合には、後述する励起光変調部を有する。該励起光変調部は、蛍光物質に照射する励起光を発生させるための照射源に印加する電圧を、前記所定周波数を持つ振動電圧とする振動電圧供給回路等の駆動回路や、前記所定周波数で受光すべき光を点滅させるための種々の装置、例えば、光シャッター、回転するポリゴンミラー、有透光孔回転体による光チョッパーを含む。「所定周波数の振動電圧」には、正弦波的な振動、光の点滅を含むパルス波的な変動がある。「同調器」は、受光した光に関して、前記所定周波数に同調することによって、対応する受光した光の光強度を得る装置であって、例えば、前記周波数または周波数帯域を取り出す帯域通過フィルタ回路を有する。これは、一般に、励起光の波長は蛍光の波長よりも短かく、かつ強度が高いため、複数種類の蛍光を、複数種類の励起光を用いて、互いに接近させた状態で測定を行なうことがありうる。このような場合に、ある励起光の波長と蛍光の波長が重なると、蛍光を励起光から抽出することが困難になるからである。そこで、少なくとも隣接する測定器間では、異なる所定周波数で変調させることで両者を区別することができることになる。これによって自然光等の他の雑光を排除することができることになる。

なお、「所定周波数」としては、1Hzから1MHzの間、好ましくは、1kHzから10kHz程度である。「少なくとも隣接する測定器間」であるので、一定の距離以上離れた測定器間の場合には、同一の周波数を用いることが可能である。

【0043】

第2の発明は、前記測定器による受光の際には、少なくとも前記測定端を除く測定器本体は該反応容器およびそれに連係した連係部を有する前記導光用架台に対して不動に設けられている反応容器用光測定装置である。

したがって、前記接続端配列体が前記測定端に対し移動し、または測定端が前記接続端配列体に対して移動する場合があります。前記測定器本体は前記反応容器に前記導光用架台が連係するまでは、前記反応容器または前記導光用架台に対して移動可能に設けられて良い。前者の場合は、例えば、測定器本体が前記導光用架台と連動する場合または一部方向の移動に連動する場合であり、後者の場合は、測定器本体が前記反応容器と連動し、または反応容器とともにステージに固定されている場合である。なお、測定端には、もし存在する場合には測定器本体の外にあって測定端までの導光部をも含む。

【0044】

第3の発明は、前記測定器は、特定波長または特定波長帯の光を受光可能な複数種類の特定波長測定器からなり、各特定波長測定器は、前記各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な少なくとも1の測定端を有し、前記各特定波長測定器に設けられた

10

20

30

40

50

前記変調器の前記周波数は、少なくとも隣接する所定特定波長測定器間において、相互に異なり、前記光学的状態に基づく光が蛍光の場合には、各特定波長測定器は、対応する特定波長または特定波長帯の蛍光を励起する所定励起光を照射する照射源と、前記特定波長または特定波長帯の蛍光を受光可能な受光部とを有し、前記各特定波長測定器に対応する前記各変調器は、前記所定周波数で各所定励起光を変調させる励起光変調部を有し、前記各同調器は、前記受光部が受光した光について、前記各所定周波数をもつ光の強度データを抽出する帯域通過フィルタ回路またはロックインアンプを有する反応容器用光測定装置である。

#### 【0045】

ここで、測定端には、例えば、空洞、レンズ等の光学系要素、光ファイバ等の導光部が設けられることになる。また、各測定端には、前記照射源と接続する照射口、受光部と接続する受光口を有する。「帯域通過フィルタ回路」とは、測定対象の信号から（変調した）前記所定周波数を含む周波数帯域をもつ光の信号のみを抽出しそれ以外の周波数の信号を除去する回路であり、ハイパスフィルタとローパスフィルタを組み合わせたフィルタ回路が例示され、「ロックインアンプ」とは、測定対象の信号と、変調した前記所定周波数を持つ参照信号の2つを乗算器（Phase Sensitive Detector）で乗算し、その後平滑化して前記所定周波数を持つ信号の強度成分をもつ出力信号を得る回路である。

#### 【0046】

第4の発明は、2以上の前記連係部は導光用架台に設けられ、前記連係部が2以上の前記反応容器と一斉に直接的又は間接的に連係するように前記導光用架台を前記反応容器に対して相対的に移動する架台移動機構を有する反応容器用光測定装置である。

#### 【0047】

好ましくは、前記接続端配列体の配列面上の隣接する前記接続端の間隔は、導光用架台における隣接する前記連係部の間隔よりも小さくなるように形成する。

前記架台移動機構は前記導光用架台を前記容器群に対して上下方向に相対的に移動可能とする場合には、前記反応容器の開口部を被覆するように装着された密閉蓋を押圧または振盪することができる。すなわち、前記測定制御部は、前記反応容器の開口部を被覆するように密閉蓋を介して前記連係部と間接的に連係した後、該密閉蓋を押圧または振盪するように制御することが好ましい。押圧によって、反応容器の密閉を確実にすることができるとともに、振盪によって、反応容器の開口部と密閉蓋との間の密閉状態を迅速かつ容易に解除し開放することができる。したがって、高い処理効率および信頼性を得ることができる。

#### 【0048】

なお、連係部が前記反応容器の開口部と直接的または間接的に嵌合等の連結によってではなく、反応容器に近接することで反応容器と連係する場合には、上下方向の相対的な移動を行なうことなく水平方向の移動によって、連係部と反応容器との間の連係とその解除を順次円滑に繰り返すことができる。

#### 【0049】

また、前記導光用架台に設けられた2以上の連係部は、2以上の反応容器と直接的または間接的に一斉に連係可能な状態で該導光用架台に対して水平方向に移動可能な連係部配列体に配列され、該連係部配列体を前記導光用架台に対して移動することによって、前記導光用架台を移動することなく該連係部配列体により一斉に連係可能な反応容器数よりも多い反応容器と連係可能とする反応容器用光測定装置を提供することができる。この場合には、各連係部と反応容器との連係を、各連係部が挿入可能であってその連係部配列体が移動可能な水平方向に延びるとともに該導光用架台に前記連係部ごとに設けた2以上の溝内または相互に隔壁で仕切られた2以上の領域等の相互に遮蔽された遮蔽領域内で行なうことが好ましい。これによって、他の反応容器からの光の混入を確実に防止することができる。

#### 【0050】

この場合には、前記連係部は、前記導光用架台の上下方向の移動によらずに、水平方向

10

20

30

40

50

に移動するだけで容易かつ高速に反応容器と関係させることができる。したがって、関係部配列体の水平方向の移動を含めて前記安定的受光可能時間内に行なうことができるように関係部配列体の速度を設定することによって、より一層多数の反応容器について、1組の測定器によって、ほぼ並行して受光および測定を行なうことができる。

【0051】

なお、前記測定器が、前記各接続端と光学的に接続可能な1または2以上の測定端を有し特定波長又は特定波長帯の光を受光可能な複数種類の特定波長測定器を有する場合には、前記所定経路に沿って前記各接続端と光学的に接続可能なように複数の前記各測定端を整列させる測定端整列部とを有するのが好ましい。

【0052】

「整列」は、一体的または連鎖的に行われる。「一体的」とは、前記測定端間が自由度なしで相互に固定されるように配列されること。「連鎖的」とは、前記測定端間が鎖のようにある程度の自由度をもって配列されることである。「整列」は、前記所定経路の走査方向または走査方向に垂直な方向に沿って各測定端が並ぶ場合がある。後者の場合には、所定経路としては、複数の経路が並列的に並ぶことになる。

【0053】

本発明によれば、複数種類の発光物質、呈色物質、変色物質または変光物質を用いることで、複数種類の増幅対象を1の反応容器で、同一条件で並行に増幅処理することで、複数種類の増幅対象について、複数種類の発光物質等で標識化したプライマを用いること等によって多重PCR増幅や多重リアルタイムPCRを行なうことが可能である。

【0054】

「特定波長または特定波長帯の光」であるから、例えば、可視光でいえば、赤色、黄色、緑色、青色、紫色等の波長の範囲である。

【0055】

第5の発明は、前記容器群には、1または2以上の前記反応容器の開口部に装着されて該反応容器を密閉する透光性を有する密閉蓋を有する反応容器用光測定装置である。

【0056】

ここで、「密閉蓋」には、板状またはブロック状の非可撓性のものの他、柔軟性のあるフィルム状または膜状のものも含む。前記「装着」には、嵌合、螺合、摩擦、吸着、付着、接着等が含まれる。この場合、着脱可能に装着するのが好ましい。

【0057】

また、前記導光用架台の各関係部を各反応容器の開口部において関係させた場合には、前記反応容器の開口部を被覆する密閉蓋に対して、前記関係部またはノズルを押圧または振盪可能とするのが好ましい。

【0058】

前記関係部は前記導光用架台の下方に突出するように設けられるのが好ましい。この場合、関係部は、例えば、棒状、筒状、錐状等の形状をもち、該部材の下端部が前記密閉蓋と接触可能であるのが好ましい。

【0059】

前記密閉蓋は、1個で1または2以上の反応容器の開口部を被覆する。密閉蓋は、例えば、後述するノズルに装着させて移動し、チップ脱着機構を用いて反応容器の開口部を被覆させることになる。そのためには、密閉蓋の上側には、1または2以上の前記ノズルに装着可能な1または2以上の装着用の窪みが設けられることになる。1または2以上の前記関係部は、前記導光用架台の上下方向の移動によってこの窪み（関係用の窪みでもある）内に挿入されて反応容器と関係させることができる。

【0060】

密閉蓋をノズルにより移動せずに、専用の密閉蓋搬送機構を設けることもできる。該密閉蓋搬送機構として、前記反応容器用光測定装置は、例えば、前記容器群に対して移動可能な搬送体と、各反応容器の開口部を被覆する被覆板、および光が透過可能な該被覆板の中央部を除く部分で下側に突出して前記反応容器に前記被覆板を装着可能な装着部を有す

10

20

30

40

50

る密閉蓋について、前記装着部が前記反応容器に装着可能な状態で下側に露出するように前記被覆板を把持し、前記反応容器の配列に応じて前記搬送体に配列された1または2以上の把持部とを有する密閉蓋搬送体を有するものである。また、密閉蓋搬送体は、前記導光用架台と連動させるようにすれば、装置構造を簡素化し、装置規模の拡大を防ぐことができる。

【0061】

この場合には、密閉蓋の上側には、ノズル装着用等の窪みを設ける必要がないので、前記連係部は、前記導光用架台の上下方向の移動によらずに、密閉蓋上で反応容器の開口部間を水平方向に移動するだけで容易に連係させることができる。この場合、連係部の水平方向の移動を前記安定的受光可能時間内に行なうことができれば、より一層多数の反応容器について、ほぼ並行して受光および測定が可能となる。

10

【0062】

第6の発明は前記導光用架台には、前記密閉蓋を加熱可能な加熱部を有する反応容器用光測定装置である。

【0063】

例えば、前記測定制御部は、前記連係部に前記密閉蓋を一齐に装着した後に、前記光学的連係部が2以上の反応容器と一齐に間接的に連係するように前記架台移動機構を制御した後、前記密閉蓋を加熱するように前記加熱部を制御する。「加熱部」は、例えば、加える電流の大きさによってまたはオン・オフ制御に基づいて設定される温度での加熱機能を有する。

20

【0064】

ここで、該加熱部による密閉蓋の加熱は、前記密閉蓋が密閉した前記反応容器の温度制御の際の結露防止のために行う。

【0065】

第7の発明は、前記反応容器の下側壁部分に接触または近接して設けられた温度源を有する温度制御器と、前記反応容器の該下側壁部分よりも上側に位置した前記反応容器の上側壁部分に接触または近接して設けられて、該上側壁部分を加熱可能な加熱源を有する加熱部とを有する反応容器用光測定装置である。

【0066】

ここで、「下側壁部分」は、反応容器の全容量の一部（例えば、1%から90%）の予め定めた所定液量が収容可能な容量部分を囲み底部を含む壁部分またはその一部である。該下側壁部分は、例えば、前記規定液量の液体を収容可能な部分の壁部分である。例えば、前記連係部と連係する広口管部および細口管部からなる反応容器の場合には、細口管部に設けられる。「上側壁部分」は、反応容器の全容量の内、前記規定液量が収容された下側容器部分の残りの容量を囲む容器部分またはその一部である。「上側壁部分」は、通常、前記下側壁部分と間隔を空けた反応容器の上側に設けられるのが好ましい。上側壁部分は、下側壁部分よりも開口部、密閉蓋、または連係部に近いことになる。例えば、前記広口管部および前記細口管部からなる容器の場合で、連係部が広口管部と嵌合することで連係する場合には、広口管部の壁部分に上側壁部分が設けられる。上側壁部分は、例えば、該容器壁の周に沿った帯状に相当する部分である。

30

40

【0067】

前記測定制御部は、前記連係部が反応容器と一齐に直接的または間接的に連係するように架台移動機構を制御した後に、前記連係部の直接的または間接的な結露を防止するように前記加熱部を制御する。「間接的な連係」とは、密閉蓋、反応容器の外壁等を介して前記連係部が反応容器と連係する場合である。「加熱部の制御」は、結露防止のために「温度制御」に応じて行われる。例えば、加熱温度は、温度制御で設定された各所定温度よりも、数度（結露防止に必要な水蒸気の露点を超える温度）から数10（反応容器の素材の融点よりは十分に低い温度）、例えば、1 から60、好ましくは、約5程度高めに設定するように制御する。例えば、増幅がPCRの場合には、94 から数度高い温度、例えば、100 で加熱し、アイソサーマルの場合には、所定温度が約55 の場合には、例えば、

50

それより数度高い温度、例えば、60 から70 程度で加熱される。なお、加熱温度は、温度制御の対象となる液量や、配列された反応容器の位置にも依存する。例えば、実験によると、温度制御で設定された温度が95 の場合、液量25  $\mu$ Lでは、113 で結露が消失した。

**【0068】**

加熱部が、直接、連係部または密閉部ではなく反応容器に対して加熱を行なうことによって、連係部に設けられた光学系要素、または連係部に近い測定端への熱的な影響を軽減または除去し、プリズム、光ファイバ、凹凸レンズ、ボールレンズ、非球面レンズ、ドラムレンズ、屈折率分布型のロッドレンズ等の各種レンズ、ミラー、導波管等の光学系要素の劣化を防止し、かつ、光学系要素を通してえられ得る画像の信頼性を高めることができる。連係部に前記光学系要素である、ボールレンズ、非球面レンズ等の各種レンズを用いることにより、前記反応容器内で発生して開口部方向に出射される光を確実に集光して光ファイバ等の導光部に入射して導光することができる。

10

**【0069】**

ここで、反応容器と、該反応容器の前記下側壁部分と接触または近接して設けられた温度源を有し前記反応容器内の温度制御を行う温度制御器と、前記上側壁部分に接触または近接して設けられて、前記上側壁部分を加熱可能な加熱源を有する加熱部とは、反応容器制御システムを構成する。

**【0070】**

その場合、前記反応容器は、広口管部と、該広口管部の下側に設けられ該広口管部と連通し該広口管部よりも細く形成された細口管部とからなり、該広口管部は前記連係部の先端が嵌合可能であって、該細口管部には液体が収容可能であり、前記下側壁部分は前記細口管部に、前記上側壁部分は前記広口管部に設けられるのが好ましい。また、前記加熱部により加熱される反応容器の上側壁部分若しくはそれと接触する密閉蓋と、前記連係部との間の接触面はできるだけ小さい方が好ましい。これによって、加熱部による連係部の光学系要素への影響を軽減しまたは除去することができる。

20

**【0071】**

第8の発明は、反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、内部に光学的要素が設けられた連係部は、水蒸気の露点よりも高い温度まで使用可能であって、熱伝導率が1.0W/(m $\cdot$ K)よりも小さい素材である反応容器用光測定装置である(W:ワット、K:ケルビン、m:メートル)。

30

**【0072】**

ここで、例えば、素材が樹脂の場合には、加熱部による加熱制御が113 で行われるような場合には、下記の表から明らかなように、この条件に該当するものとしては、PEEK、MCナイロン、フッ素樹脂、PBT等があるが、剛性を考慮すると、PEEKが好ましい。

## プラスチックの熱的性質

	熱伝導率 [W/m·K]	連続使用温度 [°C]	線膨張係数 [1/°C]
PEEK	0.25	-50~250	$5.0 \times 10^{-5}$
MC ナイロン	0.233	-40~120	$9.0 \times 10^{-5}$
ポリアセタール	0.233	-45~95	$9.0 \times 10^{-5}$
フッ素樹脂	0.25	-40~250	$1.0 \times 10^{-4}$
PET	0.24	常温~100	$5.5 \times 10^{-5}$
PBT	0.27	常温~120	$1.0 \times 10^{-4}$
ABS	0.3	常温~50	$9.5 \times 10^{-5}$

数値は代表値

## 【0073】

第9の発明は、前記導光用架台は、気体の吸引及び吐出を行なう吸引吐出機構および該吸引吐出機構によって液体の吸引および吐出が可能な分注チップを着脱可能に装着する1または2以上のノズルを有するノズルヘッドに設けられ、該ノズルヘッドを前記容器群との間で相対的に移動可能とするノズルヘッド移動機構を有する反応容器用光測定装置である。

## 【0074】

この場合、前記ノズルに装着した前記分注チップまたは前記容器群に設けられた液収容部の内部に磁場を及ぼしかつ除去することが可能で前記分注チップまたは前記液収容部の内壁に前記磁性粒子を吸着可能な磁力部をさらに設けるとともに、前記吸引吐出機構、前記移動機構、および前記磁力部を制御して、前記反応溶液として、前記検体から前記増幅対象の溶液を分離抽出して液収容部内に前記増幅用溶液の一部として収容する抽出制御部を設けるのが好ましい。

## 【0075】

ここで、「分離抽出用溶液」としては、検体に含有する細胞壁等を形成するタンパク質を分解または溶解して核酸またはその断片を細菌や細胞外に流出させる溶解液、前記磁性粒子への核酸またはその断片の捕獲を容易化するバッファ液、さらに前記磁性粒子に捕獲した核酸または核酸の断片を該磁性粒子から解離させる解離液等がある。前記核酸またはその断片の分離を行うためには、前記混合溶液の吸引吐出を繰り返すのが好ましい。

## 【0076】

「分注チップ」は、例えば、太径部と、細径部と、該太径部と該細径部とを連通する移行部とからなり、前記太径部には、前記ノズルの下端が挿入されて前記ノズルに装着される装着用開口部を有し、前記細径部には、前記吸引吐出機構による気体の吸引吐出によって液体が流入および流出可能な先端部とを有する。分注チップおよびノズルは、例えば、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリエステル、アクリル等の樹脂等の有機物、ガラス、セラミックス、ステンレススチール等の金属、金属化合物、半導体等の無機物によって製造される。

## 【0077】

「吸引吐出機構」は、例えば、シリンダと、該シリンダ内を摺動するピストンと、該ピストンと連結したナット部と、該ナット部が螺合するボール螺子と、該ボール螺子を正逆両方向に回転駆動するモータによって形成する。

## 【0078】

なお、2以上のノズルを用いる場合には、各ノズルに対応するように2以上の前記容器群が、1の前記ノズルが進入し他のノズルが進入しない各ノズルに対応した2以上の専用領域

10

20

30

40

50

内に各々配列されることによって、各専用領域を、異なる検体ごとに設定することで、検体間のクロスコンタミネーションを確実に防止することができる。

【0079】

前記架台移動機構は、前記ノズルヘッド移動機構を、少なくとも一部利用する。ノズル自体をZ軸方向に移動するノズル移動機構も、前記ノズルヘッド移動機構を、少なくとも一部利用し、架台移動機構とノズル移動機構は、Z軸方向の移動については独立して移動可能とするのが好ましい。

【0080】

第10の発明は、前記ノズルは、密閉蓋を装着して保持可能であり、該密閉蓋を脱着することによって前記密閉蓋を前記反応容器の開口部に装着可能な反応容器用光測定装置である。該密閉蓋の脱着は、ノズルに装着した分注チップをノズルから脱着するチップ脱着機構で兼用することができる。この場合、「密閉蓋」には、反応容器の開口部に装着可能な密閉部と、ノズルに装着可能な係合用の窪みを有することになる。また、密閉蓋に装着することで係合部が間接的に反応容器と係合する場合であって、ノズルの外径と係合部の外径とが異なる場合には、該密閉蓋の前記係合用の窪みは、ノズルの代わりに係合部の先端と嵌合、装着して、係合部が密閉蓋を保持可能とするのが好ましい。この場合、密閉蓋の係合部からの脱着は、専用の密閉蓋脱着機構を設けるのが好ましい。

10

【0081】

第11の発明は、前記各係合部に複数本の導光部からなる導光部束の先端が設けられ、該導光部束の一部の導光部束の後端は前記接続端配列体の第1の接続端に設けられ、前記導光部束の残りの一部または全部は、前記接続端配列体の第2の接続端に設けられ、前記所定経路は、第1の経路と第2の経路からなり、前記接続端配列体の移動によって、前記測定器に設けられた第1の測定端は前記第1の接続端からなる第1の経路に沿って、第2の測定端は、前記第2の接続端からなる第2の経路に沿って各々相対的に移動する反応容器用光測定装置である。

20

【0082】

第12の発明は、前記第1の測定端は、前記測定器の照射源と光学的に接続し、前記第2の測定端は、前記測定器の受光部と接続し、前記第1の測定端は、前記第1の接続端と接続可能であり、前記第2の測定端は、前記第2の接続端と接続可能である反応容器用光測定装置である。

30

【0083】

ここで、前記接続端配列体は、前記係合部と光学的に接続した複数組の前記第1の接続端および第2の接続端と、導光部によって光学的に相互に接続された1組の第3の接続端および第4の接続端とを有し、前記測定器に設けられた第1の測定端は複数個の前記第1の接続端および1個の第3の接続端からなる第1の経路に沿って、かつ前記測定器に設けられた第2の測定端は、複数個の前記第2の接続端および1個の第4の接続端からなる第2の経路に沿って相対的に移動可能であり、前記第1の測定端は、前記測定器の照射源と光学的に接続し、前記第2の測定端は、前記測定器の受光部と接続し、各組ごとに、前記第1の測定端が複数個の前記第1の接続端および1個の第3の接続端と順次接続可能であり前記第2の測定端が複数個の前記第2の接続端および1個の前記第4の接続端と順次接続可能であることが好ましい。

40

この場合には、前記照射源の発する励起光を、前記係合部および前記反応容器を迂回せずに前記導光部を介して直接受光部が受光して、その強度を測定することができる。一般に、励起光源として用いられるLED等の半導体発光素子は、温度に依存して発光強度が変動することがある。一方、溶液中に溶解した蛍光体の発する蛍光強度は、蛍光体濃度と、励起光強度に比例する。多くの蛍光測定は、蛍光強度の蛍光体濃度依存性を利用し溶液中の蛍光体濃度を推定するための測定であるが、励起光強度の変動も、蛍光体の独活の変動と同様に蛍光強度を変動させる。このため、励起光の強度を測定して、その変動に基づく蛍光強度への影響を除去することで、高精度な測定を行なうことができることになる。

また、前記第1の接続端に対応する先端と前記第2の接続端に対応する先端とが混在す

50

るように配列されるのが好ましい。「先端の混在」は、複数本の導光部からなる導光部束にあっては、2種類以上の導光部の先端が均質化されるように混じり合うように配置するのが、均質な照射と均質な受光のためには好ましい。

【0084】

第13の発明は、前記容器群は、1または2以上の前記ノズルからなる1組のノズルが進入し他の組のノズルが進入しない各組のノズルに対応した2以上の各専用領域からなり、各専用領域には、少なくとも1の前記反応容器、該反応に用いる反応溶液を収容する1または2以上の液収容部、前記ノズルを用いて前記反応容器にまで運搬可能であって前記反応容器に収容した前記反応溶液を密閉可能な密閉蓋を少なくとも有し、前記導光用架台の各連係部は、前記各専用領域に1または2以上の連係部からなる1組の連係部が進入し他の組の連係部が進入しないように対応付けられるように前記導光用架台は前記全専用領域に渡って延設されている反応容器用光測定装置である。

10

【0085】

「1組の前記ノズルが進入し他の組のノズルが進入しない」または「1組の連係部が進入し他の組の連係部が進入しないように」するには、例えば、前記各専用領域に1組の前記ノズルが進入し他の組のノズルが進入しないように前記ノズルヘッド移動機構を制御し、前記各専用領域に1組の前記連係部が進入し他の組の連係部が進入しないように制御する専用領域制御部を設けることで行う。

【0086】

第14の発明は、前記各専用領域を横断するように移動可能であって、各専用領域に侵入可能な1または2以上のノズルからなる1組の横断可能ノズルをさらに有する反応容器用光測定装置である。

20

【0087】

第15の発明は、前記各専用領域には、検体を識別しまたは管理する検体情報及び検査内容を示す検査情報が可視的に表示され、該検体情報および該検査情報を含む前記各専用領域に表示された内容を撮影して画像データを得るデジタル・カメラが前記横断可能ノズルに設けられた反応容器用光測定装置である。

【0088】

ここで、「検体情報」とは、検体を識別しまたは管理するのに必要な情報であって、検体を識別する情報としては、例えば、検体が採取された患者、動物、食材、土壌、汚水等の検体の属性、例えば、患者の氏名、年齢、性別、ID番号、食材の販売場所、土壌の採取場所、採取日時等、または採取した検体の物性、例えば、患者の血液、尿、便、体液、細胞等の種別、食材の種別、土壌の種別、汚水の種別等である。検体を管理する情報としては、例えば、その検体の採取者、採取日付、該検体についての検査の担当者、その検体についての検査の日付等である。

30

【0089】

「検査情報」とは、検体に対して行われる検査の内容を示す情報であって、例えば、検査項目、例えば、各種遺伝子情報（例えばSNPs、塩基配列決定）、遺伝子診断、若しくはその他の各種タンパク情報、または検査で使用する試薬の種類、試薬の製造ロット番号、試薬の検量曲線、若しくは検査用器具の種類、構造、担体等に固定されている生体物質の種類等を含有することができる。これらの情報は、手書きの場合、印字された場合、バーコードによる場合またはQR（登録商標）コード（マトリクス型二次元コード）による場合等で表示される。画像データは解析されて、該コードデータに対応する解析データに変換されて出力される。

40

【0090】

第16の発明は、気体の吸引および吐出を行う吸引吐出機構および該吸引吐出機構によって液体の吸引および吐出が可能な分注チップを着脱可能に装着する1または2以上のノズルが設けられたノズルヘッドと、種々の反応に用いる反应用溶液を収容する1または2以上の液収容部、目的物質を捕獲可能な磁性粒子が懸濁した磁性粒子懸濁液を収容する液収容部、検体を収容する液収容部、目的物質の分離抽出用溶液を収容する1または2以上の液収

50

容器、および2以上の反応容器を少なくとも有する容器群と、前記ノズルヘッドと前記容器群との間を相対的に移動可能とするノズルヘッド移動機構と、前記ノズルに装着された各分注チップの内壁に前記磁性粒子を吸着可能な磁力部と、前記ノズルヘッドに設けられ、前記各反応容器と直接的または間接的に連係可能であって、連係した該反応容器内部と光学的に接続する1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部を有する導光用架台と、前記各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた前記導光部の後端が設けられた2以上の接続端を、所定経路に沿って配列して支持する配列面を有する接続端配列体と、前記配列面に近接若しくは接触して設けられ、該各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な1または2以上の測定端を有し、該接続端と該測定端との光学的接続によって前記反応容器内の光学的状態に基づく光を受光可能な測定器と、前記接続端配列体の前記所定経路に沿って設けられた前記各接続端と前記各測定端とを順次光学的に接続するように相対的に移動させる導光切換機構と、を有する反応容器用光測定装置である。

10

前記測定器が複数種類の測定器からなる場合には、各測定器に対して、少なくとも隣接する測定器間では、相互に異なる各所定周波数で各測定器が受光すべき光の強度を変調させる変調器と、該各測定器が受光した光に関して、前記各所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得る同調器とを有することが好ましい。

#### 【0091】

ここで、前記「反応溶液」としては、例えば、核酸増幅に用いる増幅用溶液であり、「目的物質」としては、増幅対象である核酸またはその断片である。なお、前記ノズルから前記密閉蓋または分注チップを脱着するチップ脱着機構を設けるのが好ましい。なお、本装置に、前記容器群に必要な検体、試薬、洗浄液、バッファ等を供給する分注機能を有する検体供給装置を前記反応容器用光測定装置のステージとは別の位置に設け、供給された容器群が組み込まれたステージごと、自動的に前記反応容器用光測定装置の前記ステージの位置に移動して差換え可能とすることが好ましい。これによって、容器群への分注処理や供給処理等の準備工程を含めて一貫して処理することができることになる。

20

なお、第2の発明乃至第13の発明について各々本発明と組み合わせることが可能である。

#### 【0092】

第17の発明は、2以上の反応容器に対して、1または2以上の導光部の先端が設けられた連係部を移動し、前記反応容器と前記連係部とを直接的または間接的に一斉に連係して、連係した前記反応容器内部と前記導光部を光学的に接続し、該反応容器内で温度制御を行い、前記反応容器からの光を、該各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた前記導光部の後端が設けられた2以上の接続端を所定経路に沿って配列して支持する配列面を有する接続端配列体に導き、該配列面に近接若しくは接触して設けられ、測定器に設けられた1または2以上の測定端と該各接続端とを、前記接続端配列体を移動させることで、前記所定経路に沿って順次光学的に接続させて、前記反応容器内の光学的状態に基づく光を測定器が受光する反応容器用光測定方法である。

30

前記測定器が複数種類の測定器からなる場合には、少なくとも隣接する測定器間では、相互に異なる所定の周波数で各測定器が受光すべき光の強度を変調させ、各測定器が受光した光に関して、前記所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得ることが好ましい。

40

また、前記各連係部に複数本の導光部からなる導光部束の先端が設けられ、該導光部束の一部の導光部束の後端は前記接続端配列体の第1の接続端に設けられ、前記導光部束の残りの一部または全部は、前記接続端配列体の第2の接続端に設けられ、前記所定経路は、第1の経路と第2の経路からなり、前記接続端配列体は、前記連係部と光学的に接続した複数組の前記第1の接続端および第2の接続端と、導光部によって光学的に相互に接続された1組の第3の接続端および第4の接続端とを有し、前記測定器に設けられた第1の測定端は複数個の前記第1の接続端および1個の第3の接続端からなる第1の経路に沿って、第2の測定端は、前記第2の接続端および第4の接続端からなる第2の経路に沿って

50

相対的に移動する際に、前記第1の測定端は、前記測定器の照射源と光学的に接続し、前記第2の測定端は、前記測定器の受光部と接続し、各組ごとに、前記第1の測定端が複数個の前記第1の接続端および1個の前記第3の接続端と順次接続し前記第2の測定端が複数個の前記第2の接続端および1個の前記第4の接続端と順次接続するのが好ましい。この場合にも前述した効果を奏することになる。

なお、第2の発明乃至第15の発明について各々本発明と組み合わせることが可能である。

【0093】

第18の発明は、前記測定器は特定波長または特定波長帯の光を受光可能な特定波長測定器を複数種類有し、各特定波長測定器は前記各接続端と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な少なくとも1の測定端を有し、複数種類の該各測定端を測定端整列部によって整列させ、前記各測定端が前記経路に沿って前記各接続端と順次光学的に接続して、各特定波長測定器が前記反応容器内の光学的状態に基づく特定波長または特定波長帯の光を受光する反応容器用光測定方法である。

10

【0094】

第19の発明は、前記容器群に配列され、前記反応容器の開口部と嵌合可能な透光性を有する2以上の密閉蓋を反応容器に一齐に装着させてから、前記導光用架台を前記反応容器の各密閉蓋に対して、移動させる反応容器用光測定方法である。

【0095】

第20の発明は、前記反応容器の開口部を被覆する密閉蓋に対して押圧または振盪する反応容器用光測定方法である。

20

【0096】

第21の発明は、前記導光用架台を通して、前記反応容器を密閉する密閉蓋を加熱する反応容器用光測定方法である。

【0097】

第22の発明は、前記反応容器の各開口部と前記連係部とを直接的または間接的に連係して、該反応容器内の温度制御を行う際に、該反応容器の下側壁部分と接触または近接して設けられた温度源を有する温度制御器の温度制御に応じて、前記下側壁部分よりも上側に位置した該反応容器の上側壁部分を、該上側壁部分に接触または近接して設けられた加熱部の加熱源によって加熱し、前記連係部の直接的または間接的な結露を防止する反応容器用光測定方法である。

30

【0098】

第23の発明は、ノズルヘッドに設けた気体の吸引および吐出を行なう各ノズルに着脱可能に分注チップを装着し、磁力部、前記ノズルヘッドと容器群との間を相対的に移動するノズルヘッド移動機構、容器群に収容された目的物質を捕獲可能な磁性粒子が懸濁した磁性粒子懸濁液、検体、および目的物質の分離抽出用溶液を用いて目的物質を分離し、分離した目的物質および反応に用いる反应用溶液を容器群に設けられた複数の反応容器に導入し、該反応容器の開口部に対して、前記ノズルヘッドに設けられるとともに1または2以上の導光部の先端が設けられた2以上の連係部を有する導光用架台を少なくとも前記ノズルヘッド移動機構により移動し、前記反応容器の各開口部と前記連係部とを直接的または間接的に一齐に連係して、連係した該反応容器内部と前記導光部とを光学的に接続し、該反応容器内で温度制御を行い、前記反応容器からの光を、該各連係部に対応して設けられ、該連係部にその先端が設けられた前記導光部の後端が設けられた2以上の接続端を所定経路に沿って配列して支持する接続端配列体に導き、該配列面に近接若しくは接触して設けられ、測定器に設けられた1または2以上の測定端と該各接続端とを、相対的に移動させることで、前記所定経路に沿って順次光学的に接続させて、前記反応容器内の光学的状態に基づく光を各測定器が受光する反応測定用光測定方法である。

40

なお、第2の発明乃至第15の発明について各々本発明と組み合わせることが可能である。

また、測定器が複数種類の測定器からなる場合には、前記反応容器からの光を前記接続

50

端配列体に導く際に、少なくとも隣接する測定器間では、相互に異なる所定周波数で各測定器が受光すべき光の強度を変調させ、各測定器が受光した光に関して、前記所定周波数に同調させて、対応する受光した光の強度を得るのが好ましい。

【発明の効果】

【0099】

第1の発明、第16の発明、第17の発明等、または第23の発明によれば、複数の反応容器を連係部により連係して反応容器内と光学的に接続することにより複数の前記反応容器と導光部を介して接続端配列体の配列面の接続端にまで反応容器内の光学的状態を伝達し、接続端配列体の配列面上での所定経路に沿って配列された接続端と測定器の測定端とを順次光学的に接続するようにしている。したがって、反応容器の開口部に対して直接的に測定端を走査する場合に比較して、測定端と液面との間での光の散乱による減衰や光の漏れを防止するとともに、接続端の配列を、測定端との接続が確実、迅速かつ円滑に行なうように配列し直すことができるので、信頼性の高い測定、およびより効率的で迅速な反応容器内の光学的状態の測定を行なうことができる。

10

【0100】

そのためには、安定的受光可能時間、測定端の構造等を考慮して、全体の前記接続端の配列領域または隣接する接続端間の距離を連係部の配列領域または隣接する距離よりも小さくする集積化や、連係部の配列に比較し、所定経路の直線化や曲率半径の拡大による測定端の移動の円滑化により達成することができる。

【0101】

測定端と接続端との間の配列面上の前記所定経路に沿った移動によって光学系の切換えを行なうので、光学系の構造を簡単化することができる。また、接続端、測定端、および測定器を温度制御や加熱制御が行われる反応容器や導光用架台より遠ざけることによって光学的要素の熱的影響を排除して信頼性の高い処理を行なうことができる。

20

【0102】

前記測定端に対する接続端の移動は、連続的または間欠的な移動を含む。リアルタイムPCRによる測定の結果、増幅曲線を作成して、DNAの初期濃度の決定等の種々の解析に利用することができる。

【0103】

また、安定的受光可能時間を利用して1の測定器で、複数の反応容器の測定を並行して行なうことができるので、測定器の個数を削減して装置規模の拡大を抑制し、製造コストを削減することができる。さらに、予め定めた所定経路に沿って順次最短距離で測定端と接続端間を移動することで測定可能なので、移動機構のみの簡単な機構で測定を並行して行なうことができることになる。

30

【0104】

反応容器の開口部を連係部で直接的または間接的に連係することで反応容器を閉塞して反応および測定を行なう場合には、クロスコンタミネーションおよび光の混入を確実に防止することができる信頼性の高い自動測定を行なうことができる。

【0105】

さらに、第1の発明、第16の発明、第17の発明または第23の発明にあつては、複数種類の測定器に対して、少なくとも隣接する測定器間にあつては、各測定器が測定すべき光の強度を相互に異なる所定の周波数で変調させ、受光した光から光の強度を復調するようにした場合には、各測定器にあつては、隣接する測定器からの主として励起光の進入による光のクロストークを防止して、信頼性の高い光測定を行なうことができる。すると、前記接続端の配列をより一層集積化させることができるので、コンパクトで迅速な測定を行なうことができることになる。

40

【0106】

第2の発明によれば、前記接続端配列体に配列された前記各接続端と前記各測定端に対する移動の際には、前記測定器が前記反応容器及びそれに連係した導光用架台に対して不動であるので、測定の際に、測定器本体に内蔵された光学系要素や電子系要素には、移動

50

に伴う加速度等による慣性力の負荷がかからず、光学系要素のずれや電子系要素の破壊を防止し、信頼性の高い精密な測定を行なうことができる。なお、測定以外の場合には、前記測定器本体は反応容器等に対して移動可能であるので、測定器を反応容器の近くに運搬して測定することが可能である。

**【0107】**

第3の発明によれば、光学的状態に基づく光が蛍光の場合には、各測定器には、励起光の照射源が設けられているため、励起光の照射源の電源として、前記所定周波数の交流電圧を印加して、所定周波数で光の強度が変動する励起光を容易に得ることができる。すると、該励起光の照射に応じた強度をもつ、同一の周波数で変動する蛍光を容易に得ることができる。これによって簡単な構成により、隣接する測定器間で光のクロストークのない信頼性の高い測定を行なうことができることになる。

10

**【0108】**

第4の発明、第16の発明、または第23の発明によれば、導光用架台を移動させる架台移動機構を設けることにより、前記連係部を人手を介することなく各反応容器と直接的または間接的に一斉に連係することができるようにしているため、クロスコンタミネーションを防止して、処理を効率良く行なうことができる。

**【0109】**

第3の発明、または第18の発明によると、1の反応容器内で複数種類の発光物質、呈色物質、変色物質または変光物質を用いることで、例えば、複数種類の増幅対象を1の反応容器で同一条件で並行に増幅処理する場合に、複数種類の増幅対象について、複数種類の発光物質等で標識化したプライマを用いること等によって多重PCR増幅や多重リアルタイムPCRを行なうことが可能である。その際、複数種類の発光物質等からの複数種類の特定波長または特定波長帯の光の受光の切換えを、安定的受光可能時間を利用して複数の反応容器間の移動の際に用いる機構と兼用することで、特別な光切換え機構を別途設ける必要がなく、装置機構を簡略化し、製造費用を削減することができる。さらに、各特定波長測定器ごとに単独の特定波長または特定波長帯の光を受光するようにしているため、他の特定波長または特定波長帯からの影響を受けず高精度の測定を行なうことができる。また、各特定波長測定器ごとにモジュール化して除去追加を行なうことができるので、処理目的に応じた汎用性の高い処理を行なうことができる。

20

**【0110】**

第5の発明、または第19の発明によれば、容器群に配列された密閉蓋を連係部またはノズルに装着することでノズルヘッド等の移動により前記反応容器の開口部に装着することが可能なので、反応容器内の収容物が前記架台の連係部に直接接触することがないので、クロスコンタミネーションを有効に防止することができる。また、該密閉蓋を反応容器に装着するための専用の機構を設ける必要がないので、装置規模を拡大することがなく、製造コストを削減することになる。

30

**【0111】**

第20の発明によれば、前記反応容器の開口部を被覆する密閉蓋を押圧するように制御することによって、反応容器の密閉を確実にすることができる。また、密閉蓋を振盪することによって、反応容器の開口部と密閉蓋との間の密閉状態を迅速かつ容易に解除し開放することができる。したがって、高い処理効率および信頼性を得ることができる。

40

**【0112】**

第6の発明または第21の発明によれば、前記密閉蓋を加熱するように制御することによって、前記密閉蓋が密閉した前記反応容器の温度制御の際の結露を防止し、透光性のある密閉蓋を通しての測定を確実にかつ高い精度で行なうことができる。

**【0113】**

第7の発明または第22の発明によれば、反応容器の下側壁部分の温度制御に応じて、反応容器の上側壁部分の加熱を行なうことによって、連係部の直接的または間接的な結露を防止することができる。この場合、連係部や密閉蓋を直接的に加熱するのではなく、反応容器の上側壁部分において、加熱を行なうようにしているため、連係部に設けられた光

50

学系要素への直接的な加熱の影響を軽減若しくは除去することができる。これによって光学系要素の劣化や変質による画像の歪み等を軽減若しくは除去するとともに、連係部に種々の光学系要素を設けることができるので、精密で汎用性の高い測定を行なうことができる。また、容器の直上に加熱部を設ける必要がなく、容器直上の構造、したがって、装置全体の構造が簡単化され、かつ光学系要素を持つ連係部を容器に一層接近させて光学的測定を確実に行なうことができる。なお、下側壁部分については、上側壁部分の加熱に応じて、冷却が可能なペルチェ素子等を用いて設定した各所定温度に導くように温度制御して信頼性の高い測定を行なうことができる。

【0114】

第8の発明によれば、連係部を水蒸気の露点を超える温度まで使用可能であって、熱伝導率が低くかつ剛性の高い素材を用いることによって、結露防止を図るとともに連係部に設けた光学系要素への熱の影響を削減して、信頼性の高い光学処理を行なうことができることになる。

【0115】

第9の発明、第13の発明、第16の発明によれば、前記導光用架台を、ノズルが設けられたノズルヘッドに組み込むことで、測定器の反応容器間の移動機構（少なくともX軸およびY軸方向）を別途設けることなく、ノズルの移動機構と兼用することができるので、装置規模の拡大を防止することができる。また、測定対象となる反応容器内に収容すべき検体溶液、試薬溶液や反応溶液の反応容器への移送や調製をノズルの機能を用いて行うことができるので、測定対象の処理から測定までを一貫して効率的かつ迅速に行うことができる。

【0116】

第10の発明によれば、密閉蓋をノズルに装着して移送するようにしているので、新たな専用の蓋移送機構を設けることなく、既存の機構を利用して装置規模の拡大を防止することができる。一方、密閉蓋を連係部に装着して移送または保持する場合には、連係部とノズルの径を異ならせることができるので、連係部内にノズルのサイズに限定されない種々の光学系要素を設けることが可能となり、汎用性が高くかつ信頼性のある処理を行なうことができることになる。

【0117】

第11の発明によれば、各連係部に複数本の導光部からなる導光部束の先端を設け、該導光部束を複数の束に分割して、各導光部の後端を複数の接続端に分け、1または複数種類の測定器が有する複数の測定端と同時に接続させることで、複数種類の波長または波長帯の受光や、反応容器に対する励起光の照射と、受光とを同時に行うことができるので、多重の蛍光の処理を行なうことができる。

【0118】

第12の発明によれば、第1の測定端を測定器の照射源と光学的に接続し、第2の測定端は、前記測定器の受光部と光学的に接続するとともに、照射源と受光部と接続可能な導光部の先端を混在させることで、蛍光の測定の際には、反応容器内に斑なく励起光を照射して、確実に蛍光量に応じた強度を測定することが可能である。

【0119】

第14の発明によれば、各専用領域を横断するように移動可能な横断可能ノズルを設けることによって、複数の専用領域について、同一の核酸等の目的物質や検体を分注することで、同一の目的物質や検体を条件を変えた反応に利用することができる。また、該横断可能ノズルの移動を前記接続端配列体の移動機構と兼用することで、装置規模の拡大を抑制することができる。

【0120】

第15の発明によれば、各専用領域に情報を表示し、横断可能ノズルの移動に伴って、各専用領域に表示された情報をカメラで読み取ることで、装置規模を拡大することなく、信頼性の高い反応、測定処理を行なうことができる。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

【図 1】本発明の第 1 の実施の形態に係る反応容器用光測定装置を示す全体ブロック図である。

【図 2】第 1 の実施の形態例に係る反応容器用光測定装置を示す全体斜視図である。

【図 3】図 2 に示した反応容器用光測定装置の容器群を拡大して示す平面図である。

【図 4】図 2 に示した反応容器用光測定装置のノズルヘッドの全体を拡大して示す正面図及び側面図である。

【図 5】図 4 に示したノズルヘッドの表側から見た斜視図である。

【図 6】図 4 に示す移動機構及び吸引吐出機構をより具体的に示す側面図である。

【図 7】図 4 に示す吸引吐出機構 5 3 等をより具体的に示す斜視図である。

10

【図 8】図 4 に示したノズルヘッドの裏側から見た斜視図である。

【図 9】図 4 に示す連係部を反応容器に連係した状態を示す断面図である。

【図 10】図 4 に示す特定波長測定器を示す図である。

【図 11】第 2 の実施の形態例に係る反応容器用光測定装置の導光用架台、接続端配列体、密閉蓋搬送機構を示す斜視図である。

【図 12】図 11 に示す導光用架台の一部切り欠いて示す拡大斜視図である。

【図 13】図 12 に示す連係部の拡大断面図である。

【図 14】図 11 に示す密閉蓋の例を示す断面図である。

【図 15】図 11 に示す密閉蓋搬送体の拡大斜視図である。

【図 16】図 15 に示す密閉蓋搬送体の断面図である。

20

【図 17】図 15 に示す密閉蓋搬送体の下側から見た斜視図である。

【図 18】連係部に設けた光ファイバ先端と反応容器との位置関係の例を示す概念図である。

【図 19】本発明の第 2 の実施の形態に係る反応容器用光測定装置を示す全体ブロック図である。

【図 20】図 19 の第 1 の実施の形態例に係る移動機構および吸引吐出機構をより具体的に示す側面図である。

【図 21】図 19 の第 1 の実施の形態例に係る連係部が反応容器に連係した状態を示す断面図である。

【図 22】図 19 の第 2 の実施の形態例に係る連係部が反応容器に連係した状態を示す断面図である。

30

【図 23】図 19 の第 3 の実施の形態例に係る連係部が反応容器に連係した状態を示す断面図である。

【図 24】図 19 の第 4 の実施の形態例に係る加熱制御を示す図である。

【図 25】図 19 の第 5 の実施の形態例に係る反応容器内の温度蛍光強度特性を示す図である。

【図 26】図 19 の第 6 の実施の形態例に係る連係部内のフェルールの温度測定結果を示す図である。

【図 27】本発明の第 3 の実施の形態に係る反応容器用光測定装置の測定器を示すブロック図である。

40

【図 28】図 27 の第 1 の実施の形態例に係る接続端配列体と測定端との接続を示す図である。

【図 29】図 27 の測定器が受光すべき光について、測定器間の影響を示す図である。

【図 30】図 27 の連係部の間隔と接続端配列体の接続端の間隔を示す図である。

【図 31】図 30 の場合の測定器の測定可能性を示す図である。

【図 32】本発明の第 7 の実施の形態に係る接続端配列体と測定端との接続を示す図である。

【図 33】図 32 に係る接続端配列体を用いた反応容器内の蛍光強度および標準化された蛍光強度を示すグラフである。

【図 34】本発明の第 8 の実施の形態に係る反応容器用光測定装置の測定器を示すブロッ

50

ク図である。

【発明を実施するための形態】

【0122】

続いて、図面に基づいて本発明の実施の形態について説明する。なお、この実施の形態は特に指定のない限り本発明を制限するものと解釈してはならない。また、各実施の形態または各実施の形態例において同一のものは同一の符号で表わし説明を省略した。

【0123】

図1は、本発明の第1の実施の形態に係る反応容器用光測定装置10のブロック図を示す。

該反応容器用光測定装置10は、大きくは、複数（この例では12個）の反応容器群23<sub>i</sub>（ $i=1, \dots, 12$ 、以下省略）が配列された容器群20と、分注チップを着脱可能に装着する複数（この例では12個）のノズル71<sub>i</sub>が配列されたノズル配列部70、および前記各反応容器の各開口部と直接的または間接的に連係可能であって、連係した前記反応容器内部と光学的に接続する可撓性のある2以上の導光部の先端が設けられた複数（この例では12個）の連係部31<sub>i</sub>を有する導光用架台32を有するノズルヘッド50と、該ノズルヘッド50に固定して設けられた測定器40と、前記ノズルヘッド50を、例えば、X軸方向に移動可能とするノズルヘッド移動機構51と、前記容器群の反応容器群23<sub>i</sub>に対する所定の温度制御を行う温度制御器29と、CPU、ROM、RAM、各種外部メモリ、LAN等の通信機能、およびROM等に格納されたプログラム等からなるCPU+プログラム60と、液晶ディスプレイ等の表示部や操作キー、タッチパネル等の操作部を有する操作パネル13とを有する。

【0124】

前記ノズルヘッド50には、前記ノズル配列部70とは独立に前記導光用架台32を前記容器群20に対してZ軸方向に移動可能とする架台Z軸移動機構35、前記架台32とは独立に前記ノズル配列部70を前記容器群20に対してZ軸に移動可能とするノズルZ軸移動機構75、前記ノズル71<sub>i</sub>に着脱可能に装着された分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aに接離可能に設けられた磁石571によって内部に磁場を及ぼしかつ除去することが可能な磁力部57と、前記ノズル71<sub>i</sub>に対して気体の吸引および吐出を行うことでノズル71<sub>i</sub>に装着された分注チップ211<sub>i</sub>に対して液体の吸引吐出を可能とする吸引吐出機構53と、前記吸引吐出機構53によって駆動され前記容器群20の各液収容部の開口部を被覆して予め各種液体を収容するフィルムを穿孔するための穿孔機構55とを有する。前記架台移動機構は前記ノズルヘッド移動機構と架台Z軸移動機構とに相当する。

【0125】

前記ノズルヘッド50には、さらに、前記各連係部31<sub>i</sub>に対応して設けられ、該連係部31<sub>i</sub>にその先端が設けられた導光部としての光ファイバ（束）33<sub>i</sub>の後端が設けられた複数（この例では12個）の接続端34<sub>i</sub>を、配列面として垂直平面上に設けた所定経路（この例では、Y軸方向に沿った1直線状の経路）に沿って前記連係部31<sub>i</sub>間の間隔よりも狭い間隔で集積化するように配列して支持する接続端配列体30を有する。また、該接続端配列体30は、導光用架台32や反応容器群23<sub>i</sub>から離れた位置に設けられている。

【0126】

前記測定器40は、6種類の蛍光の特定波長または特定波長帯の光を各々受光可能であるとともに、前記光の発光のために照射する6種類の特定波長または特定波長帯の励起光を照射可能な6種類の特定波長測定器40<sub>j</sub>（ $j=1, \dots, 6$ 、以下省略）を有する。

【0127】

各特定波長測定器40<sub>j</sub>には、前記配列面に近接若しくは接触して設けられ、該各接続端34<sub>i</sub>と前記所定経路（Y軸方向に沿った直線状経路）に沿って順次接続可能な測定端44<sub>j</sub>を有し、各測定端44<sub>j</sub>は、Y軸方向に沿って配列された2つの第1の測定端42<sub>j</sub>および第2の測定端43<sub>j</sub>を有している。該第1の測定端42<sub>j</sub>は、各特定波長測定

10

20

30

40

50

器 4 0<sub>j</sub> に設けられた照射源と光学的に接続し、第 2 の測定端 4 3<sub>j</sub> は、該特定波長測定器 4 0<sub>j</sub> に設けられた光電子増倍管等の光電素子と光学的に接続している。

【 0 1 2 8 】

さらに、前記ノズルヘッド 5 0 には、前記接続端配列体 3 0 に配列された前記各接続端 3 4<sub>i</sub> と、前記各測定端 4 4<sub>j</sub> とを順次接続するように、前記接続端配列体 3 0 を Y 軸方向に沿ってノズルヘッド 5 0 上で移動させる導光切換機構としての配列体 Y 軸移動機構 4 1 を有する。

【 0 1 2 9 】

また、前記導光用架台 3 2 には、加熱して連係部 3 1<sub>i</sub> の先端または装着された透光性のある密閉蓋 2 5 1<sub>i</sub> の結露を防止するための前記加熱部としてのヒーター 3 7 とを有する。

10

【 0 1 3 0 】

前記容器群 2 0 は、1 (この例では、1組は1に相当) のノズルが進入し他のノズルが進入しない各ノズルに対応した複数 (この例では12個) の専用領域 2 0<sub>i</sub> からなる。各専用領域 2 0<sub>i</sub> には、試薬液等を収容しまたは収容可能な複数の収容部からなる液収容部群 2 7<sub>i</sub> と、前記ノズルに着脱可能に装着される透光性のある1または2以上の前記密閉蓋 2 5 1<sub>i</sub> を収容しまたは収容可能な密閉蓋収容部 2 5<sub>i</sub> と、ノズルに着脱可能に装着される複数の分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> や検体等を収容するチップ等収容部群 2 1<sub>i</sub> とを有する。前記液収容部群 2 7<sub>i</sub> には、少なくとも磁性粒子懸濁液を収容する1または2以上の液収容部、核酸またはその断片の分離および抽出に用いる分離抽出用溶液を収容する2以上の液収容部を有し、必要ならば、さらに、核酸の増幅に用いる増幅用溶液を収容する2以上の液収容部、前記反応容器としての P C R 用チューブ 2 3 1<sub>i</sub> に収容した前記増幅用溶液を該 P C R 用チューブ 2 3 1<sub>i</sub> 内に密閉するための密閉液を収容する液収容部を有する。

20

【 0 1 3 1 】

なお、前記各専用領域 2 0<sub>i</sub> には、各専用領域 2 0<sub>i</sub> を識別するための前記検体情報および検査情報としてのバーコードが表示されているのが好ましい。また、前記ノズルヘッド 5 0 には、前記専用領域 2 0<sub>i</sub> を横断して ( Y 軸方向に移動して ) 液体を移送または分注可能な 1 の横断可能ノズル 7 1<sub>0</sub> を設け、前記吸引吐出機構 5 3 とは別の横断可能ノズル吸引吐出機構 1 7 によって吸引吐出を行なうようにしている。これによってある専用領域 2 0<sub>i</sub> に収容した D N A 等の溶液を、他の専用領域 2 0<sub>k</sub> ( k ≠ i ) に分注また配送することができる。この Y 軸方向の移動は、前記配列体 Y 軸移動機構 4 1 が兼用することが好ましい。

30

【 0 1 3 2 】

前記 C P U + プログラム 6 0 は、核酸またはその断片についての、抽出、増幅、増幅用溶液の密閉等の一連の処理のための指示を、温度制御器 2 9、ノズルヘッド移動機構 5 1、チップ脱着機構 5 9、吸引吐出機構 5 3、磁力部 5 7、ノズル Z 軸移動機構 7 5 に対して行なう核酸処理制御部 6 3 と、前記連係部 3 1<sub>i</sub> が複数 (この例では12個) の前記 P C R 用チューブ 2 3 1<sub>i</sub> の開口部と一斉に直接的または間接的に連係するように前記ノズルヘッド移動機構 5 1 および架台 Z 軸移動機構 3 5 を制御した後、前記連係部 3 1<sub>i</sub> の前記導光部としての光ファイバ (束) 3 3<sub>i</sub> と、前記測定器 4 0<sub>j</sub> の測定端 4 4<sub>j</sub> の後述する第 1 の測定端 4 2<sub>j</sub>、第 2 の測定端 4 3<sub>j</sub> とを光学的に接続するように前記配列体 Y 軸移動機構 4 1 を制御することで前記測定器 4 0<sub>j</sub> による測定を指示する測定制御部 6 1 を少なくとも有する。

40

【 0 1 3 3 】

また、前記核酸処理制御部 6 3 には、抽出制御部 6 5 および密閉蓋制御部 6 7 を有し、前記抽出制御部 6 5 は、前記チップ脱着機構 5 9、吸引吐出機構 5 3、磁力部 5 7、ノズル Z 軸移動機構 7 5 およびノズルヘッド移動機構 5 1、架台 Z 軸移動機構 3 5 に対して前記核酸またはその断片の抽出についての一連の処理の指示を行なう抽出制御部 6 5 と、前記架台 Z 軸移動機構 3 5 およびノズルヘッド移動機構 5 1 に対し、密閉蓋による密閉処理について指示を行なう密閉蓋制御部 6 7 とを有する。

50

## 【0134】

以下、図2から図10に基づいて、前述した本発明の実施の形態に係る反応容器用光測定装置10についてのより具体的な第1の実施の形態例を説明する。図2は、本発明の第1の実施の形態例に係る反応容器用光測定装置10の外観を示す透視斜視図である。

## 【0135】

図2(a)は、該反応容器用光測定装置10の外観を示すものであって、例えば、縦500mm(Y軸方向)、横600mm(X軸方向)、高さ600mm(Z軸方向)の大きさで、内部に、前記容器群20、ノズルヘッド50、図1で説明したノズルヘッド移動機構51、およびCPU+プログラム60が収容されている筐体11と、前記筐体11に設けられた操作パネル13と、ステージが設けられた引出し15とを有する。

10

## 【0136】

図2(b)は、前記筐体11内を透視する斜視図であって、容器群20が組み込まれたステージが前記引出し15によって外部に引き出し可能に設けられ、さらに前記ノズルヘッド50が、前記容器群20に対して、図1の前記ノズルヘッド移動機構51によってX軸方向に移動可能に設けられている。

## 【0137】

図2(b)には、該ノズルヘッド50は、大きくは、前記配列体Y軸移動機構41、架台Z軸移動機構35およびノズルZ軸移動機構75を有する各種移動機構52と、横断可能ノズル吸引吐出機構17と、前記測定器40と、接続端配列体30と、光ファイバ(束)33<sub>i</sub>と、前記磁力部57とを有していることが示されている。なお、前記横断可能ノズル吸引吐出機構17及び該横断可能ノズル71<sub>0</sub>は、前記配列体Y軸移動機構41によって、前記専用領域20<sub>i</sub>を横断するようにY軸方向に移動可能なように支持されている。

20

## 【0138】

図3は、図2に示す容器群20を拡大して示す平面図である。該容器群20は、その長手方向がX軸方向に沿って1列状に収容部が配列された12個の専用領域20<sub>i</sub>( $i=1, \dots, 12$ )が、例えば、ピッチ18mmで、Y軸方向に平行に配列されたものである。各専用領域20<sub>i</sub>には、PCR増幅用のカートリッジ容器201<sub>i</sub>と、核酸抽出用のカートリッジ容器202<sub>i</sub>と、チップ収容用カートリッジ容器203<sub>i</sub>が別体に設けられている。なお、各専用領域20<sub>i</sub>のカートリッジ容器201<sub>i</sub>、202<sub>i</sub>、203<sub>i</sub>のX軸方向に沿った片側の縁には隔壁201<sub>0</sub>、202<sub>0</sub>、203<sub>0</sub>が設けられて、専用領域20<sub>i</sub>間のクロスコンタミネーションの防止を図っている。

30

## 【0139】

前記PCR増幅用カートリッジ容器201<sub>i</sub>には、前記導光用架台32に設けられた12個の前記係部31<sub>i</sub>に着脱可能により透光性のある1の密閉蓋251<sub>i</sub>を介して係される前記反応容器としてのPCR用チューブ231<sub>i</sub>と、PCR反応に必要なバッファ液を収容する液収容部271<sub>i</sub>と、前記密閉蓋251<sub>i</sub>を収容した密閉蓋収容部25<sub>i</sub>と、前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>及び前記液収容部271<sub>i</sub>を被覆するフィルムを穿孔するための穿孔用チップおよび分注チップ211<sub>i</sub>を収容するチップ等収容部21<sub>i</sub>と、該PCR増幅用カートリッジ容器201<sub>i</sub>に関する前記検体情報および検査情報を表示するバーコード81<sub>i</sub>とを有する。

40

## 【0140】

前記核酸抽出用のカートリッジ容器202<sub>i</sub>には、核酸抽出用の各種試薬を収容する、例えば7個の液収容部272<sub>i</sub>と、抽出された核酸を収容する反応容器232<sub>i</sub>と、該カートリッジ容器に関する種々の情報、例えば、検体情報及び検査情報を表示するバーコード82<sub>i</sub>とを有する。前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>および前記反応容器232<sub>i</sub>は、前記温度制御器29により温度制御可能である。

## 【0141】

前記チップ収容用カートリッジ容器203<sub>i</sub>は、前記核酸抽出用カートリッジ容器202<sub>i</sub>を被覆するフィルムを穿孔可能な穿孔用チップ、少量の液体の分注を行う2本の少量

50

分注チップ、外部から磁力を及ぼしかつ除去することによって磁性粒子を内壁に吸着して分離可能な分離用分注チップを収容するチップ収容部 2 1<sub>i</sub> と、該カートリッジ容器 2 0 3<sub>i</sub> に関する種々の情報を表示するバーコード 8 3<sub>i</sub> とを有する。

【 0 1 4 2 】

前記反応容器としての前記 P C R 用チューブ 2 3 1<sub>i</sub> の容量は約 200 μL 程度、その他の各反応容器、各液収容部およびチューブの容量は約 2mL 程度である。

【 0 1 4 3 】

前記 P C R 用チューブ 2 3 1<sub>i</sub> は、核酸またはその断片の増幅に用いられ、前記温度制御器 2 9 によって、例えば、サーマルサイクル ( 4 から 95 ) 等の所定の増幅法に基づいて温度制御が行われる。該 P C R 用チューブ 2 3 1<sub>i</sub> は、例えば、図 9 に示すよう  
10  
に、2 段に形成され、下側に設けられ前記増幅用溶液 2 3 4<sub>i</sub> が収容される細口管部 2 3 3<sub>i</sub> と、上側に設けられ前記密閉蓋 2 5 1<sub>i</sub> が嵌合可能な広口管部 2 3 5<sub>i</sub> とを有する。該広口管部 2 3 5<sub>i</sub> の内径は例えば 8mm、細口管部 2 3 3<sub>i</sub> の開口部の内径は例えば 5mm 程度である。反応チューブ収容孔に収容された反応容器 2 3 2<sub>i</sub> では、インキュベーションのために、例えば、55 の恒温状態に温度制御する。

【 0 1 4 4 】

前記液収容部群 2 7 2<sub>i</sub> には、分離抽出用溶液を次のように収容する。第 1 の液収容部には、Lysis 1 を 40 μL、第 2 の液収容部には、Lysis 2 を 200 μL、第 3 の液収容部には、結合バッファ液 500 μL、第 4 の液収容部には、磁性粒子懸濁液、第 5 の液収容部には、洗  
20  
浄液 1 を 700 μL、第 6 の液収容部には、洗浄液 2 を 700 μL、第 7 の液収容部には解離液として蒸留水を 50 μL 収容し、少し離れた第 8 の液収容部には、前記タンパク質分離抽出用溶液の一部として、タンパク質の除去等に用いるイソプロピルアルコール ( isopropanol ) を 1300 μL 収容されているものとする。その各開口部は穿孔可能なフィルムの被覆により前記各試薬等はプレパックされている。

【 0 1 4 5 】

その他、蒸留水 1.2mL が別の蒸留水槽に収容され、細菌や細胞等の懸濁液または全血等の検体を収容するチューブが各専用領域 2 0<sub>i</sub> ごとに別途用意されている。

【 0 1 4 6 】

図 4 は、本発明の第 1 の実施の形態例に係るノズルヘッド 5 0 の正面図および側面図、並びに図 5 は正面側からの斜視図を示す。  
30

該ノズルヘッド 5 0 は、12 個のノズル 7 1<sub>i</sub> が配列されたノズル配列部 7 0 と、前記ノズル 7 1<sub>i</sub> に装着された分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を脱着可能なチップ脱着機構 5 9 と、吸引吐出機構 5 3 と、前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> に対して接離可能に設けられた 12 個の磁石 5 7 1 を有する磁力部 5 7 と、導光用架台 3 2 と、該導光用架台 3 2 に設けられた 12 個の連係部 3 1<sub>i</sub> と、ノズル Z 軸移動機構 7 5 および架台 Z 軸移動機構 3 5 を有する移動機構部 5 2 と、連係部 3 1<sub>i</sub> から後側に延びる可撓性のある導光部としての光ファイバ ( 束 ) 3 3<sub>i</sub> と、接続端配列体 3 0 と、該配列体 Y 軸移動機構 4 1 と、測定端 4 4 を有する測定器 4 0 と、横断可能ノズル 7 1<sub>0</sub> と、その吸引吐出機構 1 7 と、を有するものである。

【 0 1 4 7 】

前記ノズル配列部 7 0 には、12 本のシリンダ 5 3 1<sub>i</sub> が所定の前記ピッチ、例えば、18  
40  
mm で Y 軸方向に沿って配列するように支持したシリンダ支持部材 7 3 が設けられ、各シリンダ 5 3 1<sub>i</sub> の下方の先端には前記ノズル 7 1<sub>i</sub> が、該シリンダ 5 3 1<sub>i</sub> と連通するように設けられている。

【 0 1 4 8 】

チップ脱着機構 5 9 は、両側に脱着用シャフト 5 9 3 が設けられ 12 本の分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を、上下方向にスライドすることによりノズル 7 1<sub>i</sub> から脱着させるチップ脱着部材 5 9 1 とを有する。

【 0 1 4 9 】

図 6 または図 7 に具体的に示すように、前記チップ脱着部材 5 9 1 は、2 本のチップ脱着用シャフト 5 9 3 の下降に連動して分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を前記ノズル 7 1<sub>i</sub> から脱着さ  
50

せる。前記チップ脱着用シャフト593は、上方向に付勢されるように外周にまきつけられたバネ600によって弾性的に前記シリンダ支持部材73に支持され、前記シリンダ531<sub>i</sub>の上端よりも上方であるが、後述するシリンダ用駆動板536の通常の吸引吐出の上下動範囲の下限位置よりも下方にその上端が位置している。2本の該チップ脱着用シャフト593は、前記シリンダ用駆動板536が前記上下動範囲を超えてシリンダ531<sub>i</sub>の上端近くまで下降することによって下方向に押されてチップ脱着部材591を下降させる。該チップ脱着部材591には、前記ノズル71<sub>i</sub>の外径よりも大きい前記分注チップ211<sub>i</sub>の最大外径である装着部211<sub>i</sub>cよりも小さな内径をもつ12個の孔が該ノズル71<sub>i</sub>が貫通するように前記ピッチで配列されている。

【0150】

図6または図7に具体的に示すように、前記吸引吐出機構53は、前記ノズル71<sub>i</sub>と連通し該ノズル71<sub>i</sub>に装着された分注チップ211<sub>i</sub>の内部に対し気体の吸引吐出を行うための前記シリンダ531<sub>i</sub>および該シリンダ531<sub>i</sub>内を摺動するピストン用ロッド532と、該ピストン用ロッド532を駆動する駆動板536と、該駆動板536と螺合するボールネジ533と、該ボールネジ533を軸支するとともに前記シリンダ支持部材73と一体的に形成されたノズルZ軸移動体535、該ノズルZ軸移動体535上に載置され前記ボールネジ533を回転駆動するモータ534とを有する。

【0151】

前記磁力部57は、前記ノズル71<sub>i</sub>に着脱可能に装着された分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aに対し接離可能に設けられて分注チップ211<sub>i</sub>内に磁場を及ぼしかつ除去することが可能な磁石571を有する。

【0152】

図6に具体的に示すように、前記ノズルZ軸移動機構75は、前記ノズルZ軸移動体535と螺合して該Z軸移動体535をZ軸方向に沿って上下動させるボールネジ752と、該ボールネジ752を軸支し、その下側においては前記磁石571をX軸方向に移動可能に支持するとともに後述するノズルヘッド移動機構51によってそれ自身X軸方向に移動可能なノズルヘッド基体753と、該ノズルヘッド基体753の上側に設けられ前記ボールネジ752を回転駆動するモータ751とを有する。

【0153】

図6に具体的に示すように、前記導光用架台32は、断面L字状板の水平板32aと、垂直板32bとからなり、前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>の各開口部と直接的または間接的に連係可能であって、連係した前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>内部と光学的に接続する光ファイバ(束)33<sub>i</sub>の先端を有する12個の円柱状の連係部31<sub>i</sub>が前記水平板32aから下方向に突出して設けられている。また、該連係部31<sub>i</sub>の根元には、該連係部31<sub>i</sub>に装着する密閉蓋251<sub>i</sub>を加熱して結露を防止するヒーター37が内蔵されている。該ヒーター37の温度は例えば、105 程度に設定しておく。該導光用架台32はノズルヘッド基体753に前記ノズルヘッド架台Z軸移動機構35によりZ軸方向に移動可能に支持されているので、ノズルX軸方向およびZ軸方向に移動可能となっている。

【0154】

該架台Z軸移動機構35は、前記ノズルヘッド基体753に設けられた側板355と、該側板355に軸支された垂直方向に配列された2つの鎖歯車353の間に掛け渡されたタイミングベルト352に支持されてZ軸方向に上下動する架台駆動用帯状部材354と、前記ノズルヘッド基体753の裏側に取り付けられ該鎖歯車353を回転駆動するモータとを有する。

【0155】

図7に示すように、前記横断可能ノズル吸引吐出機構17には、チップ脱着機構592が、前記吸引吐出機構17の下側で前記ノズル71<sub>o</sub>の上側に設けられている。また、前記吸引吐出機構17には、デジタル・カメラ19が設けられている。該吸引吐出機構17は、モータ172によって回転駆動される2つの鎖歯車173間に掛け渡されたタイミングベルト171に取り付けられて、Y軸方向に移動可能に設けられている。

10

20

30

40

50

## 【0156】

図8は、前記第1の実施の形態例に係るノズルヘッドの裏面側から見た2つの斜視図であって、前記接続端配列体30の各接続端と前記各測定端とを光学的に順次接続させる際の、接続開始位置(図8(a))との接続終了位置(図8(b))とを示している。

## 【0157】

前記連係部31<sub>i</sub>には光ファイバ(束)33<sub>i</sub>の先端が設けられ、前記導光用架台32の水平板32aを貫いて、その後端が各連係部31<sub>i</sub>に対応して設けられた、接続端34<sub>i</sub>を所定経路としてのY軸方向の直線に沿った経路上に各連係部31<sub>i</sub>の間隔よりも短い間隔で配列面に配列された接続端配列体30と、前記配列面に近接または接触して設けられ、該各接続端34<sub>i</sub>と前記直線に沿って順次光学的に接続可能な6個の測定端を有し、  
10  
該接続端と該測定端との光学的接続によって前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>内の光学的状態としての蛍光を受光可能であるとともに励起光を照射可能な測定器40を有する。

## 【0158】

また、前記導光用架台32には、前記連係部31<sub>i</sub>から後側に延びる光ファイバ(束)33<sub>i</sub>を、折れ曲がり防止のために内部を通るように保持する筒状体311<sub>i</sub>が連係部31<sub>i</sub>直上の水平板32aから上方に突設されている。同様に、前記接続端配列体30にも接続端34<sub>i</sub>から延びる光ファイバ(束)33<sub>i</sub>を、折れ曲がり防止のために内部を通るように保持する筒状体301<sub>i</sub>が接続端34<sub>i</sub>側に設けられている。

## 【0159】

該接続端配列体30をY軸方向に移動させる前記配列体Y軸移動機構41は、前記接続端配列体30に設けられたアーム412, 413と、該アーム412, 413とタイミングベルトとを結合させる結合体411と、結合体411のY軸方向の移動案内するガイドレール414と、該タイミングベルトが掛け渡され、Y軸方向に沿って配列した2個の鎖歯車とを有する。  
20

## 【0160】

前記測定器40は、蛍光の測定に対応したものであって、6種類の蛍光の測定に対応するように前記所定経路としてのY軸方向の直線に沿って直列状に整列させた6種類の特定波長測定器40<sub>j</sub>からなり、ノズルヘッド50の基体、例えば、移動機構部52を囲む枠体、またはそれを支持する部材に固定して設けられている。したがって、前記移動機構部52に設けられた機構によっては測定器40は移動しない。  
30

## 【0161】

前記測定器40は、複数種類(この例では6種類)の特定波長測定器40<sub>j</sub>(j=1,2,3,4,5,6)の測定端、したがって、この場合には特定波長測定器40<sub>j</sub>自体を1列状に整列させて前記ノズルヘッド基体753と連結した部材に固定具45<sub>j</sub>を用いて一体的に固定して設けたものである。各特定波長測定器40<sub>j</sub>は、前記接続端34<sub>i</sub>と順次光学的に接続するように、所定経路として前記Y軸方向の直線状の経路に沿って配列された測定端44<sub>j</sub>と、前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>に励起光を照射する照射源および前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>で発生した蛍光を受光する受光部を有する光学系要素が内蔵された光検出部46<sub>j</sub>と、回路基板47<sub>j</sub>と、を有する。前記測定端44<sub>j</sub>は、前記照射源と光学的に接続する第1の測定端42<sub>j</sub>と、前記受光部と光学的に接続する第2の測定端43<sub>j</sub>とを有する。ここで、光検出部46<sub>j</sub>および回路基板47<sub>j</sub>は前記測定器本体に相当する。  
40

## 【0162】

各接続端34<sub>i</sub>間のピッチは、例えば、連係部31<sub>i</sub>間のピッチを、例えば18mmとすると、その半分の9mmである。すると、前記測定端44<sub>j</sub>間のピッチは、例えば、9mm以下である。

## 【0163】

該各特定波長測定器40<sub>j</sub>の測定端44<sub>j</sub>の第1の測定端42<sub>j</sub>と第2の測定端43<sub>j</sub>は、前記所定経路に沿ってY軸方向の直線に沿って横方向(Y軸方向)に並べて配列される場合と、縦方向(X軸方向)に並べて配列される場合がある。前者の場合には、励起光の発光は停止せずに、前記接続端配列体の速度、および接続端間のピッチおよび測定端の  
50

第1の測定端と第2の測定端との間の距離、測定端間のピッチに基づいて定まる受光のタイミングで各測定器が順次受光することになる。

【0164】

一方、後者の場合には、図8に示すように、接続端について、第1の接続端と、第2の接続端とを設け、第1の接続端は、前記第1の測定端42<sub>j</sub>とのみ接続し、第2の測定端43<sub>j</sub>は第2の接続端とのみ接続し、前記所定経路は2本の経路であり、光ファイバ(束)33<sub>i</sub>は、前記第1の接続端を有する受光用の光ファイバ(束)331<sub>i</sub>と第2の接続端を有する照射用の光ファイバ(束)332<sub>i</sub>とを有することになる。この場合には、前者の場合に比較して、照射源と受光部とが専用の光ファイバによって前記連係部と接続しているため、制御が容易であり、照射と受光に各々適した光ファイバを用いることができ

10

【0165】

前記接続端配列体30の前記測定端44<sub>j</sub>に対する速度は、前記安定的受光可能時間、励起光照射に対する蛍光の寿命、接続端の個数、および接続端間のピッチ等(所定経路の距離)を考慮して定められ、例えば、リアルタイムPCRの測定の場合には、秒速100mmから500mmとなるように制御する。本実施の形態例では、前記測定端44に対して配列面を摺動して移動するので、測定端44への雑光の入射を防止することができる。また、前記接続端配列体30は、前記接続端間または測定端間の1ピッチ進むごとに瞬間的に停止するように間欠的に、または、連続的に前記測定端に対して移動することになる。

【0166】

20

図9(a)は、前記導光用架台32の水平板32aから下側に突出する前記連係部31<sub>i</sub>(ここでは、例えば*i* = 1)が、前記専用領域20<sub>i</sub>にある前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>の開口部に装着された透光性のある密閉蓋251<sub>i</sub>を介して、該PCR用チューブ231<sub>i</sub>と間接的に連係した状態を示すものであって、該密閉蓋251<sub>i</sub>の窪み内に前記連係部31<sub>i</sub>が挿入しその端面が密閉蓋251<sub>i</sub>の窪みの底面に密着している。該PCR用チューブ231<sub>i</sub>は、広口管部235<sub>i</sub>と、該広口管部235<sub>i</sub>と連通し、該広口管部235<sub>i</sub>よりも細く形成された細口管部233<sub>i</sub>とからなり、細口管部233<sub>i</sub>には、予め乾燥され、または液体状の増幅用溶液234<sub>i</sub>が予め収容されている。ここでリアルタイム増幅用試薬は、例えば、酵素、バッファ、プライマ等からなるマスタミックス(SYBR(登録商標) Green Mix)を70μLである。

30

【0167】

該広口管部235<sub>i</sub>の開口部には、透光性をもつ前記密閉蓋251<sub>i</sub>の下側に突出した該密閉蓋251<sub>i</sub>を反応容器に装着させるため該密閉蓋251<sub>i</sub>の光が透過する中央部を囲むような管状の密閉部252<sub>i</sub>が嵌合することで反応容器に装着している。該密閉部252<sub>i</sub>が嵌合した際には、前記連係部31<sub>i</sub>の内部を通る導光部としての光ファイバ(束)33<sub>i</sub>の径は、前記細口管部233<sub>i</sub>の開口部の径の大きさと同一かそれよりも大きいことが好ましい。これによって、前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>からの光を確実に受光することができることとなる。該細口管部233<sub>i</sub>は温度制御器29によって加熱または冷却される温度制御用ブロック内に収容されている。

【0168】

40

この例では、光ファイバ(束)33<sub>i</sub>は、前記第2の測定端43<sub>j</sub>と接続可能な照射用の光ファイバ(束)332<sub>i</sub>と、前記第1の測定端42<sub>j</sub>と接続可能な受光用の光ファイバ(束)331<sub>i</sub>とからなっている。

【0169】

図9(b)は、前記光ファイバ(束)33<sub>i</sub>は、前記第2の測定端43<sub>j</sub>と接続可能な複数本の受光用の光ファイバからなる光ファイバ束と、前記第1の測定端42<sub>j</sub>と接続可能な複数本の照射用の光ファイバからなる光ファイバ束とを均質になるように混在させた光ファイバ束からなる例を示す。

【0170】

なお、該反応容器用光測定装置10には、検体等供給装置を組み込むのが好ましい。検

50

体等供給装置は、前記容器群 20 に対して親検体等を分注して供給するための装置であって、前記親検体等が供給された該容器群 20 を組み込んだステージは、自動的に前記反応容器等光測定装置に移動させることになる。該検体等供給装置は、例えば、親検体等を収容する親容器群と、チップ脱着機構、吸引吐出機構、および該機構によって気体の吸引吐出が行われるとともに分注チップ 211<sub>i</sub> が着脱可能に装着される1本のノズルを有し、前記親容器群および前記容器群 20 のチップ等収容部群 21 に対して Z 軸方向に沿って移動する機構をもつノズルヘッドと、該ノズルヘッドを前記親容器群等に対し Y 軸方向に移動させる Y 軸移動機構をもつ X 軸移動体と、該 X 軸移動体を前記親容器群等に対し X 軸方向に沿って移動させる X 軸移動機構と、前記親容器群とを有する。前記親容器群は、前記容器群 20 のチップ等収容部群 21 に供給されるべき親検体を収容する 12 行 × 8 列の行列状に配列された親検体収容部群と、蒸留水・洗浄液群と、試薬ボトル群とを有するのが好ましい。

10

## 【0171】

図 10 は、本発明の第 1 の実施の形態例に係る測定器 40 に属する 1 の特定波長測定器 40<sub>1</sub> の光検出部 46<sub>1</sub> を示す。

## 【0172】

本実施の形態例に係る特定波長測定器 40<sub>1</sub> は、PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> に励起光を出射するための光ファイバ 469、および PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> からの光を入射するための光ファイバ 479 を有するとともに、前記光ファイバ 469 の第 1 の測定端 42<sub>1</sub> および前記光ファイバ 479 の第 2 の測定端 43<sub>1</sub> が下端に設けられた測定端 44<sub>1</sub> と、前記光ファイバ 469 を通って励起光を照射する LED 467、およびフィルタ 468 を有する照射部 462 と、光ファイバ 479、ドラムレンズ 478、フィルタ 477 およびフォトダイオード 472 を有する受光部とを有する。この例では、前記第 1 の測定端 42<sub>1</sub> と第 2 の測定端 43<sub>1</sub> とは、前記所定経路である Y 軸方向の直線に垂直な方向 (X 軸方向) に沿って設けられている場合を示す。

20

## 【0173】

続いて、実施の形態例に係る反応容器用光測定装置 10 を用いた細菌が含まれる検体の核酸のリアルタイム PCR を行なう一連の処理動作について説明する。以下のステップ S1 からステップ S11 については、分離抽出工程に相当する。

## 【0174】

ステップ S1 で、図 2 に示す反応容器用光測定装置 10 の引出し 15 を開けて、前記容器群 20 を引出し、該容器群 20 に別途設けた前記検体等供給装置等を利用して、検査対象の検体、各種洗浄液、各種試薬を予め供給し、また、試薬等がプレバックされた液収容部を装着しておく。

30

## 【0175】

ステップ S2 で、容器群 20 を元に戻して前記引出し 15 を閉じた後、前記操作パネル 13 のタッチパネル等の操作により、分離抽出および増幅処理の開始を指示する。

## 【0176】

ステップ S3 で、前記反応容器用光測定装置 10 の CPU + プログラム 60 の核酸処理制御部 63 に設けられた抽出制御部 65 は、前記ノズルヘッド移動機構 51 に指示して前記ノズルヘッド 50 を X 軸方向に移動して、前記容器群の液収容部群 27<sub>i</sub> の最初の液収容部の上方に前記ノズル 71<sub>i</sub> に装着した前記穿孔用チップを位置させノズル Z 軸移動機構 75 によりノズルを下降させることで、前記液収容部の開口部を被覆するフィルムを穿孔し、同様にして、前記ノズルヘッド 50 を X 軸方向に移動させて該液収容部群 27<sub>i</sub> の他の液収容部および反応容器群 23<sub>i</sub> についても順次穿孔する。

40

## 【0177】

ステップ S4 で、前記ノズルヘッド 50 を再度 X 軸方向に移動させて、チップ等収容部群 21<sub>i</sub> にまで移動させ、かつ前記各ノズル 71<sub>i</sub> を前記ノズル Z 軸移動機構 75 によって下降させて分注チップ 211<sub>i</sub> を装着させる。次に、前記ノズル Z 軸移動機構 75 によって上昇させた後、該分注チップ 211<sub>i</sub> を前記ノズルヘッド移動機構 51 によって X 軸

50

に沿って移動させて、前記液収容部群 2 7<sub>i</sub> の第 8 の液収容部に進み、該液収容部から所定量の isopropanol を吸引し、再び X 軸に沿って移動させて第 3 の液収容部と第 5 の液収容部に収容されている溶液成分 (NaCl, SDS 溶液)、および前記第 6 の液収容部に収容した蒸留水に、所定量ずつ分注することによって、第 3、第 5、第 6 の各液収容部内に分離抽出用溶液として各々結合バッファ液 (NaCl, SDS, isopropanol) が 500 μL、洗浄液 1 (NaCl, SDS, isopropanol) が 700 μL、洗浄液 2 (水 50%, isopropanol 50%) が 700 μL 調製されることになる。

【 0 1 7 8 】

ステップ S 5 では、チップ等収容部群 2 1<sub>i</sub> の内、別途検体が収容されている検体用チューブにまで移動した後、ノズル Z 軸移動機構 7 5 を用いて、分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> の細径部 2 1 1<sub>i</sub> a を下降挿入させて、前記吸引吐出機構 5 3 の駆動板 5 3 6 を上昇および下降させることで該検体用チューブに収容されている検体の懸濁液について、吸引吐出を繰り返すことで該検体を液中に懸濁させた後、該検体懸濁液を分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> 内に吸引する。該検体懸濁液は前記ノズルヘッド移動機構 5 1 によって X 軸に沿って分離抽出用溶液としての Lysis 1 (酵素) が収容されている液収容部群 2 7<sub>i</sub> の第 1 の液収容部にまで移動させて、穿孔されたフィルムの孔を通して前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> の細径部 2 1 1<sub>i</sub> a を挿入して前記検体懸濁液と前記 Lysis 1 とを攪拌するため吸引吐出を繰り返す。

【 0 1 7 9 】

ステップ S 6 で、攪拌した該液の全量を、前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> によって吸引し、前記恒温制御部によって 55 に設定された前記収容孔に保持された各反应用チューブからなる前記反応容器 2 3 2<sub>i</sub> に収容してインキュベーションを行なう。これによって、前記検体に含まれるタンパク質を破壊して低分子化する。所定時間経過後、該反応液を前記反应用チューブに残したまま、前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を前記ノズルヘッド移動機構 5 1 によって前記液収容部群 2 7<sub>i</sub> の第 2 の液収容部にまで移動し、ノズル Z 軸移動機構 7 5 および前記吸引吐出機構 5 3 を用いて該第 2 の液収容部内に収容されている液の全量を吸引し、ノズルヘッド移動機構 5 1 により前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を用いて移送し、前記第 3 の液収容部内に前記フィルムの孔を貫通して前記細径部を挿入して前記反応溶液を吐出する。

【 0 1 8 0 】

ステップ S 7 で、該第 3 の液収容部内に収容されている分離抽出溶液としての結合バッファ液と、前記反応溶液とを攪拌して、可溶化したタンパク質をさらに脱水させ、核酸またはその断片を溶液中に分散させる。

【 0 1 8 1 】

ステップ S 8 で、前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を用いて該第 3 の液収容部中にその細径部を前記フィルムの孔を貫通して挿入し、全量を吸引してノズル Z 軸移動機構 7 5 により該分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を上昇させ、該反応溶液を、第 4 の液収容部にまで移送し、該第 4 の液収容部内に収容されている磁性粒子懸濁液と前記反応溶液とを攪拌する。該磁性粒子懸濁液内に含まれる磁性粒子の表面に形成された水酸基に Na<sup>+</sup> イオンが結合するカチオン構造が形成されている。そのために負に帯電した DNA が磁性粒子に捕獲される。

【 0 1 8 2 】

ステップ S 9 で、前記分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> の細径部 2 1 1<sub>i</sub> a に前記磁力部 5 7 の磁石 5 7 1 を接近させることによって該分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> の細径部 2 1 1<sub>i</sub> a の内壁に前記磁性粒子を吸着させる。該磁性粒子を該分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> の細径部 2 1 1<sub>i</sub> a の内壁に吸着させた状態で、前記ノズル Z 軸移動機構 7 5 により上昇させ、前記ノズルヘッド移動機構 5 1 を用いて該分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> を該第 4 の液収容部から第 5 の液収容部にまで移動させ前記フィルムの孔を貫通して前記細径部 2 1 1<sub>i</sub> a を挿入する。

【 0 1 8 3 】

前記磁力部 5 7 の前記磁石 5 7 1 を該分注チップ 2 1 1<sub>i</sub> の細径部 2 1 1<sub>i</sub> a から離間させることによって前記細径部 2 1 1<sub>i</sub> a 内への磁力を除去した状態で、該第 5 の液収容部に収容されている洗浄液 1 (NaCl, SDS, isopropanol) について吸引吐出を繰り返すこ

10

20

30

40

50

とにより前記磁性粒子を前記内壁から離脱させて洗浄液1中で攪拌することでタンパク質を洗浄する。その後、前記磁力部57の磁石571を再び前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aに接近させることで前記磁性粒子を細径部211<sub>i</sub>aの内壁に吸着させた状態で、前記分注チップ211<sub>i</sub>を、前記ノズルZ軸移動機構75により該第5の液収容部から第6の液収容部にまで前記ノズルヘッド移動機構51により移動させる。

【0184】

ステップS10で、前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aをノズルZ軸移動機構75を用いて前記フィルムの孔を貫通して挿入する。前記磁力部57の磁石571を前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aから離間させることで前記細径部211<sub>i</sub>a内への磁力を除去した状態で、該第6の液収容部に収容されている洗浄液2(isopropanol)について吸引吐出を繰り返すことで、前記磁性粒子を液中で攪拌させNaClおよびSDSを除去し、タンパク質を洗浄する。その後、前記磁力部57の磁石571を再び前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aに接近させることで前記磁性粒子を細径部211<sub>i</sub>aの内壁に吸着させた状態で、前記分注チップ211<sub>i</sub>を、前記ノズルZ軸移動機構75により上昇させた後、該第6の液収容部から、蒸留水が収容されている前記第7の液収容部に前記ノズルヘッド移動機構51によって移動させる。

【0185】

ステップS11で、前記ノズルZ軸移動機構75によって、前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aを前記孔を通して下降させ、前記磁力を前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>a内に及ぼした状態で、ゆっくりとした流速での前記蒸留水の吸引吐出を繰り返すことで、洗浄液2(isopropanol)を水と置き換えて除去する。その後、前記磁力部57の磁石571を前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aから離間させて磁力を除去した状態で前記磁性粒子を前記解離液としての蒸留水中で吸引吐出を繰り返すことで攪拌して、前記磁性粒子が保持していた核酸またはその断片を磁性粒子から液中に解離(溶出)する。その後、前記分注チップ211<sub>i</sub>の細径部211<sub>i</sub>aに前記磁石571を接近させることで細径部内に磁場を及ぼし磁性粒子を内壁に吸着させ、前記第8の液収容部内に前記抽出した核酸等を含有する溶液を残留させる。ノズルヘッド移動機構51により前記分注チップ211<sub>i</sub>を前記チップ等収容部群21<sub>i</sub>の該分注チップ211<sub>i</sub>が収容されていた収容部にまで移動させ、前記チップ脱着機構59の前記脱着部材591を用いて該ノズル71<sub>i</sub>から磁性粒子を吸着した該分注チップ211<sub>i</sub>を前記磁性粒子と共に該収容部内に脱着させる。

【0186】

続く、ステップS12からステップS15は、核酸増幅および測定工程に該当する。

ステップS12において、該ノズル71<sub>i</sub>に新たな分注チップ211<sub>i</sub>を装着し、前記第8の液収容部内に収容された核酸等を含有する溶液を吸引して、予め増幅用溶液234<sub>i</sub>が収容された前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>にまで移送して吐出して該容器内に導入する。前記ノズルヘッド移動機構51によって前記ノズルヘッド50を移動させて、前記ノズル71<sub>i</sub>に前記容器群20の密閉蓋251<sub>i</sub>を収容する密閉蓋収容部25<sub>i</sub>の上方にまで移動させる。前記ノズルZ軸移動機構75を用いて下降させることによって前記密閉蓋251の上側の連係用の窪み258<sub>i</sub>をノズル71<sub>i</sub>の下端に嵌合させることで装着する。該ノズルZ軸移動機構75によって上昇させた後、前記ノズルヘッド移動機構51を用いて該密閉蓋251を前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>上に位置させ、前記ノズルZ軸移動機構75によって、密閉蓋251<sub>i</sub>を下降させて該PCR用チューブ231<sub>i</sub>の広口管部235<sub>i</sub>の開口部と嵌合させて装着密閉する。

【0187】

ステップS13において、前記測定制御部61の指示により、前記ノズルヘッド移動機構51を指示して、ノズルヘッド50をX軸に沿って移動させることにより、前記導光用架台32の前記連係部31<sub>i</sub>を前記密閉蓋251<sub>i</sub>が装着されたPCR用チューブ231<sub>i</sub>上方に位置させ、前記架台Z軸移動機構35によって、前記導光用架台32を下降させることによって、前記連係部31<sub>i</sub>を前記密閉蓋251<sub>i</sub>の窪み内に挿入させて、その下

10

20

30

40

50

端を該窪み底面に接触または密着させる。

【0188】

ステップS14において、前記核酸処理制御部63による指示により前記温度制御器29はリアルタイムPCRによる温度制御のサイクル、例えば、該PCR用チューブ231<sub>i</sub>を96で5秒間加熱し、60で15秒間加熱するというサイクルを、例えば49回繰り返すように指示する。

【0189】

ステップS15において、前記測定制御部61は、前記核酸処理制御部63による各サイクルでの温度制御が開始されると、各サイクルでの伸長反応工程の開始を判断し、前記接続端配列体30を前記測定器40の各測定端44<sub>j</sub>に対し、連続的または間欠的な移動を指示する。その移動速度は、前記安定的受光可能時間、蛍光寿命および前記専用領域20<sub>i</sub>の個数(この例では12個)等に基づいて算出された速度で移動させることになる。これによって前記安定的受光可能時間内の全12個のPCR用チューブ231<sub>i</sub>からの受光が完了することになる。

【0190】

ステップS16において、前記測定制御部61は、例えば前記連係部31<sub>i</sub>の光ファイバ(束)33<sub>i</sub>と前記測定端44の第1の測定端、第2の測定端との各光学的接続の瞬間を判断して受光を前記測定器40に指示する。

【0191】

この測定は、指数関数的増幅が行われるサイクルについて実行され、該測定に基づいて増幅曲線が得られ、該増幅曲線に基づき種々の解析が行なわれることになる。なお、測定の際に、前記測定制御部61は前記導光用架台32に内蔵されたヒーター37を加熱して前記密閉蓋251の結露を防止して、明瞭な測定を行なうことができる。

【0192】

図11は、本発明の第2の実施の形態例に係る反応容器用光測定装置のノズルヘッド500の正面側の斜視図およびその一部を切り欠いて示す斜視図である。図12は、図11の切り欠いて示された一部を拡大して示す斜視図である。

【0193】

図11に示すように、この例では、第1の実施の形態例に係る反応容器用光測定装置と異なり、反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>が、12個ずつ3列以上配列されている容器群を有するものである。

【0194】

該ノズルヘッド500におけるノズルを含む分注装置に関する部分、および横断可能ノズル、ノズルヘッドの移動機構、および配列体移動機構に関する部分は、第1の実施の形態例と大きな差異はないので、省略して説明する。該ノズルヘッド500には、導光用架台320と、該導光用架台320に設けられた12個の連係部310<sub>i</sub>と、連係部310<sub>i</sub>から後側に延びる光ファイバ(束)33<sub>i</sub>と、接続端配列体300と、前記導光用架台320に整列して取り付けられた6種類の特定波長測定器からなる測定端を有する測定器400と、密閉蓋搬送体125とを有する。

【0195】

第2の実施の形態例に係る前記導光用架台320は、2以上(この例では12)の反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>と一斉に連係可能な2以上(この例では、12個)の連係部310<sub>i</sub>が配列され、該導光用架台320に対し水平方向(この例ではX軸方向)に移動可能な連係部配列体322を有し、該連係部配列体322の移動によって、前記導光用架台320を移動することなく、該連係部配列体322により一斉に連係可能な反応容器数(この例では12個)よりも多い反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>(この例では、1列12個の反応容器が3列分)と連係可能である。

【0196】

該導光用架台320は、水平板320a、垂直板320bおよび三角形の補強用側板320cを有する。前記導光用架台320の水平板320aには、前記連係部配列体32

10

20

30

40

50

2に配列された連係部310<sub>i</sub>の配置に応じて、2以上この例では12本の前記遮蔽用領域に相当する長孔321<sub>i</sub>が刻設されている。

【0197】

前記導光用架台320の垂直板320bの上縁には前記測定器400が固定して取り付けられている。したがって、受光時には、該導光用架台320は静止しているので該測定器400は、前記反応容器および該導光用架台320に対して不動に設けられている。

【0198】

前記連係部310<sub>i</sub>に先端を有する光ファイバ(束)33<sub>i</sub>は、途中で受光用の光ファイバ(束)331<sub>i</sub>と、照射用の光ファイバ(束)332<sub>i</sub>とに分かれ、該受光用の光ファイバ(束)331<sub>i</sub>は、第2の接続端341<sub>i</sub>と接続し、照射用の光ファイバ(束)332<sub>i</sub>は、第1の接続端342<sub>i</sub>と接続して前記接続端配列体300の下側の配列面としての下向きの水平面にY軸方向に沿った2本の経路として配列されることになる。その際、これらの各経路上の隣接する接続端間の間隔は、例えば、前記連係部の間隔の半分または3分の1程度に集積化されることになる。なお、これらの第1の接続端342<sub>i</sub>については、前記測定器400の第1の測定端と順次接続可能であり、第2の接続端341<sub>i</sub>については、第2の測定端と順次接続可能である。

【0199】

図12または図13に示すように、前記導光用架台320の水平板320aは、樹脂等で形成された断熱板323と、断熱板323の下側に設けられ前記密閉蓋253<sub>i</sub>を加熱して密閉蓋253<sub>i</sub>の結露を防止するためのヒーター370と、ヒーター370の下側に設けられた伝熱性の金属板325とが積層して設けられている。なお、符号238は、前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>を収容する前記カートリッジ容器に穿設された収容孔であり、符号239は、前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>内で一定の高さに制御された液面を表す。符号291はPCR用の温度制御器である。

【0200】

該水平板320aに刻設された前記長孔321<sub>i</sub>は前記金属板325にまで達している。該長孔321<sub>i</sub>の底の該金属板325の前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>の開口部の上方において、開口部と同じ大きさの透光のための孔326が穿設されて長孔321<sub>i</sub>の底と光学的に連通している。

【0201】

前記連係部配列体332に設けられた連係部310<sub>i</sub>および内部に設けられた光ファイバ(束)33<sub>i</sub>の先端が、前記密閉蓋253<sub>i</sub>に近接することで前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>と連係している。

【0202】

図14は、前記反応容器に装着可能な第2の実施の形態例に係る各種密閉蓋254<sub>i</sub>乃至257<sub>i</sub>を示すものである。

【0203】

図14(a)には、密閉蓋253<sub>i</sub>は、反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>の開口部236<sub>i</sub>aを被覆する被覆板253<sub>i</sub>aと、被覆板253<sub>i</sub>aの中央に周縁よりも肉薄に形成され光の透過率を高めた中央部253<sub>i</sub>cと、該中央部253<sub>i</sub>cを囲んで下側に突出するように設けられ前記反応容器の開口部の外縁部236<sub>i</sub>bに装着可能な装着部としての2重の環状壁からなる留め具253<sub>i</sub>bとを有する。

【0204】

図14(b)に示す密閉蓋254<sub>i</sub>は、中央部254<sub>i</sub>cを容器外方に膨れる湾曲面を持つ凸レンズ状に肉厚に形成している。これによって反応容器内で発生した光を光ファイバの先端に収束させ、または光ファイバからの励起光を液面等に収束させて、光を効率的に収集することができる。

【0205】

図14(c)に示す密閉蓋255<sub>i</sub>は、中央部255<sub>i</sub>cを容器外方に膨れる湾曲面を持つ凸レンズ状に形成し、これによって図14(b)で示した効果を奏する。

10

20

30

40

50

## 【0206】

図14(d)に示す密閉蓋256<sub>i</sub>は、中央部256<sub>i</sub>cを容器内方に膨れる湾曲面を持つように肉厚に形成している。これによって図14(b)で示した効果を奏する。

## 【0207】

図14(e)に示す密閉蓋257<sub>i</sub>は、中央部257<sub>i</sub>cを容器内方に膨れる湾曲面を持つように形成し、これによって図14(b)で示した効果を奏する。

## 【0208】

図15は、第2の実施の形態例に係る密閉蓋搬送体125を示す。

該密閉蓋搬送体125は、1列12個の前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>を少なくとも3列有する前記容器群20に対して、X軸方向に移動可能な角柱状基材128と、前記密閉蓋253<sub>i</sub>(乃至256<sub>i</sub>)について、前記装着部が前記反応容器に装着可能な状態で下側に露出するように前記被覆板を把持し、前記反応容器の配列に応じて前記角柱状基材128に配列された1または2以上(この例では、12個)の把持部127<sub>i</sub>と、前記角柱状基材128の下側に取り付けられた底板126とを有するものである。

10

## 【0209】

図16の断面図および図17の下側から見た斜視図に示すように、前記把持部127<sub>i</sub>は、前記角柱状基材128から前記密閉蓋253<sub>i</sub>の被覆板253<sub>i</sub>aの大半を収納可能なように略半円柱状に繰り抜かれた空洞123<sub>i</sub>を有し、前記底板126には、前記密閉蓋253<sub>i</sub>の装着部としての留め具253<sub>i</sub>bが下側に露出可能なように、半長孔状の切欠き部129<sub>i</sub>が設けられている。

20

## 【0210】

続いて、第2の実施の形態例に係るノズルヘッド500を用いた処理動作について説明する。

## 【0211】

前記第1の実施の形態例で説明した工程の内、分離抽出工程は省略し、核酸増幅および測定工程に相当するステップS'12からステップS'16について説明する。

## 【0212】

ステップS'12において、該ノズル71<sub>i</sub>に新たな分注チップ211<sub>i</sub>を装着し、前記第8の液収容部内に収容された核酸等を含む溶液を吸引して、予め増幅用溶液234<sub>i</sub>が収容された前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>にまで移送して吐出して該容器内に導入する。前記ノズルヘッド移動機構51によって前記ノズルヘッド500を移動させることで、前記密閉蓋搬送体125に、12個の密閉蓋253<sub>i</sub>が収容されている密閉蓋収容部から密閉蓋253<sub>i</sub>を前記把持部127<sub>i</sub>の前記空洞124<sub>i</sub>に一斉に収容して把持させる。

30

## 【0213】

該密閉蓋253<sub>i</sub>を把持した前記密閉蓋搬送体125は、導光用架台320と連動するので、前記架台Z軸移動機構35を用いて、前記架台320とともにやや上方に持ち上げてからさらにX軸方向に移動させて、前記反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>の上方にまで搬送して下降させることで、前記密閉蓋搬送体125から下側に露出している止め具253<sub>i</sub>bを前記PCR用チューブ236<sub>i</sub>に取り付けることによって12個の密閉蓋253<sub>i</sub>を密閉する。同様にして、他の2列の24個の反応容器列についても密閉蓋で順次密閉する。

40

## 【0214】

ステップS'13において、前記測定制御部61の指示により、前記ノズルヘッド移動機構51を指示して、ノズルヘッド500をX軸に沿って移動させることにより、前記導光用架台320を密閉蓋が装着された3列の36個の反応容器を覆うように移動させる。

## 【0215】

ステップS'14において、前記核酸処理制御部63による指示により前記温度制御器29はリアルタイムPCRによる温度制御のサイクル、例えば、該PCR用チューブ231<sub>i</sub>を96℃で5秒間加熱し、60℃で15秒間加熱するというサイクルを、例えば49回繰り返

50

すように指示する。

【0216】

ステップS'15において、前記測定制御部61は、前記核酸処理制御部63による各サイクルでの温度制御が開始されると、各サイクルでの伸長反応工程の開始を判断し、該導光用架台320上に設けられた連係部配列体322を該導光用架台320上で移動させて、該導光用架台320に設けた前記長孔321<sub>i</sub>に挿入された前記各連係部310<sub>i</sub>を前記反応容器と密閉蓋253<sub>i</sub>を介して間接的に連係して、反応容器内に測定器400からの励起光を照射しながら、反応容器からの光を順次受光する。同時に、前記接続端配列体300を前記測定器400の各測定端44<sub>j</sub>に対し、連続的または間欠的な移動を指示する。その移動速度は、前記安定的受光可能時間、蛍光寿命および前記導光用架台320が測定可能な専用領域20<sub>i</sub>の反応容器の個数（この例では、1列12個の反応容器が3列）等に基づいて算出された速度で移動させることになる。これによって前記安定的受光可能時間内で前記導光用架台320上で前記連係部配列体322を移動させることによって、この例では、1列12個で3列の36個の反応容器に附いて並行して測定することができることになる。

10

【0217】

ステップS'16において、前記測定制御部61は、前記連係部310<sub>i</sub>の光ファイバ（束）33<sub>i</sub>と前記測定端44の第1の測定端、第2の測定端との各光学的接続の瞬間を判断して励起光の照射および受光を前記測定器400に指示する。

【0218】

図18は、前記連係部が反応容器としてのPCR用チューブ236<sub>i</sub>の開口部以外の場所で連係する場合に、連係部に設けた受光用および照射用光ファイバ先端の位置の例を示すものである。図18(a)は、受光用の光ファイバ（束）331<sub>i</sub>が、反応容器の外底部に近接し、照射用の光ファイバ（束）332<sub>i</sub>が反応容器の外壁に近接した場合を示す。図18(b)は、受光用の光ファイバ（束）331<sub>i</sub>および照射用の光ファイバ（束）332<sub>i</sub>が反応容器の外壁に近接した場合を示し、図18(c)は、受光用の光ファイバ（束）331<sub>i</sub>および照射用の光ファイバ（束）332<sub>i</sub>が反応容器の外底部に近接した場合を示す。これらは一例にすぎず、近接の代わりに接触等により反応容器と連結する場合も可能である。

20

【0219】

図19は、本発明の第2の実施の形態に係る反応容器用光測定装置110のブロック図を示す。なお、第1の実施の形態で用いた符号と同一の符号は、同一のものまたは相似（サイズのみの相違）のものを表すので、その説明を省略した。

30

【0220】

第2の実施の形態に係る反応容器用光測定装置110は、そのノズルヘッド150が、導光用架台32とは異なる導光用架台132を有する点で、第1の実施の形態に係る反応容器用光測定装置10とは相違する。第2の実施の形態に係る該導光用架台132は、前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>内部と光学的に接続する可撓性のある2以上の導光部としての光ファイバの先端および集光用の光学系要素が内部に設けられた複数（この例では12個）の連係部131<sub>i</sub>を有し、該反応容器を加熱するための加熱部としてのヒーター137の加熱源は、該導光用架台132ではなく、容器群120またはステージに設けられている点で第1の実施の形態に係る前記導光用架台32とは相違する。

40

【0221】

さらに、密閉蓋251<sub>i</sub>が、ノズル71<sub>i</sub>ではなく、連係部131<sub>i</sub>に嵌合して運搬され、専用の密閉蓋脱着機構39によって、該連係部から脱着される点が相違する。したがって、密閉蓋制御部167、したがって、核酸処理制御部163、CPU+プログラム160が第1の実施の形態に係る装置10とは相違することになる。

【0222】

該容器群120は、その長手方向がX軸方向に沿って一列状に収容部が配列された12個の専用領域120<sub>i</sub>（ $i = 1, \dots, 12$ ）が、例えば、Y軸方向に配列されたものである。各

50

専用領域 120<sub>i</sub> には、反応容器群 23<sub>i</sub> と、液収容部群 27<sub>i</sub> と、前記導光用架台 132 に設けられた前記連係部 131<sub>i</sub> に着脱可能に装着される透光性のある密閉蓋 251<sub>i</sub> を収容する密閉蓋収容部 25<sub>i</sub> と、チップ等収容部 21<sub>i</sub> とを有する。

【0223】

前記反応容器 23<sub>i</sub>、温度制御器 29、ヒーター 137 は、反応容器制御システム 90 に相当する。

【0224】

図 20 は、第 2 の実施の形態の第 1 の実施の形態例に係るノズルヘッド 150 の内、主として移動機構および吸引吐出機構を示す側面図である。

ここでは、前記連係部 131<sub>i</sub> の径がノズル 71<sub>i</sub> よりも太いので、PCR 用チューブに装着されるべき密閉蓋 251<sub>i</sub> は連係部 131<sub>i</sub> により運搬されるようにしている。そのために、前記磁力部 57 の磁石 571 の移動機構を利用して、連係部 131<sub>i</sub> に対して、接離可能に設けられた 12 個の前記連係筒 131a<sub>i</sub> の径に略等しい半円形状のアーチを有する切欠き部が配列された櫛歯状の脱着部材 391 を有する密閉蓋脱着機構 39 が設けられている。本実施の形態例では、既存の機構を利用して密閉蓋の脱着を行なうことができるので、装置規模の拡大、複雑化を防ぐことができる。

【0225】

図 21 は、第 2 の実施の形態の第 1 の実施の形態例に係る反応容器制御システム 901 および該反応容器制御システム 901 の複数個（この例では 12 個）の反応容器としての PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> が設けられた反応容器群の開口部に、導光用架台 132 の水平板 132a から下側に突出する該連係部 131<sub>i</sub>（ここでは、例えば  $i = 1$ ）が、前記専用領域 120<sub>i</sub> にある前記 PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> の開口部に装着された透光性のある密閉蓋 251<sub>i</sub> を介して、該 PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> と間接的に連係した状態を示すものであって、該密閉蓋 251<sub>i</sub> の連係用の窪み 253<sub>i</sub> 内に前記連係部 131<sub>i</sub> が嵌合することで PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> と連係している。

【0226】

図 21 に示すように、前記連係部 131<sub>i</sub> は、PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> と密閉蓋 253 を介して間接的に連係するもので、前記導光用架台 132 の水平板 132a より下方に突設された略円筒状の連係筒 131a<sub>i</sub> を有し、該連係筒 131a<sub>i</sub> の底板の中央部に、細口管部に収容される液の液面に相当する大きさの開口を有する円孔 131b<sub>i</sub> が穿設され、該底板の周縁には下方に突設された環状縁部 131d<sub>i</sub> が設けられている。これによって、連係部と密閉蓋との密着を防止している。前記連係筒の内径に相当する径をもつ球状のボールレンズ 381<sub>i</sub> が、該連係筒 131a<sub>i</sub> 内に緩挿されて前記円孔 131b<sub>i</sub> 上に載置されている。該ボールレンズ 381<sub>i</sub> の上方所定距離には先端が位置しかつ前記水平板 132a を貫通して外部に至る樹脂製のフェルール 131c<sub>i</sub> で被覆された光ファイバ 33<sub>i</sub> が設けられている。この連係筒 131a<sub>i</sub>、円孔 131b<sub>i</sub>、ボールレンズ 381<sub>i</sub> および光ファイバ 33<sub>i</sub> の束は、連係筒 131a<sub>i</sub> 内部では同軸に配置されている。

【0227】

図 21 に示すように、前記反応容器制御システム 901 は、目的塩基配列をもつ DNA 等の目的溶液を収容して増幅等の反応が行なわれる反応容器としての PCR 用チューブ 231<sub>i</sub>、ヒーター 137、および PCR 用の温度制御器 291<sub>i</sub> を有する。ヒーター 137 は、高い熱伝導性をもつアルミニウム板からなる加熱用ブロック 137c と、シートヒーター 137a と、断熱材 137b とが積層して設けられている。複数の（この例では 12 個の）前記 PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> を収容保持する 12 個の貫通孔 137d<sub>i</sub> が同一のヒーター 137 に穿設され、広口管部 235<sub>i</sub> が前記加熱用ブロック 137c で支持されている。

【0228】

PCR 用の温度制御器 291 は、前記反応容器としての PCR 用チューブ 231<sub>i</sub> の細口管部 233<sub>i</sub> に接触して収容可能な温度制御用ブロック 292<sub>i</sub> と、ペルチェ素子 293<sub>i</sub>、およびヒートシンク 294<sub>i</sub> とを有する。

10

20

30

40

50

## 【0229】

該PCR用チューブ231<sub>i</sub>の、細口管部233<sub>i</sub>は、前記PCR用ブロック292<sub>i</sub>が接触して設けられている部分の下側壁部分233a<sub>i</sub>を有し、該下側壁部分233a<sub>i</sub>の間隔を空けた上側に設けられ、前記ヒーターの加熱用ブロック137cと接触する広口管部235<sub>i</sub>の壁部分に相当する上側壁部分235a<sub>i</sub>とを有する。

## 【0230】

本実施の形態例によれば、まず、密閉蓋制御部167(CPU+プログラム160)の指示により、前記ノズルヘッド移動機構51を指示して、前記導光用架台132の各連係部131<sub>i</sub>を密閉蓋収容部25<sub>i</sub>に移動させた後、前記架台Z軸移動機構35を指示して該連係部131<sub>i</sub>に密閉蓋251<sub>i</sub>に嵌合させて装着する。次に、所定のPCR用チューブ231<sub>i</sub>の開口部を密閉蓋251<sub>i</sub>で嵌合させることで、同時に連係部131<sub>i</sub>をPCR用チューブ231<sub>i</sub>に連係させる。

10

## 【0231】

次に、測定制御部161の指示により温度制御器29による温度制御に応じて、PCRの場合には、最高の所定温度(例えば、94)よりも数度、好ましくは約5 高い一定温度(例えば、100)で前記上側壁部分235a<sub>i</sub>を加熱するようにヒーター137を制御することで、前記PCR用チューブ231<sub>i</sub>の前記広口管部235<sub>i</sub>に嵌合した密閉蓋251<sub>i</sub>が加熱されて該密閉蓋の結露を防止することができる。その際、該上側壁部分235a<sub>i</sub>は、前記温度制御がなされる下側壁部分233a<sub>i</sub>と、所定間隔だけ離し、かつ下側壁部分よりも小さな表面積をもつ上側壁部分235a<sub>i</sub>に加熱源を接触または近接させて加熱する。したがって、上側壁部分235a<sub>i</sub>の加熱の影響は、上側壁部分235a<sub>i</sub>に近い位置に設けられている密閉蓋251<sub>i</sub>の下面を加熱して結露を防止することができる。

20

## 【0232】

一方、連係部131<sub>i</sub>は、密閉蓋251<sub>i</sub>の上側とは、環状縁部131d<sub>i</sub>を介して接触しているに過ぎないので密閉蓋251<sub>i</sub>に対するほどの加熱の影響はない。同様に、前記下側壁部分233a<sub>i</sub>については加熱冷却機能を有するペルチェ素子を用いて前記所定温度に温度制御され、また同時に測定が行われることになる。測定終了後、密閉蓋制御部167の指示により、前記脱着部材391を用いて、連係部131<sub>i</sub>に接近させた後、前記架台Z軸移動機構35により導光用架台132を上方に移動させることにより密閉蓋251<sub>i</sub>を前記連係部から脱着させてPCR用チューブ231<sub>i</sub>に残したまま、連係部を移動させて連係を解除することになる。

30

## 【0233】

図22は、第2の実施の形態例を示すものであって、前記ボールレンズ381<sub>i</sub>の代わりに、前記連係筒131a<sub>i</sub>の内径に相当するレンズ径をもつドラムレンズ382<sub>i</sub>が該連係筒131a<sub>i</sub>内に緩挿されて前記円孔131b<sub>i</sub>上に載置されて、前記光ファイバ33<sub>i</sub>の先端に集光するように設けられた連係部131<sub>i</sub>を示すものである。

## 【0234】

図23は、第3の実施の形態例を示すものであって、前記ボールレンズ381<sub>i</sub>等の代わりに、前記連係筒131a<sub>i</sub>の内径に相当するレンズ径をもつ非球面レンズ383<sub>i</sub>が該連係筒131a<sub>i</sub>内に緩挿されて前記円孔131b<sub>i</sub>上に載置されて前記光ファイバ33<sub>i</sub>の先端に集光するように設けられた連係部131<sub>i</sub>を示すものである。なお、符号391は、前記密閉蓋脱着機構39の櫛歯状の脱着部材であって、連係部131<sub>i</sub>に近接または接触した状態を表わす。この状態で、連係部131<sub>i</sub>を上昇させることによって、密閉蓋251<sub>i</sub>が該密閉蓋脱着部材391と係合して連係部131<sub>i</sub>から外れてPCR用チューブ231<sub>i</sub>に装着されたまま残されることになる。また、前記各レンズ381<sub>i</sub>~383<sub>i</sub>は、上側から管状のフレームを取り付けて連係筒131a<sub>i</sub>内に緩装するようにしても良い。

40

## 【0235】

図24は、本実施の形態例に係るヒーター137(図24(b))に設けられた12個の

50

貫通孔137dにPCR用チューブ231<sub>i</sub>(図24(a))を収容保持させたものにヒーター137を所定温度に加熱させて、そのヒーターの加熱温度を増加させた際の、密閉蓋の天面温度を測定し、結露の発生温度と結露の消失温度を測定したものである。

【0236】

図24(a)に示すように、PCR用チューブ231<sub>i</sub>の開口部は透光性のある密閉蓋259で密閉され、該密閉蓋の上側の径は14mm、密閉蓋259の装着部259aの高さは8.6mm、PCR用チューブの底から密閉蓋259の上側までの高さは、21.4mmである。図24(c)は、ヒーター設定温度に対する密閉蓋の天面における実測温度を示すものである。

【0237】

ステップS101で、該各PCR用チューブ231<sub>i</sub>内の細口管部には、蒸留水25 $\mu$ Lを分注し、図24(a)に示すように、密閉蓋259で広口管部の開口部を閉塞し、前記ヒーター137の12個の貫通孔に保持させる。前記密閉蓋259の天面温度を測定するために、前記密閉蓋259に微細孔(径0.5mm)を空けて、熱電対900を通し、前記密閉蓋259の天面の内側に設置する。

【0238】

ステップS102で、PCR用チューブ231<sub>i</sub>の、細口管部が接触して設けられているPCR用ブロック292<sub>i</sub>の温度を95に設定し、目視により密閉蓋の天面の結露の有無を観察する。その際前記ヒーター137の設定温度を100から115まで徐々に上げ、結露が消失する設定温度を確認した。なお、符号902はサーミスタの位置であり、その近傍に熱電対が設置されている。

ヒーター137のブロック分割単位で、別の実験で、レーン1から4、レーン9から12、レーン5から8の順で温度が高く、温度が最も低かったレーン1と、最も高かったレーン6の密閉蓋の天面温度を測定すると、レーン1の密閉蓋の天面温度は、設定温度よりも13低く、レーン6の密閉蓋の天面温度は、設定温度とほぼ同等であった。設定温度が113のとき、全レーンで結露が解消し、そのときのレーン1の天面温度は約100であることが読み取れる。

【0239】

図25は、係部131<sub>i</sub>の材質がステンレス製の場合と、ステンレスよりも熱伝導率の低い樹脂(PEEK)を用いた場合のPCR用チューブ231<sub>i</sub>に係部131が係部131を係部131を示すものである。図25(a)は、係部131が係部131を係部131を示すものである。図25(b),(c)は、各々ステンレス製係部、およびPEEK製係部を用いた場合の温度-蛍光強度特性を示すものであって、縦軸は、蛍光強度を示す。

【0240】

この実験は、ステップS201で、反応容器としてのPCR用チューブ231<sub>i</sub>に蛍光試薬(0.25 $\mu$ L ROX)20 $\mu$ Lを分注して密閉蓋259により開口部を密閉し、12レーン分を温度制御ブロックにセットする。次に、係部131を該密閉蓋の窪み部分に装着させる。ここで、係部131<sub>i</sub>は、外径が10mmである。

【0241】

ステップS202で、温度制御ブロックにより、ブロック温度を、60~95にまで上昇させ、1ごとに各レーンの蛍光強度を測定する。すると、ステンレス製の係部の使用時は、PCRブロック温度が約80以上で、蛍光強度の著しい低下が確認されたのに対して、PEEK製係部の使用時はこれが改善されている。ここで、ステンレス(SUS303)の熱伝導率(約16.7W/(m $\cdot$ K))と比較して、PEEKの熱伝導率は約0.25W/(m $\cdot$ K)と非常に低いため、ヒーター137から係部を伝わっての放熱が減少し、密閉蓋への加熱効果が向上し、防曇性が改善されたと考えられる。

【0242】

図26は、ヒーター137からの伝熱が係部131内に設けられた、フェルール131cにより囲まれた導光部である光ファイバ33に与える熱的影響を示すものである。

10

20

30

40

50

結論は、フェルール内温度は、サーマルサイクルによる温度制御の実行時には、最高で41であり、これは、導光部である光ファイバ33の耐熱温度70より十分に低く、ヒーターからの伝熱が光ファイバの劣化に及ぼす影響はないと考えられる。

【0243】

実験は、温度記録器（KEYENCE NR-250(K05003)）および温度センサーとして、二宮電線極細熱電対01-Kを用い、かつファイバのっていないフェルール（先端の外径が3.5mm、長さ32.5mm）を用いて行なった。

フェルール内に熱電対を挿入する。フェルール内にテフロン（登録商標）チューブを圧入し、1の熱電対をフェルールの内壁に押し付け固定する。そのフェルールを2つ用意して、前記連係部131内に設置する。該連係部は、ヒーター137上の最も温度が高かったレーン6と、最も温度が低かったレーン1の上に設置する。次に、PCR温度制御として95（2分）の後、60（30秒）から95（5秒）のサイクルを50回繰り返すサーマルサイクルを実行し、フェルール内の温度変化を記録する。なお、ヒーター137の温度は、結露が消失した113に設定した。

【0244】

図26において、(1)は、室温、(2)は、装置内温度、(3)は、レーン1の温度、(4)は、レーン6の温度を示すものである。

この実験の結果、サーマルサイクルの終了時のフェルール131c内温度は、開始時よりも約2上昇した。したがって、サーマルサイクル終了時のフェルール内温度は、最高で約41（定常状態）であった。すると、この温度は、導光部の光ファイバ33<sub>i</sub>の耐熱温度70よりも十分に低く、前記ヒーター137からの伝熱が前記連係部131<sub>i</sub>内の光ファイバ33<sub>i</sub>の劣化に及ぼす影響はないと考えられる。

【0245】

図27は、本発明の第4の実施の形態に係る複数種類の測定器140に相当する6つの特定波長測定器140<sub>j</sub>（j=1,...,6）の内の2つの隣接する特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>を取り出して示したものである。

【0246】

各特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>は、2以上の各反応容器231<sub>i</sub>と直接的または間接的に連係可能であって、連係した該反応容器231<sub>i</sub>内部と光学的に接続する可撓性のある2以上の導光部133<sub>i</sub>の先端が設けられた2以上の連係部131<sub>i</sub>に対応して設けられ、該連係部131<sub>i</sub>にその先端が設けられた導光部の後端が設けられた2以上の接続端134<sub>i</sub>を、所定経路に沿って配列指定支持する接続端配列体130の配列面に近接若しくは接触して設けられ、該各接続端134<sub>i</sub>と前記所定経路に沿って順次光学的に接続可能な1または2以上の測定端142<sub>1</sub>、143<sub>1</sub>（142<sub>2</sub>、143<sub>2</sub>）を有し、該接続端134<sub>j</sub>と該測定端142<sub>i</sub>、143<sub>i</sub>との光学的接続によって前記反応容器内の光学的状態に基づく光を受光可能とするものである。

【0247】

前記各特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>に対応して、少なくとも隣接する特定波長測定器間では、相互に異なる所定周波数A、Bで各特定波長測定器が受光すべき特定波長1、2の光の強度を変調させる変調器48<sub>1</sub>、48<sub>2</sub>と、受光した光から変調した前記特定波長1、2の光の強度の前記周波数に同調させる同調器49<sub>1</sub>、49<sub>2</sub>とが設けられている。

【0248】

前記光学的状態に基づく光が蛍光の場合には、各特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>は、対応する特定波長または特定波長帯1、2の蛍光を励起する所定励起光1、2を照射する照射源146<sub>1</sub>、146<sub>2</sub>と、前記特定波長または特定波長帯1、2の蛍光を受光可能な受光部147<sub>1</sub>、147<sub>2</sub>とを有する。なお、一般に励起光の波長は特定波長より短い。

【0249】

前記照射源146<sub>1</sub>、146<sub>2</sub>は、該当する励起光1、2を含有する光を発光する

、LED、白熱電球等の発光素子1464<sub>1</sub>、1464<sub>2</sub>と、発光素子1464<sub>1</sub>、1464<sub>2</sub>の発光から前記励起光1、2を抽出して透過させる励起光1光学フィルタ1468<sub>1</sub>、励起光2光学フィルタ1468<sub>2</sub>とを有するものである。

【0250】

前記受光部147<sub>1</sub>、147<sub>2</sub>は、対応する前記特定波長または特定波長帯1、2の光を抽出して透過させる特定波長1光学フィルタ1477<sub>1</sub>、特定波長2光学フィルタ1477<sub>2</sub>と、該特定波長1光学フィルタ1477<sub>1</sub>および特定波長2光学フィルタ1477<sub>2</sub>を透過した光を該当する電気信号に変換する、フォトダイオード、フォトトランジスタ、光電子増倍管、光電管、光伝導セル等の受光素子1474<sub>1</sub>、1474<sub>2</sub>とを有する。

10

【0251】

すると、前記変調器48<sub>1</sub>、48<sub>2</sub>は、前記照射源146<sub>1</sub>、146<sub>2</sub>の発光素子を駆動するための電圧を相互に異なる所定の周波数A、Bの所定波形で振動する電圧を前記照射源146<sub>1</sub>、146<sub>2</sub>に供給する前記励起光変調部としての周波数A振動電圧供給回路148<sub>1</sub>、周波数B振動電圧供給回路148<sub>2</sub>を有する。該変調器48<sub>1</sub>、48<sub>2</sub>には、その他前記照射源146<sub>1</sub>、146<sub>2</sub>、その他、蛍光物質が収容された反応容器231<sub>i</sub>も含まれることになる。

【0252】

一方、前記同調器49<sub>1</sub>、49<sub>2</sub>は、前記受光部147<sub>1</sub>、147<sub>2</sub>により受光された光から変換された電気信号を周波数A帯域通過フィルタ回路または周波数B帯域通過フィルタ回路を通して周波数Aまたは周波数Bに同調させて、該特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>の前記励起光1、2に基づき発光した蛍光の受光した周波数Aまたは周波数Bの光強度データ（電気信号）を抽出し、隣接する特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>同士のクロストークを防止して、信頼性の高い測定を行なうことができることになる。

20

【0253】

図28は、図27に対応して、複数種類（この例では6種類）の特定波長測定器140<sub>j</sub>（j=1,...,6）の6組の測定端142<sub>j</sub>、143<sub>j</sub>と接続端配列体130の接続端134<sub>i</sub>との間の移動方向を示す。

【0254】

図29は、図28に示す6組の特定波長測定器140<sub>j</sub>（j=1,...,6）に対応する前記変調器の各周波数A-Fを、（A,B,C,D,E,F）=（1kHz,4kHz,7kHz,7kHz,4kHz,1kHz）のように設定して、励起光の強度を、点滅信号に変調させた場合に、サンプルの代わりに、反応容器内に収容した無反射シートに照射されるようにして、5msのサンプリング速度で受光した光の電気信号から、各周波数に同調したデータを抽出して、対応する励起光の強度（蛍光の受光した強度データに相当するデータ）を測定して各特定波長測定器140<sub>j</sub>間のクロストークを、測定したものである。これは、励起光の強度は、蛍光の強度よりも圧倒的に高く（数100倍のオーダ）、また、励起光の波長は、励起される蛍光の波長に比べると短い、複数種類の蛍光を用いる場合には、励起光の波長または波長帯とその励起光に対応しない隣接する測定器で使用する蛍光の波長または波長帯とが重複する可能性がある。このような場合には、蛍光の受光の際に励起光を排除することができずに測定器間のクロストークが生ずるおそれがある。

30

40

【0255】

図29（1）の場合は、基板1に設けられた特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>、140<sub>3</sub>のみについて相互に異なる周波数A,B,C（=1kHz,4kHz,7kHz）を設定して、各励起光1,2,3を照射した場合に、漏れ、散乱または反射等により各測定器で受光される励起光の強度を示す。この場合には、（1）のグラフに示すように、各々一定強度の光が得られているので各隣接する特定波長測定器からのクロストークは観測されていないことになる。

【0256】

図29（2）の場合は、基板1に設けられた特定波長測定器140<sub>1</sub>、140<sub>2</sub>、14

50

0<sub>3</sub>, 基板2に設けられた140<sub>4</sub>, 140<sub>5</sub>, 140<sub>6</sub>の全てについて、前述したような周波数A-Fを設定して、各励起光1, 2, 3を照射して基板1に設けられた特定波長測定器140<sub>1</sub>, 140<sub>2</sub>, 140<sub>3</sub>で測定した励起光の強度を示すものである。この場合には、(2)のグラフに示すように、特定波長測定器140<sub>3</sub>には、隣接する特定波長測定器140<sub>4</sub>との間で励起光が同一の周波数7kHzで変調されているために励起光のクロストークがあり、両者の間の変調波形(点滅型)の位相のずれによる合成のため強度に変動があることが測定されている。

#### 【0257】

図29(3)の場合には、基板1に設けられた特定波長測定器140<sub>1</sub>, 140<sub>2</sub>, 140<sub>3</sub>の全てと、基板2に設けられた特定波長測定器140<sub>6</sub>のみを駆動させて基板1に設けた前記特定波長測定器で測定を行なった場合を示す。(3)のグラフに示すように、同一の周波数をもつ測定器間の間隔が長いため励起光のクロストークは観測されていない。

#### 【0258】

図29(4)の場合には、基板1に設けられた特定波長測定器140<sub>1</sub>, 140<sub>2</sub>, 140<sub>3</sub>の全てと、基板2に設けられた特定波長測定器140<sub>5</sub>のみを駆動させて、基板1に設けた前記特定波長測定器で測定を行なった場合を示す。(4)のグラフに示すように、励起光のクロストークは観測されていない。

#### 【0259】

図29(5)の場合には、基板1に設けられた特定波長測定器140<sub>1</sub>, 140<sub>2</sub>, 140<sub>3</sub>の全てと、基板2に設けられた特定波長測定器140<sub>4</sub>のみを駆動させて基板1に設けた前記特定波長測定器で測定を行なった場合を示す。(5)のグラフに示すように、特定波長測定器140<sub>3</sub>には、隣接する特定波長測定器140<sub>4</sub>との間で同一の周波数7kHzで変調されているために励起光のクロストークがあり、両者の間の変調波形の位相のずれによる合成のため強度に変動があることが測定されている。

#### 【0260】

図30は、国際標準として利用される96穴のマイクロプレートに準じて、反応容器であるPCR用チューブ231<sub>i</sub>を配列した場合のピッチ9mmに対応して、連係部131を、9mmピッチで配列した場合に、該連係部131にその一端が設けられ、他端が接続端134として接続端配列体130に配列された導光部である光ファイバ133の径が1.5mmの場合に、前記接続端配列体130の配列面における前記接続端134<sub>i</sub>の間隔を3.75mmにまで集積化した場合を示す。このような間隔であっても、図31では、測定器140のある特定波長測定器140<sub>1</sub>の測定端143<sub>1</sub>が受光したデータは8個の接続端からの光を確実に識別していることを示している。

#### 【0261】

図32は、本発明の第4の実施の形態に係る接続端配列体1300およびその動作を示すものである。各連係部131<sub>2</sub>~131<sub>12</sub>に複数本の導光部からなる導光部束133<sub>2</sub>~133<sub>12</sub>の先端が設けられ、該導光部束の一部の導光部束の後端が接続端配列体1300の第1の接続端に設けられ、前記導光部束の残りが前記接続端配列体1300の第2の接続端に設けられ、前記所定経路は、例えば、直線状の第1の経路と直線状の第2の経路からなり、該接続端配列体には、前記11個の前記連係部131<sub>2</sub>~131<sub>12</sub>と光学的に接続した11組の前記第1の接続端および第2の接続端と、導光部133<sub>0</sub>によって光学的に相互に接続された1組の第3の接続端および第4の接続端とが、前記11個の第1の接続端と1個の第3の接続端が直線状の第1の経路に沿って配列され、前記11個の第2の接続端と1個の第4の接続端が前記第1の経路に対して一定間隔を空けて平行な直線状の第2の経路に沿って配列されている。この例では、簡単のため、前述した実施の形態に係る前記接続端配列体130において、第1の組の第1接続端および第2の接続端に設けられた導光束133<sub>1</sub>を除去した上、第3の接続端および第4の接続端間として光学的に相互に接続する導光部133<sub>0</sub>に代えることで、本実施の形態に係る接続端配列体1300としたものである。

10

20

30

40

50

## 【0262】

前記接続端配列体1300の移動によって、前記測定器140<sub>1</sub>～140<sub>6</sub>の各々に設けられた第1の測定端140<sub>1</sub>は11個の前記第1の接続端および1個の前記第3の接続端からなる第1の経路に沿って、前記測定器140<sub>1</sub>～140<sub>6</sub>の各々に設けられた第2の測定端は、11個の前記第2の接続端および1個の第4の接続端からなる第2の経路に沿って各々相対的に移動する。前記第1の測定端は、前記測定器の照射源と光学的に接続し、前記第2の測定端は、前記測定器の受光部と接続している。前記各測定器140<sub>1</sub>～140<sub>6</sub>に各々設けられた第1の測定端と第2の測定端の組の一体的に設けられたものに対して、接続端配列体1300の移動によって、各組ごとに、前記各測定器の第1の測定端が11個の前記第1の接続端および1個の第3の接続端と順次接続し、同時に前記各測定器の第2の測定端が、対応する11個の前記第2の接続端および1個の第4の接続端と順次接続する。したがって、前記11組の第1の接続端および第2の接続端による蛍光強度の測定とともに、前記1組の第3の接続端および第4の接続端によって、前記励起光を、反応容器を迂回せずに前記導光部133<sub>0</sub>を介して直接受光部が受光することができることになり、純粋な励起光の強度を測定することができることになる。

10

## 【0263】

図33(a)は、LED周辺の温度を意図的に上昇させた場合(例えば、冷却用ファンを止めた場合)に、1組の第3の接続端および第4の接続端を用いて受光部によって測定された励起光の強度と11組の第1の接続端および第2の接続端を用いて励起光を連係部131<sub>2</sub>～131<sub>1,2</sub>を介して各反応容器に照射し、該各反応容器から得られた蛍光の強度を測定したデータをプロットしたグラフである。なお、この例の場合、LEDの中心波長は590nmであり、LED回路の励起光には7kHzの変調周波数が加えられているものとする。また、各チューブには蒸留水が収容され、5分間の95℃で加熱された後、95℃で5秒および60℃で30秒の温度制御を80サイクル繰り返すものとする。図33(b)は、測定した該励起光の強度で蛍光強度を除算することによって、励起光の変動分を除去して標準化した蛍光強度をプロットしたグラフである。

20

## 【0264】

図33(a)に示すように、LEDの温度上昇に伴って、前記1組の第3の接続端および第4の接続端を用いて前記受光部によって測定された励起光の強度が次第に弱まることが示されている。すると、その場合、強度が安定した5分後から80分までの励起光および各蛍光の強度の変動の具合は、標準偏差値を平均値で除算したCV値として約1.89%から1.37%として表されている。それに対して、図33(b)に示すように、前記1組の第3の接続端および第4の接続端を用いて測定された励起光の強度で前記蛍光の強度を除算した値を見ると、各蛍光の強度の変動の具合は、CV値として約0.40%から0.63%であることが示され、蛍光強度の変動が小さいこと、すなわち、励起光の変動を除いた主として蛍光体濃度によって定まる蛍光体強度が得られることを示している。

30

## 【0265】

図34には、同調器49<sub>1</sub>、49<sub>2</sub>として、帯域通過フィルタ回路の代わりに、ロックインアンプ1490<sub>1</sub>、1490<sub>2</sub>を用いた場合の特定波長測定器1400<sub>1</sub>、1400<sub>2</sub>を示す。この場合には、参照信号は、変調器48<sub>1</sub>、48<sub>2</sub>の周波数A、Bの振動電圧供給回路148<sub>1</sub>、148<sub>2</sub>の出力を利用することができるので、全体として構成が簡単化され、かつ、信頼性の高い測定を行うことができることになる。

40

## 【0266】

以上の実施の形態例は、本発明をより良く理解させるために具体的に説明したものであって、別形態を制限するものではない。したがって、発明の主旨を変更しない範囲で変更可能である。例えば、ノズル、分注チップ、穿孔チップ、容器群、その専用領域、収容部、測定端、測定器、特定波長測定器、吸引吐出機構、移動機構部、磁力部、加熱部、反応容器、密閉蓋、導光用架台、連係部、導光部、接続端、接続端配列体、連係部配列体、ノズルヘッド、温度制御器、ノズル脱着機構、密閉蓋脱着機構、変調器、同調器等の構成、形状、材料、配列、量、個数、および、使用した試薬、検体等についても実施の形態例に

50

示した例に限られるものではない。また、ノズルを容器群に対して移動させるようにしたが、容器群をノズルに対して移動させることも可能である。

【0267】

また、以上の説明では、PCR用の反応容器の密閉に密閉蓋を用いて増幅用溶液を密閉したが、代わりに、または併用して、ミネラルオイル等の密閉液を用いて密閉するようにしても良い。さらに前記ノズルに穿孔用チップを装着して穿孔する代わりに、吸引吐出機構で駆動する穿孔ピンを用いることも可能である。また、以上の説明では、リアルタイムPCRの測定について説明したが、この測定に限定されることなく、温度制御の行われる他の種々の測定にも適用することができる。また、以上の説明においては、前記測定器を分注装置に設けた場合について説明したが必ずしもこれに限定されるものではない。測定器内部には、光ファイバを用いた光学系についてのみ説明したが、レンズ系を用いた光学系を採用することも可能である。

10

【0268】

また、本発明の各実施の形態例で説明した装置、これらの装置を形成する部品またはこれらの部品を形成する部品は適宜を選んで適宜な変更を加えて相互に組み合わせることができる。なお、本出願内の「上方」、「下方」、「内部」、「外部」、「X軸」、「Y軸」、「Z軸」等の空間的な表示は、図解のためのみであって、前記構造の特定の空間的な方向また配置に制限するものではない。

【産業上の利用可能性】

【0269】

本発明は、例えば、主としてDNA, RNA, mRNA, rRNA, tRNAを含む核酸、についての処理、検査、解析が要求される分野、例えば、工業分野、食品、農産、水産加工等の農業分野、薬品分野、製剤分野、衛生、保険、疾病、遺伝等の医療分野、生化学若しくは生物学等の理学分野等に関係するものである。本発明は、特に、PCR、リアルタイムPCR等の種々の核酸等を扱う処理や解析に用いることができる。

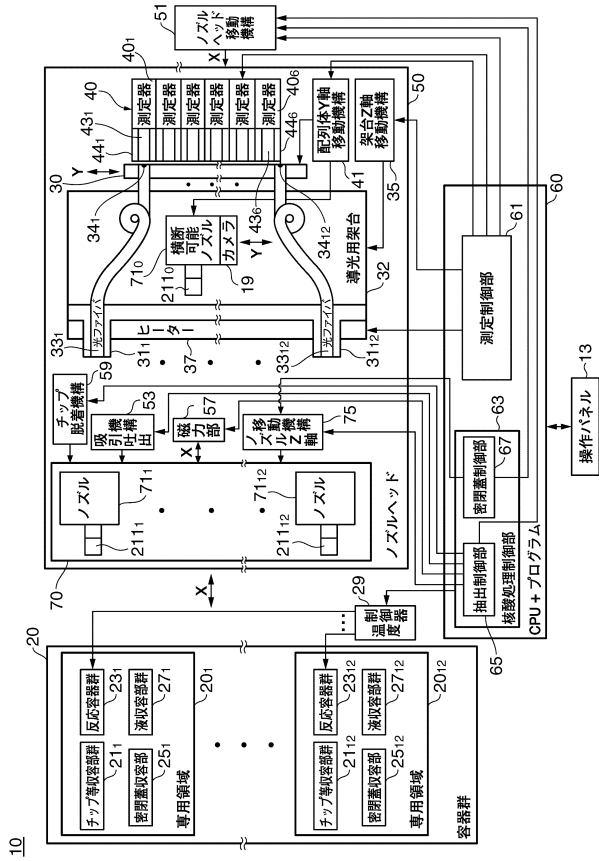
20

【符号の説明】

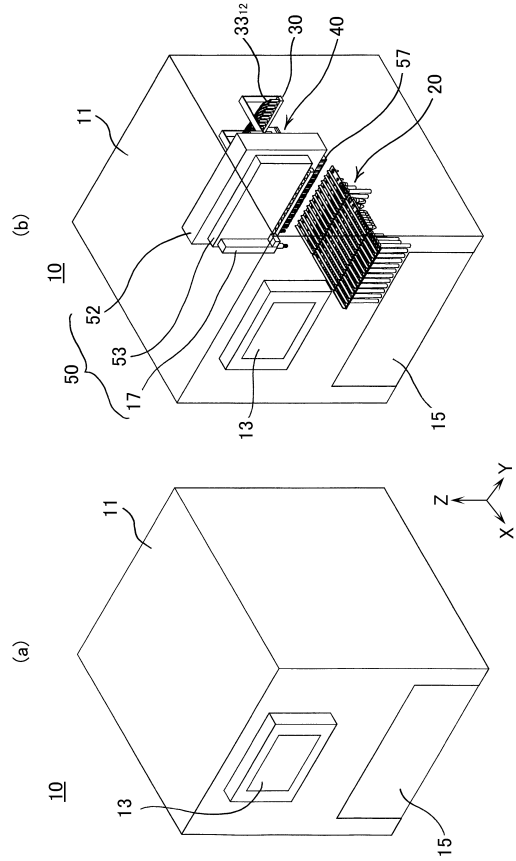
【0270】

10, 110	反応容器用光測定装置	
20, 120	容器群	
20 <sub>i</sub> , 120 <sub>i</sub> (i=1, ..., 12)	専用領域	30
211 <sub>i</sub> (i=1, ..., 12)	分注チップ	
231 <sub>i</sub> , 236 <sub>i</sub> (i=1, ..., 12)	PCR用チューブ(反応容器)	
30, 300, 130, 1300	接続端配列体	
31 <sub>i</sub> , 131 <sub>i</sub> (i=1, ..., 12)	連係部	
32, 320, 132	導光用架台	
33 <sub>i</sub>	光ファイバ(導光部の例)	
40, 400, 140	測定器	
40 <sub>j</sub> , 140 <sub>j</sub> , 1400 <sub>j</sub> (j=1, ..., 6)	特定波長測定器	
44	測定端	
48 <sub>j</sub>	変調器	40
49 <sub>j</sub>	同調器	
50, 500, 150	ノズルヘッド	
52	移動機構部	
53	吸引吐出機構	
59	チップ脱着機構	
61, 161	測定制御部	
70	ノズル配列部	
71 <sub>i</sub> (i=1, ..., 12)	ノズル	

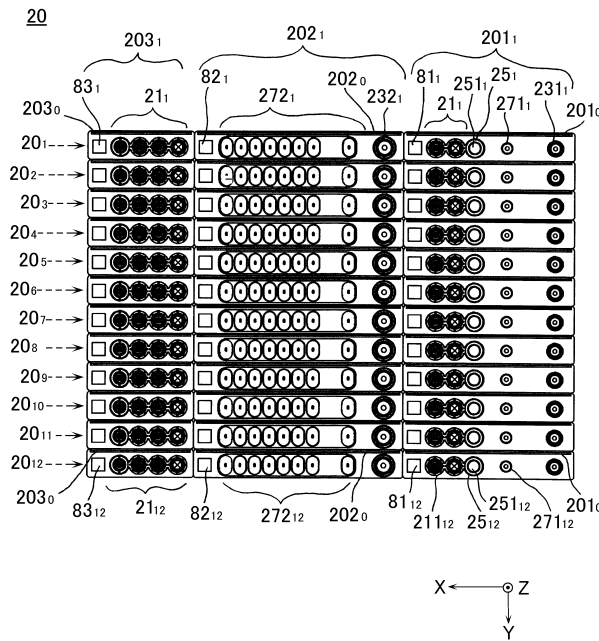
【図1】



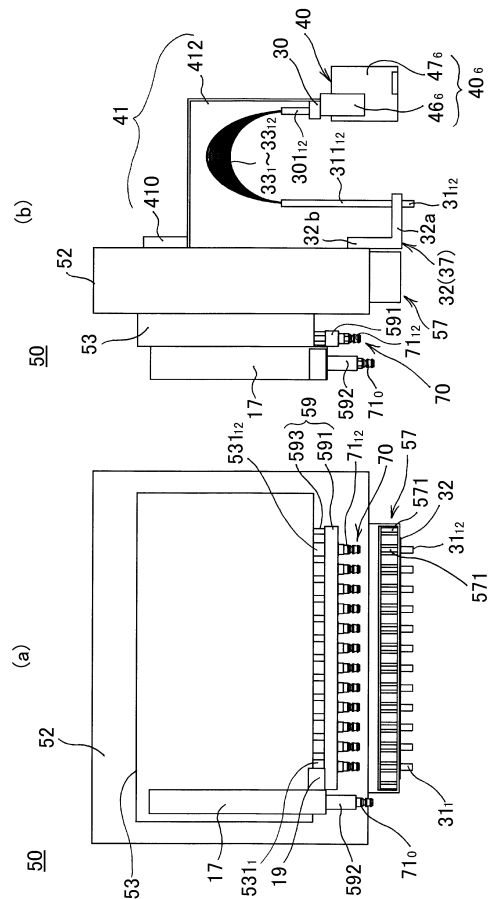
【図2】



【図3】



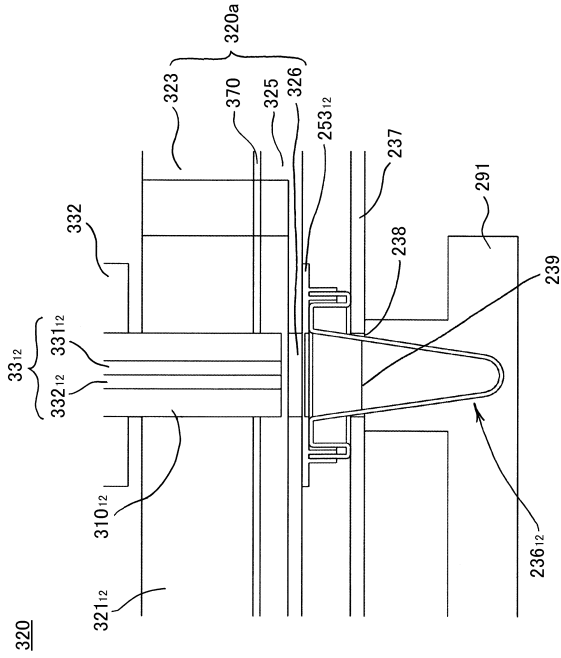
【図4】



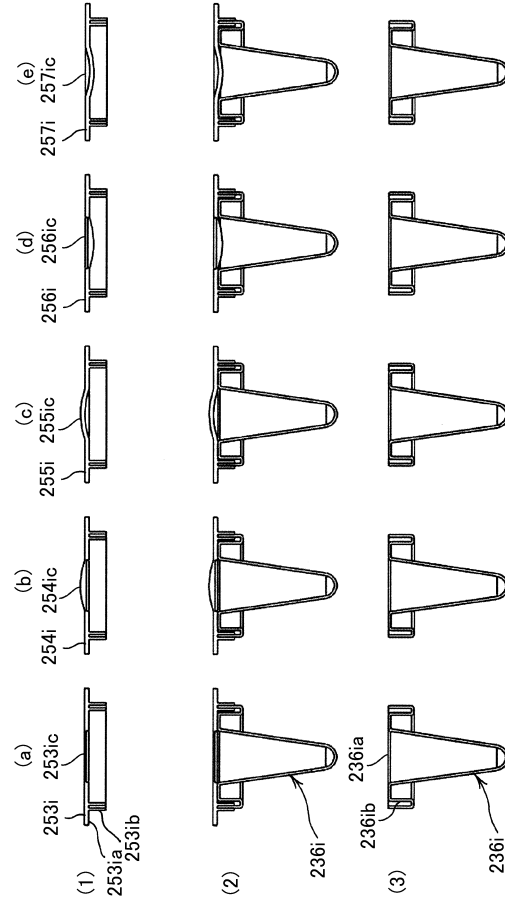




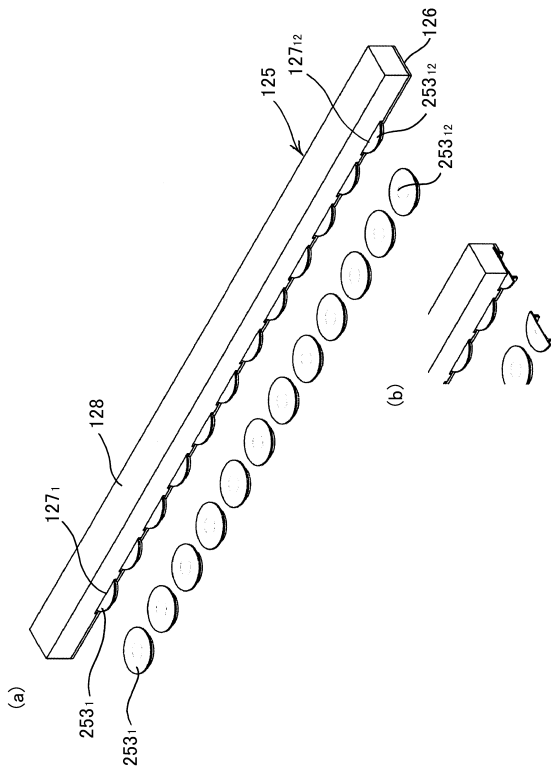
【 図 1 3 】



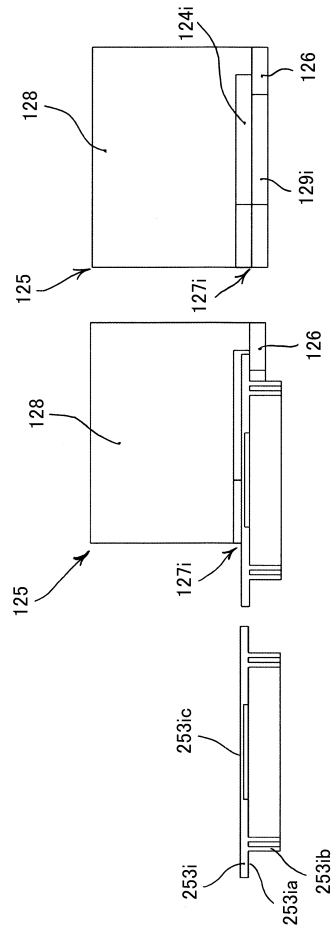
【 図 1 4 】



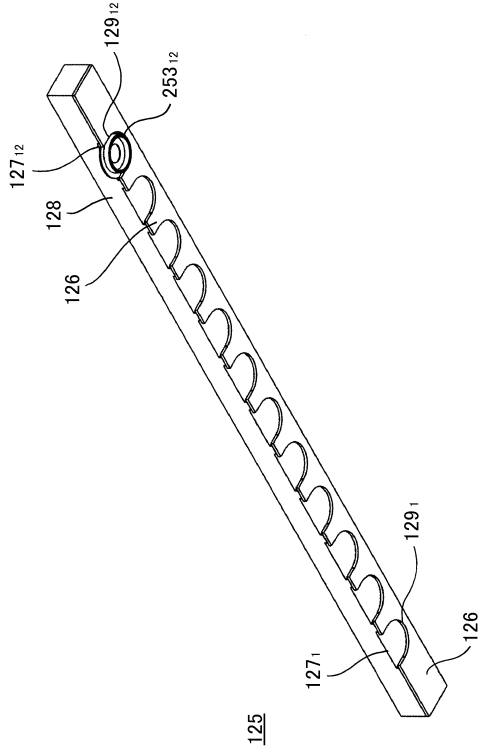
【 図 1 5 】



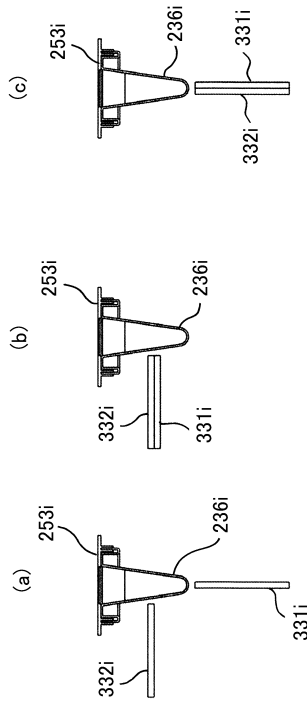
【 図 1 6 】



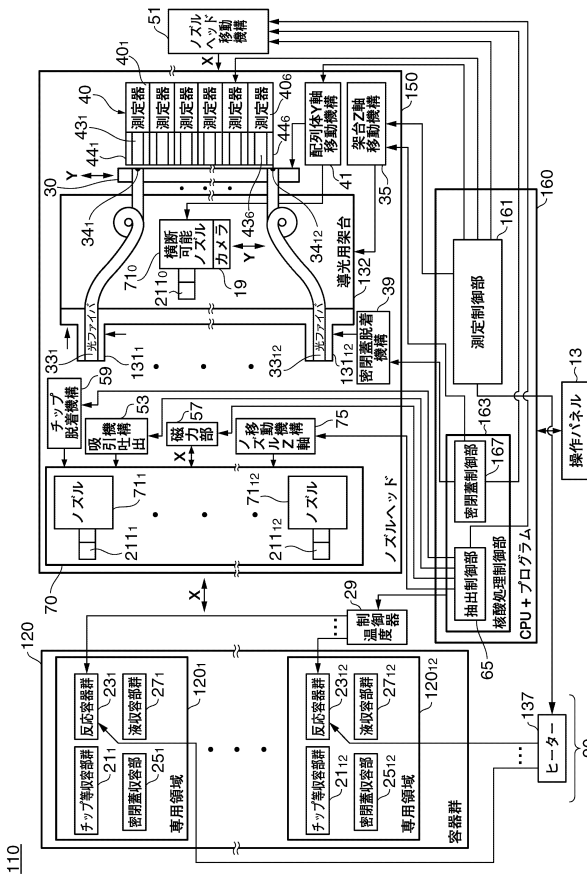
【図17】



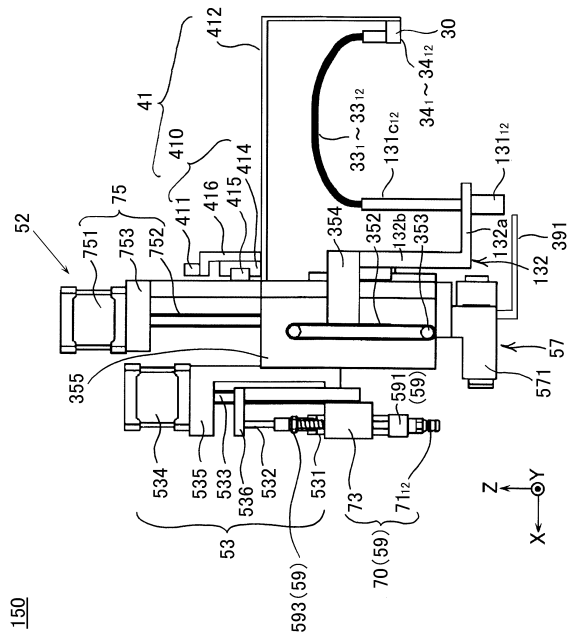
【図18】



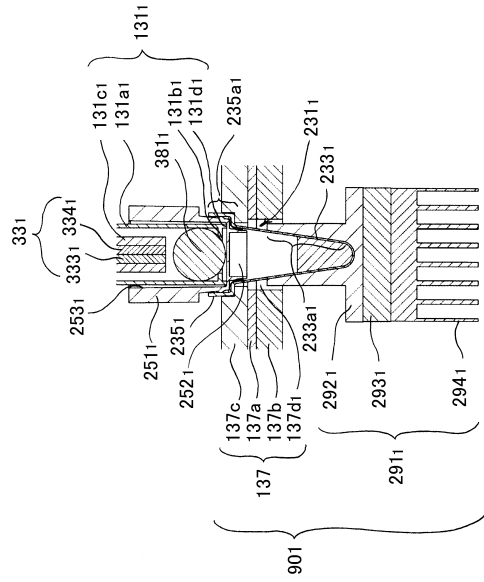
【図19】



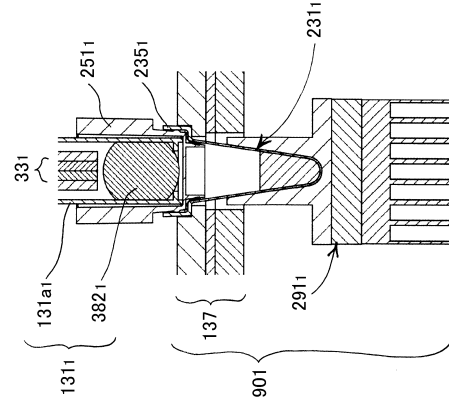
【図20】



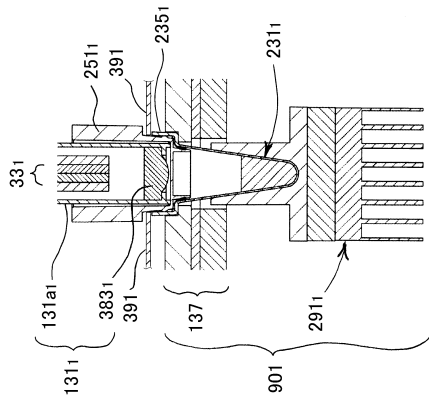
【図 2 1】



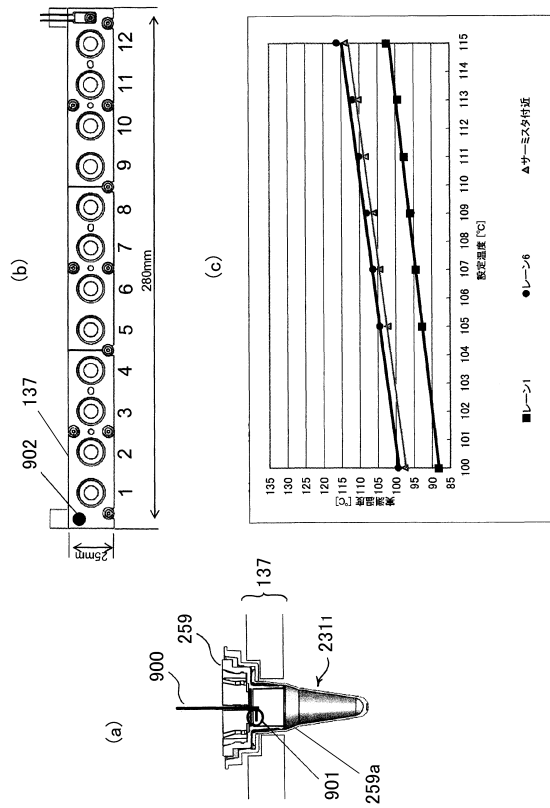
【図 2 2】



【図 2 3】

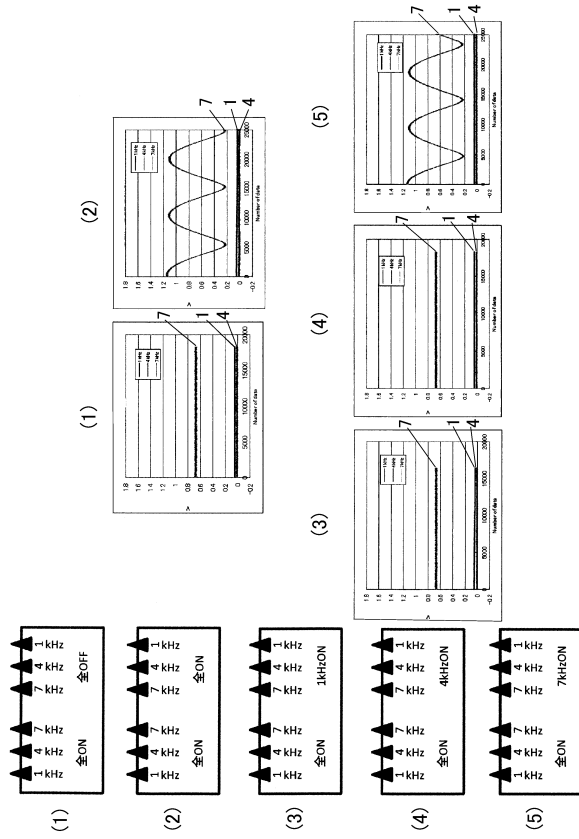


【図 2 4】

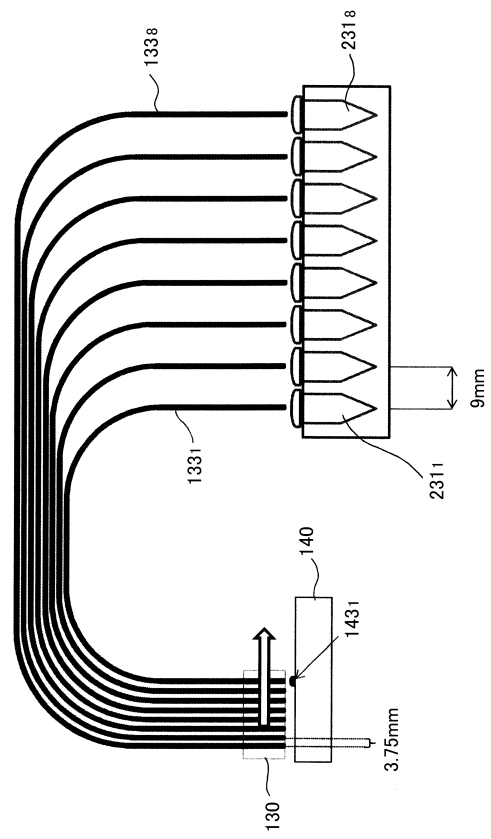




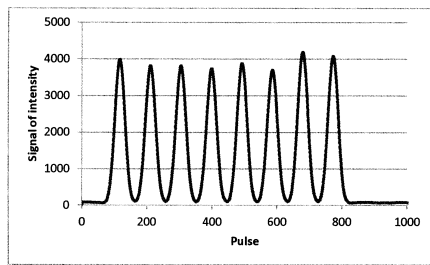
【 図 29 】



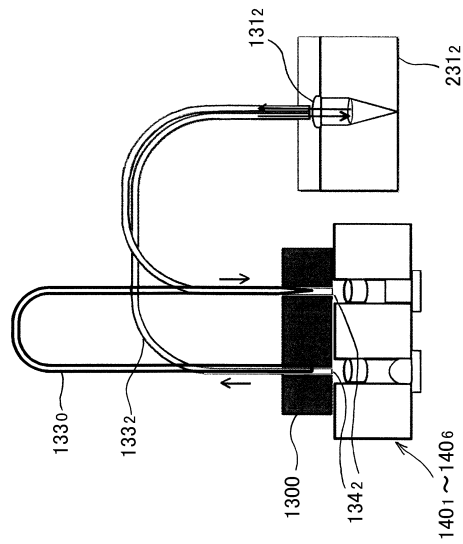
【 図 30 】



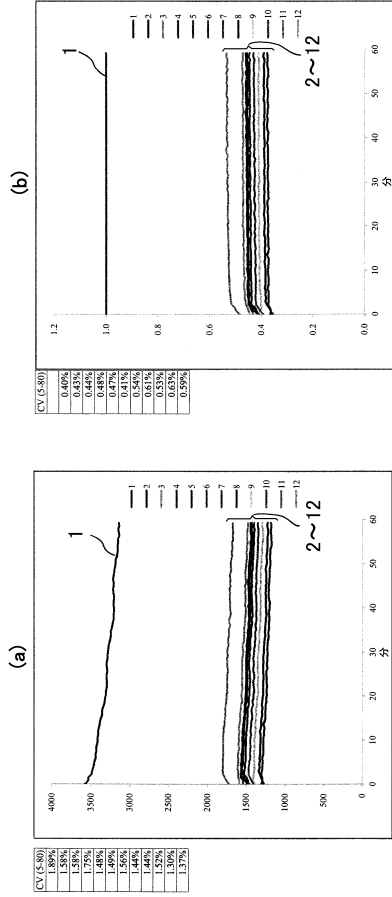
【 図 31 】



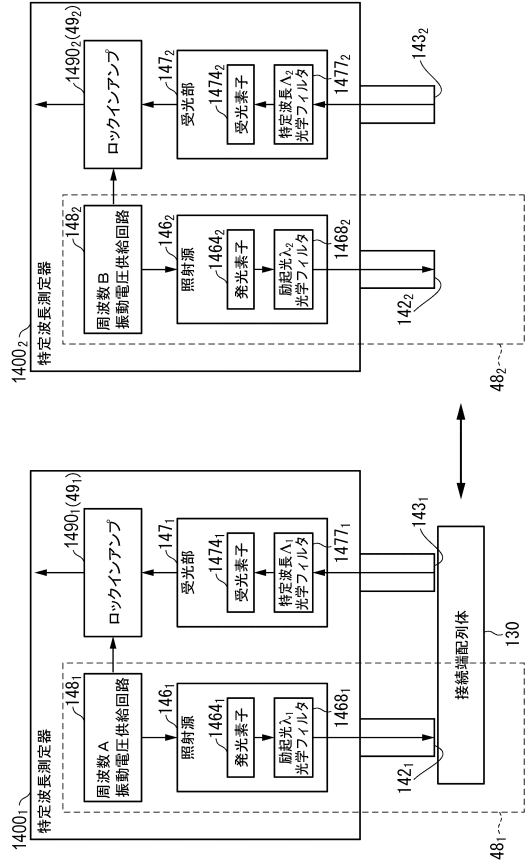
【 図 32 】



【図 3 3】



【図 3 4】



## フロントページの続き

- (72)発明者 杉元 崇紀  
日本国千葉県松戸市上本郷88番地  
株式会社内 ユニバーサル・バイオ・リサーチ
- (72)発明者 松久保 悠  
日本国千葉県松戸市上本郷88番地  
株式会社内 ユニバーサル・バイオ・リサーチ
- (72)発明者 小林 修一  
日本国千葉県松戸市上本郷88番地  
株式会社内 ユニバーサル・バイオ・リサーチ
- (72)発明者 上田 哲也  
日本国千葉県松戸市上本郷88番地  
株式会社内 ユニバーサル・バイオ・リサーチ

審査官 波多江 進

- (56)参考文献 国際公開第2011/016509(WO, A1)  
国際公開第2010/110096(WO, A1)  
特開2012-108129(JP, A)  
特開昭62-106347(JP, A)  
国際公開第2008/096776(WO, A1)  
特許第5906197(JP, B2)  
特許第5991967(JP, B2)  
特開2007-071729(JP, A)  
特開2006-234794(JP, A)  
特表2010-526291(JP, A)  
米国特許出願公開第2012/0221252(US, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N	21/62	-	21/83
G01N	35/00	-	35/10