明　細　書

発明の名称 ：

核酸分析装置、核酸分析用マイクロチップ及び該装置におけるマイクロチップ搭載方法

技術分野

[0001] 本技術は、核酸分析装置、核酸分析用マイクロチップ及び該装置におけるマイクロチップ搭載方法に関する。より詳しくは、マイクロチップを用いた核酸分析を正確に行うことが可能な核酸分析装置等に関する。

背景技術

[0002] ガラス又はプラスチックから形成され、反応領域（ウェル）が配設された基板（マイクロチップ）を用いて核酸分析を行う装置が開発されている。核酸分析装置では、増幅対象とする核酸鎖と試薬をウェルに導入したマイクロチップをヒータで加熱し、ウェル内で核酸増幅反応を進行させ、増幅された核酸鎖を光学的に検出している。

[0003] 例えば特許文献１には、反応領域を加熱する温度制御手段と、前記反応領域に光を照射する照射手段と、前記反応領域からの光の散乱光量を検出する検出手段と、を備える核酸増幅反応装置が開示されている。

[0004] 本技術に関連して、核酸増幅反応の反応時間を厳密に制御するための、ホットスタート法と称される技術がある。ホットスタート法は、オリゴヌクレオチドプライマーのミスアニーリングに起因する非特異的な核酸増幅反応を回避し、目的とする増幅産物を高収率に得るための方法である。ホットスタート法では、酵素以外の試薬及び核酸鎖の混合液を、一旦オリゴヌクレオチドプライマーの変性温度まで加温し、変性温度到達後に初めて酵素を添加して反応を開始する。

[0005] 特許文献２には、ホットスタート法と同様の効果を得ることを目的として、「核酸の等温増幅反応の反応場となる反応領域内に、反応に必要な物質の少なくとも一部が、常温より高く前記反応の反応温度より低い温度で融解す

る薄膜により被覆された状態で存在する核酸等温増幅反応用マイクロチップ」が提案されている。この核酸等温増幅反応用マイクロチップでは、予め反応領域内に収容された物質を被覆する薄膜を、残りの物質と標的核酸鎖を含むサンプル溶液を反応領域内に供給した後に加熱融解させることによって、任意のタイミングで反応を開始できる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開２０１２－０６０９１２号公報

特許文献2：特開２０１２－０２４０７２号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 核酸分析装置では、再現性よく安定した分析結果を得るため、分析開始前にヒータを一定温度に予熱することが行われている。ヒータを予熱しておくことで、分析を直ちに開始でき、ヒータが反応温度に到達するまでの間に進行するおそれがあるオリゴヌクレオチドプライマーのミスアニーリングによる非特異的増幅反応を回避できる。

[0008] 一方で、ヒータを予熱する場合には、マイクロチップがヒータに接触した直後から核酸増幅反応が開始してしまうおそれがある。このため、装置へのマイクロチップの搭載操作が完了してマイクロチップがヒータに接触した後、装置が分析動作を開始する前に、核酸増幅反応が進行してしまっている場合がある。このような核酸増幅反応の開始時刻と分析の開始時刻とのずれが生じてしまうと、反応時間を厳密に制御できず、正確な分析結果を得ることができない。

[0009] そこで、本技術は、複雑な構造や制御を要することなく、反応開始のタイミングを精緻に制御可能な核酸分析装置を提供することを主な目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 上記課題解決のため、本技術は、マイクロチップに接触して熱を印加する

加熱部と、前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、を備える核酸分析装置を提供する。

この核酸分析装置はヒンジによる開閉構造を有し、前記チップ保持部が前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開閉に連動して前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移動するように構成される。具体的には、前記チップ保持部は、前記開閉構造の開放動作に連動して前記第一の保持位置に移動し、前記開閉構造の閉鎖動作に連動して前記第二の保持位置に移動するようにされる。

この核酸分析装置では、開閉構造を開放して第一の保持位置にあるチップ保持部にマイクロチップを保持させた後に開閉構造を閉鎖することで、チップ保持部に保持されたマイクロチップが初めて加熱部に接触するようにできる。換言すれば、この核酸分析装置では、開閉構造を開放時にチップ保持部に搭載したマイクロチップが、開閉構造を閉鎖するまで加熱部に接触しないようできる。従って、この核酸分析装置では、開閉構造の閉鎖動作とマイクロチップの加熱開始とを一致させて、核酸増幅反応の開始のタイミングを精緻に制御できる。

[0011] 本技術に係る核酸分析装置は、前記チップ保持部に、前記マイクロチップの挿入口を備え、前記挿入口の形状は、前記マイクロチップの挿入方向に対する垂直断面の形状とされていることが好ましい。また、前記チップ保持部は、前記マイクロチップの前記挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成された可撓性部材を備えていることが好ましい。該可撓性部材の先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、前記マイクロチップの側周部に形成された溝に嵌合するよう構成される。さらに、前記可撓性部材の前記先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、Ｖ字状に形成された前記溝の一辺にのみ当接し、前記マイクロチップを前記挿入方向に付勢するように構成されていることが好ましい。

[0012] また、本技術に係る核酸分析装置は、前記ヒンジにより開閉可能に接続され、前記加熱部をそれぞれ備える上部ユニットと下部ユニットを備える。前記下部ユニットは、光源、レンズ、光学フィルタ及び下部ヒータを備えたものとされ、前記上部ユニットは、上部ヒータ、検出フィルタ、レンズ及び検出器を備えたものとされる。前記光源はＬＥＤアレイとでき、前記検出器はＰＤＩＣアレイとできる。

本技術に係る核酸分析装置は、前記上部ユニットと前記下部ユニットの開閉を検知するセンサが設けられていることが好ましい。また、前記チップ保持部には、挿入された前記マイクロチップを検知するセンサが設けられていることが好ましい。

[0013] また、本技術は、ヒンジにより接続されたチップ保持部を、前記ヒンジによる開閉構造の開放動作に連動させて、マイクロチップを中空保持する第一の保持位置に移動させる手順と、前記第一の保持位置に移動させた前記チップ保持部に、前記マイクロチップを搭載する手順と、前記マイクロチップを搭載させた前記チップ保持部を、前記開閉構造の閉鎖動作に連動させて、前記マイクロチップを加熱部に接触させて保持する第二の保持位置に移動させる手順と、を含む、核酸分析装置におけるマイクロチップ搭載方法をも提供する。

[0014] 本技術において、「核酸増幅反応」には、温度サイクルを実施するＰＣＲ（polymerase chain reaction）法や、温度サイクルを伴わない各種等温増幅法が含まれる。等温増幅法としては、例えば、ＬＡＭＰ（Loop-Mediated Isothermal Amplification）法やＳＭＡＰ（SMartAmplification Process）法、ＮＡＳＢＡ（Nucleic Acid Sequence-Based Amplification）法、ＩＣＡＮ（Isothermal and Chimeric primer-initiated Amplification of Nucleic acids）法（登録商標）、ＴＲＣ（transcription-reverse transcription concerted）法、ＳＤＡ（strand displacement amplification）法、ＴＭＡ（transcription-mediated amplification）法、ＲＣＡ（rolling circle amplification）法等が挙げられる。この他、「核酸増幅反応」には、核酸の増幅を目

的とする変温あるいは等温による核酸増幅法が広く包含されるものとする。また、これらの核酸増幅反応には、リアルタイムＰＣＲ（ＲＴ－ＰＣＲ）法やＲＴ－ＲＡＭＰ法などの増幅核酸鎖の定量を伴う反応も包含される。

発明の効果

[0015] 本技術により、複雑な構造や制御を要することなく、反応開始のタイミングを精緻に制

御可能な核酸分析装置が提供される。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本技術に係る核酸分析装置１ａの構成を説明する図である。

[図2]上部ユニット１１と下部ユニット１２が閉じられた状態の核酸分析装置１ａを説明する図である。

[図3]上部ユニット１１と下部ユニット１２が開いた状態の核酸分析装置１ａを説明する図である。

[図4]上部ユニット１１及び下部ユニット１２の構成を説明する図である。

[図5]上部ユニット１１と下部ユニット１２が開いた状態の核酸分析装置１ａとマイクロチップ２を説明する図である。

[図6]チップホルダ１３の構成を説明する図である。

[図7]チップホルダ１３の挿入口１３４の構成を説明する図である。

[図8]チップホルダ１３のレバー１３５の構成を説明する図である。

[図9]レバー１３５の誤挿入防止機能を説明する図である。

[図10]レバー１３５の位置決め機能を説明する図である。

[図11]核酸分析装置１ａの動作を説明するフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本技術を実施するための好適な形態について図面を参照しながら説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。説明は以下の順序により行う。

１．核酸分析装置

（１）核酸分析装置

（２）上部ユニット及び下部ユニット

（３）チップホルダ

（３－１）跳ね上げ機構

（３－２）誤挿入防止機構

（４）マイクロチップ

２．核酸分析装置の動作

３．分析装置

[0018] １．核酸分析装置

（１）核酸分析装置

図１～３は、本技術に係る核酸分析装置の構成を説明する図である。

[0019] 本技術に係る核酸分析装置１ａは、ＡＣアダプター１ｂと入出力インターフェース１ｃを具備する（図１参照）。核酸分析装置１ａ本体の上面には、簡易な情報の表示が可能な小型ディスプレイ及び簡単な入力が可能なキーが配されている。小型ディスプレイには、ＬＣＤディスプレイを使用できる。また、キーとしては、テンキー（数字キー）、後述する電源ボタン及びイジェクトボタンなどが配置される。入出力インターフェース１ｃには、核酸の分析結果を出力するプリンター１ｃ１と、装置に搭載される核酸分析用マイクロチップ（以下単に「マイクロチップ」とも称する）に付された識別子を読み取るコードリーダー１ｃ２などが含まれる。入出力インターフェース１ｃは、分析結果の出力や識別子の入力などに使用されるディスプレイやキーボードなどを含んでいてもよい。

[0020] マイクロチップに付される識別子としては、マイクロチップの製造番号及びウェルに収容された試薬の種類などを表すチップＩＤ、試料の由来を表す検体ＩＤなどを読み取り可能に記録したものなどが挙げられ、例えば通常使用されるバーコードなどが採用される。

[0021] 核酸分析装置１ａは、上部ユニット１１、下部ユニット１２及びチップホルダ１３を備える（図２参照）。上部ユニット１１と下部ユニット１２はヒンジ１４により開閉可能に接続されている。また、チップホルダ１３も、上部ユニット１１と下部ユニット１２ともにヒンジ１４によって接続されている。図２は、上部ユニット１１と下部ユニット１２が閉じられた状態の核酸分析装置１ａを示す。図３には、上部ユニット１１と下部ユニット１２が開いた状態の核酸分析装置１ａを示す。チップホルダ１３は、上部ユニット１１と下部ユニット１２を開いた状態で、上部ユニット１１と下部ユニット１２の間に位置する。マイクロチップ２は、上部ユニット１１と下部ユニット１２を開いた状態で、チップホルダ１３に挿入されて装置に搭載される。

[0022] （２）上部ユニット及び下部ユニット

図４を参照して上部ユニット１１及び下部ユニット１２の構成を説明する。上部ユニット１１及び下部ユニット１２には、マイクロチップ２の反応領域２１（以下「ウェル２１」と称する）内の核酸増幅反応を光学的に検出するための構成を備える。

[0023] 核酸分析装置１ａにおいて、核酸増幅反応の検出方式は、核酸増幅反応の進行に伴って蛍光を発生するあるいは消失する蛍光試薬を用いる方式、核酸増幅反応の進行に伴う反応溶液による光散乱又は吸光の変化、あるいは偏光の変化を検出する方式などを採用でき、特に限定されない。

[0024] まず、下部ユニット１２の構成を具体的に説明する。下部ユニット１２は、下部ヒータ１２１、光源１２２、レンズ１２３及び光学フィルタ１２４を備える。光源１２２、レンズ１２３は、マイクロチップ２に複数配設されたウェル２１に対応して複数配置されていることが好ましい。また、下部ヒータ１２１には、各光源１２２から出射された光をウェル２１へ通過させるための開口部１２１ａが設けられていることが好ましい。

[0025] 下部ヒータ１２１は、上部ユニット１１と下部ユニット１２が閉じられた状態において、チップホルダ１３に搭載されたマイクロチップ２の裏面に接触して、ウェル２１に熱を印加し、ウェル２１内の反応溶液を核酸増幅反応

の反応温度に加熱する。なお、図ではチップホルダ１３の図示を省略しているが、マイクロチップ２はチップホルダ１３により下部ヒータ１２１と次に説明する上部ヒータ１１１とに接触した状態で保持されている。

[0026] ヒータ２１には、従来公知の核酸分析装置に汎用されるアルミや金などの金属からなるヒートブロックを採用できる。また、ヒータ２１は、セラミックヒータ、ペルチェヒータ及び電熱線などであってもよく、光透過性のあるＩＴＯヒータ等の透明導電膜を用いてもよい。なお、ウェル２１が光透過性を有する場合、開口部１２１ａはなくてもよい。

[0027] 光源１２２は、光学検出方式に応じて適宜選択され得る。光源１２２には、レーザー光源、白色又は単色の発光ダイオード（ＬＥＤ）、水銀灯、タングステンランプ等などを採用できる。これらの光源は二以上を組み合わせて用いてもよい。レーザー光源としては、特に限定されないが、半導体レーザー、アルゴンイオン（Ar）レーザー、ヘリウムーネオン（He-Ne）レーザー、ダイ（dye）レーザー、クリプトン（Kr）レーザー等を出射する光源を採用できる。光源１２２は、均一性に優れたＬＥＤアレイとされることが好ましい。ＬＥＤアレイを用いることで、迷光を抑制して分析精度を高めるとともに、消費電力及び製造コストを抑え、装置を小型化することもできる。

[0028] 光源１２２から出射された光は、レンズ１２３及び励起フィルタ１２４を透過し、下部ヒータ１２１の開口部１２１ａを通過して、ウェル２１に照射される。この際、下部ヒータ１２１が光透過性を有さない場合、開口部１２１ａがアパーチャとして機能し、光源１２２から出射された光が隣接するウェル２１間で交差して照射されるのを防止する。なお、励起フィルタ１２４は、光源１２２から出射された光のうち、特定波長成分の光を選択的に透過させるため必要に応じて配置される。

[0029] 上部ユニット１１は、上部ヒータ１１１、レンズ１１２，１１３、検出器１１４及び検出フィルタ１１５，１１６を備える。レンズ１１２，１１３及び検出器１１４は、ウェル２１に対応して複数配置されていることが好ましい。また、上部ヒータ１１１には、ウェル２１からの光を検出器１１４へ通

過させるための開口部１１１ａが設けられていることが好ましい。

[0030] 上部ヒータ１１１は、上部ユニット１１と下部ユニット１２が閉じられた状態において、チップホルダ１３に搭載されたマイクロチップ２の表面に接触する。上部ヒータ１１１は、下部ヒータ１２１と同様の構成とされ、ウェル２１に熱を印加してウェル２１内の反応溶液を核酸増幅反応の反応温度に加熱する。

[0031] 光源１２２からの光の照射によりウェル２１から発生する光は、検出フィルタ１１５、レンズ１１２、検出フィルタ１１６及びレンズ１１３を透過して、検出器１１４に入射し、検出される。この際、上部ヒータ１１１が光透過性を有さない場合、開口部１１１ａがアパーチャとして機能し、隣接するウェル２１から発生した光が交差して検出されるのを防止する。

[0032] 検出される光は、核酸増幅反応の光学検出方式に応じて、透過光、反応生成物による散乱光、蛍光試薬から発生する蛍光などとされる。検出フィルタ１１５，１１６は、特定波長成分の光を選択的に検出器１１４に透過させるため必要に応じて配置される。

[0033] 検出器１１４には、フォトダイオード（ＰＤ）アレイ、ＣＣＤイメージセンサやＣＭＯＳイメージセンサ等のエリア撮像素子、ＰＭＴ（光電子倍増管）などが用いられる。検出器１１４は、ノイズが少ないＰＤＩＣアレイとされることが好ましい。ＰＤＩＣアレイをも用いることで、分析精度を高めるとともに、部品点数を削減することができる。

[0034] （３）チップホルダ

（３－１）跳ね上げ機構

図５に、上部ユニット１１と下部ユニット１２が開いた状態でのチップホルダ１３と、これに挿入されるマイクロチップ２を示す。上部ユニット１１と下部ユニット１２が開かれた状態では、チップホルダ１３は、図に示すように、上部ユニット１１及び下部ユニット１２の双方から離間して位置する。

[0035] チップホルダ１３は、ねじりコイルばね等の弾性部材によって、ヒンジ１

４を支点とする上部ユニット１１の開放方向に付勢されている。このため、上部ユニット１１の開放動作に連動して、弾性部材によって同方向に押し上げられ、跳ね上げられる。なお、上部ユニット１１も、弾性部材によって、ヒンジ１４を支点として開放方向に付勢されていてよい。

[0036] 上部ユニット１１と下部ユニット１２が開いた状態でのチップホルダ１３の開放角度（チップホルダ１３と下部ユニット１２がなす角度）は、上部ユニット１１の開放角度（上部ユニット１１と下部ユニット１２がなす角度）の半分程度が好ましい。チップホルダ１３へのマイクロチップ２の挿入操作を行い易くするためである。ただし、チップホルダ１３の開放角度は、チップホルダ１３が上部ユニット１１あるいは下部ユニット１２に接触しないようにされればよく、特に限定されるものではない。

[0037] 核酸分析装置１ａには、チップホルダ１３の開放角度を上記のような角度に規制するための機構が設けられている。具体的には、図に示すように、下部ユニット１２とチップホルダ３とを接続する制動部材１５を設けている。制動部材１５には、下部ユニット１２とチップホルダ１３にそれぞれ設けられたピンが嵌合する溝が設けられており、チップホルダ１３側のピンはこの溝によってスライド可能に軸受けされている。制動部材１５は、チップホルダ１３側のピンのスライド量を制限することで、チップホルダ１３の開放角度を一定角度に規制する。

[0038] 上部ユニット１１の開放動作と連動させて、チップホルダ１３を一定の開放角度に跳ね上げるための構成として、以下のような構成も採用できる。例えば、上部ユニット１１を開放する際に、上部ユニット１１のヒンジ１４への接続端が、チップホルダ１３のヒンジ１４への接続端と接触してチップホルダ１３を開放する力を加えることで、チップホルダ１３が跳ね上げられるようにしてもよい。この場合、上部ユニット１１のヒンジ１４への接続端とチップホルダ１３のヒンジ１４への接続端が、上部ユニット１１の開放角度が一定角度（例えば最大開放角度の半分）に到達した後に接触し、上記力が作用し始めるようにする。

[0039] また、例えば、ヒンジ１４の周辺に上部ユニット１１の開放動作によって回転される歯車を設け、この歯車とかみ合わされて回転する歯車の動力によってチップホルダ１３が跳ね上げられるようにしてもよい。この場合、２つの歯車の歯数を適宜設定することにより、チップホルダ１３の開放角度を所望の角度に規制できる。

[0040] 核酸分析装置１ａでは、上述の各構成により、チップホルダ１３が上部ユニット１１の開放動作と連動して一定の開放角度に跳ね上げられるようにされている。この跳ね上げ位置（第一の保持位置）では、チップホルダ１３は、上部ユニット１１及び下部ユニット１２から離間している。このため、チップホルダ１３に挿入されるマイクロチップ２は、上部ユニット１１に配設された上部ヒータ１１１及び下部ユニット１２に配設された下部ヒータ１２１に接触することなく、中空に保持される。

[0041] マイクロチップ２をチップホルダ１３に挿入した後、上部ユニット１１によりチップホルダ１３を抑え込むようにして、上部ユニット１１及び下部ユニット１２を閉じると、チップホルダ１３が上部ユニット１１と下部ユニット１２との間に挟み込まれる（図２参照）。これにより、チップホルダ１３は、マイクロチップ２を上部ヒータ１１１及び下部ヒータ１２１に接触させて保持する位置（第二の保持位置）に移動する。

[0042] 図５中符号１６１は、上部ユニット１１と下部ユニット１２の開閉を検出する開閉検出センサである。上部ユニット１１と下部ユニット１２が閉じられると、上部ユニット１１に設けられた突起１６２が開閉検出センサ１６１に接触し、閉鎖動作が検知される。

[0043] （３－２）誤挿入防止機構

図６～１０を参照して、チップホルダ１３の構成をさらに詳しく説明する。チップホルダ１３は、ホルダ外枠１３１とホルダ内枠１３２とからなり、挿入口１３４から挿入されるマイクロチップ２を検出するチップ検出センサ１３３を備える。

[0044] 挿入口１３４は、マイクチップ２の裏表を誤って挿入することがないよう

に、マイクロチップ２の挿入方向に対する垂直断面と一致した形状とされている。図７に挿入口１３４の形状（図７Ａ）と、マイクロチップ２の断面形状（図７Ｂ）の具体例を示す。この例では、マイクロチップ２の断面形状が、表面側と裏面側とで幅（図横方向の長さ）が異なるようにし、挿入口１３４をこの断面形状に一致させている。このような断面形状を有するマイクロチップ２は、大きさの異なる２枚の基板層を貼り合わせることによって作成できる。なお、挿入口１３４及びマイクロチップ２の断面の形状は、ここで示す例に限定されないものとする。

[0045] 図８及び図９には、ホルダ外枠１３１の構成を示す。これらの図では、ホルダ内枠１３２の図示を省略している。ホルダ外枠１３１には、マイクロチップ２の挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成されたレバー１３５が設けられている。マイクロチップ２が挿入されると、レバー１３５の先端部は、マイクロチップ２の４つの角のうちの一つを斜めに切り欠いて形成された切り欠き２３と接触する（図９Ａ参照）。レバー１３５は可撓性を有し、切り欠き２３との接触によって先端部に加えられる力によって撓められることで、マイクロチップ２のさらなる挿入を許容する。レバー１３５の先端部の形状は特に限定されないが、図に示すような曲面とされることが好ましい。

[0046] 仮にマイクチップ２の挿入方向を誤って挿入した場合には、図９Ｂに示すように、マイクロチップ２の切り欠き２３が形成されていない角がレバー１３５の鉤状に形成された先端部の屈曲部に係合することとなる。このため、レバー１３５は、撓められることなく、マイクロチップ２のさらなる挿入を阻止する。これにより、マイクチップ２の誤挿入が防止される。上記係合を生じ易くするため、レバー１３５の屈曲部の屈曲角は、マイクロチップ２の角に合わせて９０度とすることが好ましい。

[0047] マイクロチップ２を正しい方向で挿入すると、切り欠き２３との接触により撓められたレバー１３５の先端部は、挿入されるマイクロチップ２のＶ溝２２が形成された辺に対して摺動した後、Ｖ溝２２に嵌合する（図８Ｂ参照）。レバー１３５の先端部とＶ溝２２は、マイクロチップ２がチップ検出セ

ンサ１３３に突き当たる位置まで挿入されたときに、レバー１３５の先端部がＶ溝２２に嵌合するような位置関係で設けられている。なお、ここでは、マイクロチップ２の対向する２辺にＶ溝２２をそれぞれ設けた例を説明しているが、Ｖ溝２２は、チップホルダ１３への挿入時においてレバー１３５の先端部と摺動する一辺に設けられていれば十分である。

[0048] Ｖ溝２２に嵌合したレバー１３５の先端部は、Ｖ溝２２を構成する二つの辺のうち、挿入方向奥側に位置する辺のみに接触する。図１０中符号２２ａにより、Ｖ溝２２のレバー１３５の先端部との接触面を、２２ｂにより非接触面を示す。レバー１３５は、その可撓性に基づき接触面２２ａに対して図中矢印で示す方向に押し込む力を加える。この力により、マイクロチップ２は、図中符号１３６で示す基準点に対して押し付けられ、チップホルダ１３内において位置決めされる。

[0049] （４）マイクロチップ

核酸分析装置１ａに搭載されるマイクロチップ２は、核酸増幅反応の反応場となる領域（ウェル）が配設されたものであれば特に限定されない。マイクロチップ２には、側周部に上述のＶ溝２２が形成されていることが好ましい。また、４つの角のうちの一つに上述の切り欠き２３が形成されていることが好ましい。

[0050] マイクロチップ２は、ウェル２１などを成形した基板層を貼り合わせることによって構成できる。基板層の成形は、例えば、ガラス製基板層のウェットエッチング又はドライエッチングによって、あるいはプラスチック製基板層のナノインプリント、射出成型又は切削加工によって行うことができる。また、基板層の貼り合わせは、例えば、熱融着、接着剤、陽極接合、粘着シートを用いた接合、プラズマ活性化結合及び超音波接合等の公知の手法により行うことができる。

[0051] 基板層の材料は、ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）、ＰＭＭＡ（ポリメチルメタアクリレート：アクリル樹脂）、ＰＣ（ポリカーボネート）、ＰＳ（ポリスチレン）、ＰＰ（ポリプロピレン）、ＰＥ（ポリエチレン）、Ｐ

ＥＴ（ポリエチレンテレフタレート）などの各種プラスチップ又はガラスであってよい。基板層の材料は、光透過性を有し、自家蛍光が少なく、波長分散が小さいために光学誤差の少ない材料を選択することが好ましい。

[0052] ２．核酸分析装置の動作

次に、核酸分析装置１ａの動作について、核酸分析装置１ａへのマイクロチップ２の搭載手順と併せて説明する。図１１に、核酸分析装置１ａの動作フローを示す。

[0053] 分析を開始する場合、まず、核酸分析装置１ａの本体の上面に設けられたキー（電源ボタン）を押して装置の運転を開始する。

[0054] 運転を開始すると、核酸分析装置１ａは、本体の上面に設けられた小型ディスプレイに、ＩＤ入力メッセージを表示し、ユーザにチップＩＤ及び検体ＩＤの入力を促す。チップＩＤ及び検体ＩＤの入力は、本体の上面に設けられたキー、入出力インターフェース１ｃに含まれるコードリーダーあるいはキーボードなどにより行われる。また、運転開始後、核酸分析装置１ａは、上部ユニット１１のヒータ１１１と下部ユニット１２のヒータ１２１の加熱を開始し、これらを核酸増幅反応の反応温度に予熱する。

[0055] ユーザによるＩＤ入力が確認されると、核酸分析装置１ａは、本体の上面に設けられた小型ディスプレイに、チップ搭載メッセージを表示し、ユーザにチップの搭載を促す。同時に、核酸分析装置１ａは、上部ユニット１１と下部ユニットユニット１２のロックを解除し、上部ユニット１１を開放可能にする。ユーザによるＩＤ入力が確認されない場合、核酸分析装置１ａは、上部ユニット１１と下部ユニット１２のロックを維持し、誤ったＩＤを有するマイクロチップ２が装置に搭載され、分析が行われてしまうことを防止する。

[0056] 核酸分析装置１ａへマイクロチップ２を搭載する際には、まず、チップホルダ１３を、上部ユニット１１と下部ユニット１２の開放動作に連動させて、マイクロチップ２を中空保持する第一の保持位置に移動させる。具体的には、核酸分析装置１ａの本体の上面に設けられたキー（イジェクトボタン）

を押すことにより、上部ユニット１１を開放する（図３及び図５参照）。上部ユニット１１を開放すると、これに連動してチップホルダ１３が跳ね上がり、上部ユニット１１及び下部ユニット１２から離間する（第一の保持位置）。

[0057] 次に、マイクロチップ２を、チップホルダ１３の挿入口１３４からチップ検出センサ１３３に突き当たるまで挿入する（図６Ｂ参照）。チップホルダ１３に挿入されたマイクロチップ２は、上部ユニット１１に配設された上部ヒータ１１１及び下部ユニット１２に配設された下部ヒータ１２１に接触することなく、中空に保持される。このため、予熱された上部ヒータ１１１及び下部ヒータ１２１によりマイクロチップ２が加熱されないようにできる。

[0058] 続いて、チップホルダ１３を、上部ユニット１１と下部ユニット１２の閉鎖動作に連動させて、マイクロチップ２を上部ヒータ１１１及び下部ヒータ１２１に接触させて保持する第二の保持位置に移動させる。具体的には、上部ユニット１１によりチップホルダ１３を抑え込むようにして、上部ユニット１１及び下部ユニット１２を閉じると、チップホルダ１３が上部ユニット１１と下部ユニット１２との間に挟み込まれる（図２参照）。これにより、チップホルダ１３がマイクロチップ２を上部ヒータ１１１及び下部ヒータ１２１に接触させて保持する位置（第二の保持位置）に移動し、マイクロチップ２の加熱が開始される。

[0059] 核酸分析装置１ａは、上部ユニット１１と下部ユニット１２の閉鎖動作が開閉検出センサ１６１により検出され、マイクロチップ２がチップ検出センサ１３３により検出されると、自動的に分析を開始する。これにより、核酸分析装置１ａでは、上部ユニット１１及び下部ユニット１２を閉鎖した直後に、上部ヒータ１１１及び下部ヒータ１２１によるマイクロチップ２の加熱と分析とが同時に開始されるようにできる。従って、核酸分析装置１ａでは、核酸増幅反応の開始時刻と分析の開始時刻とを精緻に一致させることができ、反応時間を厳密に制御して正確な分析結果を再現性高く得ることが可能である。

[0060] 分析開始後、核酸分析装置１ａは、上部ユニット１１と下部ユニットユニット１２をロックし、分析中に誤って上部ユニット１１が開放されないようにする。なお、ユーザによるＩＤ入力が確認されても、開閉検出センサ１６１により上部ユニット１１と下部ユニット１２の閉鎖動作が検出されない限り、分析は開始されない。また、開閉検出センサ１６１により上部ユニット１１と下部ユニット１２の閉鎖動作が検出されても、チップ検出センサ１３３によりマイクロチップ２が検出されない限り、分析は開始されない。

[0061] 分析が完了すると、核酸分析装置１ａは、入出力インターフェース１ｃに含まれるプリンター又はディスプレイなどに分析結果を出力する。分析終了後は、イジェクトボタンを押して上部ユニット１１を開放し、チップホルダ１３を再度第一の保持位置に移動させ、マイクロチップ２をチップホルダ１３から引き抜く。チップホルダ１３からマイクロチップ２を取り外した後、上部ユニット１１及び下部ユニット１２を閉じる。この際、チップホルダ１３にマイクロチップ２が挿し込まれたままの状態では、上部ユニット１１と下部ユニット１２がロックされないようにすることで、マイクロチップ２の取り外し忘れを防止できる。

[0062] ３．分析装置

核酸分析装置１ａでは、マイクロチップ２をチップホルダ１３に搭載した後、上部ユニット１１を閉じることでマイクロチップ２が上部ヒータ１１１と下部ヒータ１２１に接触し、同時に分析が開始される。従って、核酸分析装置１ａでは、ウェル２１が反応温度に加熱されて核酸増幅反応が開始する時刻と分析の開始時刻とを精緻に一致させることができ、正確な分析結果を再現性高く得ることが可能である。

[0063] このような核酸分析装置１ａの構成は、核酸増幅反応以外の反応を分析対象としたマイクロチップ型の分析装置にも応用が可能である。すなわち、同構成は、マイクロチップに形成した反応領域内において、核酸増幅反応に相当する物質反応を、加熱に相当する物理的あるいは化学的な誘起により進行させて分析する装置に広く適用できる。同構成を採用することで、種々のマ

イクロチップ型分析装置において、チップホルダに搭載したマイクロチップが反応誘起部に接触してウェル内の反応が開始されると同時に、分析が開始されるようにできる。

[0064] 本技術に係る核酸分析装置は以下のような構成をとることもできる。

（１）マイクロチップに接触して熱を印加する加熱部と、前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、を備える核酸分析装置。

（２）ヒンジによる開閉構造を有し、前記チップ保持部は、前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開閉に連動して、前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移動する上記（１）記載の核酸分析装置。

（３）前記チップ保持部は、前記開閉構造の開放動作に連動して前記第一の保持位置に移動し、前記開閉構造の閉鎖動作に連動して前記第二の保持位置に移動する上記（２）記載の核酸分析装置。

（４）前記チップ保持部に、前記マイクロチップの挿入口を備え、前記挿入口の形状は、前記マイクロチップの挿入方向に対する垂直断面の形状とされている上記（１）～（３）のいずれかに記載の核酸分析装置。

（５）前記チップ保持部は、前記マイクロチップの前記挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成された可撓性部材を備え、該可撓性部材の先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、前記マイクロチップの側周部に形成された溝に嵌合する上記（４）記載の核酸分析装置。

（６）前記可撓性部材の前記先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、Ｖ字状に形成された前記溝の一辺にのみ当接し、前記マイクロチップを前記挿入方向に付勢する上記（５）記載の核酸分析装置。

（７）前記ヒンジにより開閉可能に接続され、前記加熱部をそれぞれ備える上部ユニットと下部ユニットを備える上記（２）～（６）のいずれかに記載

の核酸分析装置。

（８）前記上部ユニットと前記下部ユニットに、開閉を検知するセンサと該センサに接触する突起が設けられている上記（７）記載の核酸分析装置。

（９）前記チップ保持部に、挿入された前記マイクロチップを検知するセンサが設けられている上記（４）～（８）のいずれかに記載の核酸分析装置。

（１０）前記下部ユニットは、光源、レンズ、光学フィルタ及び下部ヒータを備え、前記上部ユニットは、上部ヒータ、検出フィルタ、レンズ及び検出器を備える上記（７）～（９）のいずれかに記載の核酸分析装置。

（１１）前記光源がＬＥＤアレイであり、前記検出器がＰＤＩＣアレイである上記（１０）記載の核酸分析装置。

（１２）前記マイクロチップに付された識別子の読取装置を具備する上記（１）～（１１）記載の核酸分析装置。

[0065] また、本技術に係る核酸分析用マイクロチップは以下のような構成をとることもできる。

（１３）四角形状を有し、核酸分析装置への搭載位置を位置決めするためのＶ字状の溝が側周部に形成された核酸分析用マイクロチップ。

（１４）前記核酸分析装置に設けられた挿入口への挿入方向を規定するための切欠が４つの角のうちの一つに形成されている上記（１３）記載の核酸分析用マイクロチップ。

（１５）大きさの異なる複数の基板層からなる上記（１３）又は（１４）記載の核酸分析用マイクロチップ。

符号の説明

[0066] １ａ：核酸分析装置、１ｂ：ＡＣアダプター、１ｃ：入出力インターフェース、１１：上部ユニット、１１１：上部ヒータ、１２：下部ユニット、１２１：下部ヒータ、１３：チップホルダ、１３１：ホルダ外枠、１３２：ホルダ内枠、１３３：チップ検知センサ、１３４：挿入口、１３５：レバー、１３６：基準点、１４：ヒンジ、１５：制動部材、１６１：開閉検知センサ、１６２：突起、２：マイクロチップ、２１：反応領域（ウェル）、２２：Ｖ

溝、２２ａ：接触面、２２ｂ：非接触面、２３：切り欠き

請求の範囲

［請求項1］ マイクロチップに接触して熱を印加する加熱部と、
前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、
を備える核酸分析装置。

［請求項2］ ヒンジによる開閉構造を有し、
前記チップ保持部は、前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開閉に連動して、前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移動する請求項１記載の核酸分析装置。

［請求項3］ 前記チップ保持部は、前記開閉構造の開放動作に連動して前記第一の保持位置に移動し、前記開閉構造の閉鎖動作に連動して前記第二の保持位置に移動する請求項２記載の核酸分析装置。

［請求項4］ 前記チップ保持部に、前記マイクロチップの挿入口を備え、
前記挿入口の形状は、前記マイクロチップの挿入方向に対する垂直断面の形状とされている請求項３記載の核酸分析装置。

［請求項5］ 前記チップ保持部は、前記マイクロチップの前記挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成された可撓性部材を備え、
該可撓性部材の先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、前記マイクロチップの側周部に形成された溝に嵌合する請求項４記載の核酸分析装置。

［請求項6］ 前記可撓性部材の前記先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、Ｖ字状に形成された前記溝の一辺にのみ当接し、前記マイクロチップを前記挿入方向に付勢する請求項５記載の核酸分析装置。

［請求項7］ 前記ヒンジにより開閉可能に接続され、前記加熱部をそれぞれ備える上部ユニットと下部ユニットを備える請求項６記載の核酸分析装置。

[請求項8] 前記上部ユニットと前記下部ユニットの開閉を検知するセンサが設けられている請求項７記載の核酸分析装置。

[請求項9] 前記チップ保持部に、挿入された前記マイクロチップを検知するセンサが設けられている請求項８記載の核酸分析装置。

[請求項10] 前記下部ユニットは、光源、レンズ、光学フィルタ及び下部ヒータを備え、

前記上部ユニットは、上部ヒータ、検出フィルタ、レンズ及び検出器を備える請求項９記載の核酸分析装置。

[請求項11] 前記光源がＬＥＤアレイであり、前記検出器がＰＤＩＣアレイである請求項１０記載の核酸分析装置。

[請求項12] 前記マイクロチップに付された識別子の読取装置を具備する請求項１１記載の核酸分析装置。

[請求項13] 四角形状を有し、核酸分析装置への搭載位置を位置決めするためのＶ字状の溝が側周部に形成された核酸分析用マイクロチップ。

[請求項14] 前記核酸分析装置に設けられた挿入口への挿入方向を規定するための切欠が４つの角のうちの一つに形成されている請求項１３記載の核酸分析用マイクロチップ。

[請求項15] 大きさの異なる複数の基板層からなる請求項１４記載の核酸分析用マイクロチップ。

[請求項16] ヒンジにより接続されたチップ保持部を、前記ヒンジによる開閉構造の開放動作に連動させて、マイクロチップを中空保持する第一の保持位置に移動させる手順と、

前記第一の保持位置に移動させた前記チップ保持部に、前記マイクロチップを搭載する手順と、

前記マイクロチップを搭載させた前記チップ保持部を、前記開閉構造の閉鎖動作に連動させて、前記マイクロチップを加熱部に接触させて保持する第二の保持位置に移動させる手順と、を含む、

核酸分析装置におけるマイクロチップ搭載方法。

［請求項17］ 反応領域が形成されたマイクロチップに接触して、前記反応領域における反応を誘起する反応誘起部と、

前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記反応誘起部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、

を備える分析装置。