



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113597559 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 02

(21) 申请号 202080011574.2

(22) 申请日 2020.01.29

(30) 优先权数据

2019-014906 2019.01.30 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/003284 2020.01.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/158832 JA 2020.08.06

(71) 申请人 科莱鹤株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 小野濑隆一 赤津豪

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

代理人 鲁雯雯 金龙河

(51) Int.Cl.

G01N 37/00 (2006.01)

G01N 1/10 (2006.01)

G12M 1/26 (2006.01)

G12M 1/00 (2006.01)

G12N 15/113 (2010.01)

G12N 15/10 (2006.01)

G12Q 1/68 (2018.01)

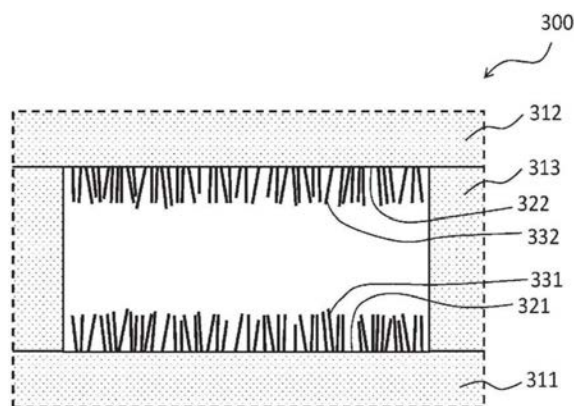
权利要求书2页 说明书14页 附图19页

(54) 发明名称

生物分子回收器件及方法、生物分子分析器  
件及方法

(57) 摘要

本发明提供一种生物分子回收器件,其具备  
具有多个内壁的流体腔和配置在流体腔的多个  
内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线。



1. 一种生物分子回收器件,其具备:  
具有多个内壁的流体腔;和  
配置在所述流体腔的多个内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线。
2. 一种生物分子回收器件,其具备:  
在至少一部分为长方体的流体腔;和  
配置在所述流体腔的所述长方体的至少一对相对的内壁两者上的纳米线。
3. 根据权利要求2所述的生物分子回收器件,其中,所述流体腔具备:  
具有实质上平坦的表面且具有配置在所述实质上平坦的表面上的纳米线的第一基板;  
以及  
具备具有与所述第一基板接触的表面的框和被规定在所述框的内侧的凹部、且在所述凹部的表面上配置有纳米线的第二基板,所述第二基板利用所述框与所述第一基板进行了接合以规定具有所述纳米线的空间。
4. 根据权利要求2所述的生物分子回收器件,其中,所述流体腔具备:  
具有实质上平坦的表面且在所述平坦的表面上配置有纳米线的一对基板,所述一对基板以配置有所述纳米线的表面相对的方式进行了接合;和  
被夹在所述一对基板之间、以在所述一对基板的所述相对的表面之间规定具有所述纳米线的空间的方式构成的间隔件。
5. 根据权利要求1~4中任一项所述的生物分子回收器件,其中,所述多个内壁中的至少一个具有凹凸结构。
6. 根据权利要求1~5中任一项所述的生物分子回收器件,其中,所述流体腔具有导入含有所述生物分子的溶液的导入口和将该溶液排出的排出口,构成为所述溶液流动的流路。
7. 根据权利要求1~6中任一项所述的生物分子回收器件,其中,所述流体腔包含混沌混合器。
8. 根据权利要求7所述的生物分子回收器件,其中,在所述混沌混合器的至少一部分表面上配置有所述纳米线。
9. 根据权利要求1~8中任一项所述的生物分子回收器件,其中,所述纳米线直接配置在配置有所述纳米线的表面上。
10. 根据权利要求1~3中任一项所述的生物分子回收器件,其中,所述纳米线的一端埋入在配置有所述纳米线的内壁中。
11. 根据权利要求1~9中任一项所述的生物分子回收器件,其中,  
所述配置有所述纳米线的内壁具有生长层,  
所述纳米线通过在所述生长层上生长而形成。
12. 根据权利要求11所述的生物分子回收器件,其中,所述生长层含有用于使纳米线生长的催化剂。
13. 一种生物分子分析器件,其具备所述生物分子器件。
14. 一种生物分子的回收方法,其具备:  
提供生物分子回收器件,该生物分子回收器件具备具有多个内壁的流体腔和配置在所述流体腔的多个内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线;以及

将含有生物分子的溶液导入到所述生物分子回收器件中。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其是生物分子的回收方法, 其中, 将含有生物分子的溶液导入到所述生物分子回收器件中是连续地导入含有生物分子的溶液。

16. 根据权利要求14或15所述的方法, 其还具备: 将解离剂导入到所述生物分子回收器件中, 使所述捕捉的所述生物分子从所述纳米线解离。

17. 根据权利要求1~16中任一项所述的方法, 其中, 所述生物分子包含微小RNA。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中, 所述溶液为尿或唾液。

19. 一种分析RNA表达量的方法, 其具备:

使用生物分子回收器件, 提供或准备回收的体液中的RNA, 该生物分子回收器件具备具有多个内壁的流体腔和配置在所述流体腔的多个内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线;

对使用所述生物分子回收器件回收的RNA进行测定; 以及

基于所述测定的RNA的数据, 推定所述体液中的所述RNA的表达量。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中, 推定所述体液中的所述RNA的表达量包括: 求出所述体液中的所述RNA的表达谱。

21. 根据权利要求19或20所述的方法, 其中, 所述体液为尿或唾液。

## 生物分子回收器件及方法、生物分子分析器件及方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物分子的回收。

### 背景技术

[0002] 各种生物分子可以用作表示生物体内的生理状态的指标(例如生物标志物)。为了将生物分子从体液等溶液中分离、提取、回收等,存在有离心分离或过滤器等物理方法、利用试剂的凝集法等化学方法等。

[0003] 但是,在现有的方法中,在样品量少的情况、浓度低的情况下,有时无法检测它们。另外,存在花费成本的方法等实用性不足的情况。

### 发明内容

[0004] 本发明包括生物分子的回收器件。本发明的一个实施方式的抗原的测定方法可以具备。

### 附图说明

[0005] 图1是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0006] 图2是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0007] 图3是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0008] 图4是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0009] 图5是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0010] 图6是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0011] 图7是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0012] 图8是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0013] 图9是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0014] 图10是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0015] 图11是示意性地示出一个实施方式的流体器件的截面图。

[0016] 图12是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0017] 图13是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0018] 图14是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0019] 图15是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0020] 图16是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0021] 图17是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0022] 图18是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

[0023] 图19是示意性地示出一个实施方式的流体器件的内壁的俯视图。

## 具体实施方式

[0024] 生物分子可以是生物物质。生物物质是生物体中所含的与生命现象相关地发挥功能的高分子的有机化合物的总称,例如指蛋白质、脂质、核酸、激素、糖、氨基酸等。生物分子可以是生物分子的复合物,例如可以是蛋白质的复合物,也可以是多蛋白复合物。生物分子也可以是核酸。生物分子也可以是囊泡。回收(提取、收集等。以下也称为回收)的物质可以不是生物分子,可以是非生物分子。回收的物质可以是无机分子、有机分子等。

[0025] 生物分子可以是核糖核酸(RNA),也可以含有核糖核酸(RNA)。RNA非限定性地可以是信使RNA(Messenger RNA、mRNA)、转运RNA(Transfer RNA、tRNA)、核糖体RNA(rRNA)、非编码RNA(ncRNA)、微小RNA(miRNA)、核酶、双链RNA(dsRNA)等,也可以含有它们中的多种。RNA可以被修饰。RNA、miRNA可以参与癌症、心血管疾病、神经变性疾病、精神疾病、慢性炎症性疾病等的发病或发展。miRNA可以是促进癌化或进行正调控的类型的RNA(onco miRNA (oncogenic miRNA、癌促进型miRNA)),也可以是抑制癌化或进行负调控的类型的RNA(Tumor Suppressor miRNA(癌抑制型miRNA))。生物分子也可以是外泌体、外泌体复合物。

[0026] 核酸可以是脱氧核糖核酸(DNA),也可以含有DNA。

[0027] 生物分子可以是细胞器,也可以是囊泡。囊泡非限定性地可以是液泡、溶酶体、转运囊泡、分泌、气体囊泡、细胞外基质囊泡、细胞外囊泡等,也可以含有它们中的多种。细胞外囊泡非限定性地可以是外泌体、外来体、脱落微囊泡、微小囊泡、膜颗粒、原生质膜、凋亡小泡等。囊泡可以内含核酸。

[0028] 生物分子非限定性地可以是细胞,也可以含有细胞。细胞可以是红细胞、白细胞、免疫细胞等。生物分子可以是病毒、细菌等。

[0029] 溶液可以是体液、体液来源的液体(稀释液、处理液等)。溶液也可以是非体液(非体液来源)的溶液,也可以是人工准备的液体,也可以是体液或体液来源的溶液与非体液来源的溶液的混合液。溶液可以是在样品测定中使用的溶液,也可以是在校正用测定中使用的溶液。溶液可以直接使用原液,或者也可以是将原液稀释或浓缩后的液体。溶液可以是标准液、校正液。成为测定对象的试样可以是样本。溶液可以包含含有回收的物质的、磷酸缓冲生理盐水(PBS)、N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙磺酸缓冲液(Tris)等生理缓冲液。体液可以含有添加剂。在添加剂中可以添加或存在有例如稳定化剂、pH调节剂。

[0030] “体液”可以是溶液。体液可以是液体状态,也可以是固体状态例如冷冻状态。溶液可以含有生物分子等回收对象物质,或者也可以不含有回收对象物质,也可以含有用于测定回收对象物质的物质。

[0031] 体液可以是动物的体液。动物可以是爬行类、哺乳类、两栖类。哺乳类可以是狗、猫、牛、马、羊、猪、仓鼠、老鼠、松鼠以及猴、大猩猩、黑猩猩、倭黑猩猩和人类等灵长类。

[0032] 体液可以是淋巴液,也可以是组织间液、细胞间液、间质液等组织液,也可以是体腔液、浆膜腔液、胸水、腹水、心包液、脑脊液(髓液)、关节液(滑液)、眼房水(房水)。体液也可以是唾液、胃液、胆汁、胰液、肠液等消化液,也可以是汗、泪、鼻水、尿、精液、阴道液、羊水、乳汁。

[0033] “尿”是指由肾脏生产的液体状的排泄物。尿可以是通过尿道排出到体外的液体或物质,也可以是蓄积在膀胱内的液体或物质。“唾液”是指从唾液腺分泌到口腔内的分泌液。

[0034] 体液可以使用注射器等提取器从体内提取或收集、采集。溶液可以是健康对象的

体液,也可以是特定的疾病(非限定性地例如为肺癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌和前列腺癌等)的对象的体液,也可以是怀疑患有特定疾病的对象的体液。

[0035] 提取可以是吸附。可以将测定对象物质捕捉到器件或流体腔内,也可以使测定对象物质吸附在器件或流体腔内的内部的局部。

[0036] 基板或间隔件等流体腔或流路的一部分或全部可以由无机材料形成,也可以由有机材料形成。形成基板的无机材料例如可以是金属、硅及其他半导体材料、玻璃、陶瓷或金属氧化物等绝缘材料。

[0037] 基板或间隔件等流体腔或流路也可以由高分子材料形成。高分子材料可以是天然树脂,也可以是合成树脂,也可以是它们的混合物。合成树脂可以是热固性树脂,也可以是热塑性树脂,也可以是其他树脂。

[0038] 热固性树脂非限定性地例如可以是酚醛树脂(PF)、环氧树脂(EP)、三聚氰胺树脂(MF)、尿素树脂(脲树脂、UF)、不饱和聚酯树脂(UP)、醇酸树脂、聚氨酯(PUR)、热固性聚酰亚胺(PI)等。

[0039] 热塑性树脂非限定性地例如可以是聚乙烯(PE)、高密度聚乙烯(HDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、聚丙烯(PP)、聚氯乙烯(PVC)、聚偏二氯乙烯、聚苯乙烯(PS)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚氨酯(PUR)、特氟龙(聚四氟乙烯、PTFE)、ABS树脂(丙烯腈丁二烯苯乙烯树脂)、AS树脂、丙烯酸类树脂(PMMA)等通用塑料;也可以是聚酰胺(PA)、尼龙、聚缩醛(POM)、聚碳酸酯(PC)、改性聚苯醚(m-PPE、改性PPE、PPO)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、玻璃纤维增强聚对苯二甲酸乙二醇酯(GF-PET)、聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT)、环状聚烯烃(COP)等工程塑料;也可以是聚苯硫醚(PPS)、聚四氟乙烯(PTFE)(一般被称为特氟龙(注册商标))、聚砜(PSF)、聚醚砜(PES)、非晶聚芳酯(PAR)、液晶聚合物(LCP)、聚醚醚酮(PEEK)、热塑性聚酰亚胺(PI)、聚酰胺酰亚胺(PAI)等特种工程塑料。

[0040] 构成流路腔的构件的一部分或全部可以是平板,也可以具有曲面,也可以具有除此以外的形状(例如,弯折等)。

[0041] 在一些实施方式中,流路腔或流路(在本发明中也简称为流路腔)可以具有多个内壁。流路腔或流路可以具有实质上由多个内壁包围的空间。流路腔或流路的一部分的截面可以具有多边形。多边形例如可以是三角形、四边形、五边形、六边形、八边形等。多个内壁可以由平坦的内壁、具有曲面的内壁、它们的组合来构成。

[0042] 在一些实施方式中,流路腔或流路中,除了规定内部空间的内壁以外还可以在内部具有构成内壁的构件。例如,可以在流路腔内设置壁或柱状结构。它们的表面可以构成内部内壁。壁或柱状结构可以具有从内壁突出或凹陷的结构,也可以具有从某个内壁到相对的内壁或其他内壁连续地局部横穿内部空间的结构。

[0043] 在一些实施方式中,流路腔或流路可以具有以曲面连续的内壁。例如,流路腔或流路的一部分的截面可以具有圆、椭圆和其他由曲线构成的形状。

[0044] 在一些实施方式中,流路腔可以构成由内壁包围的封闭空间。溶液可以从可开闭的导入口导入。在一些实施方式中,流路腔可以具有溶液的导入口和排出口。在一些实施方式中,流路腔可以以流路的方式构成,与其他腔或构成要素流体连接。在一些实施方式中,流体腔可以具有空气孔。

[0045] 纳米线可以相对于配置该纳米线的壁面实质上垂直地配置。纳米线也可以相对于

配置该纳米线的壁面非垂直地配置。多个纳米线可以相对于配置该纳米线的壁面以不同的角度配置。纳米线也可以相对于配置该纳米线的壁面平行地配置。纳米线可以具有支链。纳米线也可以具有无支链的非分支的单根结构。多个纳米线可以包括具有支链的纳米线和非分支的纳米线。纳米线可以在配置该纳米线的壁面上以一定间隔、周期地配置。纳米线也可以在配置该纳米线的壁面上随机地或非周期地配置。纳米线可以从壁面上的起点生长而形成。纳米线可以以从壁面上的起点延伸的方式配置。

[0046] 在一些实施方式中,纳米线可以直接固定在形成流路或流体腔的材料上。纳米线可以从壁面直接生长。

[0047] 在一些实施方式中,纳米线的一部分可以埋入在壁面中。纳米线可以以埋入在壁面中的生长线作为起点而生长。

[0048] 在一些实施方式中,纳米线可以配置在整个壁面上。在一些实施方式中,纳米线可以配置在壁面的一部分上。

[0049] 纳米线也可以不以物理化学方式固定在内壁上。例如,纳米线或其集合体可以与内壁接触或配置在内壁的附近。纳米线可以不因导入溶液而在宏观上活动、或者可以活动。在一些实施方式中,纳米线可以机械性地与内壁接触、机械性地与内壁实质上接触、或者机械性地实质上固定在内壁的附近。例如纳米线的集合体(例如在宏观上或显微镜下片状的集合体)可以利用嵌入、胶粘剂等固定在内壁上。

[0050] 在一些实施方式中,可以对形成纳米线或使纳米线生长的基板(内壁)表面或催化层表面进行活化处理、亲水化处理、热处理、水热处理等表面处理。表面处理例如可以是等离子体处理、粒子(离子、自由基、中性原子等)束照射、UV、EUV等光(电磁波)照射、电子束照射、研磨等机械处理等。表面处理例如可以是提高与金属结合而形成路易斯酸的氧的存在性的处理。

[0051] 在本说明书中,“纳米线”是指具有纳米级别的截面形状或直径等尺寸(非限定性地例如直径为1纳米~几百纳米的直径)的棒状、线状的结构体。

[0052] 纳米线的材料可以是无机材料,也可以是有机材料。纳米线可以是金属、非金属、半导体、它们的混合物或合金、或者它们的氧化物或氮化物,也可以含有它们。纳米线的材料可以是高分子材料,也可以含有高分子材料。纳米线可以是线,也可以是晶须,也可以是纤维,也可以是它们的混合物或复合物。

[0053] 纳米线的材料中使用的金属非限定性地例如可以是典型金属(碱金属:Li、Na、K、Rb、Cs、碱土金属:Ca、Sr、Ba、Ra)、镁族元素:Be、Mg、Zn、Cd、Hg、铝族元素:Al、Ga、In、稀土元素:Y、La、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、锡族元素:Ti、Zr、Sn、Hf、Pb、Th、铁族元素:Fe、Co、Ni、土酸元素:V、Nb、Ta、铬族元素:Cr、Mo、W、U、锰族元素:Mn、Re、贵金属(铜族、货币金属):Cu、Ag、Au、铂族元素:Ru、Rh、Pd、Os、Ir、Pt、天然放射性元素:以U和Th为母体的放射性衰变产物:U、Th、Ra、Rn、锕系元素、超铀元素:Np、Pu、Am、Cm、Bk、Cf、Es、Fm、Md、No等铀以后的元素、或它们的合金等。纳米线可以是上述金属或合金中的任一种或合金或混合物的氧化物,也可以含有氧化物。纳米线的材料或至少纳米线的表面(例如被覆材料)非限定性地例如可以是ZnO、SiO<sub>2</sub>、Li<sub>2</sub>O、MgO、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、CaO、TiO<sub>2</sub>、Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、CoO、NiO、CuO、Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SrO、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SnO<sub>2</sub>、Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和EuO等。

[0054] 纳米线的生长方法可以是脉冲激光沉积法、VLS(气-液-固,Vapor-Liquid-Solid)法等物理蒸镀法、CVD(化学气相沉积,Chemical-Vapor-Deposition)法、电弧放电法、激光

蒸发法、有机金属气相选择生长法、水热合成法、反应性离子蚀刻法、煅烧法、熔融法。

[0055] 纳米线可以带有电荷。纳米线可以具有与回收或提取的物质所具有的电荷相反的电荷。由此,作为非限定性的例示,可以高效地吸引或吸附细胞外囊泡、核酸等具有电荷的生物分子。

[0056] 纳米线可以经由其他材料或构件固定在形成流路或流体腔的材料上。纳米线与壁面材料之间的材料可以具有用于使纳米线生长的催化剂,也可以是非催化材料。

[0057] 纳米线可以经由催化层、胶粘层、生长核而生长。“层”可以是薄膜。“层”可以是连续的膜。“层”也可以是非连续的。“层”可以是连续的膜,膜具有孔。“层”也可以是多个相互分离的薄膜。“层”可以是岛,也可以含有岛。“层”可以是粒子,也可以含有粒子。

[0058] 催化层、胶粘层、生长核可以是金属,也可以是合金,也可以是非金属,也可以是半导体,也可以是它们的氧化物、氮化物等,也可以是它们的混合物。金属非限定性地可以是典型金属(碱金属:Li、Na、K、Rb、Cs、碱土金属:Ca、Sr、Ba、Ra)、镁族元素:Be、Mg、Zn、Cd、Hg、铝族元素:Al、Ga、In、稀土元素:Y、La、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、锡族元素:Ti、Zr、Sn、Hf、Pb、Th、铁族元素:Fe、Co、Ni、土酸元素:V、Nb、Ta、铬族元素:Cr、Mo、W、U、锰族元素:Mn、Re、贵金属(铜族、货币金属):Cu、Ag、Au、铂族元素:Ru、Rh、Pd、Os、Ir、Pt、天然放射性元素:以U和Th为母体的放射性衰变产物:U、Th、Ra、Rn、锕系元素、超铀元素:Np、Pu、Am、Cm、Bk、Cf、Es、Fm、Md、No等铀以后的元素。氧化物可以是它们中的任一种或合金的氧化物。

[0059] 纳米线的生长核可以由与壁面材料不同的材料形成。纳米线的生长核也可以由与纳米线不同的材料形成。纳米线的生长核也可以由与壁面材料实质上相同的材料形成。纳米线的生长核例如可以是结构上具有凹凸的表面。纳米线的生长核例如也可以是化学上局部地具有不同性质的表面。机械、结构或化学上不同(斑驳的)表面有时在某个部分比其他部分更容易形成纳米线的生长核。例如,可以通过光刻和干式/湿式蚀刻形成凹凸。例如,可以通过照射离子、中性原子、等离子体等形成机械、结构或化学上不同(斑驳的)表面。

[0060] 纳米线的长度非限定性地例如可以大于500nm、1 $\mu$ m、1.5 $\mu$ m、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、4 $\mu$ m、5 $\mu$ m、6 $\mu$ m、7 $\mu$ m、8 $\mu$ m、9 $\mu$ m、10 $\mu$ m、11 $\mu$ m、12 $\mu$ m、13 $\mu$ m、14 $\mu$ m、15 $\mu$ m、17 $\mu$ m、20 $\mu$ m等值,也可以为上述值以上。纳米线的长度非限定性地例如可以小于1 $\mu$ m、1.5 $\mu$ m、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、4 $\mu$ m、5 $\mu$ m、6 $\mu$ m、7 $\mu$ m、8 $\mu$ m、9 $\mu$ m、10 $\mu$ m、11 $\mu$ m、12 $\mu$ m、13 $\mu$ m、14 $\mu$ m、15 $\mu$ m、17 $\mu$ m、20 $\mu$ m、50 $\mu$ m、100 $\mu$ m、200 $\mu$ m等值,也可以为上述值以下。

[0061] 纳米线的直径(或粗细方向的尺寸)非限定性地例如可以大于5nm、10nm、15nm、20nm、25nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、150nm、200nm、250nm、300nm、400nm、500nm等值,也可以为上述值以上。纳米线的直径(或粗细方向的尺寸)非限定性地例如可以小于10nm、15nm、20nm、25nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、150nm、200nm、250nm、300nm、400nm、500nm、1 $\mu$ m等值,也可以为上述值以下。

[0062] 纳米线的材料中使用的高分子非限定性地例如可以是聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚苯乙烯(PS)、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、导电高分子聚(3,4-乙撑二氧噻吩)/聚(4-苯乙烯磺酸)(PEDOT/PSS)、聚萘二甲酸乙二醇酯(PEN)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚酰亚胺(PI)等。

[0063] 纳米线可以是纤维材料,也可以含有纤维材料。纤维材料可以是合成纤维,也可以是天然纤维,也可以是它们的混合物或混合纤维。纤维材料非限定性地例如可以是聚酯、聚

丙烯、聚丙烯酸类、聚酰胺、共聚聚酯类纤维、聚烯烃类纤维、聚乙烯醇类纤维等。纤维材料非限定性地例如可以是棉、麻、丝瓜等植物纤维。纳米线中使用的纤维材料可以为织物,也可以为无纺布。在一些实施方式中,纳米线可以是纤维材料的层叠体。在一些实施方式中,纳米线可以是短纤维的结构体。短纤维的长度可以是随机的,也可以具有规则性。短纤维轴可以随机排列,也可以规则地排列。在一些实施方式中,合成纤维可以是低熔点材料。低熔点材料非限定性地例如可以是共聚聚酯类纤维、聚烯烃类纤维、聚乙烯醇类纤维等。在一些实施方式中,合成纤维可以具有具备低熔点聚合物的芯结构。

[0064] 具有纳米线的一对相对的壁面的间隔可以为纳米线的长度(或者配置有纳米线的面的垂线方向的尺寸,以下同样)的2倍,也可以为小于2倍,也可以为1.5倍,也可以为2倍以上,也可以为3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍,也可以大于这些值。

[0065] 具有纳米线的一对相对的壁面的间隔可以小于纳米线的长度的10倍、9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍等,或者为上述值以下。

[0066] 以下,使用附图对几个实施方式进行说明。

[0067] 图1中示出一个实施方式的流路器件(流体腔)100的截面图。在图1的流路腔100的基板110内形成有截面为四边形的内部空间。在相对的内壁121、122上形成有纳米线131、132。

[0068] 在一些实施方式中,例如可以如图1所示在一个构件内部中形成空间。在一些实施方式中,关于内部空间,可以通过组合多个构件来形成或规定内部空间。

[0069] 图2中示出一个实施方式的流体腔200的截面图。图2的流路腔200由平坦的第一基板211与具有凹部的第二基板212的组合构成。通过这些基板的组合来规定内部空间。在第一基板211的内壁面221上形成有纳米线231。在作为第二基板212的凹部的底面且处于与第一基板的内壁面221相对的位置的内壁面222上形成有纳米线232。

[0070] 图3中示出一个实施方式的流体腔300的截面图。图3的流体腔300通过使平坦的第一基板311与平坦的第二基板312以在它们之间夹着间隔件313的方式组合来构成。即,由第一基板311、第二基板312和间隔件来规定内部空间。在第一基板311的内壁面321上形成有纳米线331。在与第一基板311的内壁面321相对的第二基板312的内壁面322上形成有纳米线332。

[0071] 纳米线可以在三个以上的内壁面上形成。纳米线也可以在规流体腔的所有内壁面上形成。

[0072] 图4中示出一个实施方式的流体腔400的截面图。流体腔400具有在基板410的内部形成的内部空间,其截面为四边形。基板410具有内壁421、422、423、424,通过这些内壁来规定内部空间。在图4中,在这些内壁421、422、423、424上分别形成有纳米线431、432、433、434。

[0073] 在一些实施方式中,可以无法规定形成内部空间的内壁的数量。在一些实施方式中,内部空间可以由曲面形成。

[0074] 图5中示出一个实施方式的流体腔500的截面图。流体腔500在基板510内具有截面为圆形的内部空间。在曲面(球面或圆柱状的内面)内壁521上形成有纳米线531。

[0075] 在一些实施方式中,一个或多个内壁可以具有凹凸。

[0076] 图6中示出一个实施方式的流体腔600的截面图。流体腔600通过使平坦的第一基

板611与宏观上平坦但在内壁上具有凹凸的第二基板612以在它们之间夹着间隔件613的方式组合来构成。在第一基板611的内壁621上形成有纳米线631。第二基板612的内壁622具有凸部622a和凹部或底面622b。在凸部622a形成有纳米线632a,在底面622b上也形成有纳米线632b。

[0077] 图7中示出一个实施方式的流体腔700的截面图。流体腔700通过使平坦的第一基板711与宏观上平坦但在内壁上具有凹凸的第二基板712以在它们之间夹着间隔件713的方式组合来构成。在凸部722a没有形成纳米线,在底面722b上形成有纳米线732。

[0078] 在一些实施方式中,可以在具有凹凸的所有内壁面上形成有纳米线,也可以在所有内壁面上不形成纳米线,也可以在凹凸面的一部分上形成有纳米线。在图6所示的流体腔600中,在凸部的朝向内部空间的面622a和凹部或底面622b上形成有纳米线632a、632b。在图7所示的流体腔700中,在凹部722b形成有纳米线732。在一些实施方式中,可以在凹凸部的侧面上形成有纳米线(未图示)。

[0079] 图8中示出一个实施方式的流体腔800的截面图。流体腔800在形成于基板810内的内部空间内具有与规定内部空间的内壁不同的结构体814。结构体814从一个内壁到另一个内壁或相对的内壁连续地构成。在该结构体814的表面(也称为内壁)824上形成有纳米线834。

[0080] 图9中示出一个实施方式的流体腔900的截面图。流体腔900在形成于基板910内的内部空间内具有与规定内部空间的内壁不同的结构体914。在图9所示的流体腔900中,在结构体924的表面没有形成纳米线。在内壁921上形成有纳米线931。

[0081] 除了规定内部空间的外框的内壁以外,还可以配置有凹凸部、结构体。可以将这些凹凸部、结构体和规定内部空间的外框的内壁的所有表面称为内壁。也可以将规定内部空间的外框的内壁的表面、凹凸部或结构体的表面定义为其他内壁。

[0082] 可以在凹凸部、结构体和规定内部空间的外框的内壁的所有表面上形成有纳米线,也可以在它们的一部分的内壁上形成有纳米线。在形成有纳米线的内壁上,可以在其整个面上形成有纳米线,也可以在一部分或局部地形成有纳米线。

[0083] 在一些实施方式中,配置在内部空间内的凹凸、结构体可以是所谓的混沌混合器(Chaotic Mixer)(混沌混合器(Chaos Mixer)),可以具有使在内部空间中流动的流体产生非线性和/或三维流动的结构。这样的结构例如可以在流路内具有高低差或截面积的变化、流路的朝向的变更等。

[0084] 图10中示出一个实施方式的流体腔1000的截面图。流体腔1000可以是流路。溶液沿图10的箭头的方向流动。流路1000具有相对的内壁1021、1022。内壁1021具有凹部1021。由于沿箭头的方向流动的内壁面1021a与凹部1021b的高低差,流动的朝向改变,成为非线性的流动。由此,例示性地,认为溶液内的物质与纳米线1031、1032接触或到达其附近的概率提高。

[0085] 提供高低差或截面积的变化、流路的朝向的变更的结构可以设置在一个内壁上,也可以设置在至少一个内壁或多个内壁上。

[0086] 图11中示出一个实施方式的流体腔1100的截面图。在流体腔11中,在相对的内壁上设置高低差。在相对的内壁1121a、1122a两者上,凹部1121b、1122b分别在流路方向上错开地配置。在通常的内壁面1121a、1122a上和凹部1121b、1122b也配置有纳米线1131a、

1131b、1132a、1132b。由此，例示性地，认为沿箭头的方向流动的溶液内的物质与纳米线接触或到达其附近的概率提高。

[0087] 如混沌混合器那样的凹凸结构或结构体可以采取各种构成。例如，可以相对于内壁形成凹部。凹部可以形成为条纹状(槽)。凹部也可以以多个相互平行的条纹的形式形成。条纹状的凹部相对于溶液流动的方向可以平行，也可以具有角度。其角度可以是实质上垂直，也可以是0度至90度之间的角度。

[0088] 图12中示出一个实施方式的流路1200的一个内壁的俯视图。在内壁1221a上，凹部或槽1221b以条纹状平行地反复形成。凹部1221b以其长度方向相对于箭头所示的溶液流动的方向具有角度的方式配置。

[0089] 如混沌混合器那样的凹凸结构或结构体可以是线状，也可以是弯折的形状。

[0090] 图13中示出一个实施方式的流路1300的一个内壁的俯视图。在内壁1321a上，凹部或槽1321b以条纹状部分弯折，并且相互平行地反复形成。凹部1321b以其长度方向相对于箭头所示的溶液流动的方向具有角度的方式配置。这样的配置可以称为人字形。

[0091] 图14中示出一个实施方式的流路1400的一个内壁的俯视图。在内壁1421a上，凹部或槽1421b以条纹状部分弯折的结构，其弯折部分交错地错开，并且连续地形成。

[0092] 在流路的内壁面具有人字形的凹凸的混沌混合器能够促进流体的非线性流动。由此，例示地配置在多个内壁面或曲面的内壁面上的纳米线能够捕捉更多的溶液中的生物分子。

[0093] 图15中示出一个实施方式的流路1500的一个内壁的俯视图。在内壁1511上，结构体(壁)1514平行地反复形成。壁1514以其长度方向相对于箭头所示的溶液流动的方向具有角度的方式配置。

[0094] 图16中示出一个实施方式的流路1600的一个内壁的俯视图。在内壁1611上，结构体(壁)1614交错地反复形成。壁1614以其长度方向相对于箭头所示的溶液流动的方向具有角度的方式配置。

[0095] 图17中示出一个实施方式的流路1700的一个内壁的俯视图。在内壁1711上形成有锯齿形状的结构体(壁)1714。

[0096] 图18中示出一个实施方式的流路1800的一个内壁的俯视图。在内壁1811上，结构体(柱)1814沿着箭头的流路方向以格子状排列。

[0097] 图19中示出一个实施方式的流路1900的一个内壁的俯视图。在内壁1911上，结构体(柱)1914沿箭头的流路方向交错地错开排列。

[0098] 配置在流路的内壁面上的壁或柱等结构体可以连续地形成至相对的内壁，也可以不连续至相对的壁而在内部空间内具有端部。这些结构体可以对流过来的溶液进行搅拌。由此，例示地，配置在多个内壁面或曲面的内壁面上的纳米线能够捕捉更多的溶液中的生物分子。

[0099] 流路可以是笔直的，也可以是弯曲的，也可以是曲线。

[0100] 在一些实施方式中，流体腔或流路器件可以与分析器件连接，也可以以连接的方式构成。在一些实施方式中，流体腔或流路器件可以组装在分析器件上。分析器件非限定性地例如可以是光学、磁、电、化学、电化学等的分析或测定器件。在一些实施方式中，分析器件可以是测定核酸(RNA、DNA)测序仪。在一些实施方式中，也可以是微阵列。

[0101] 本发明包括生物分子的回收、提取或收集方法(也简称为回收方法)。在一些实施方式中,回收方法可以包括将溶液导入到流体腔或流路(以下也称为流体腔)中或者使溶液与纳米线接触(也简称为导入溶液)。

[0102] 在一些实施方式中,将溶液导入到流体器件中可以是在导入溶液后使溶液实质上在流体器件内静止。在一些实施方式中,将溶液导入到流体器件中可以是在使溶液持续地流入到流体器件内。例如,可以持续进行如下步骤:从流路器件的导入口导入溶液并从排出口排出通过流路器件后的溶液。例如,溶液可以在流体器件内始终流动的状态与纳米线接触。

[0103] 回收微小RNA等带有电荷的分子时,纳米线可以具有正的表面电荷。例如,可以在纳米线具有正的表面电荷的pH条件下使体液与纳米线接触。由此,例如,能够将游离形态和EV内包形态的微小RNA捕捉到纳米线上。在一些实施方式中,体液的pH可以以使纳米线具有正的表面电荷的方式进行调整。在一些实施方式中,可以以适合于溶液的pH的方式通过具有正的表面电荷的材质或方法来制备纳米线。

[0104] 在一些实施方式中,回收方法可以包括调整溶液的pH。溶液的pH可以在与纳米线接触之前、之后或接触中进行调整。在一些实施方式中,体液的pH可以调整为大于2、3、4或5等值或上述值以上。在一些实施方式中,体液的pH可以调整为小于10、9、8、7、6或5等值或上述值以下。在一些实施方式中,尿的pH可以调整为6~8。

[0105] 在一些实施方式中,回收方法可以在将溶液导入流体器件后导入解离剂(或者也称为游离剂、解离溶液、用于解离的溶液等)。由此,例如,能够使被纳米线或流体器件内捕捉的分子从纳米线解离。在一些实施方式中,回收方法可以包括与解离剂一起回收捕捉物质。解离剂可以含有缓冲剂。在一些实施方式中,解离剂可以含有表面活性剂。表面活性剂例如可以是非离子性表面活性剂,也可以是离子性表面活性剂。由此,例如,能够使被纳米线捕捉的EV中所含的RNA、在溶液中呈游离形态且被纳米线捕捉的RNA从纳米线解离。在一些实施方式中,解离剂可以含有核糖核酸酶(RNase)抑制剂。

[0106] 在一些实施方式中,回收方法可以在将溶液导入流体器件后进行清洗。在一些实施方式中,回收方法可以在导入游离剂前进行清洗。清洗可以包括向流体器件内导入水、缓冲液、清洗液等(也简称为清洗液)等。清洗可以使清洗后的清洗液排出。由此,能够非限定性地将例如被纳米线捕捉的物质以外的物质(溶液、分子)排出到流体器件外。在一些实施方式中,可以不进行清洗。例如,可以是非清洗。

[0107] 本发明还包括对被回收的分子进行测定、分析的方法。在一些实施方式中,可以对被流体器件回收的生物分子进行分析。在一些实施方式中,可以对体液内的RNA的表达量进行分析。RNA可以是微小RNA。在一些实施方式中,可以使用微阵列或测序仪测定被流体器件回收的RNA的表达谱。测定可以包括将含有被回收的RNA的溶液导入到微阵列或测序仪中。

[0108] 本发明也包括诊断方法。在一些实施方式中,可以基于被流体器件回收的RNA的表达谱或者一个或多个特定的RNA的表达量、或者它们的时间变化进行疾病的诊断、疾病的风险等。

[0109] 本发明包括实施测定方法、分析方法、诊断方法的程序或软件。程序或软件可以记录在存储介质中。可以包括向PC、服务器、CPU等计算处理装置(单元)发送被流体器件回收的RNA的表达谱、或者一个或多个特定的RNA的表达量。可以包括接收被流体器件回收的RNA

的表达谱、或者一个或多个特定的RNA的表达量。接收发送可以通过有线进行,也可以通过无线进行,也可以通过互联网发送。数据的保存、保管、发送接收可以经由云来进行。分析、诊断可以使用人工智能、机械学习、深度学习等来进行。

[0110] 本发明还包括以下实施方式:

[0111] A01

[0112] 一种生物分子回收器件,其具备:

[0113] 具有多个内壁的流体腔;和

[0114] 配置在上述流体腔的多个内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线。

[0115] A02

[0116] 一种生物分子回收器件,其具备:

[0117] 在至少一部分为长方体的流体腔;和

[0118] 配置在上述流体腔的上述长方体的至少一对相对的内壁两者上的纳米线。

[0119] A02b

[0120] 一种生物分子回收器件,其具备:

[0121] 至少一部分的截面为长方形的流体腔;和

[0122] 配置在上述流体腔的上述长方体的至少一对相对的内壁两者上的纳米线。

[0123] A03

[0124] 根据实施方式A02所述的生物分子回收器件,其中,上述流体腔具备:

[0125] 具有实质上平坦的表面且具有配置在上述实质上平坦的表面上纳米线的第一基板;以及

[0126] 具备具有与上述第一基板接触的表面的框和被规定在上述框的内侧的凹部、且在上述凹部的表面上配置有纳米线的第二基板,所述第二基板利用上述框与上述第一基板进行了接合以规定具有上述纳米线的空间。

[0127] A04

[0128] 根据实施方式A02所述的生物分子回收器件,其中,上述流体腔具备:

[0129] 具有实质上平坦的表面且在上述平坦的表面上配置有纳米线的一对基板,所述一对基板以配置有上述纳米线的表面相对的方式进行了接合;和

[0130] 被夹在上述一对基板之间、以在上述一对基板的上述相对的表面之间规定具有上述纳米线的空间的方式构成的间隔件。

[0131] A11

[0132] 根据实施方式A01~A04中任一项所述的生物分子回收器件,其中,上述多个内壁中的至少一个具有凹凸结构(uneven structure)。

[0133] A21

[0134] 根据实施方式A01~A11中任一项所述的生物分子回收器件,其中,上述流体腔具有导入含有上述生物分子的溶液的导入口和将该溶液排出的排出口,构成为上述溶液流动的流路。

[0135] A22

[0136] 根据实施方式A1~A21中任一项所述的生物分子回收器件,其中,上述流体腔包含混沌混合器。

[0137] A23

[0138] 根据实施方式A22中任一项所述的生物分子回收器件,其中,在上述混沌混合器的至少一部分表面上配置有上述纳米线。

[0139] A31

[0140] 根据实施方式A1~A23中任一项所述的生物分子回收器件,其中,上述纳米线直接配置在配置有上述纳米线的表面上。

[0141] A32

[0142] 根据实施方式A1~A31中任一项所述的生物分子回收器件,其中,上述纳米线的一端埋入在配置有上述纳米线的内壁中。

[0143] A32b

[0144] 根据实施方式A1~A31中任一项所述的生物分子回收器件,其中,上述纳米线的一部分埋入在配置有上述纳米线的内壁中。

[0145] A33

[0146] 根据实施方式A1~A31中任一项所述的生物分子回收器件,其中,

[0147] 上述配置有上述纳米线的内壁具有生长层,

[0148] 上述纳米线通过在上层生长层上生长而形成。

[0149] A34

[0150] 根据实施方式A33所述的生物分子回收器件,其中,上述生长层含有用于使纳米线生长的催化剂。

[0151] B01

[0152] 一种生物分子分析器件,其具备上述生物分子器件。

[0153] C01

[0154] 一种生物分子的回收方法,其具备:

[0155] 提供生物分子回收器件,该生物分子回收器件具备具有多个内壁的流体腔和配置在上述流体腔的多个内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线;以及

[0156] 将含有生物分子的溶液导入到上述生物分子回收器件中。

[0157] C02

[0158] 根据实施方式C01所述的方法,其中,

[0159] 将含有生物分子的溶液导入到上述生物分子回收器件中是连续地导入含有生物分子的溶液。

[0160] C03

[0161] 根据实施方式C01或C02所述的方法,其还具备:将解离剂导入到上述生物分子回收器件中,使上述捕捉的上述生物分子从上述纳米线解离。

[0162] C04

[0163] 根据实施方式C01~C03中任一项所述的方法,其中,上述生物分子包含微小RNA。

[0164] C05

[0165] 根据实施方式C04所述的方法,其中,上述溶液为尿或唾液。

[0166] D01

[0167] 一种分析RNA表达量的方法,其具备:

[0168] 使用生物分子回收器件,提供或准备回收的体液中的RNA,该生物分子回收器件具备具有多个内壁的流体腔和配置在上述流体腔的多个内壁中的两个以上内壁上的多个纳米线;

[0169] 对使用上述生物分子回收器件回收的RNA进行测定;以及

[0170] 基于上述测定的RNA的数据,推定上述体液中的上述RNA的表达量。

[0171] D02

[0172] 根据实施方式D01所述的方法,其中,推定上述体液中的上述RNA的表达量包括:求出上述体液中的上述RNA的表达谱。

[0173] D03

[0174] 根据实施方式D01或D02所述的方法,其中,上述体液为尿或唾液。

[0175] 以上,对本发明的一些实施方式和实施例进行了说明,但这些实施方式和实施例是用于例示性地说明本发明。例如,上述各实施方式是为了易于理解地说明本发明而详细地进行了说明,可以根据需要追加变更尺寸、构成、材质、回路。需要说明的是,将上述列举的本发明的一个或多个特征任意地组合而成的实施方式也包含在本发明的范围内。权利要求书在不脱离本发明的技术思想的范围内包括对实施方式的多个变形方式。因此,本说明书中公开的实施方式和实施例是为了例示而示出的,不应该认为限定本发明的范围。

[0176] 符号说明

[0177] 100 流路器件(流体腔)

[0178] 110 基板

[0179] 121、122 内壁

[0180] 131、132 纳米线

[0181] 200 流体腔

[0182] 211 第一基板

[0183] 212 第二基板

[0184] 221 内壁面

[0185] 231 纳米线

[0186] 222 内壁面

[0187] 232 纳米线

[0188] 300 流体腔

[0189] 311 第一基板

[0190] 312 第二基板

[0191] 321 内壁面

[0192] 331 纳米线

[0193] 322 内壁面

[0194] 332 纳米线

[0195] 400 流体腔

[0196] 410 基板

[0197] 421、422、423、424 内壁

[0198] 431、432、433、434 纳米线

- [0199] 500 流体腔
- [0200] 510 基板
- [0201] 521 内壁
- [0202] 531 纳米线
- [0203] 600 流体腔
- [0204] 611 第一基板
- [0205] 612 第二基板
- [0206] 613 间隔件
- [0207] 621 内壁
- [0208] 631 纳米线
- [0209] 612 第二基板
- [0210] 622 内壁
- [0211] 622a 凸部
- [0212] 622b 凹部或底面
- [0213] 632a 纳米线
- [0214] 632b 纳米线
- [0215] 700 流体腔
- [0216] 711 第一基板
- [0217] 712 第二基板
- [0218] 713 间隔件
- [0219] 722a 凸部
- [0220] 722b 底面
- [0221] 732 纳米线
- [0222] 800 流体腔
- [0223] 810 基板
- [0224] 814 结构体
- [0225] 824 表面(内壁)
- [0226] 834 纳米线
- [0227] 900 流体腔
- [0228] 910 基板
- [0229] 914 结构体
- [0230] 924 结构体
- [0231] 921 内壁
- [0232] 931 纳米线
- [0233] 1000 流体腔
- [0234] 10、211、022 内壁
- [0235] 1021 凹部
- [0236] 1021a 内壁面
- [0237] 1021b 凹部

- [0238] 1031、1032 纳米线
- [0239] 1100 流体腔
- [0240] 1121a、1122a 内壁
- [0241] 1121b、1122b 凹部
- [0242] 1131a、1131b、1132a、1132b 纳米线
- [0243] 1200 流路
- [0244] 1221a 内壁
- [0245] 1221b 凹部或槽
- [0246] 1300 流路
- [0247] 1321a 内壁
- [0248] 1321b 凹部或槽
- [0249] 1400 流路
- [0250] 1421a 内壁
- [0251] 1421b 凹部或槽
- [0252] 1500 流路
- [0253] 1511 内壁
- [0254] 1514 结构体(壁)
- [0255] 1600 流路
- [0256] 1611 内壁
- [0257] 1614 结构体(壁)
- [0258] 1700 流路
- [0259] 1711 内壁
- [0260] 1714 结构体(壁)
- [0261] 1800 流路
- [0262] 1811 内壁
- [0263] 1814 结构体(柱)
- [0264] 1900 流路
- [0265] 1911 内壁
- [0266] 1914 结构体(柱)。

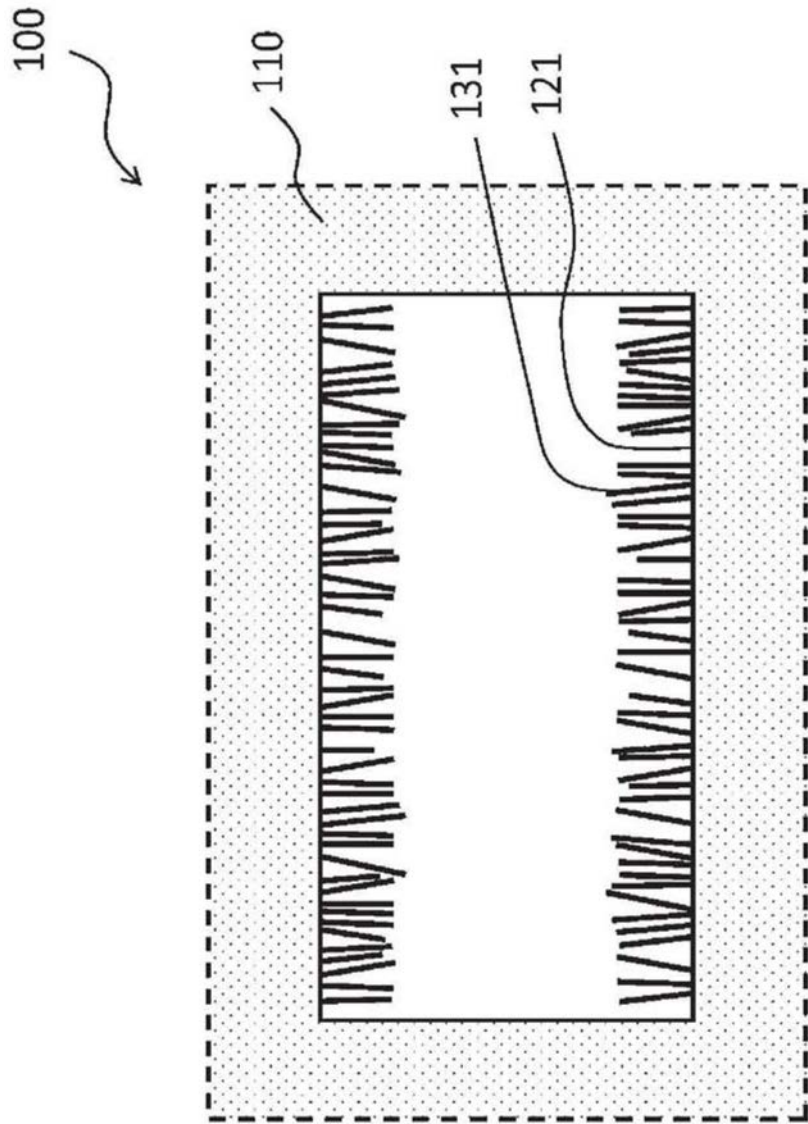


图1

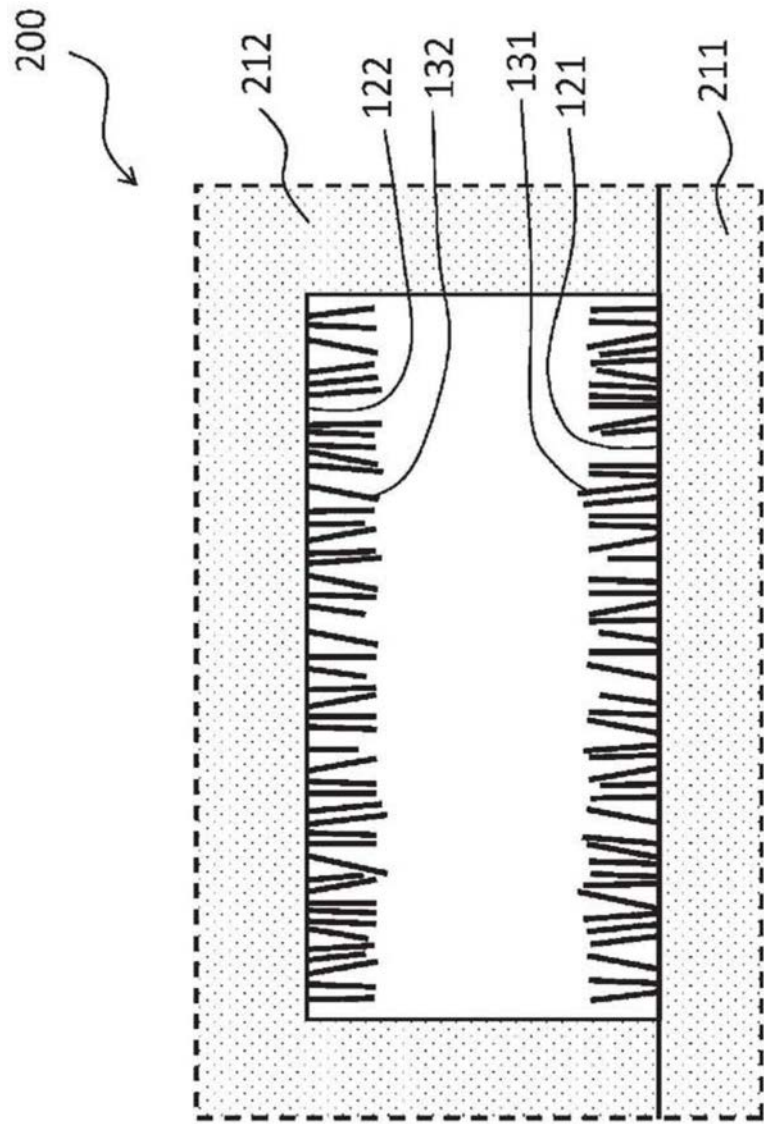


图2

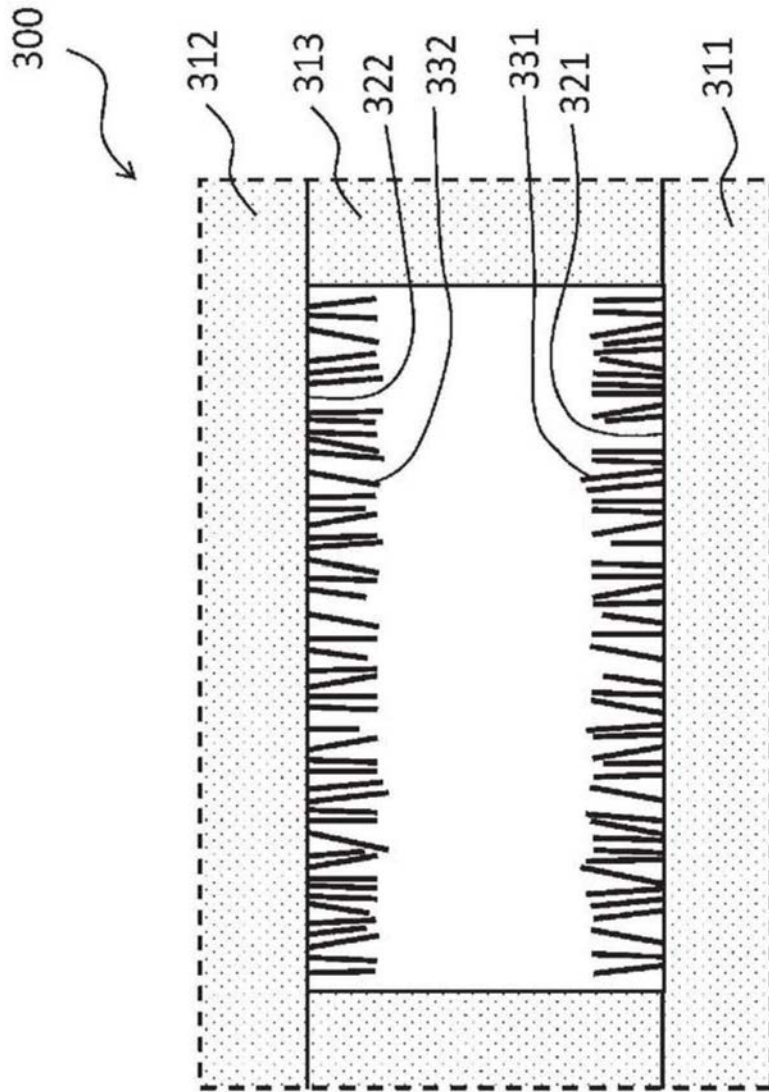


图3



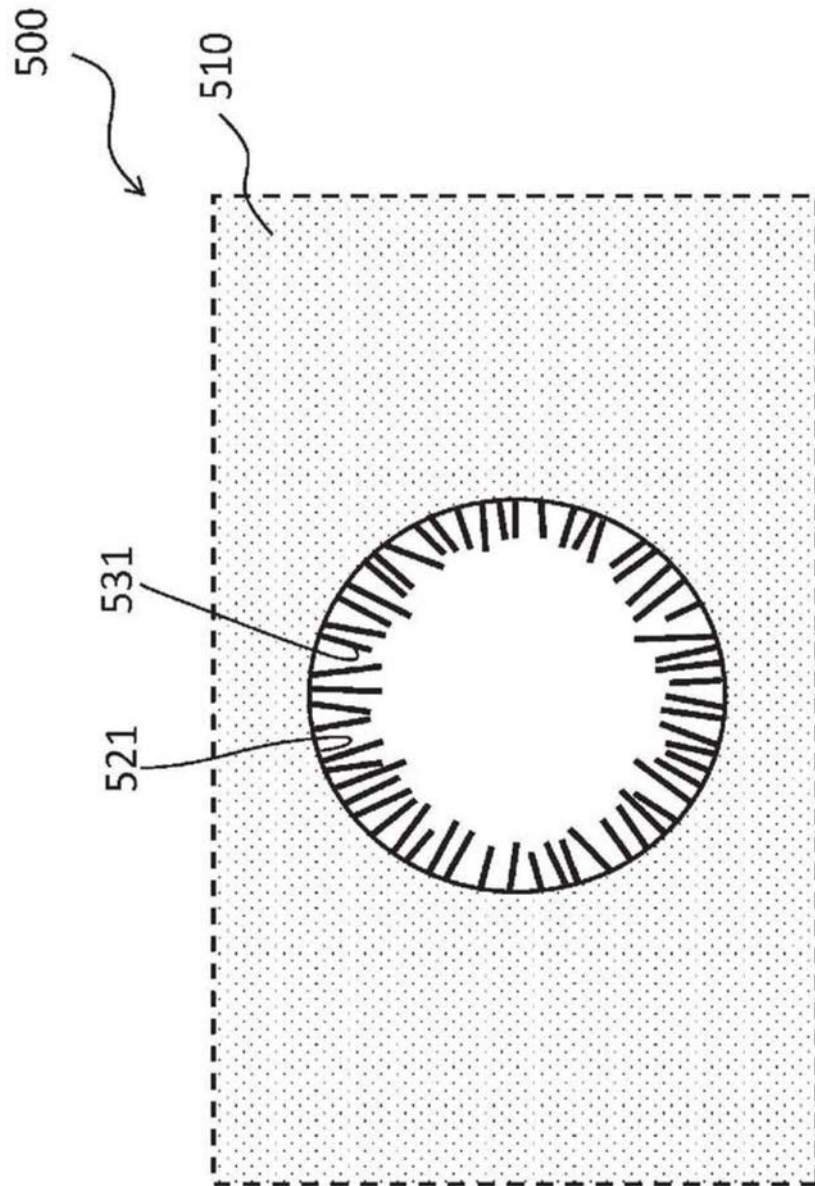


图5

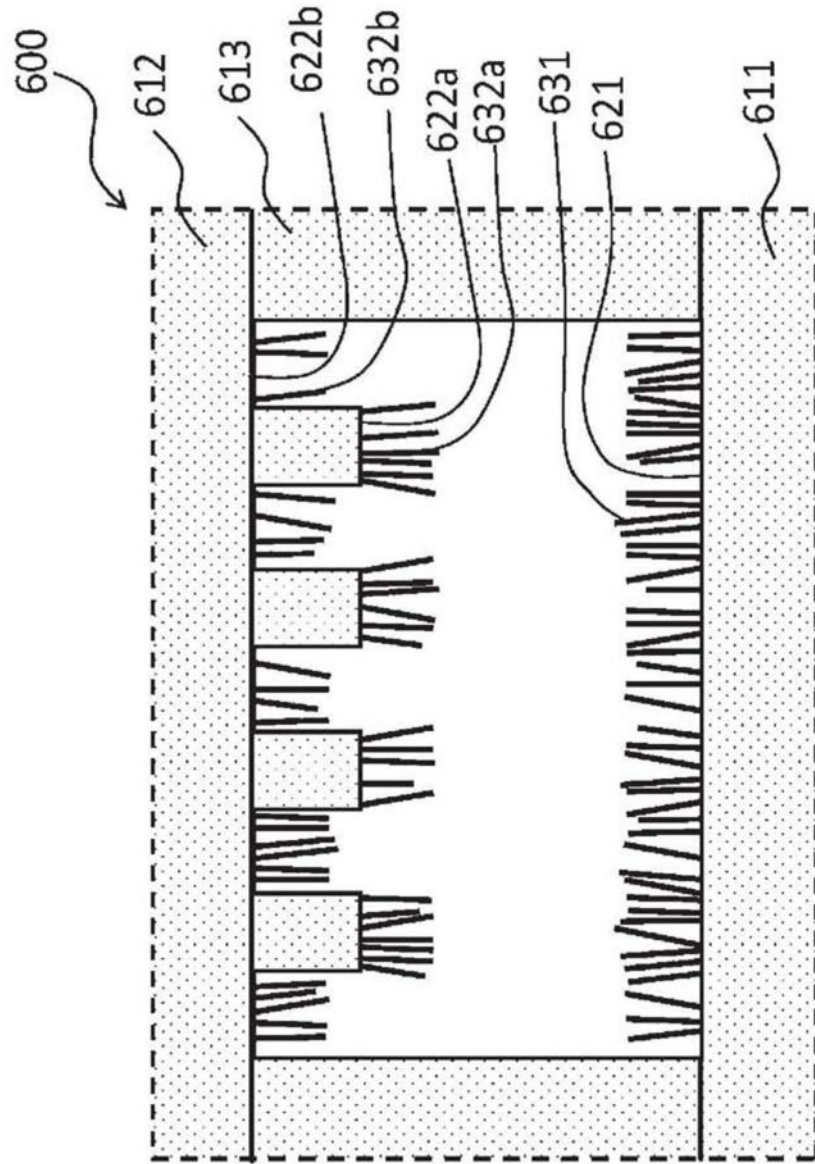


图6

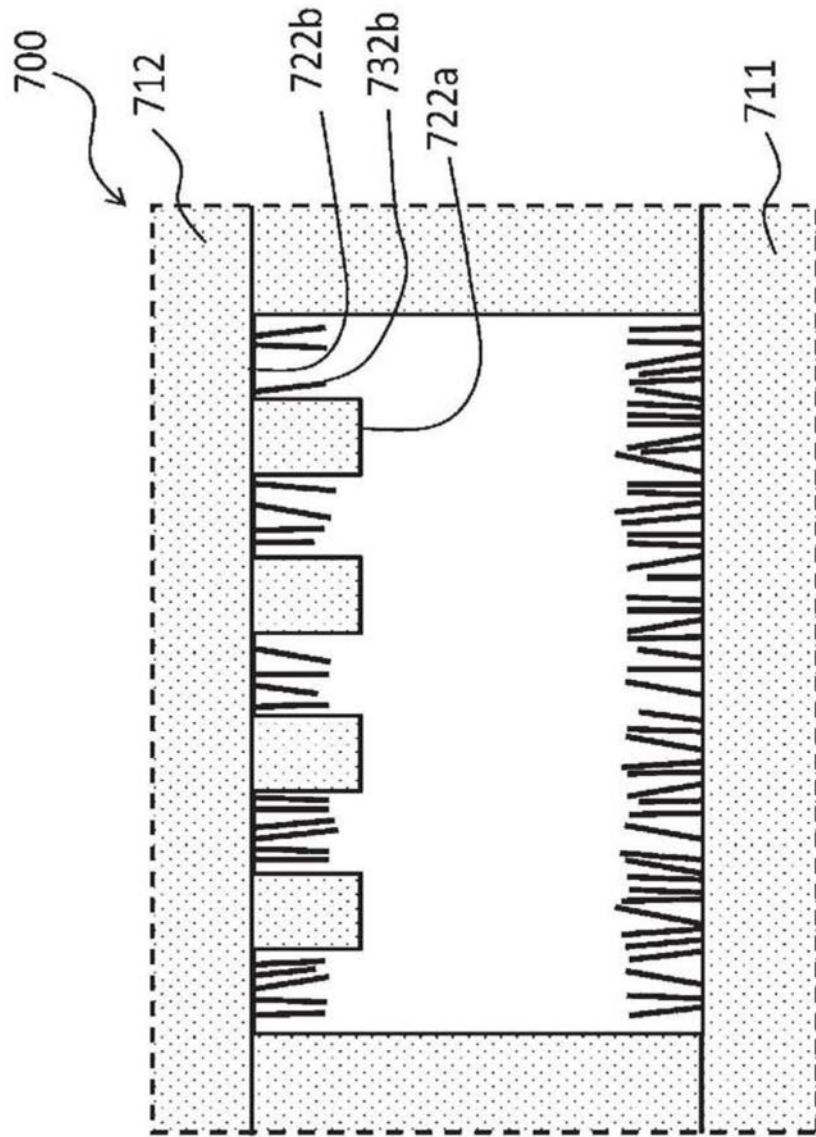


图7

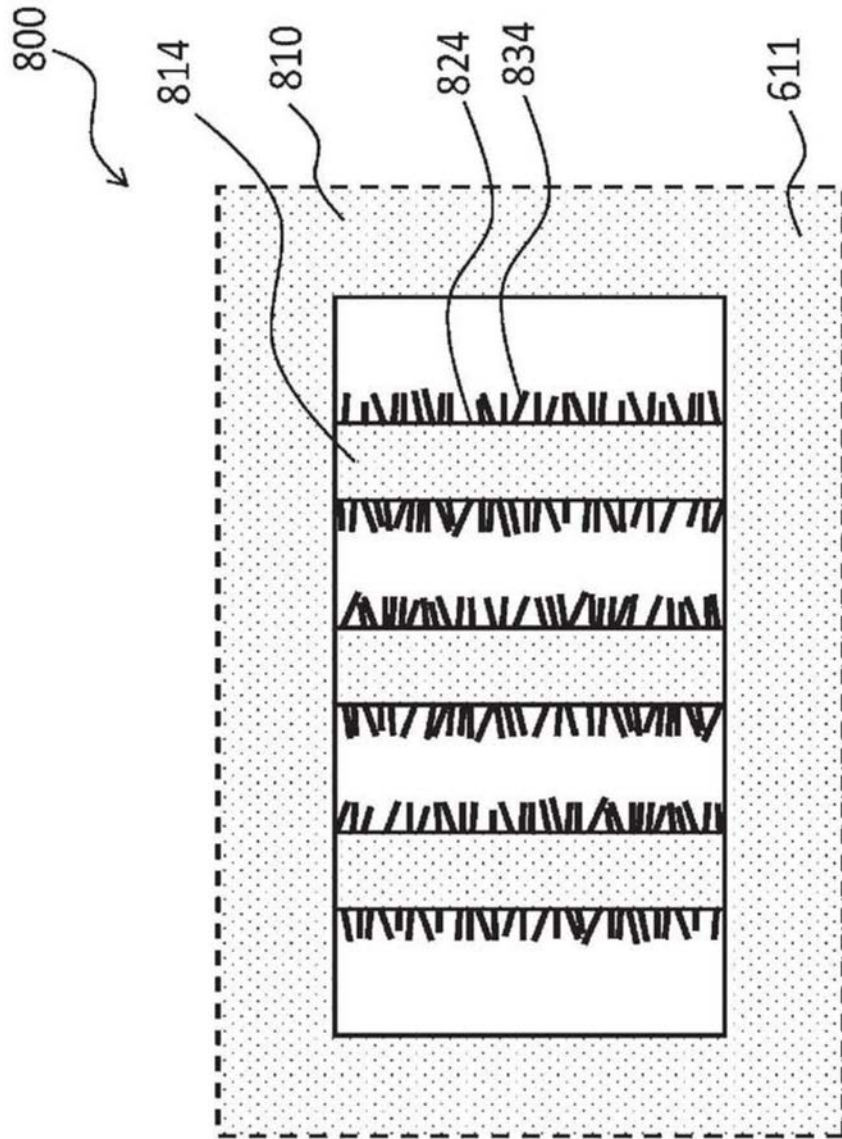


图8

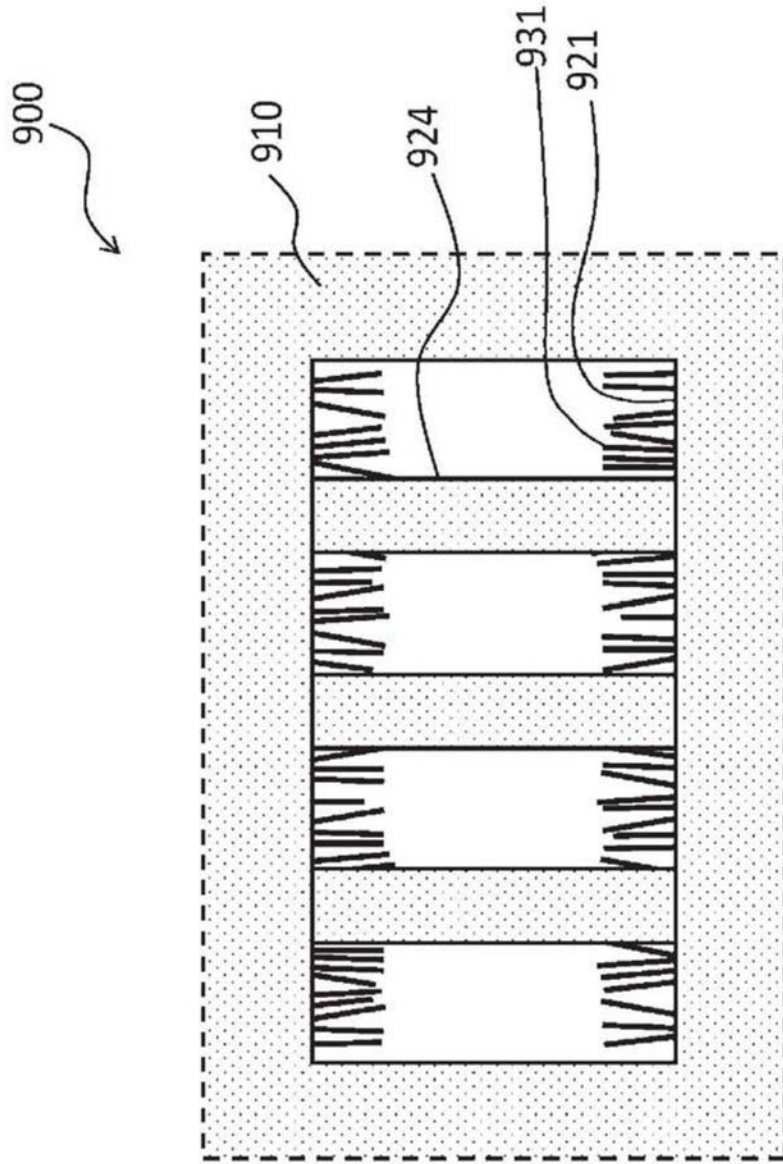


图9

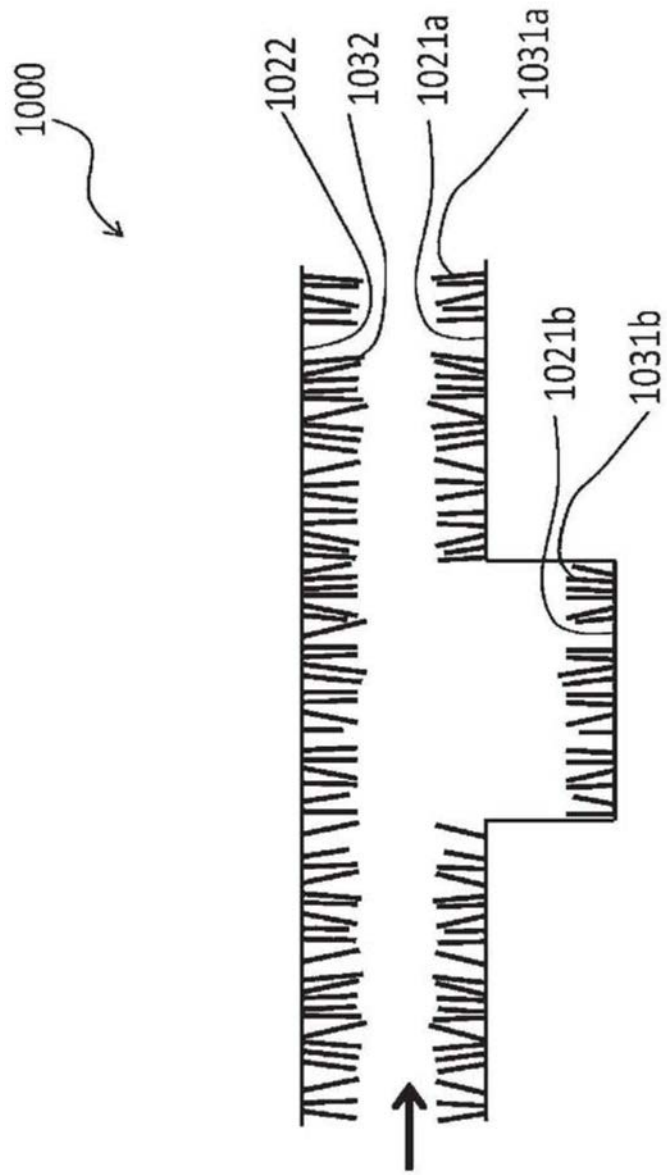


图10



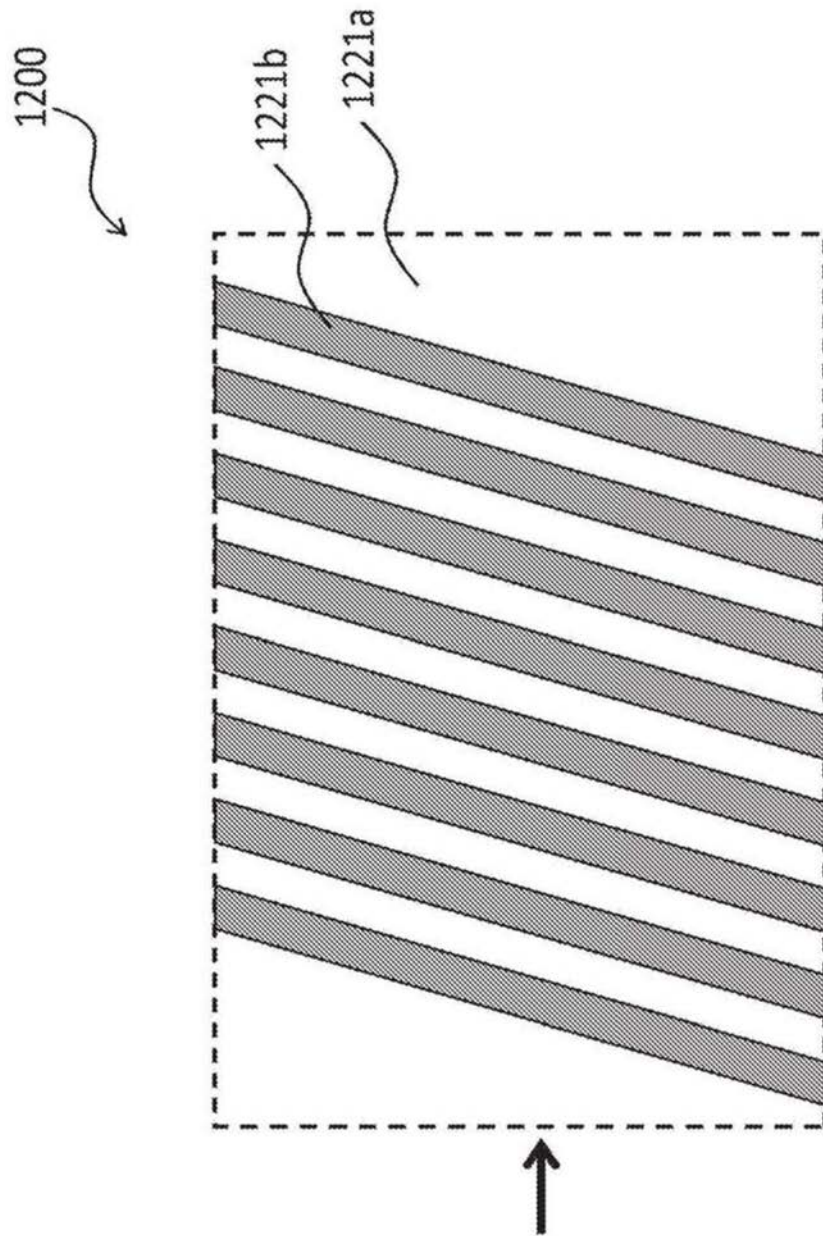


图12

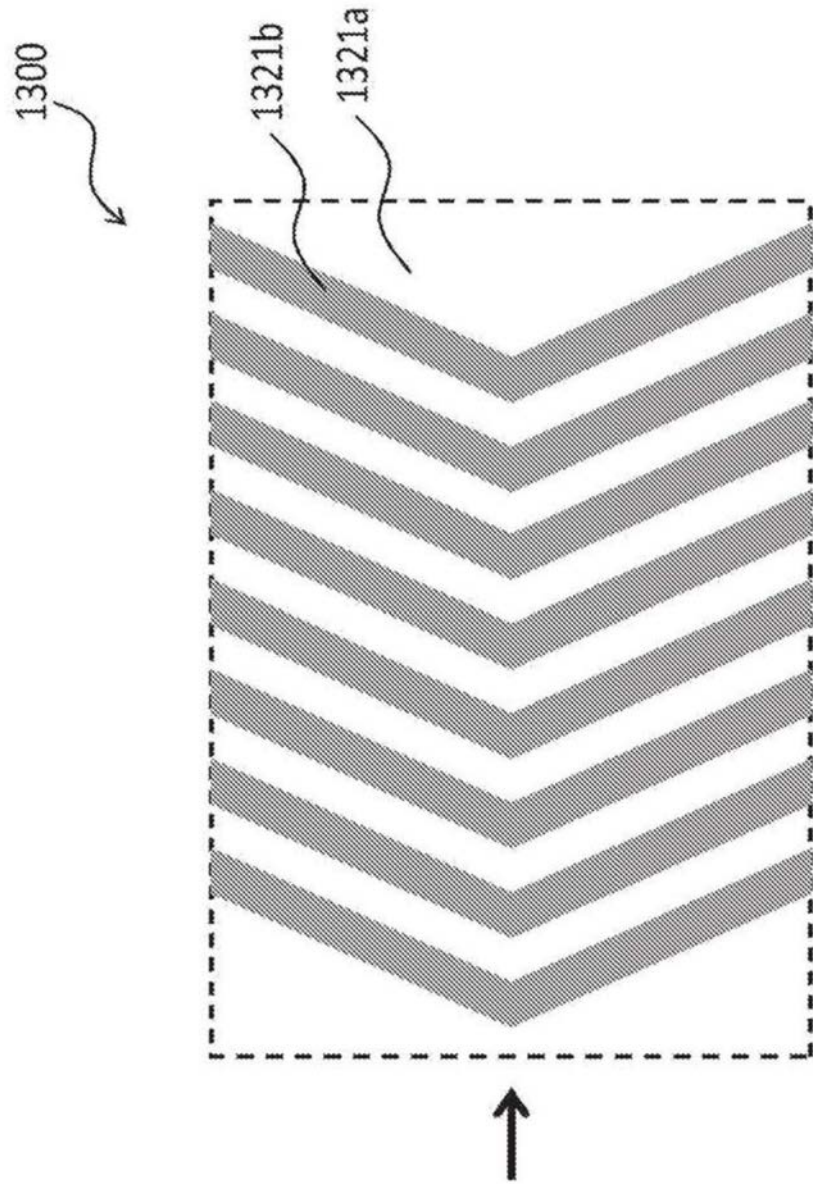


图13

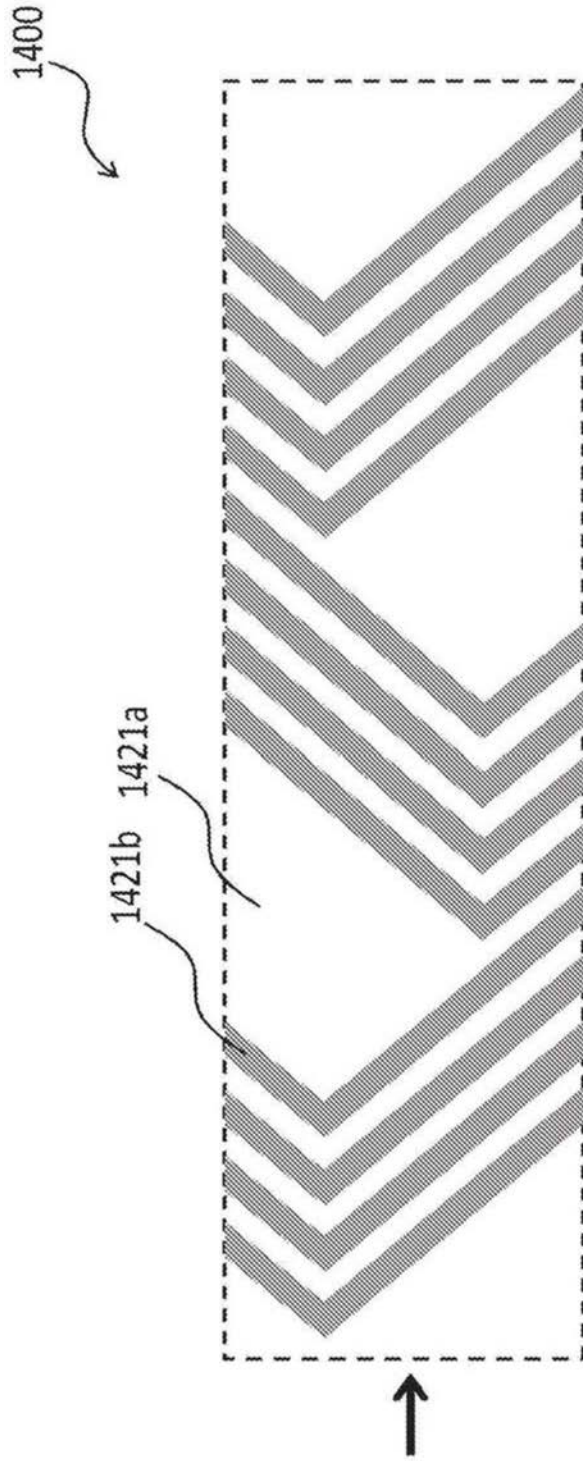


图14

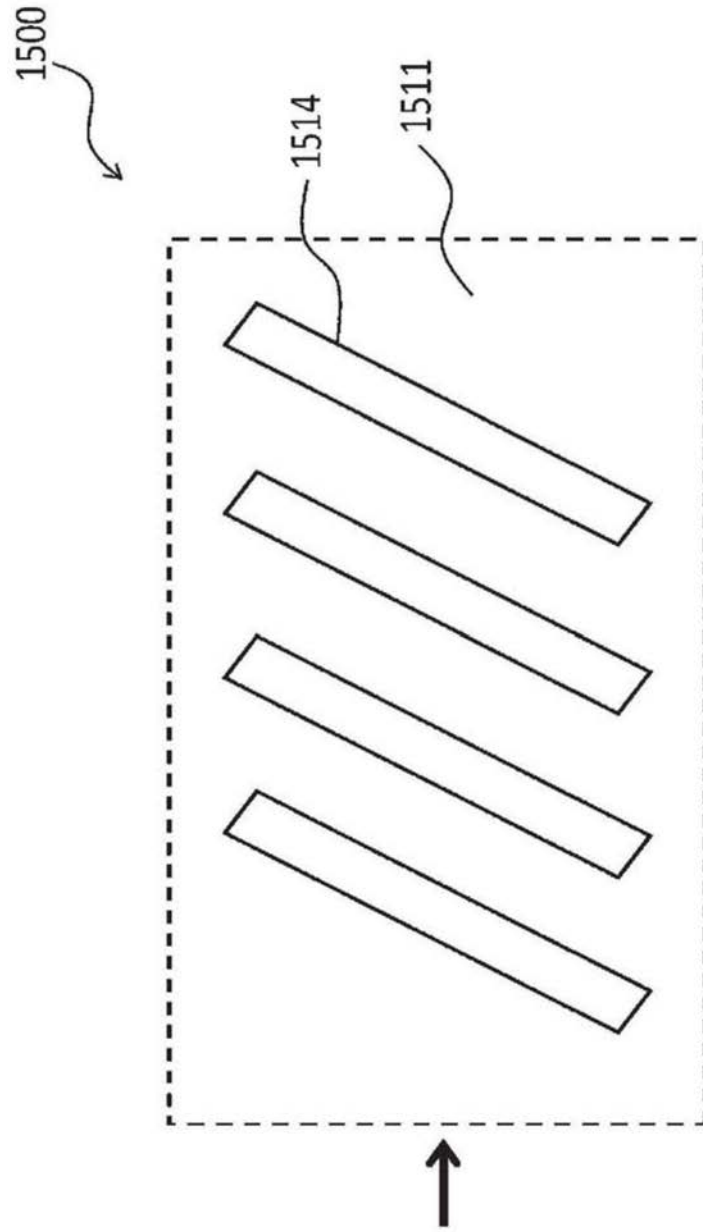


图15

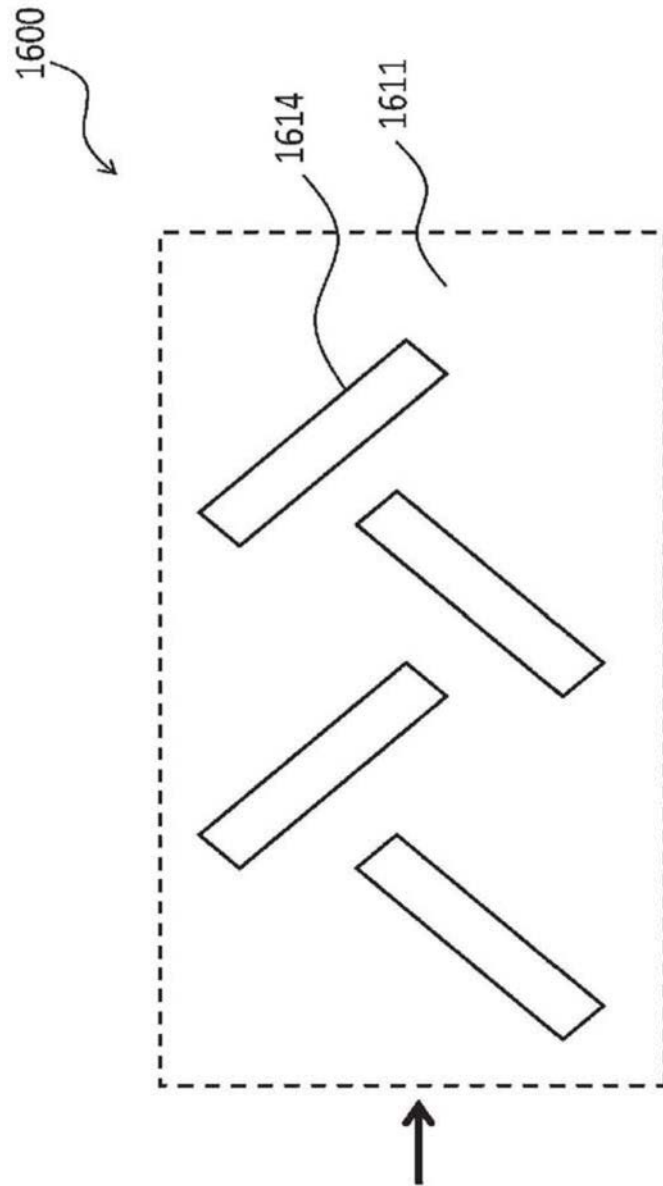


图16

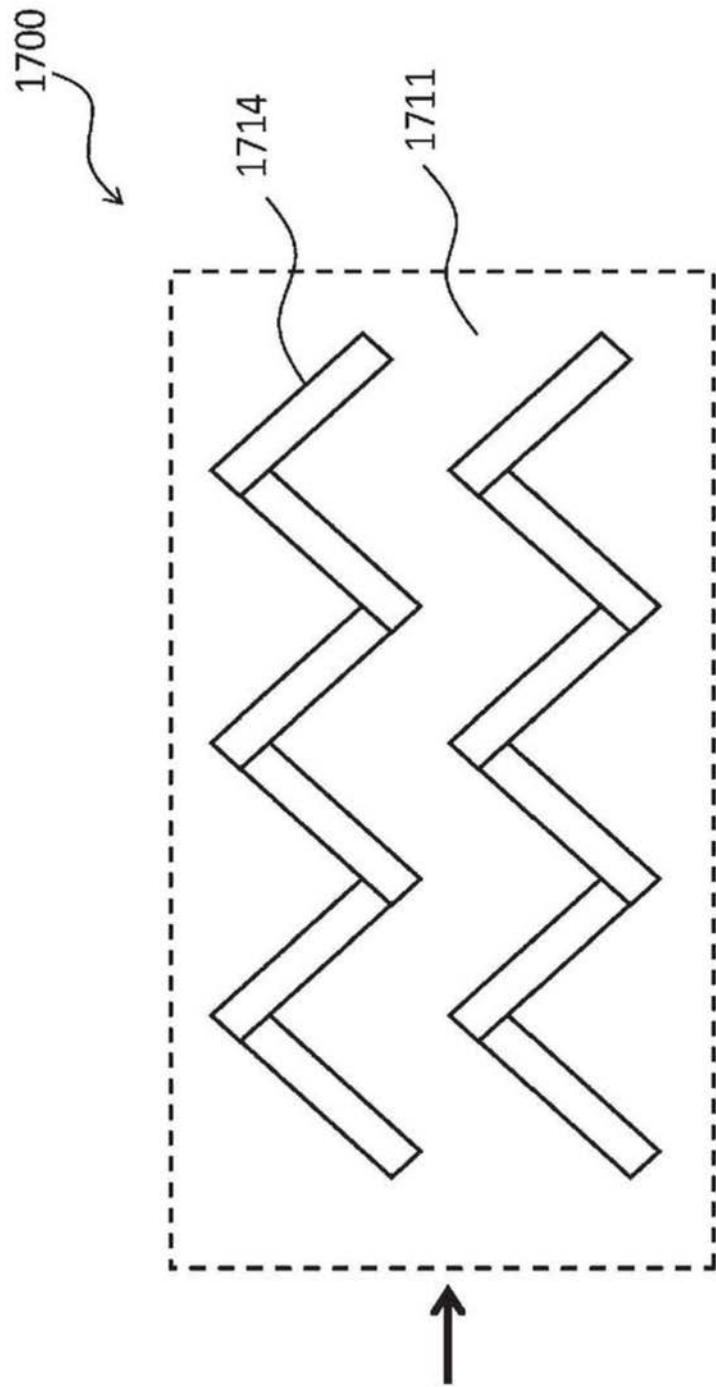


图17

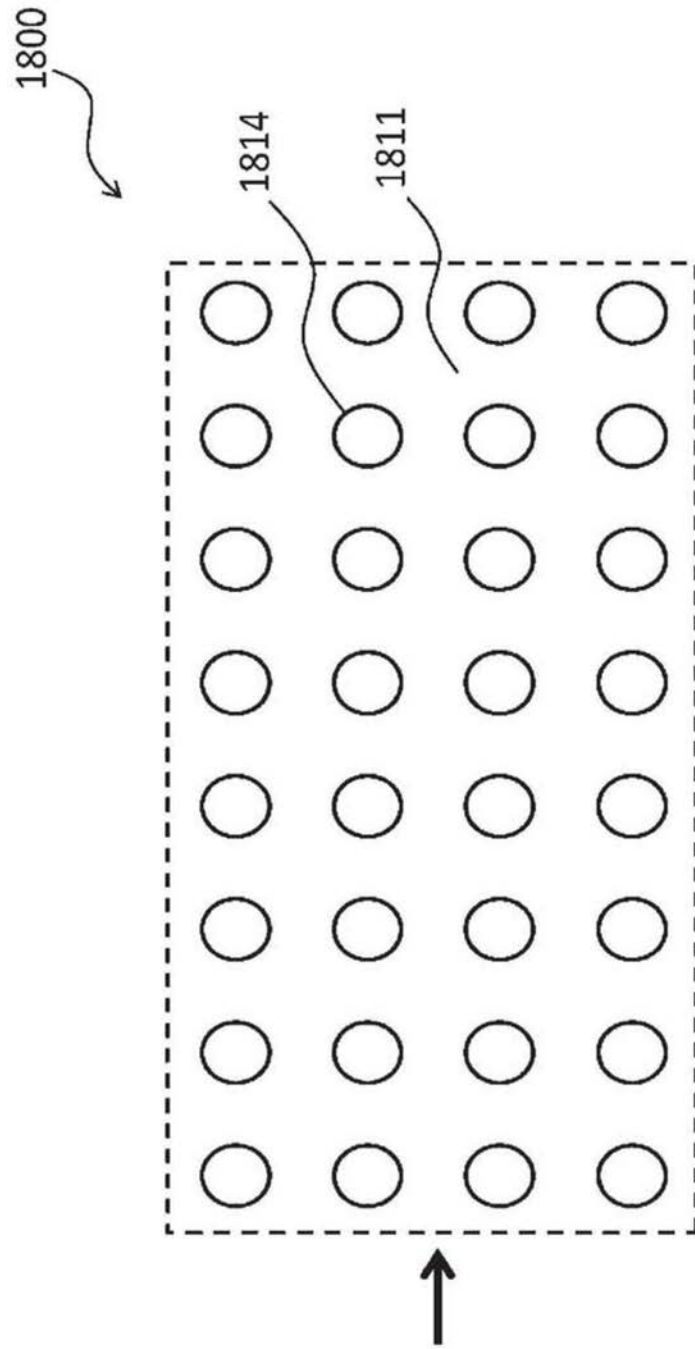


图18

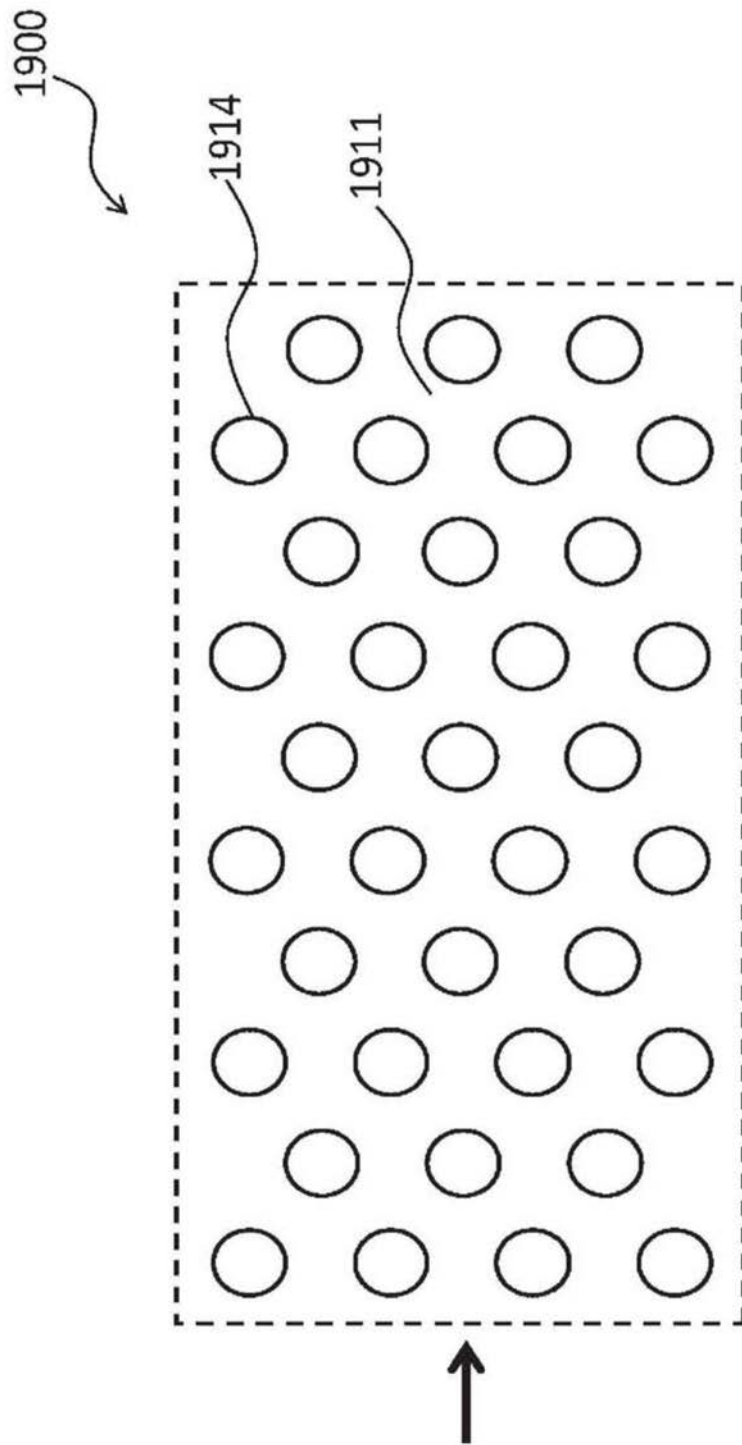


图19