明　細　書

発明の名称 ：

複数サンプルを独立して電気泳動可能な電気泳動装置

技術分野

[0001] 本発明は、これまで複数検体を同時に行っていた前処理プロセスにおけるカートリッジの保持機能、送液機能、撹拌機能、加熱冷却機能、電気泳動プロセスのポリマー充填機能と電圧印加機能を１検体ごとに独立して稼働させることで、複数のサンプル入りカートリッジを任意のタイミングで設置でき、且つ前処理プロセス及び電気泳動プロセスを短いＴＡＴで実行できる電気泳動装置である。

背景技術

[0002] 核酸分析を用いたアプリケーションが法医科学、入出国管理、テロ対策などの分野で実用化されている。

[0003] 例えば法医科学分野では、ＳＴＲ解析が実用化されている。ＳＴＲ解析はゲノム中のある領域の繰返し塩基配列（Ｓｈｏｒｔ　Ｔａｎｄｅｍ　Ｒｅｐｅａｔ：　ＳＴＲ）を分析する。ＳＴＲ塩基配列の長さが個人固有であることを用い、個人識別や親子鑑定などＤＮＡ鑑定を行う。

[0004] 特許文献１には、米ＦＢＩが指定する１３種類の領域を一度に解析するＳＴＲ解析方法が開示されている。ＳＴＲ解析は、まず検体サンプルを生物（主に人体）から採取する。採取した検体サンプルから、ＤＮＡを抽出し、ＤＮＡ増幅、ＤＮＡの一本鎖変性を行う。次に、ＤＮＡフラグメントの分離、ＤＮＡフラグメントの検出の順で解析が行われる。

[0005] 手順をさらに詳細に説明すると、まず生体サンプルまたは生体由来物質のサンプル等の検体サンプルからテンプレートとなる核酸（多くはＤＮＡである）を抽出する。さらに、抽出したテンプレートＤＮＡをＰＣＲ反応（ポリメラーゼ連鎖反応　Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ　Ｃｈａｉｎ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ）で増幅して、さらにホルムアミド処理または加熱と急速冷却によってＤＮ

Ａ二本鎖を一本鎖に変性させる。ＤＮＡ増幅では、ひとつの測定ＤＮＡサンプルに対して、１３種類のプライマーセットを用いて多重ＰＣＲ増幅を行う。ＤＮＡ増幅中に増幅産物であるＤＮＡフラグメントをラベル化する。このＤＮＡ増幅とラベル化を行った溶液が解析サンプルである。

[0006] 前述の検体サンプルから解析サンプルを作るに至るまでの工程を前処理プロセスとすると、ラベル化ＤＮＡフラグメントを電気泳動で分離し、得られた分離ＤＮＡフラグメントの電気泳動パターンを検出して分析するまでが、電気泳動プロセスである。

[0007] これまでＤＮＡフラグメントの分離、ＤＮＡフラグメントの検出は、ヒトゲノム解析によって広く知られるＤＮＡシーケンサなどによって自動化が積極的に行われてきた。一方で、前処理プロセスにおいてはこれまで熟練者による手作業によって行われる事が一般的であったが、近年この前処理プロセスを自動化することで、ＳＴＲ解析を含む多くの遺伝子解析について、限られた施設と熟練者だけでなく、より多くのケースにおいて使われるような試みが為されている。

[0008] 例えば特許文献２では、サンプル以外のＤＮＡやＲＮＡの混入を防止するために、試薬類が外気と遮断した状態で封入された試薬類保存デバイスが示されている。特許文献３では、試薬類保存デバイスと類似の構成を持つ生化学用カートリッジが外気と遮断した状態でピペットや分注ロボットなどを使用せずに試薬類を送液し、撹拌するための構成が示されている。また、特許文献４では、同じく生化学用カートリッジ内部でＰＣＲ反応を行うに適した温調機構、温調ブロック及び生化学処理装置の構成が示されている。

[0009] これらの特許文献により、試薬類保存デバイスまたは生化学カートリッジに投入されたＤＮＡサンプルは、外気と遮断された状態で送液され、撹拌され、温調される事で増幅し、ラベル化されてフラグメント解析できる状態の解析サンプルとなる。特許文献５には、解析サンプルを検出する手段を含めた前処理・電気泳動用一体型カートリッジ、前処理一体型キャピラリ電気泳動装置に関する構成が示されている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献１：米国特許第６５３１２８２

特許文献２：特許第６２１６４５１号

特許文献３：特許第６２０２７１３号

特許文献４：特許第６０１２５１８号

特許文献５：特許第６０２９３６６号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] しかしながら、これらの様々なＳＴＲ解析に関する自動化技術が考案されているにも関わらず、未だこれらの自動化技術がＳＴＲ解析の主流となっていない。その原因のひとつとして、ＳＴＲ解析全体のｔｕｒｎａｒｏｕｎｄｔｉｍｅ（以下、ＴＡＴ）の問題がある。ＴＡＴには情報や航空などの分野で様々な意味があるが、総じてひとつの仕事が終わるまでの時間を指す。前処理プロセスを自動化したＳＴＲ解析においては、ユーザーがＤＮＡやたんぱく質等を含む検体サンプルをデバイスに投入してから、装置が解析結果を表示するまでの時間がＴＡＴと言える。すると、その中には、主に前処理プロセスと、電気泳動プロセスがある。前処理プロセスには、検体サンプルの投入、ＤＮＡの抽出、ＤＮＡの増幅、ＤＮＡの一本鎖への変性の大きく４つのステップが含まれ、電気泳動プロセスには、ＤＮＡフラグメントの分離、ＤＮＡフラグメントの検出、解析結果の表示の３つのステップが含まれる。

[0012] 当然ながら、ユーザーにとってこの時間は単純な待ち時間となるため、短いＴＡＴであることが望ましい。

[0013] 短いＴＡＴを実現するひとつの方法として、一般的に二つのアプローチが考えられる。一つひとつの工程を短くするアプローチと、工程と工程の間の待ち時間を低減するアプローチである。

[0014] 一つひとつの工程を短くするアプローチについて、ＳＴＲ解析全体で大きく時間を取るのは、前処理プロセスにおけるＤＮＡ増幅と、電気泳動プロセスにおけるＤＮＡフラグメントの分離である。これらの工程にかかる時間を短縮するために、試薬メーカーを含めて開発に尽力しており、世代を追うごとにわずかながら短縮している。

[0015] 発明者が注目したのは、もう一方の、工程と工程の待ち時間を低減するアプローチである。前処理プロセスを経て生成された解析サンプルが電気泳動プロセスに移行する工程については、特許文献５に記載がある。これによると、まずカートリッジ内部でサイクルシーケンス区画のサンプルが泳動溶液槽に送液され、さらにカートリッジを載せたオートサンプラーが移動して泳動溶液槽と陽極緩衝液槽にキャピラリの両端が接する。次にキャピラリの両端に弱い電圧が短時間印加され、適量のサンプルが分離媒体を充填したキャピラリに導入される。その後は陰極緩衝液槽と陽極緩衝液槽にキャピラリの両端を浸し、高電圧を印加して温調された分離媒体によりＤＮＡフラグメントを分離する。さらに、レーザが発する照射光により励起された蛍光を検出器が検出することで、ＤＮＡフラグメントを検出する。

[0016] しかしながら、特許文献５に記載の構成で示されるものは、１台の装置と１個のカートリッジを用いて行われる電気泳動と蛍光検出である。特許文献３の構成もまた、ひとつの検体サンプルに対して１台の装置を要する構成である。当然ながら、１台の装置が１つの検体しか解析できない構成よりも、１台の装置が複数の検体を解析できる装置の方が、一般的に高スループットである。

[0017] 特許文献２に記載された構成は複数の検体に対する前処理プロセスの自動化を記載しているが、複数の前処理プロセスを終えた解析サンプルをどのように電気泳動と検出を行うかについて記載していない。よって、複数の検体サンプルが同時に用意される場合においては、特許文献２と特許文献５の構成を組み合わせることで短いＴＡＴが実現できる。すなわち、特許文献２の前処理プロセスを行うことで、同時に解析サンプルを生成することができる

。特許文献２の構成が特許文献５のようにオートサンプラーに搭載されていれば、そのまま複数の解析サンプルを同時にキャピラリに接続することができる。

[0018] 前述のとおり、複数の検体サンプルが同時に用意される場合においては、既存の特許文献の組み合わせによって、前処理プロセス、電気泳動プロセス共に短いＴＡＴのＳＴＲ自動分析装置を実現できる。

[0019] しかしながら、複数の検体サンプルが同時に用意することは実際の使用条件として困難なケースが想定される。例えば犯罪捜査の個人識別では、検体サンプルが複数集まるまで解析を待つことは事件の解決を遅延させることに繋がる。また、災害時の個人識別では、救助活動の方針を左右する。

[0020] 一方で、検体サンプルが得られた順に解析を行えば、ランニングコストが増してしまう。また、装置のランニング中に別の検体サンプルが届いても、全ての工程が終わるまで、次の検体サンプルのランニングを開始できないことが一般的である。

[0021] つまり、測定したい検体サンプルＡが設置され、前処理プロセスを行っている最中に検体サンプルＢが持ち込まれたり、検体サンプルＢが電気泳動中に検体サンプルＣが持ち込まれたりすることが想定される状況において、柔軟に対応できることが望まれている。

[0022] 当然ながら要求を満たすだけの１検体解析装置が大量に導入されていれば柔軟な対応が可能である。しかしながら、時期や規模の予測が難しい犯罪捜査や災害の為に、１検体のみを解析する装置を大量に用意しておく事も、ユーザーにとって大きな負担である。

[0023] すなわち、ユーザーに求められているのは、複数の検体サンプル入りカートリッジを任意のタイミングで設置でき、且つ前処理プロセス及び電気泳動プロセスを短いＴＡＴで実行できる電気泳動装置である。これらを達成するために、既存の装置と先行技術文献の組み合わせで達成できない課題は次の３点である。

（１）カートリッジを任意のタイミングで設置できること

（２）カートリッジを設置した順に前処理プロセスが実行できること

（３）前処理プロセスが終わった順に電気泳動プロセスに移行できること

課題を解決するための手段

[0024] 本発明の電気泳動装置は、分離媒体が充填される複数本のキャピラリと、キャピラリを所定の温度に保持する恒温槽と、キャピラリを用いた電気泳動時に光の照射と検出を行う照射検出部と、キャピラリに電圧を印加する高電圧電源ユニットと、容器を搬送する移動ステージを備えたオートサンプラーとを有し、高電圧電源ユニットによる電圧印加はキャピラリごとに制御されることを特徴とする。

発明の効果

[0025] 前述の構成により、以下の効果が得られる。

（１）カートリッジを任意のタイミングで設置できること

（２）カートリッジを設置した順に前処理プロセスが実行できること

（３）前処理プロセスが終わった順に電気泳動プロセスに移行できること

図面の簡単な説明

[0026] [図1]前処理一体型電気泳動装置の斜視図。

[図2A]筒状のポリマー容器とポリマーデリバリーユニットを示す図。

[図2B]袋形状のポリマー容器とポリマーデリバリーユニットを示す図。

[図3A]キャピラリアレイの概要図。

[図3B]キャピラリー部拡大図

[図4]高電圧電源とキャピラリの接続を示す図。

[図5]実施例１の高電圧の制御を示す図。

[図6]前処理一体型電気泳動装置の上面図。

[図7]情報処理システムを示す図。

[図8]実施例２の前処理一体型電気泳動装置の斜視図。

[図9]実施例２のポンプユニットを示す図。

[図10]実施例２のポンプユニットの電流を示す模式図。

[図11]実施例３のポンプユニットを示す図。

[図12]実施例４の高電圧の制御を示す図。

[図13]実施例５の高電圧の制御を示す図。

[図14]実施例６の高電圧の制御を示す図。

[図15]実施例７のキャピラリアレイを示す図。

[図16]実施例８の加熱冷却ユニットを示す図。

[図17]実施例９の加熱冷却ユニットを示す図。

[図18]実施例１０の加熱冷却ユニットを示す図。

[図19]実施例１１の加熱冷却ユニットを示す図。

[図20]実施例１２の電気泳動装置を示す図。

発明を実施するための形態

[0027] 例えば最大４つのサンプルカートリッジを設置でき、且つ前述の課題（１）（２）（３）を満たす装置を開発する場合、それぞれ４つのサンプルカートリッジと４本のキャピラリが設置できる装置に、全ての構成部品が４つずつ独立して存在する構成は、容易に実現が可能である。しかしながら、それは装置を４台並べることと大差がない。そこで、低コストでユーザーに提供する事がユーザーメリットに繋がるため、共有できる機能や部品はできる限り共有することを目的として検討を行った。４つのサンプルカートリッジ、４本のキャピラリを例に検討を行ったが、サンプルカートリッジ及びキャピラリを複数設置できれば良く、サンプルカートリッジ及びキャピラリの数に限定されない。

[0028] 前述の課題に対し、これまで複数検体を同時に行っていた前処理プロセスにおけるカートリッジの保持機能、送液機能、撹拌機能、加熱冷却機能、電気泳動プロセスのポリマー充填機能と電圧印加機能を１検体ごとに独立して稼働させることができれば、課題が解決する事と、それを実現するための構造を見出した。また同時に、これらが独立して稼働しながらも、少なくとも照射光源、検出器、恒温槽を共有できる構造を見出した。それぞれについて説明する。

＜電気泳動プロセスにおける恒温機能の共有＞

既存の装置はキャピラリの温度を一定に保つ恒温槽の温度が、４５℃～７０℃程度まで設定できる機能が搭載されていることが一般的である。しかしながら、核酸分析のアプリケーションが固定であるとき、温度を変化させる必要がない点に着目し、キャピラリ交換などで装置を停止する以外は、恒温槽は一定温度でキャピラリの温度を維持していれば良いことを見出した。よって、恒温槽は共有することができる。また、複数のアプリケーションを行う際にも、恒温槽の設定温度が等しい場合には恒温槽の温度を変化させる必要がなく、異なるアプリケーションを、恒温槽を共有して同時に行うことが可能である。

＜電気泳動プロセスにおける照射光源と検出器の共有＞

既存の装置を例にすると、ひとつの照射光源が照射光を照射し、キャピラリ複数本の照射部を貫通する。既存の装置では電気泳動中にのみ照射し、検出器によって蛍光を検出しているが、貫通する条件はキャピラリの照射部が精度良く整列していることと、全てのキャピラリ内部にポリマーが充填していることである。既存の方法では全てのキャピラリに、同時に同電圧が印加される。検出器がひとつである場合、キャピラリＮｏに対して検出器での読み取り位置をキャリブレーションしている。

[0029] 例えば、４本のキャピラリのうち３本にポリマーが充填しており、４本目だけにポリマーが充填していない場合、照射光はキャピラリ内部を貫通すると同時に散乱光を発する。散乱光は少なくとも隣り合うキャピラリの検出に悪影響を及ぼした。一方で、全てのキャピラリにポリマーが充填してさえいれば、あるキャピラリに解析サンプルが無くても、電圧がかかっていなかったとしても、そのキャピラリに励起を照射して検出されるのは、既存の装置でも発生するバックグラウンドノイズだけであった。また、ポリマー充填中に照射光を照射して検出しても、気泡なく充填することができればバックグラウンドノイズの変動は微小であった。これらの検討の結果、照射光源と検出器は共有することができることを見出した。

[0030] キャピラリへの照射光の照射方法として、複数本のキャピラリを貫通させ

る例を上述したが、キャピラリの本数分に光を分割してそれぞれのキャピラリに照射する方法や、整列した複数本のキャピラリの幅に照射光を広げて照射する方法等、様々な光の照射方法がある。解析に使用しないキャピラリにもポリマーを充填していれば散乱光の発生を防ぐことができ、いずれの照射方法も用いることが可能である。

＜キャピラリ１本ずつの電圧印加＞

既存の装置では複数本のキャピラリが束ねられたキャピラリアレイが製品化されており、複数本のキャピラリには同時に同電圧が印加されている。キャピラリアレイの構造としては、中空の一本の導電パイプに一本ずつキャピラリの一端が通されており、複数本のキャピラリのもう一端を樹脂で束ねてキャピラリヘッドとしている。導電パイプが通されたキャピラリ端をカソード側緩衝液容器に浸し、もう一端のキャピラリヘッドをアノード側緩衝液容器に浸す。導電パイプには金属板が接している。この金属板に高電圧を印加することで、カソード側緩衝液容器を通してキャピラリ内部のポリマーに高電圧を印加する。金属板には、同様の構成で複数本のキャピラリを通した導電パイプが接しており、またカソード側緩衝液容器も同一であるため、ひとつの高電圧電源によって複数本のキャピラリ全てに同時に同電圧が印加される。

[0031] 本発明では、キャピラリ１本ずつに、独立して高電圧を印加するため、まず高電圧電源の出力を分割する。また、カソード側緩衝液容器も各々のキャピラリに対してひとつずつ用意する。ポリマー容器と供給機構、分割する実施例と分割しない実施例を見出した。

実施例 1

[0032] 本実施例では、本発明の前処理一体型電気泳動装置について、アプリケーションのひとつであるＳＴＲ解析を例に説明する。ＳＴＲ解析を例に説明するが、本願発明を説明するための一例であって、ＳＴＲ解析やＭＬＰＡ解析（Ｍｕｌｔｉｐｌｅｘ Ｌｉｇａｔｉｏｎ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｐｒｏｂｅ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ）、ＳＮＰ解析（Ｓｉｎｇｌｅ Ｎｕｃｌ

ｅｏｔｉｄｅ　Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ）等を含む様々なフラグメント解析や、シーケンス解析に使用することができる。

[0033] 以下図面を参照して、本発明の実施の形態を説明する。ただし、図は解説のためのものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

[0034] 図１に本実施例の前処理一体型電気泳動装置０１の斜視図を示す。

［オートサンプラー］

オートサンプラー０２はＸＹ軸またはＸＹＺ軸の駆動方向を持つ自動搬送ステージユニットである。図１に示すオートサンプラー０２はＸＹ軸駆動である。オートサンプラー０２には前処理ユニット０３、カートリッジカバー０４、ポリマーデリバリーユニット０５が搭載されている。また、搬送物はカートリッジ０６、カソード側緩衝液容器０７、廃液容器０８、アノード側緩衝液容器０９、ポリマー容器１０であり、これらは全てユーザーによって設置される消耗品である。詳細は後述するが、カートリッジ０６、カソード側緩衝液容器０７、廃液容器０８、アノード側緩衝液容器０９、ポリマー容器１０を図１のような配置及び構成とすることで、オートサンプラー０２はＸＹ軸駆動にすることが可能にしている。

[0035] 本実施例のオートサンプラー０２は、搭載可能なカートリッジ０６の数だけ設けられている。

[0036] カートリッジ０６はオートサンプラー０２に搭載された前処理ユニット０３上にユーザーによって設置され、手動または自動でカートリッジカバー０４が閉まることで位置精度よくオートサンプラー０２に固定される。

[0037] ポリマー容器１０はオートサンプラー０２に搭載されたポリマーデリバリーユニット０５上にユーザーによって設置され、手動または自動で位置精度よく固定される。

[0038] カソード側緩衝液容器０７、廃液容器０８、アノード側緩衝液容器０９、ポリマー容器１０はユーザーによって設置され、手動または自動でオートサンプラー０２上に位置精度よく固定される。

[0039] オートサンプラー０２上に固定される消耗品であるカートリッジ０６、カ

ソード側緩衝液容器０７、廃液容器０８、アノード側緩衝液容器０９、ポリマー容器１０は全て電気泳動に必要な試薬を内包しており、キャピラリ３１の導電パイプ３５またはキャピラリヘッド３２がアクセスする。キャピラリアレイ１４の詳細は後述する。

[0040] 図１に示す前処理一体型電気泳動装置０１は、オートサンプラー０２とキャピラリ３１の本数が同数であり、オートサンプラー０２はＸＹ軸駆動である。図示していないが、キャピラリ３１の本数よりも多くのオートサンプラー０２を設け、キャピラリ３１の本数よりも多くのカートリッジ０６を設置可能にしても良い。この場合、オートサンプラー０２はＸＹＺ軸駆動となり構成は複雑になるが、処理効率を向上することが可能である。

［前処理ユニット］

前処理ユニット０３はオートサンプラー０２に搭載された送液および撹拌動作を行うためのユニットである。

[0041] 使用時にはユーザーによってカートリッジ０６が設置され、カートリッジカバー０４が手動または自動で閉まる。

[0042] 前処理ユニット０３はカートリッジ０６に作用して、外力によってカートリッジ０６内部の試薬やサンプル溶液を送液、撹拌する。

[0043] 送液機能とは、例えばカートリッジ０６に膜厚０．１ｍｍ～１ｍｍ程度のエラストマー薄膜が貼り付けられており、空気圧でダイアフラムポンプのように脈動させることによって送液を行う方法などが好例である。他にも、送液方法には、ＥＷＯＤ（Ｅｌｅｃｔｒｏｗｅｔｔｉｎｇ ｏｎ Ｄｉｅｌｅｃｔｒｉｃ）や、空気圧で液滴を押し出す方法等様々な方法がある。

[0044] 混合に必要な撹拌動作とは、手作業においてピペッティング、Ｖｏｒｔｅｘ、タッピングなどと呼ばれる作業で行われており、単純には異なる由来の液体物を混ぜて動かす動作である。よって、簡単には送液する機能を使ってスポイトのように撹拌動作を行うことなどが好例であり、より高い撹拌効率を実現するには、カートリッジ０６に高速振動を与える機能を付加しても良い。

[0045] このとき、Ｌｙｓｉｓ　Ｂｕｆｆｅｒからの ＤＮＡ抽出を促進したい場合は、カートリッジ０６のＤＮＡ抽出を行う個所に接するようにヒータ機能を付加することや、撹拌を行う機能を付加する事も望ましい構成である。

［カートリッジ］

ユーザーが取得した検体サンプルを装置が解析可能な解析サンプルに変性させるプロセスを一般的に前処理という。カートリッジ０６はインプットが検体サンプルであり、アウトプットを解析サンプルとする前処理のためのデバイスである。密閉式の場合は、カートリッジ０６には前処理プロセスに必要な試薬が封入されており、開放式の場合は外部からカートリッジ０６に試薬を投入する。但し、いずれの場合にも検体サンプルを投入する必要がある。

[0046] 本発明の目的アプリケーションのひとつであるＳＴＲ解析を例とすると、現状の手作業による解析の自動化を忠実に行う場合、例えば次の４種のカートリッジが考えられる。

[0047] 一つ目はサンプルカートリッジである。サンプルカートリッジは、検体サンプルが投入されると、Ｌｙｓｉｓ　Ｂｕｆｆｅｒによって ＤＮＡを抽出する。抽出液はＰＣＲ反応に必要なＰｒｉｍｅｒ　Ｍｉｘおよび Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘと混合され、ＰＣＲ反応を経てＤＮＡが増幅される。増幅したＤＮＡを定量し、ホルムアミドと混合して一本鎖に変性（必要に応じて熱変性も行う）し、解析サンプルとして電気泳動を行う。ＤＮＡの一本鎖への変性は、ＤＮＡをホルムアミドと混合して、熱変性を行うのが好適であるが、ホルムアミドとの混合または、熱変性のどちらか一方でも可能である。

[0048] 二つ目はＮｅｇａｔｉｖｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌカートリッジである。検体サンプルを入れずにＰＣＲ反応を行い、それ以外はサンプルカートリッジと同じ手順で電気泳動を行う。何も検出されないことが、ＰＣＲ反応系に余計な核酸が混入していない（コンタミネーションを起こしていない）事を確認するカートリッジである。

[0049] 三つ目はＰｏｓｉｔｉｖｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌカートリッジである。検体サ

ンプルの代わりに既知のコントロールＤＮＡを入れてＰＣＲ反応を行い、それ以外はサンプルカートリッジと同じ手順で電気泳動を行う。コントロールＤＮＡが測定されることで、ＰＣＲ反応が正しく行われた事を確認するカートリッジである。

[0050] 四つ目はＬａｄｄｅｒカートリッジである。ＰＣＲ反応工程を得ず、解析の内部指標となるＡｌｌｅｌｉｃ Ｌａｄｄｅｒとホルムアミドを混合して電気泳動を行う。

[0051] ユーザーはこれらのカートリッジ０６を必要に応じて組み合わせて使用する。ここでは全てがサンプルカートリッジであるとして、以後の実施例を説明する。

[0052] なお、カートリッジ０６は使用後に取り外される消耗品である。

[0053] ＳＴＲ解析の時には、上記４つのカートリッジが使用されるが、アプリケーションごとに適した試薬がカートリッジ内に封入されている。

［カートリッジカバー］

カートリッジカバー０４は、手動または自動により開閉し、閉まった際にはカートリッジ０６を固定し保持する機能を持つ。

[0054] 解析サンプルをキャピラリ３１に電気泳動して導入する際は、カートリッジ０６の接続口に導電パイプ３５が通されたキャピラリ端が接続する必要があるため、カートリッジカバー０４にもまた、接続口部分が開口部として設けられている必要がある。

［加熱冷却ユニット］

加熱冷却ユニット１１は、放熱体１３、熱交換素子、熱伝導ブロック１２で構成された構造体である。熱交換素子は、図示されていないが、放熱体１３と熱伝導ブロック１２の間に配置するのが好適である。加熱冷却ユニット１１は、検体サンプルから抽出されたＤＮＡサンプル、Ｐｒｉｍｅｒ Ｍｉｘ、Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘの混合液に、加熱冷却を繰り返してＰＣＲ反応を行うための温調ユニットである。前述の混合液はカートリッジ０６内に存在する。さらに、ＰＣＲ反応における加熱と冷却は素早く正確に繰り返し行う

ことが重要であるため、加熱冷却ユニット１１はカートリッジ０６に接する必要がある。そのため、カートリッジカバー０４は開口しており、開口部に加熱冷却ユニット１１が嵌め込まれている。これにより、加熱冷却ユニット１１とカートリッジ０６は直接接するよう構成されている。また、カートリッジカバー０４の熱伝導率が高い場合には、カートリッジカバー０４越しに、加熱冷却ユニット１１によりカートリッジ０６を加熱または冷却を行ってもよい。

[0055] 本実施例では、カートリッジ０６ひとつに対して加熱冷却ユニット１１をひとつだけ備え、加熱冷却ユニット１１はカートリッジカバー０４に付いている。この構成の場合、熱交換素子としてはペルチェ素子など高速な昇温降温ができる部品が望ましい。また、熱伝導ブロック１２は、熱交換素子とカートリッジ０６のＰＣＲ部との間で熱量を媒介するための部品であり、カートリッジ０６に熱を均一に伝えるために設けられている。そのため、熱伝導ブロック１２は、熱伝導率が高く、且つ熱容量が低いことが望ましい。よって、アルミニウムなど硬く熱伝導率が高い材質を使用し、また体積を小さく設計することが好ましい構成のひとつである。

［放熱体］

放熱体１３は加熱冷却ユニット１１の一部であって、熱交換素子の冷却時に高効率に冷却を行う為の構造体である。よって、熱交換素子および熱伝導ブロック１２の片方または両方に接する。

[0056] 空気冷却の場合、放熱体１３は一般的には放熱フィンと呼ばれ、金属材料に伝熱面積を多くとり、伝達熱量を増加させる構造を取る。さらに冷却速度を向上させる場合は、放熱体１３に風が当たるよう空冷ファンを取り付ける。

[0057] 水冷却（液冷却）の場合、放熱体１３として、冷却液が流れるｗａｔｅｒｂｌｏｃｋや、熱を装置外で放熱するラジエーター、冷却液を循環させるポンプ、冷却液を一時的に溜めポンプへ供給するリザーバーなどを設置する。これらの部品が一部のみ一体化した、簡易水冷も同様である。水冷却は、

空気冷却よりも冷却効率がわずかに高いことが多く、奪った熱を任意の場所で放熱することもできるため、装置内温度が上昇する事を防ぎたい場合に効果的である。

［廃液容器］

廃液容器０８キャピラリ３１に余分に注入したポリマーや、前回使用時の古いポリマーなどが排出され、一時的にストックする機能を持つ。ポリマーは一般的に高粘度で乾燥時に結晶化する高分子液体であるため、廃液時の液切れを良好にし、また乾燥による結晶化を防止するため、廃液容器は何らかの液体で満たされている方が望ましい。液体は、例えば純水や、緩衝液、緩衝液と類似の液体等が好適である。また、図１では、廃液容器０８とカソード側緩衝液容器０７は別の容器であるが、廃液容器０８とカソード側緩衝液容器０７が同一容器である構成も望ましい形態のひとつである。

［ポリマー容器、ポリマーデリバリーユニット］

ポリマー容器１０は、ポリマーを内包した容器である。ポリマーデリバリーユニット０５は、ポリマー容器内１０のポリマーをキャピラリ３１に送液するためのユニットである。

[0058] ポリマーは電気泳動時に解析サンプルに泳動速度差を与えるための分離媒体である。分離媒体は流動性と非流動性の双方が存在するが、本実施例では流動性のポリマーを用いる。

[0059] 本実施例のポリマー容器１０とポリマーデリバリーユニット０５の詳細を、図２を用いて説明する。図１のポリマーデリバリーユニット０５は、ポリマー容器１０の側面に配置されているが、ポリマー容器１０の下方に配置されても良い。

[0060] 図２Ａに示すポリマー容器１０は、円筒形の筒２１（狭義にはこれをシリンジと呼ぶ）と、ポリマーを筒内部に封止しつつ筒内部で可動するシール部品２２と、ポリマーを筒内部に留めつつキャピラリが接続する接続体２３とを有する。キャピラリ３１が接続体２３に接して、または貫通してポリマー液に接した状態で、ポリマー容器２０底部から外力が加わり、シール部品を

押し上げることで、ポリマーをキャピラリ３１内部に注入する。ポリマー容器底部を稼働させる外力機構がポリマーデリバリーユニット０５である。図２Ａのポリマーデリバリーユニット０５は、プランジャ２４を備える。プランジャ２４により、シール部品２２を押し上げることで、ポリマーをキャピラリ内部に注入する。

[0061] 円筒形のポリマー容器１０にする利点は、ポリマーデリバリーユニット０５の構成がプランジャ２４を上下させる一軸機構で良くポリマーデリバリーユニット０５をシンプルな構成にできること、および、ポリマー容器１０内のデッドボリュームが少ないことである。

[0062] また、図２Ｂのようにポリマー容器１０が小型の袋形状（パウチ形状）を取る場合、押子はなくパウチ２５と接続体２６の構成である。このとき、ポリマーデリバリーユニット０５としては、外部からパウチを挟み込むように押し込む（図２Ｂ（１）参照）、またはパウチ底部から内包するポリマーをしごくように駆動して（図２Ｂ（２）参照）、ポリマーをキャピラリ３１内部に注入する。

[0063] パウチ形状のポリマー容器２５にする利点は、容器そのものの構成が簡単で安価な設計をし易いため、ユーザーに低コストで提供できることである。

[0064] なお、本実施例ではポリマー容器１０はキャピラリヘッド３２が挿入できるようにオートサンプラー０２に配置されているが、キャピラリ３１の導電パイプ３５側にポリマーデリバリーユニット０５およびポリマー容器１０を配置し、導電パイプ３５側からキャピラリにポリマーを注入しても構わない。その際、廃液容器０８はキャピラリヘッド３２側に配置される。

［カソード側緩衝液容器、アノード側緩衝液容器、アノード電極］

アノード側緩衝液容器０９及びカソード側緩衝液容器０７は、共に電解質を含む緩衝液を内包した容器である。カソード側緩衝液容器０７とアノード側緩衝液容器０９は、共にオートサンプラー０２上に搭載されている。

[0065] また、図示されていないが、白金やＳＵＳなどの腐食に強い導電性材質で構成されるアノード電極がキャピラリ本数分だけ装置に搭載されている。キ

ャピラリ３１に高電圧が印加されるときに、アノード電極がアノード側緩衝液容器０９中の内用液と接するように配置されている。高電圧が印加されているとき、アノード側緩衝液はアノード電極を介してグランドに接続する。これにより、高電圧電源ユニット１５から発生した高電圧は、高電圧配線、キャピラリの金属板、導電パイプ、カソード側緩衝液、キャピラリ素線、キャピラリヘッド、アノード側緩衝液、アノード電極と通してグランドに接続することで印加される。

［照射ユニット］

照射光１７は照射ユニット１６の光源から出て、直接またはいくつかの光学部品を経てキャピラリの照射検出領域３３に到達する。ｎ本のキャピラリＣ１、Ｃ２…Ｃｎが設置されているとき、照射光１７はＣ１、Ｃ２…Ｃｎのキャピラリ３１を順に連続して透過する。この照射光１７により解析サンプルから発せられた情報光を直接、またはいくつかの光学部品を経て検出器１８が検出することで、検出データとする。

[0066] 例としてＳＴＲ解析のアプリケーションを具体的に説明すると、照射光１７はレーザ光である。解析サンプルはＰＣＲ反応によって増幅しながら蛍光色素を付着させたＤＮＡである。情報光はレーザ光によって励起した蛍光であり、蛍光色は塩基に依存した波長の光である。励起された蛍光の蛍光色は、光学部品であるフィルタによって検出データに余分な波長の光（例えばレーザ光の波長）がカットされ、次に別の光学部品である分光器によって波長ごとに検出器１８の異なる位置に分光される。例えば、検出器１８で撮像するとき、縦方向にキャピラリＣ１、Ｃ２…Ｃｎが分けられ、横方向に波長ごとの光が分けられて検出される。検出されたデータは制御用コンピュータに取り込まれ、ソフトウェアによって適切に解析される。

[0067] ユーザーは制御用コンピュータにより装置の保有する機能を制御し、また装置内の検出器１８で検出されるデータを授受できる。また、検出データは制御用コンピュータに含まれたソフトウェア、または制御用コンピュータから得られたデータを元に、別の解析用コンピュータに含まれたソフトウェア

により、解析結果を得ることができる。

[0068] 本実施例では、キャピラリ３１を順に連続して透過するようにキャピラリ３１の照射検出領域３３に照射光を当てる照射方法を例に説明をするが、キャピラリ３１の本数分に、照射光１７を分割してそれぞれのキャピラリ３１に照射する方法や、整列した複数本のキャピラリ３１の幅に照射光１７を広げてキャピラリ３１に照射する方法等、様々な光の照射方法があり、いずれの照射方法でもよい。

［恒温槽ユニット］

恒温槽ユニット１９は、キャピラリアレイ１４の温度を設定した温度に保つ機能を有している。ポリマー充填時には充填速度を速め、電気泳動時には電気泳動における解析サンプルの移動速度差を一定に保つ効果がある。図１では、恒温槽ユニット１９の内部が分かるよう記載している。本発明においては図１に示す通りキャピラリアレイ１４の配線ルートが２次元の平面ではなく３次元となり得るため、恒温槽ユニット１９は、ポリイミドヒータやラバーヒータなどのヒータが断熱性の高い恒温筐体内でキャピラリ素線３１の大部分を保温する、空間恒温槽が望ましい。恒温筐体内の温度を均一に保つために、恒温筐体内に風を循環させるにファンを取り付ける構成も好ましい一例である。

[0069] 一方で、昇温時間を短くするために接触式恒温槽としても良い。その場合は、熱伝導率、熱伝達率および熱量が高い保温板をキャピラリアレイ１４の配線ルートに沿って曲げ、平面を有するヒータを、曲げた保温板に張り付ける。さらに、キャピラリ素線を包みヒータから発生する熱を伝えるための熱伝導性エラストマー部材を、ヒータの上に貼り付ける。キャピラリを、保温板とヒータ、熱伝導性エラストマーが結合したものと挟み込むように断熱材が設けられた構成が考えられる。この構成の場合は、各部材の貼り付け順はこの限りではない。

［検出ユニット］

検出ユニットは、検出器１８と光学系部品を組み合わせたユニットである

。図示していないが、蛍光は複数の光学系部品を経て検出器１８に検出される。光学系部品には、例えば不要な照射光をカットするＬＰフィルタ、蛍光波長を分光する分光器などが挙げられるが、検出器１８で検出される際に、各々のキャピラリ３１および発光した波長が分けて検出可能であれば、どのような方法でも構わない。検出器１８は、例えばＣＣＤエリアイメージセンサやＣＭＯＳカメラなどが考えられる。

［キャピラリアレイの構成］

本発明におけるキャピラリアレイ１４の構成について、図３を用いて説明する。図３Ａは、図１に示したキャピラリアレイ１４の分解図であり、図３Ｂ一部の拡大図である。

[0070] キャピラリ３１は、内径数十～数百ミクロン，外形数百ミクロンのガラス管で構成され、強度を向上させるために表面をポリイミド被膜でコーティングしている。

[0071] 各々のキャピラリ３１は、全て同じ長さで切断され、ポリマー容器１０に接続する方を非導電物質により一本ずつ個別に束ねられている。これをキャピラリヘッド３２という。キャピラリヘッド３２の端点からはキャピラリ素線３１が露出している。

[0072] 照射光が照射されるキャピラリの照射検出領域３３は、キャピラリ内部に照射光が照射される位置であり、同時に解析サンプルから発せられた情報光が検出される位置である。よって、照射光が照射する光エネルギーを効率よく受け取れるように、また照射光により解析サンプルから発生した情報光を検出しやすいように、ポリイミド被膜が除去された構造になっている。全ての照射検出領域３３は、高精度に整列され固定されて、検出保持部品３４により束ねられている。

[0073] 検出保持部品３４は、照射検出領域３３を高精度に整列させて固定する部品である。また、照射ユニット１６が照射検出領域３３に照射光１７を照射し、また情報光を検出する位置を定めるため、検出保持部品３４の外形または位置決め穴等が高精度に製造された部品である。同じく、恒温槽には検出

保持部品３４を位置精度良く固定する機構を備える。

[0074] キャピラリヘッド３２とは逆のキャピラリ素線３１の端点では、各々のキャピラリ素線３１は各々の導電パイプ３５の中に通されて、露出した状態、または０．５ｍｍ程度わずかに突き出た状態で固定されている。導電パイプ側のキャピラリ端を図３Ｂに示す。個々の導電パイプ３５はそれぞれ別の金属板３６に固定されている。図３Ｂには図示していないが、金属板３６と導電パイプ３５の一部は非導電物質であるロードヘッダ３７によって保護されている。金属板３６と導電パイプ３５をまとめて保持するロードヘッダ３７は別々であっても、同一部品または連結可能な部品であっても構わない。

[0075] 電圧を印加する際には、高電圧電源ユニット１５からの電力を供給する高電圧配線が、ロードヘッダ３７内の金属板３６に接して、導電パイプ３５に電圧が印加され、陰極電圧として機能する。

[0076] この構成により、各々のキャピラリ３１を個別に交換することはできないが、取り付けが容易なキャピラリアレイ１４をユーザーに提供する事ができる。

[0077] なお、既存のキャピラリアレイ１４は複数本全てのキャピラリ３１を同時に同じ電圧で電気泳動することを目的としているため、すべての導電パイプ３５は一定間隔で整列された状態でひとつの金属板３６に固定され、さらにひとつのロードヘッダによって保護されている。また、逆側は全てのキャピラリ３１が一点に束ねられ、単一のキャピラリヘッド３２に包まれている。この構成により、既存のキャピラリアレイ３１では、印加できる電圧は単一で、かつ同時にしか電圧を印加することができない。

［高電圧配線、高電圧電源］

本発明の高電圧電源と高電圧配線については、図４を用いて説明する。

[0078] まず、既存装置ではひとつの高電圧電源にひとつの高電圧配線があり、複数本のキャピラリに金属板を経由して高電圧を印加している。電気泳動プロセスのステップによって、それぞれ必要とする電圧の大きさも異なり、またユーザーが目的とするアプリケーションや解析サンプル濃度にも依存するた

め、ユーザーが設定できるよう出力も細かく調整可能（出力可変）である。

[0079] 一方、本発明においては、複数本のキャピラリ３１がそれぞれ別々のタイミングで電気泳動を行うことを実現したいため、図３を用いて説明したとおり、各々のキャピラリの導電パイプ３５に各々の金属板３６がついている構成である。よって、高電圧電源ユニット１５の電圧をキャピラリ３１に印加するための高電圧配線４１も複数本が必要である。高電圧電源ユニット１５は各々のキャピラリ３１に個別に電圧が印加できる構成になっていて、かつそれぞれの電気泳動のステップに合わせた電圧が印加できる。キャピラリは消耗品であり交換されるため、高電圧配線４１は、キャピラリと接続する側の先端がキャピラリと着脱が容易なように構成されるのが好適である。例えば具体的には、導電部材の円柱の先端を半球形状に加工したプラグを製造し、そのプラグに高電圧配線４１の導線を接続し、プラグがバネにより押し込むと稼働するよう稼働プラグとして組み立てる。稼働プラグは各キャピラリ３１のロードヘッダ３７に設けられた接続口を通り、金属板３６と接して止まる。このとき、稼働プラグの筐体とロードヘッダ３７はそれぞれが絶縁材質で構成されており、導線、プラグ、金属板以外の経路から放電しないように構成する。例えば稼働プラグとロードヘッダの間に絶縁性の高いエラストマーを挟む。このような構成にすることで、高電圧配線４１の稼働プラグと各キャピラリ３１のロードヘッダ３７は着脱可能かつ外部に放電することなく、各キャピラリ３１に高電圧を印加することができる。

[0080] 図５は、図４の高電圧電源ユニット１５を制御する実施例のひとつである。

[0081] 本発明の高電圧電源ユニット１５を簡単に実現するには、個別に電圧制御が可能な高電圧電源４２をキャピラリ３１の本数分だけ用意すれば良い。この実施例は、制御が容易である、開発が容易であるなどの利点がある。

＜ＳＴＲ解析を目的とした装置におけるデータ取得工程の一例＞

ＳＴＲ解析例に、核酸分析を行う前処理プロセスと電気泳動プロセスを一体化した本実施例の前処理一体型電気泳動装置における、ユーザーが検体サ

ンプルを得てから装置がデータを得るまでの工程を単純化した一例を以下に示す。

ステップ０：ユーザーが、被験者からスワブで口腔内細胞、またはキットにより血液サンプルなどの生体細胞を検体サンプルとして採取する。

ステップ１：ユーザーが、検体サンプルをカートリッジ０６に投入する。すると、カートリッジ０６内部のＬｙｓｉｓ　Ｂｕｆｆｅｒと混合され、生体細胞からＤＮＡが抽出される。

ステップ２：ユーザーが、カートリッジ０６を前処理ユニット０３に設置する。

ステップ３：前処理ユニット０３が、カートリッジ０６内で、Ｌｙｓｉｓ　Ｂｕｆｆｅｒにより抽出されたＤＮＡサンプル溶液を一定量送液する。さらに、カートリッジ０６に封入されていたＰｒｉｍｅｒ　ＭｉｘおよびＭａｓｔｅｒ　Ｍｉｘと混合する。

ステップ４：加熱冷却ユニット１１によりカートリッジ０６の加熱及び冷却を行い、カートリッジ内で、抽出されたＤＮＡサンプルとＰｒｉｍｅｒ　ＭｉｘおよびＭａｓｔｅｒ　Ｍｉｘの混合液に、加熱冷却を繰り返す。加熱冷却の温度、時間、サイクル数は、基本的に使用するＰＣＲ試薬のプロトコルに従う。

ステップ５：ＰＣＲ反応後液を一本鎖に変性させて解析サンプルとする。手作業で行っている工程をそのまま自動化すると、ＰＣＲ反応後液を定量して、その一部をホルムアミドと混合し、加熱する方法が一般的である。ＤＮＡ濃度を定量する場合にはＤＮＡを吸着するビーズを一定量カートリッジ０６に封入し、さらに、ビーズからＤＮＡを剥離して定量する方法が良い。ＤＮＡ濃度ではなく液量を定量する場合、ＰＣＲ反応後液の液量全体から一定量の液量をカートリッジ０６内部の別の場所に送液してストックし、さらにホルムアミドと混合する。装置の検出ユニットにおけるダイナミックレンジが十分に大きい場合、これらのような定量を行わずにホルムアミドと混合しても良い。なお、ホルムアミドと混合しただけでも十分に一本鎖に変性がされ

るとき、加熱をしない構成も本実施例の好例である。また、加熱による熱変性だけでも、ＤＮＡを一本鎖に変性することも可能であり、ホルムアミドを使用せず、加熱のみ行う構成も本実施例の好例である。

ステップ６：装置が、オートサンプラー０２を稼働させ、廃液容器０８をキャピラリの片側に接続させ、もう一方をポリマー容器１０に接続させる。図１では、キャピラリの導電パイプ３５側を廃液容器０８に、キャピラリヘッド３２をポリマー容器１０に接続する配置となっているが、キャピラリヘッドを廃液容器０８に、導電パイプ３５をポリマー容器１０に接続してもよい。

ステップ７：装置が、オートサンプラー０２を稼働させ、導電パイプ３５をカソード側緩衝液容器０７に接液させ、キャピラリヘッド３２をアノード側緩衝液容器０９に接液させる。

ステップ８：装置がキャピラリ３１に－１５ｋＶ～－２０ｋＶ程度の電圧を印加する。これはキャピラリ３１に注入したポリマーのイオンを排出して、測定時の分離性能を向上させることを目的としたもので、ＰｒｅＲｕｎと呼ばれる。電圧は高圧電源ユニット１５から高電圧配線４１、ロードヘッダ３７、導電パイプ３５、カソード側緩衝液容器０７を通してキャピラリ内部のポリマーに印加される。このとき、キャピラリヘッド３２側はアノード側緩衝液容器０９にアノード電極が接液しており、アノード電極を通してアースに落ちる。

ステップ９：装置が、オートサンプラー０２を稼働させ、導電パイプ３５をカートリッジ０６のサンプルウェル中にある解析サンプルに接液させ、キャピラリヘッド３２をアノード側緩衝液容器０９に接液させる。

ステップ１０：装置が、キャピラリ３１に０．５ｋＶ～２．０ｋＶの電圧を印加する。カートリッジ０６の接続口からキャピラリ３１内に解析サンプルが電気泳動される。少なくともこのステップ１０までに恒温槽ユニット１９はキャピラリ３１を一定温度に保持し、温度が安定している必要がある。

ステップ１１：ステップ７と同じく、オートサンプラーを稼働させ、キャピ

ラリの導電パイプ３５をカソード側緩衝液容器０７に接液させ、もう一方のキャピラリヘッド３２をアノード側緩衝液容器０９に接液させる。

ステップ１２：高電圧電源ユニット１５により、キャピラリ３１に８．０ｋＶ～１２．０ｋＶの電圧を印加する。解析サンプルが、ポリマーが充填されたキャピラリ３１の内部を、導電パイプ３５側からキャピラリヘッド３２側に移動する。（電気泳動）

ステップ１３：装置が、照射ユニット１６から照射光１７をキャピラリ３１の照射検出領域３３に照射する。キャピラリ３１の照射検出領域３３は検出保持部品３４により精密に整列されているため、最初のキャピラリ３１を貫通した照射光は次のキャピラリ３１に入射し、貫通することを繰り返す。照射光１７は全てのキャピラリ３１を貫通して装置内部で吸収され止まる。

ステップ１４：電気泳動によって移動してきた解析サンプルが、キャピラリの照射検出領域３３に順次到達する。照射光１７によって解析サンプルにラベル化された蛍光色素が発光する。解析サンプルの塩基によってラベルされた蛍光色が異なる。

ステップ１５：検出ユニットが、発光した蛍光を検出する。蛍光は装置の複数の光学系部品を経て検出器１８に検出される。光学系部品には、例えば不要な照射光をカットするＬＰフィルタ、蛍光波長を分光する分光器などが挙げられるが、検出器１８で検出される際に、各々のキャピラリ３１および発光した波長が分けて検出可能であれば、どのような方法でも構わない。

[0082] 電気泳動を行うステップ８、ステップ１０、ステップ１２～１５において、アノード電極がアノード側緩衝液容器０９の内用液と接液する。この時、アノード側緩衝液はアノード電極を介してグランドに接続する。高電圧電源ユニット１５から発生した高電圧は、高電圧配線４１、キャピラリに設けられた金属板３６、導電パイプ３５、カソード側緩衝液、キャピラリ素線３１、キャピラリヘッド３２、アノード側緩衝液、アノード電極と通してグランドに接続することで印加される。

[0083] 以上のステップ１５までが、装置が検出データを得るまでの一例である。

このとき、ステップ０がユーザーによる検体サンプル取得プロセス、ステップ１からステップ５までが前処理プロセスであり、ステップ６からステップ１５までが電気泳動プロセスである。なお、実際にはこの後にステップ１５で得た検出データをソフトウェアで解析し表示する工程や、ユーザーがデータを保存するなどの工程が存在するが、本発明を説明するためには不要であるため、ここでは述べない。

[0084] 前述のステップ０～ステップ１５について、ここまで工程をひとつずつ示した。実際には、本発明の構成により、一部の工程は並行して行うことができ、より短いＴＡＴを実現することが可能である。例えば、前処理プロセスであるステップ１からステップ５と、電気泳動プロセスであるステップ６～ステップ８は、両方がステップ９までに終わっている必要がある。よって、ステップ６は必ずしもステップ５の後である必要はなく、並行して進めておくことができる。

[0085] より具体的には、比較的長い時間（マルチプレックスＳＴＲの試薬プロトコルでは３１ｃｙｃｌｅで１９．７分など）を要するステップ４のＰＣＲ反応中に、ステップ６からステップ８までを進めておくことや、ステップ１０に記載の恒温槽昇温と温度安定化制御を行っておくなど、前処理プロセスと電気泳動プロセスの一部を同時に進めることは、本実施例を使用した短いＴＡＴ時間を実現する好例である。

［実施例１における実際の動き］

図６は、前処理一体型電気泳動装置１の上面図である。図６を使って、本発明の効果である、カートリッジ０６ごとに個別の電気泳動を行った状態を説明する。なお、高電圧電源、高圧電源配線、検出ユニット、恒温槽ユニットは見やすさのために除外して表示しているが、装置内に含まれているものとする。

[0086] はじめに、上述した電気泳動プロセスでの、オートサンプラー０２によるキャピラリ３１の配置について説明する。

[0087] 図１では省略していたが、Ｌａｎｅ４のみに示すように、廃液容器０８、

ポリマー容器１０、カソード側緩衝液容器０７、アノード側緩衝液容器０９、カートリッジ０６及びカートリッジカバー０４には、キャピラリ３１と接続するための、接続口が設けられている。廃液容器に設けられた接続口をｈ１、ポリマー容器に設けられた接続口はｈ２、カソード側緩衝液容器に設けられた接続口をｈ３、アノード緩衝液に設けられた接続口をｈ４とｈ６、カートリッジ及びカートリッジカバーに設けられた接続口をｈ５とする。

[0088] 上述した電気泳動プロセスにおける、キャピラリ３１と接続口について詳細を説明する。ステップ６では、導電パイプ３５が廃液容器０８の接続口ｈ１に、キャピラリヘッド３２がポリマー容器１０の接続口ｈ２に接する。

[0089] ステップ７、ステップ８、ステップ１１～１５では、導電パイプ３５がカソード側緩衝液容器０７の接続口ｈ３に、キャピラリヘッド３２がアノード側緩衝液容器０９の接続口ｈ４に接する。

[0090] ステップ９、ステップ１０では、導電パイプ３５がカートリッジ０９及びカートリッジカバー０４の接続口ｈ５に、キャピラリヘッド３２がアノード側緩衝液容器０９の接続口ｈ６に接する。

[0091] キャピラリの導電パイプ３５とキャピラリヘッド３２の間隔ｘ１が装置運転中に固定する装置を提供するとき、ｈ１とｈ２の距離、ｈ３とｈ４の距離、ｈ５とｈ６の距離は等間隔の距離ｘ１である。また、これらの接続口ｈ１、ｈ２、ｈ３、ｈ４、ｈ５、ｈ６を例えばＸ軸方向の一列に配置することで、既存の装置でＸＹＺ軸の３軸を必要としたオートサンプラー０２の駆動軸を、ＸＹ軸の２軸とする事ができ、ユーザーに安価な装置を提供する事ができる。

[0092] なお、Ｘ軸がカソード側緩衝液容器０７およびカートリッジ０６のサンプルウェル（または後述するサンプルチューブ）を結んだ直線方向、Ｚ軸が装置の据付平面に対して水平且つＸ軸に対して直交方向、残るＹ軸がＸ軸およびＺ軸に対して直交方向である。本実施例では図として全てのオートサンプラー０２がＺ軸方向に整列しており、複数のキャピラリ３１が同方向に整列してＸ軸を持つ構成を説明している一例である。正しくはキャピラリ１本ず

つに対してＸＺ軸がそれぞれ定められるため、複数のキャピラリ３１がそれぞれ異なるＸ軸方向を持つ場合（例えば放射状など）では、各々のオートサンプラー０２のＸ軸も各々のキャピラリ３１のキャピラリヘッド３２および導電パイプ３５を結んだＸ軸方向に従う。

[0093] 本図において、一番上側のキャピラリをＣ１、一番下側のキャピラリをＣ４とする。オートサンプラー０２と、オートサンプラー０２に搭載される種々の構成部品群、およびキャピラリ３１を含めた装置の個別に電気泳動可能な運用単位をＬａｎｅとする。キャピラリＣ１を使う運用単位がＬａｎｅ１、キャピラリＣ４を使う運用単位がＬａｎｅ４である。

[0094] 図６において、Ｌａｎｅ１はステップ１～ステップ１３を終え、ステップ１４とステップ１５を実行中である。照射ユニット１６からの照射光１７がキャピラリＣ１の照射検出領域３３に照射され、電気泳動によってポリマー中を移動してきた解析サンプルから情報光が発せられ、検出器１８によって検出されている。電圧は電気泳動のため１０ｋＶが印加されている。

[0095] Ｌａｎｅ２はＬａｎｅ１の次に実行されたＬａｎｅである。ステップ１～ステップ９を終え、ステップ１０を実行中である。キャピラリの導電パイプ３５がカートリッジ０６の接続口ｈ５と接続し、解析サンプルをキャピラリＣ２にインジェクションしている最中である。Ｌａｎｅ１は実行中であるため、当然ながら照射光１７はキャピラリＣ１を貫通しキャピラリＣ２に至っており、また検出ユニットはＣ２の撮像も実行している。しかしながら、ステップ１４以降に至っていないため、Ｌａｎｅ２がステップ１４に至るまでは、得られた検出データは廃棄され続ける。電圧はサンプルインジェクションのため１．５ｋＶがかかっている。

[0096] Ｌａｎｅ３はＬａｎｅ２の次に実行されたＬａｎｅである。ステップ１～ステップ３を終え、ステップ４のＰＣＲ反応を繰り返しながら、ステップ６を実行中である。Ｌａｎｅ２と同じく照射光１７はキャピラリＣ１、Ｃ２を貫通してキャピラリＣ３に至っているが、Ｌａｎｅ２と同じく得られた検出データはステップ１４に至るまで廃棄され続けている。電圧は０ｋＶである

。

[0097] Ｌａｎｅ４はＬａｎｅ３の次に実行されたＬａｎｅである。ステップ２としてユーザーがカートリッジ０６を投入しようとしているところである。Ｌａｎｅ２、Ｌａｎｅ３と同じく照射光１７はキャピラリＣ１、Ｃ２、Ｃ３を貫通してキャピラリＣ４に至っている。ここで、Ｌａｎｅ４はステップ６を実行中でないためポリマーは新規に充填されていないが、前回使用時のポリマーがキャピラリＣ４内部に残っているため、測定ノイズになる程の散乱光は発生しない。なお、Ｌａｎｅ２、Ｌａｎｅ３と同じく得られた検出データはステップ１４に至るまで廃棄され続ける。電圧は０ｋＶである。

[0098] キャピラリＣ４では、前回使用時のポリマーが残っていたが、初めて装置を使用するときや、キャピラリを交換したときには、一本のキャピラリで解析サンプルの電気泳動を行うときでも、すべてのキャピラリにポリマーを充填し、散乱光の発生を抑える。

[0099] 見やすさのために図示しないが、それぞれのＬａｎｅに対応した電圧は高電圧電源ユニット１５から高電圧配線４１を通して印加されている。また、恒温槽ユニット１９は６０℃に温調され安定している。

［実施例１における各構成部品の制御およびデータの関係］

図７は、実施例１における情報的な繋がりを表した図である。細い実線が制御情報や検出されたデータ、電力供給などのやり取りを示す。点線は高電圧電源からの電気的なやり取りを示す。太い矢印は光学的な情報の流れを示す。制御情報とは各ユニットに動作を指定することや、各ユニットからの測定数値や実行完了などを含む一般的な双方向の電気信号を含む。

[0100] 本図のとおり、図１～図６には記載しないが、実際の装置の制御は装置に実装される電気基板であるメインボードを中心に行われる。図７では簡単のためにメインボードから直接すべての構成部品と制御情報をやり取りしているが、装置構成上、メインボードと構成部品との間を１本の配線で繋ぐよりも有益な場合、中継基板を間に挟む事も含まれる。また、それらの動きを制御するためには当然ソフトウェアのコントロールを必要とするため、メイン

ボードに直接繋ぎ装置内に実装されるインターナルコンピュータや、装置外から装置を制御する外部コンピュータが必要である。図７に記載のＳｏｆｔｗａｒｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌはこのコンピュータを含む。

[0101] ここまで実施例１について説明したが、ＳＴＲ解析を例とするのは解説のためのものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 2

[0102] ＜ポンプを使ったポリマー注入方式の実施例＞

本発明を実現する、実施例１とは別の形態の、前処理一体型電気泳動装置０１の構成図である図８を用いて説明する。

[0103] 本実施例では、オートサンプラー０２、カートリッジ０６、カートリッジカバー０４、加熱冷却ユニット１１、廃液容器０８、カソード側緩衝液容器０７の構成は実施例１と相違ない。また、図示しないが前処理ユニット、高電圧電源、高電圧配線、アノード電極、制御用コンピュータおよびメインボードなどが構成部品として存在することも、同様である。

[0104] 本実施例の特徴は、ポリマーデリバリーユニットがなく、代わりにポンプユニット５１が装置に取り付けられることである。詳細は後述するが、ポンプユニット５１は、ポリマー流路ブロック、送液機構、アノード側バルブ、送液機構側バルブ、逆止弁で構成される。また、ポンプユニット５１には、キャピラリアレイ１４が接続し、またポリマー容器１０、アノード側緩衝液容器０９が接続する。

[0105] 本構成の利点は主に２点あり、ひとつ目は装置コストである。実施例１では各キャピラリ３１に対して各々に駆動源であるポリマーデリバリーユニットが設置されたのに対し、本構成ではひとつの駆動源であるポンプユニット５１でポリマーを注入できる。

[0106] ふたつ目は分析性能である。キャピラリヘッド３２が各Ｌａｎｅのオートサンプラー０２に分かれる必要がなく、ポンプユニット５１に集まって接続されるため、図示されるように、キャピラリアレイ１４の照射検出領域３３からキャピラリヘッド３２までの距離が実施例１とは異なり短くできる。キ

ャピラリ３１の長さが同一であるとき、分析性能のひとつであるサンプルの分離性能は、導入パイプ３５側の先端から照射検出領域３３までの長さが長いほど良好である。また、この変更に合わせて、図示するように照射光１７、恒温槽ユニット１９、検出器１８の位置が変更されている。

[0107] 図９は図８に示すポンプユニット５１の具体的な構成を示した一例である。キャピラリ本数がｎ本の時、絶縁物質で作られたポリマー流路ブロック５２はｎ本の独立した流路５３を持つ。ｎ本の独立した流路に対して、ひとつのアノード側緩衝液容器０９が接続する。またアノード側緩衝液容器０９は、ポリマー流路ブロック５２に備えられたひとつのアノード電極５４に接続する。アノード電極５４はポリマー流路ブロック５２の内部を通って装置のグランドに接続されている。アノード電極５４はポリマー流路ブロックに接続されていない構成であっても、アノード電極５４が装置のどこかにあり、その片方がグランドに接続されていて、もう片方がｎ個のアノード側緩衝液容器に個別に接続される状態であればどのような構成でも構わない。

[0108] アノード側緩衝液容器０９はポリマー流路ブロック５２から脱着可能であり、ユーザーが交換できる。

[0109] ｎ本の流路５３はアノード側緩衝液容器０９に接続する。この接続端点にはアノード側バルブ５５がそれぞれの流路に設けられており、ソフトウェアによって開閉のタイミングが制御可能である。

[0110] 流路５３のもう一方には、キャピラリヘッド３２がそれぞれ接続する。流路５３からキャピラリヘッド３２を通してキャピラリアレイ１４内部に個別にポリマーを注入するため、この接続は密閉され、また圧力に対して強固である必要がある。具体的には、キャピラリヘッド３２がネジ構造、ポリマー流路ブロック５２にタップが設けられて接続する方法や、キャピラリヘッド３２をポリマー流路ブロック５２に接続した後に押し付けるフタ構造などが好例である。

[0111] 各流路の端点と端点の間には、もう一つの流路がそれぞれに設けられ、ポリマー流路ブロック内の流路５３は三叉路となる。このもう一つの流路は独

立して設けられ、送液機構５６に繋がっており、送液機構５６はポリマー容器１０に繋がっている。キャピラリ素線３１の配管径が流路の配管径に対して極端に狭いため、アノード側バルブ５５を開けて、送液機構５６からポリマーを送り出せば、圧力差によってアノード側緩衝液容器０９にポリマーが流れる。アノード側バルブ５５を閉じて送液機構５６からポリマーを送り出せば、高圧のためにゆっくりとではあるがキャピラリ素線３１にポリマーが流れ込み、最終的にはカソード側緩衝液容器０７に流れる構造である。

[0112] 送液機構５６としては、具体的にはプランジャを駆動させる高圧ポンプが適している。簡単には、シリンジ形状にプランジャが組み合わさったような容器と、プランジャを駆動させるためのボールネジを使った駆動構造の組み合わせがある。類似のものは広く知られており、高粘度の分離媒体をキャピラリ３１の内径に着実に注入できる圧力と、漏れなく注入できる密閉性がある送液機構５６であれば、どのようなものでも構わない。

[0113] 図９に示すように、送液機構５６に繋がる各々の流路５３には、各々に送液機構側バルブ５７が設けられ、その後に一つの合流流路にまとめられる。合流流路は送液機構５６に繋がり、送液機構５６はポリマー容器１０に繋がる構造が望ましい。その他の例としては、ｎ本のキャピラリに対してｎ個の送液機構５６を配置する方法が簡単である。

[0114] 説明のため、図９は、図８に示した装置の状態を再現している。また、これは実施例１における図６と類似の装置状態である。すなわち、キャピラリ３１の総本数は４本であり、キャピラリＣ１に対応するＬａｎｅ１は１０ｋＶの電圧が印加されており、キャピラリＣ２に対応するＬａｎｅ２は１．５ｋＶが印加されており、キャピラリＣ３に対応するＬａｎｅ３はポリマーを注入しており、キャピラリＣ４に対応するＬａｎｅ４はカートリッジを交換中である。

[0115] 図９にて、キャピラリＣ１およびキャピラリＣ２は電圧が印加されているため、アノード側バルブ５５はそれぞれ開いていて、送液機構側バルブ５７は閉じている。この状態で電圧がかかれば、アノード側バルブの方の流路端

点からポリマー内部を通って電圧が印加され、アノード側緩衝液を通って、さらにアノード電極に電流が流れ、グランドに落ちる。

[0116] 従って、実施例１で説明した電気泳動プロセスのステップ８、ステップ１０、ステップ１２～１５では、高電圧電源４２から発生した高電圧は、高電圧配線４１、キャピラリの金属板３６、導電パイプ３５、カソード側緩衝液０７、キャピラリ素線３１、キャピラリヘッド３２、ポリマー流路ブロックの流路内部５３、アノード側緩衝液０９、アノード電極５４と通してグランドに接続することで印加される。実施例１と異なるのは、キャピラリヘッド３２とアノード側緩衝液０９の間にポリマー流路ブロックの各流路５３が入ることである。

[0117] Ｌａｎｅ３のキャピラリＣ３ではポリマーを注入しているところである。ポリマーの注入は２つの工程で行われる。前工程として、アノード側バルブ５５を開け、送液機構側バルブ５７を開けて、送液機構５６のポンプを駆動させる。すると、アノード側緩衝液容器０９にポリマーが吐出され、ポリマー容器１０とアノード側緩衝液容器０９の間の流路がポリマーで満たされる。後工程として、アノード側バルブ５５を閉じて、送液機構５６を駆動させることで、キャピラリＣ３の内部にポリマーが注入されていく。図９は後工程を示している。

[0118] Ｌａｎｅ４ではカートリッジ０６を交換中であるため、アノード側バルブ５５もポンプ側バルブ５７も閉じた状態である。

[0119] 逆止弁５８は送液機構５６が吸引、吐出を行う際に、送液機構５６側からポリマー容器１０へとポリマーが逆流しないために設けるものであって、送液機構５６に逆止弁５８の機能が付与される場合には必要ない。

[0120] 図９の構成によれば、ｎ本全てのキャピラリ３１は、ポンプユニット５１のポリマー流路ブロックの流路５３を経て、ひとつのアノード側緩衝液容器０９の内部に接続している。従って、あるキャピラリ３１に高電圧が印加すると、電流は前述の経路を経て、アノード側緩衝液０９からアノード電極５４に接続し、グランドに落ちる。このとき、電流の大半はゼロ電位を持つグ

ランドに流れるが、アノード側緩衝液０９の内部には他のキャピラリに接続した流路があるため、理論上はその他のキャピラリ３１にも電流が逆流すると考えることができる。

[0121] 図１０は、Ｌａｎｅ１に流れる電流をI_1、Ｌａｎｅ２に流れる電流をI_2、Ｌａｎｅ３に逆流する電流をI_3として、逆流する電流を計算するための模式図である。この構成に従って、逆流する電流を求めてみると、前述のとおり、Ｌａｎｅ１にかかる電圧が１０ｋＶ、Ｌａｎｅ２にかかる電圧が１．５ｋＶ、Ｌａｎｅ３とＬａｎｅ４は０ｋＶである。アノード側緩衝液０９、アノード電極５４、グランドに至るまでの抵抗を配線抵抗ｒとし、配線抵抗ｒにかかる電圧をｖとする。Ｌａｎｅ３のキャピラリおよび流路が持つ抵抗をR_3とする。アノード側緩衝液０９は極めて電流が流れやすく、ｒ＝１０ｍΩ程度である。また、キャピラリ３１の配管径が細いため、R_3＝１０ＭΩ程度である。I_1+I_2＝１００μＡ程度である。ｖ＝ｒ×（I_1+I_2）、I_3＝ｖ／R_3であるため、$I_3=10^{-15}$Ａ程度である。従って、Ｌａｎｅ３には極めて微弱な電流しか流れないことが解る。キャピラリ３１の配管径はどのキャピラリも同一であるため、Ｌａｎｅ４もＬａｎｅ３と同様である。Ｌａｎｅ２にはＬａｎｅ１からの電流が同様に逆流するが、その量はＬａｎｅ２に流れる１．５ｋＶからの電流値に比べて理論的には非常に小さい。従って、電気泳動に与える影響は極めて軽微である。それでも逆電流を防止したい場合には、キャピラリ３１に高電圧を付加する高電圧電源ユニット１５に、ダイオードやコンデンサなどの電子部品を組み合わせた逆流防止回路を搭載した高電圧電源ユニット１５を使うことは好ましい実施例のひとつである。

[0122] またこの模式図から、ポリマー容器１０および容器内部のポリマーがグランドに接続されていると、キャピラリ３１の配線抵抗を経ずに逆電流が起こってしまうことが解る。従って、ポンプユニット５１を使う構成においてはポリマー容器１０にグランドが接しない構成にすることが望ましい。具体的には、ポリマー容器１０はポンプユニットにのみ接続し、装置の筐体に触れない構成や、プラスチックなどの非導電物質で支えるなどが望ましい構成の

例である。

実施例 3

[0123] ＜ポンプを使ったポリマー注入方式の別の実施例＞

電流の逆流による電気泳動への影響が多くなる要因としては、キャピラリ３１の電気的抵抗が小さくなる場合である。電流の逆流による電気泳動への影響が多くなる具体的な要因として、キャピラリ３１の配管径が大きくなる、キャピラリ３１の配管長さが短くなる、キャピラリ３１の本数が多くなる、電気抵抗の小さいポリマーを使用するなどが挙げられる。これらの装置を提供するため、図１０で求めた極めて微弱な電流の逆流を防止するための、図８に示すポンプユニットの具体的な構成を示した別の一例を図１１に示す。

[0124] 図９と同様に、キャピラリ本数がｎ本の時、絶縁物質で作られたポリマー流路ブロック５２はｎ本の独立した流路５３を持つが、図９と異なる点として、ｎ本の独立した流路５３に対して、ｎ個のアノード側緩衝液容器０９が個別に接続する。また、ｎ個のアノード側緩衝液容器０９は、ポリマー流路ブロック５２に備えられたｎ本のアノード電極５４に個別に接続する。

[0125] アノード側緩衝液容器０９はポリマー流路ブロック５２から脱着可能であり、ユーザーが交換できる。このユーザー交換作業の手間を軽減するため、図１１では複数のアノード側緩衝液容器０９がひとつのホルダー５９にまとめて収納されている。他に、容器はひとつであって、容器内の部屋がｎ個に分かれており、それぞれにアノード側緩衝液が満たされている構成でも構わない。

[0126] ｎ本の流路はそれぞれ個別にアノード側緩衝液容器０９に接続する。この接続端点にはアノード側バルブ５５がそれぞれの流路に設けられており、ソフトウェアによって開閉のタイミングが制御可能である。

[0127] この構成により、アノード側緩衝液容器０９がＬａｎｅごと、キャピラリごとに分かれているため、電流の逆流を発生させない装置をユーザーに提供することができる。

実施例 4

[0128] ＜高圧電源の別の構成＞

図１２は、図５の高電圧を制御する高電圧電源ユニット１５の別の実施例のひとつである。

[0129] この構成は、ひとつの高電圧電源４３にキャピラリ本数分だけ、出力可変の高電圧ポート４４を用意する構成である。これはキャピラリ本数分によっては高電圧電源ユニット１５の開発が難しいものの、個別に高電圧電源４２を用意するよりも省スペースである、導入コストが小さいなどの利点がある。

実施例 5

[0130] ＜高圧電源の別の構成＞

図１３は、図５の高電圧を制御する高電圧電源ユニット１５の別の実施例のひとつである。

[0131] この構成は、出力を固定した固定高電圧電源４５を用意する構成である。例えば本発明を使用してＳＴＲ解析のような単一アプリケーションに特化した専用機を提供する場合、アプリケーションが定まっており、またサンプル濃度もある程度の範囲に絞られる。すると、実施例１で説明した電気泳動プロセスの、電圧を印加するステップ８、ステップ１０、ステップ１２で必要となる電圧が定まる。今、必要な高電圧が３種類だとすると、３種類の固定高電圧電源４５を用意し、また０ｋＶのＧＮＤも含めて４本の高電圧配線４１をそれぞれのキャピラリごとに用意する。電圧を印加するステップに合わせて、メカニカルにまたは制御して高電圧を印加する方法である。

[0132] この構成は、高電圧電源の出力が可変ではなく単体毎に固定であるため、高電圧電源の開発が容易で安価である利点がある。

実施例 6

[0133] ＜高圧電源の別の構成＞

図１４は、図５の高電圧電源を制御する別の実施例のひとつである。

[0134] この構成は、ひとつの高電圧電源４３に出力を固定した高電圧ポート４６

を複数用意する構成である。高電圧配線４１はキャピラリ本数分だけを用意し、高電圧電源ユニット１５の中で、それぞれの電圧を印加するステップに合わせて、出力固定の高電圧ポート４６と高電圧配線４１の接続をメカニカルにまたは制御して高電圧を印加する方法である。

[0135] この構成もまた、高電圧電源の出力が単体毎に固定であるため、高電圧電源の開発が容易で安価である利点がある。

実施例 7

[0136] ＜キャピラリアレイの別の構成＞

図１５は、図３Ａのキャピラリアレイ１４の別の実施例のひとつである。各々のキャピラリ３１の照射検出領域３３には、高精度に製造された整列部品３８が固定される。各々の整列部品３８は、全てまとめて整列され、整列部保持部品３９によって固定される。装置には整列部保持部品３９を位置精度良く固定する機構を有する。この構成によって、照射ユニット１６がキャピラリの照射検出領域３３に照射光１７を照射し、また情報光を検出する位置を定めることができる。

[0137] この実施例の利点は、キャピラリアレイ１４の整列部保持部品３９を開いて、キャピラリ３１を１本単位で交換できることである。１本ずつ個別に電気泳動可能なキャピラリアレイ１４は、ソフトウェアで制限しない限り、複数本の中で使用回数に偏りを持たせることが可能である。

[0138] 例えば、最大ｎ本のキャピラリ３１を設置できる構成であり、キャピラリＮｏがＣ１、Ｃ２…Ｃｎとする。また、キャピラリ３１の使用回数上限が電気泳動５００回であるとする。ひとつの装置を繰り返し様々なユーザーが使い回すとして、キャピラリＣ２…Ｃｎの使用回数が１００回前後であるときに、キャピラリＣ１の使用回数のみが５００回に達して、使用上限回数を至ってしまうケースが考えられる。このとき、実施例１の構成ではキャピラリＣ１だけでなくキャピラリＣ２…Ｃｎも同時に交換せねばならない。対して、本構成ではユーザーまたは装置メンテナンス者がキャピラリＣ１だけを交換して、キャピラリあＣ２…Ｃｎは継続して使い続けることができる。

[0139] なお、このとき整列部保持部品３８の役割は、各キャピラリ３１の整列および固定にあるため、整列部保持部品３８を装置に直接搭載するのも、望ましい構成例のひとつである。

実施例 8

[0140] ＜加熱冷却ユニットの別の構成＞

図１６は、図１、図６、図８の加熱冷却ユニット１１における別の実施例のひとつである。温度サイクル処理を行う際に、ひとつの加熱冷却ユニット１１が温度を上げ下げするのではなく、設定温度の異なる複数の加熱冷却ユニット６１・６２を用意し、カートリッジ内の液体が移動することで、温度サイクル処理を行う構成である。

[0141] 例えばＰＣＲによる温度サイクル処理で必要とする温度が４℃、５５℃、６０℃の３種類などの場合は、各々の一定温度に制御された３種類の加熱冷却ユニットを備えることが望ましい。しかしながら、５５℃と６０℃は温度差が低いため、４℃の加熱冷却ユニット６１と、５５℃と６０℃を兼用する加熱冷却ユニット６２の組み合わせでも良い。

[0142] 加熱冷却ユニット６１・６２を複数用意するために高価に見えるが、実際には温度をＰＣＲに合わせて高速で制御する必要がないため、例えば高温設定では抵抗加熱ヒータを使用し、低温設定では冷却速度が遅いペルチェ素子を使用することができるなどのハードウェア面でのコストダウンと、高度な温度制御プログラムを必要としないソフトウェア面でのコストダウン、および安定性をユーザーに提供できる利点がある。

[0143] 加熱冷却ユニット６１、６２は図１６のようにカートリッジカバー０６に固定する構成である。

実施例 9

[0144] ＜加熱冷却ユニットの別の構成＞

図１７は、図１、図６、図８の加熱冷却ユニット１１における別の実施例のひとつである。

[0145] 図１６の構成と同じように、設定温度の異なる複数の加熱冷却ユニット６

１・６２は、Ｘ軸方向に配置されるが、本実施例の加熱冷却ユニット６１・６２は、装置カバーや恒温槽ユニット（図示なし）に固定されており、カートリッジカバー０４には固定されない。温度サイクル処理を行う際には実施例８のように液体がカートリッジ０６内を移動するのではなく、オートサンプラー０２がＸＹ軸を駆動させてカートリッジ０６を加熱冷却ユニット６１・６２の熱伝導ブロック１２に押し当てる構成である。したがって、加熱冷却ユニット６１・６２の熱伝導ブロック１２がカートリッジ０６に接するように、図示していないがカートリッジカバー０４には空隙を設けてあって、加熱冷却ユニット６１・６２は装置カバーや恒温槽ユニット等に固定されている構成が好ましい。カートリッジカバー０４越しにカートリッジ０６を温調できるようカートリッジカバー０４の少なくとも一部が熱伝導率および熱伝達率の良い材質で作られている構成が望ましい。

[0146] この構成の利点として、実施例９に挙げるコストダウンと安定性の利点に加えて、加熱冷却ユニット６１・６２をカートリッジカバー０４に搭載しないことで、ユーザーが操作するパーツであるカートリッジカバー０４の重量を低減し、ユーザーの作業性を向上させることが挙げられる。

実施例 10

[0147] ＜加熱冷却ユニットの別の構成＞

図１８は、図１、図６、図８の加熱冷却ユニット１１における別の実施例のひとつである。

[0148] 図１７の構成と同じように、本実施例の加熱冷却ユニット６３は設定温度の異なる熱交換素子やヒータと熱伝導ブロック１２の組み合わせはＸ軸方向に配置されるが、これらは装置カバーや恒温槽ユニットに固定されており、カートリッジカバー０４には固定されない。また、温度サイクル処理を行う際にはオートサンプラー０２がＸＹ軸を駆動させてカートリッジ０６を加熱冷却ユニット１１の熱伝導ブロック１２に押し当てる点も同様である。図１７の構成と異なり、本実施例の加熱冷却ユニット６３は、設定温度の異なる複数の熱交換素子やヒータ及び複数の熱伝導ブロック１２が、ひとつの放熱

体１３を共有した構成である。

[0149] この構成の利点として、単純に放熱体１３の数が減らせる点に加え、複数の熱伝導ブロック１２の高さ調整が容易である点が挙げられる。放熱体１３は一般的に金属で作られるため、一定の剛性を持つ構造体である。この構造体を共通として複数の熱伝統ブロック１２と熱交換素子やヒータが組み立てられるため、全体の水平が調整されている限り、調整が容易で装置間の個体差が少ない装置をユーザーに提供することができる。

実施例 11

[0150] ＜加熱冷却ユニットの別の構成＞

図１９は、図１、図６、図８の加熱冷却ユニットおよび放熱体における別の実施例のひとつである。

[0151] 本構成の加熱冷却ユニット６４は、複数のＬａｎｅに対応する、設定温度の異なる複数の熱伝導ブロック１２が、ひとつの放熱体１３を共有している構成である。別の言い方をすると、ひとつの放熱体１３に接続された、設定温度の異なる複数の熱伝導ブロック１２を持つ、一体型の加熱冷却ユニット６４に、複数のオートサンプラー上のカートリッジ０６が接して温調を行う。加熱冷却ユニット６４は装置カバーまたは恒温槽ユニット等に固定されており、オートサンプラー０２の駆動により移動しない。

この構成の利点は実施例１０とほとんど同様である。実施例１０よりも大きな放熱体１３を使用することになるが、装置１台あたりに使用する放熱体１３の数は少なくなるため、利点の大きい方を選択すれば良い。なお、図１９では加熱用の熱伝導ブロック１２も冷却用の熱伝導ブロック１２も単一の放熱体６４を共有しているが、安定性と安定に至るまでの昇温高温速度を優先する場合は、温度によって放熱体６４を分けることも好例である。

実施例 12

[0152] ＜個別に電気泳動可能な電気泳動装置＞

本発明を実現する、実施例１とは別の形態として、電気泳動装置の構成図である図２０を用いて説明する。

[0153] 実施例１および実施例２では、前処理一体型電気泳動装置０１の構成例を説明したが、本発明は汎用機としての、前処理が済んだ解析サンプルの電気泳動を行う電気泳動装置にも適用できる。

[0154] 図２０は汎用の電気泳動装置７０としての構成例である。ユーザーは測定したい解析サンプルの種類と数量を決めて８つのウェルを持つサンプルチューブ７１に注入する。サンプルチューブ７１はユーザーによってサンプルセプタ７２を嵌められる。サンプルチューブ７１はサンプルセプタ７２ごと、サンプルホルダ７３に収められる。サンプルセプタ７２は、サンプルチューブ７１に嵌るように設計されたエラストマー材に、導電パイプ３５が通るように穴またはスリットが設けられた内蓋である。装置内にサンプルチューブ７１が設置された後の時間経過による蒸発を防止し、またキャピラリの導電パイプ３５の側面に液滴が付着することによるキャリーオーバーを低減する。

[0155] サンプルホルダ７３は、サンプルチューブ７１を位置精度よく、且つ立てて保管するストッカーであり、サンプルチューブ７１やサンプルセプタ７２が解析中に脱落しないように蓋が設けられている。蓋にはサンプルチューブ７１にキャピラリ３１がアクセスするよう穴またはスリットが設けられている。サンプルホルダ７３はオートサンプラー上に位置精度よく設置され、ユーザーによって取り付け取り外しが容易である。

[0156] その他、図２０に示す構成は実施例２と同様である。すなわち、オートサンプラー０２には廃液容器０８、カソード側緩衝液容器０７が設置される。装置にはキャピラリアレイ１４、恒温槽ユニット１９、検出器１８、ポンプユニット５１、アノード側緩衝液容器０９、ポリマー容器１０が設置される。また、図示しないが、高電圧電源、高電圧配線、照射光を照射する光源を有する照射ユニットが設置される。電気基板であるメインボードや制御用コンピュータも同様である。

[0157] 装置内におけるサンプル容器として図２０ではサンプルチューブ７２を示しているが、その他には例えば９６ウェルのウェルプレートなどがよく使わ

れている。９６ウェルのウェルプレートをサンプル容器とする場合には、オートサンプラーステージはＸＹの２軸ではなくＸＹＺ軸が稼働するように構成する。

[0158] 本実施例では前述のとおり実施例２と同様のポンプユニット５１を使った装置構成としたが、実施例１と同様にポリマーデリバリーユニット０５を使用した装置構成とすることも好例である。

[0159] これらの構成にすることで、本発明を使用してＳＴＲ解析のような単一アプリケーションの専用機に限らず、汎用機としての塩基配列解析装置においても、個別の電気泳動を行う装置をユーザーに提供することができる。

符号の説明

[0160] ０１：前処理一体型電気泳動装置，０２：オートサンプラー，０３：前処理ユニット，０４：カートリッジカバー，０５：ポリマーデリバリーユニット，０６：カートリッジ，０７：カソード側緩衝液容器，０８：廃液容器，０９：アノード側緩衝液容器，１０：ポリマー容器，１１：加熱冷却ユニット，１２：熱伝導ブロック，１３：放熱体，１４：キャピラリアレイ，１５：高電圧電源ユニット，１６：照射ユニット，１７：照射光，１８：検出器，１９：恒温槽ユニット，２１：筒，２２：シール部品，２３：接続体，２４：プランジャ，２５：パウチ，２６：接続体，３１：キャピラリ，３２：キャピラリヘッド，３３：照射検出領域，３４：検出保持部品，３５：導電パイプ，３６：金属板，３７：ロードヘッダ，３８：整列部品，３９：整列部保持部品，４１：高電圧配線，４２：高電圧電源，４３：高電圧電源，４４：出力高電圧ポート，４５：固定高電圧電源，４６：高電圧電源，５１：ポンプユニット，５２：ポリマー流路ブロック，５３：流路，５４：アノード電極，５５：アノード側バルブ，５６：送液機構，５７：送液機構側バルブ，５８：逆止弁，５９：ホルダー，６１・６２・６３・６４：加熱冷却ユニット，７０：電気泳動装置，７１：サンプルチューブ，７２：サンプルセプタ，７３：サンプルホルダ

請求の範囲

[請求項1] 分離媒体が充填される複数本のキャピラリと、
キャピラリを所定の温度に保持する恒温槽と、
キャピラリを用いた電気泳動時に光の照射と検出を行う照射検出部と、
キャピラリに電圧を印加する高電圧電源ユニットと、
分離媒体をキャピラリに送液するための送液機構と、
試薬やサンプルを保持する容器をキャピラリに搬送するためのオートサンプラーとを有し、
高電圧電源ユニットによるキャピラリへの電圧印加は、キャピラリごとに制御されることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項2] 請求項１の電気泳動装置において、
高電圧電源ユニットは、キャピラリと同数の高電圧電源を有することを特徴とする電気泳動装置。

[請求項3] 請求項１の電気泳動装置において、
高電圧電源ユニットは、ひとつの高電圧電源と、複数の高電圧ポートとを有することを特徴とする電気泳動装置。

[請求項4] 請求項３の電気泳動装置において、
高電圧ポートは出力が可変であり、
キャピラリと同数の高電圧ポートを備えることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項5] 請求項３の電気泳動装置において、
高電圧ポートは出力が固定されており、
キャピラリと複数の高電圧ポートの接続は、切り換えられることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項6] 請求項１の電気泳動装置において、
高電圧電源ユニットは、出力を固定した複数の高電圧電源を有し、
キャピラリと複数の高電圧電源との接続は、切り換えられることを特

徴とする電気泳動装置。

[請求項7] 請求項１の電気泳動装置において、

オートサンプラーを、複数有することを特徴とする電気泳動装置。

[請求項8] 請求項７の電気泳動装置において、

オートサンプラーはキャピラリと同数であり、

オートサンプラーは２軸駆動であることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項9] 請求項７の電気泳動装置において、

オートサンプラーには、試薬やサンプルを保持する複数の容器が設置され、

容器は、キャピラリが接続するための接続口を有し、

容器に設けられた接続口は、オートサンプラー上で、一列に配置されることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項10] 請求項８の電気泳動装置において、

前記複数の容器は、サンプルを保持するカートリッジまたはサンプル容器と、分離媒体を保持する分離媒体容器と、キャピラリの両端に電圧を印加するための緩衝液を保持するカソード側緩衝液容器とアノード側緩衝液容器と、廃液容器とを含み、

廃液容器に設けられた接続口と分離媒体容器に設けられた接続口の距離と、

カソード側緩衝液容器に設けられた接続口とアノード側緩衝液容器に設けられた第１の接続口の距離と、

カートリッジまたはサンプル容器の接続口とアノード側緩衝液容器に設けられた第２の接続口の距離とが等しいことを特徴とする電気泳動装置。

[請求項11] 請求項７の電気泳動装置において、

オートサンプラーごとに、分離媒体をキャピラリに送液するための送液機構を有し、

送液機構は、オートサンプラーに設けられることを特徴とする電気泳

動装置。

[請求項12] 請求項１の電気泳動装置において、
送液機構は、分離媒体を保持する分離媒体容器とキャピラリに電圧を印加するための緩衝液を保持する緩衝液容器と接続されており、
送液機構は、キャピラリと接続するための接続口と、
キャピラリと、分離媒体容器と緩衝液容器とを接続するための流路とを有し、
前記流路は、接続口ごとに設けられることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項13] 請求項１２の電気泳動装置において、
接続口は、キャピラリ本数と同数であることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項14] 請求項１２の電気泳動装置において、
前記流路にはバルブが設けられていることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項15] 請求項１の電気泳動装置において、
前記容器のうち、サンプルを保持する容器は、サンプルの前処理を行うためのカートリッジであることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項16] 請求項１５の電気泳動装置において、
前記カートリッジの温度制御を行う加熱冷却ユニットを有し、
加熱冷却ユニットは、
カートリッジの加熱または冷却をするための熱交換素子と、
冷却効率を向上させるための放熱体と、
カートリッジに熱を伝える熱伝導ブロックとを有することを特徴とする電気泳動装置。

[請求項17] 請求項１５の電気泳動装置において、
前記カートリッジの温度制御を行う加熱冷却ユニットを有し、
加熱冷却ユニットは、

カートリッジを加熱するためのヒータと、
カートリッジに熱を伝える熱伝導ブロックとを有することを特徴とする電気泳動装置。

[請求項18] 請求項１５の電気泳動装置において、
オートサンプラーは、カートリッジをオートサンプラーに固定するためのカートリッジカバーを有し、
カートリッジカバーには、カートリッジの温度制御を行う加熱冷却ユニットが設けられていることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項19] 請求項１６の電気泳動装置において、
設定温度の異なる複数の加熱冷却ユニットを有することを特徴とする電気泳動装置。

[請求項20] 請求項１６の電気泳動装置において、
加熱冷却ユニットは、設置されるカートリッジごとに設けられることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項21] 請求項１６の電気泳動装置において、
加熱冷却ユニットは、ひとつの放熱体に、複数の熱伝導ブロックが設けられていることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項22] 請求項２１の電気泳動装置において、
加熱冷却ユニットの熱伝導ブロックは、設置されるカートリッジごとに設けられ、
放熱体は、設置される複数のカートリッジで用いられることを特徴とする電気泳動装置。

[請求項23] 請求項１の電気泳動装置において、
キャピラリを整列させるための保持部品を有し、
複数本のキャピラリは、照射検出部により光が照射されるキャピラリの検出領域を、保持部品によりまとめて固定され、
複数本のキャピラリの両端は、キャピラリごとに分かれていることを特徴とする電気泳動装置。

［請求項24］ 請求項２３の電気泳動装置において、
保持部品から、キャピラリを一本ずつ着脱可能であることを特徴とする電気泳動装置。