

明 細 書

発明の名称：

試料処理デバイス、試料処理装置及び試料の処理方法

技術分野

[0001] 本発明は、試料処理デバイス、試料処理装置及び試料の処理方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、統合された状態で、一つ又は複数の試料に対して、並行して一連の複雑な処理工程を実行することが可能であってオペレータの操作が必要とされないマイクロ流体バイオチップの開発が進められている。

[0003] 特許文献1には、試料導入から結果出力までのプロセス化を提供する単一構造バイオチップであって、空気圧および真空ポンプが、一連のタンクおよびソレノイドバルブを通して、空気圧マニホールドに接続され、このマニホールドは、空気圧インターフェイスを介してバイオチップの空気圧ポートに接続されているものが記載されている。

[0004] 特許文献2には、送液する試薬を封入する送液元の部屋と、試薬の送液先の部屋と、それらをつなぐ送液通路とを備え、これらの部屋と送液通路とがカートリッジ本体に密閉されて設けられており、カートリッジ本体の底面には、送液通路が形成され且つ弾性体からなるメンブレンが張り付けられ、このメンブレンの一部が、送液通路の壁面の一面となり、且つ外部から与えられる圧力の変化により往復動作して送液通路の容積を変化させるポンプ機構として構成されている、生化学用カートリッジが記載されている。また、特許文献2には、この生化学用カートリッジは、DNA抽出から増幅までの前処理を行うものであり、この生化学用カートリッジにおいて処理を行った液をキャピラリ電気泳動DNAシーケンサに送り、DNA解析を行うことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2011/112746号

特許文献2：特開2014-18180号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献1に記載されているバイオチップは、空気圧を用いて試料および試薬をバイオチップ内で流動させ、一連の試料処理を実施しているが、空気圧源はバイオチップの外部にあり、空気圧マニホールドに接続することで空気圧インターフェイスを介してバイオチップに空気を供給している。このため、空気圧源がバイオチップに接続されていれば、空気圧源とバイオチップとは連通しており、一連の試料処理中にバイオチップ内を移動する物質がバイオチップの外部の空気圧源側に移動し、例えば空気圧マニホールドとの接触部に付着する可能性がある。この処理の終了後にバイオチップを取り外し、別のバイオチップを空気圧源に接続すると、先に空気圧源側に付着した物質がバイオチップ内に移動して汚染する可能性がある。

[0007] 特許文献2に記載されている生化学用カートリッジは、DNAの増幅までの前処理を行うものであり、DNA解析は別の装置で行うことになる。このため、装置をコンパクト化する観点や、試料の汚染を完全に防止する観点からは改善の余地がある。また、特許文献2に記載されている生化学用カートリッジは、ポンプ機能を有するプランジャーがメンブレンの外部、すなわちカートリッジの外部に設けられているため、大量の液体を高速度で輸送することは容易でないと考えられる。

[0008] 本発明の目的は、試料処理中に試料処理デバイスの内部に外部の物質が混入しないように密閉状態を維持し、かつ、試料の定量的な流動操作等を容易に行うことにある。

課題を解決するための手段

[0009] 上記の目的を達成するため、本発明の試料処理デバイスは、試料保持部と

、試薬保持部と、反応部と、試料保持部、試薬保持部及び反応部を接続する流路と、複数のシリンダーと、複数のシリンダーのそれぞれに往復移動可能に設置された複数のプランジャーと、を備え、複数のシリンダーは、流路を介して互いに流体の流通が可能な構成を有し、シリンダーは、プランジャーにより密封されている。

[0010] また、本発明の試料処理装置は、駆動部と、温度調節部と、測定部と、試料処理デバイスを設置可能なステージと、を備え、駆動部は、プランジャー駆動機構を有し、プランジャー駆動機構は、前記複数のプランジャーの往復移動をさせる。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、試料処理中に試料処理デバイスの内部に外部の物質が混入しないように密閉状態を維持し、かつ、試料の定量的な流動操作等を容易に行うことができる。なお、上記以外の本発明の課題、構成及び効果は、以下の実施形態の説明により順次明らかにされる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1A]実施例に係る試料処理デバイスを示す上面図である。
[図1B]実施例に係る試料処理デバイスを示す側面図である。
[図1C]図1AのA-A断面図である。
[図2A]実施例に係る主板を示す上面図である。
[図2B]図2AのB-B断面図である。
[図3A]図1Aの試薬容器41を示す上面図である。
[図3B]図3AのC-C断面図である。
[図4]実施例に係る試料処理装置を示す側面図である。
[図5A]実施例に係るプランジャー駆動機構とプランジャーとの接続状態を示す正面図である。
[図5B]図5Aの状態の側面図である。
[図6]実施例に係る試料の処理方法を示すフロー図である。
[図7]図6の処理動作工程S705の詳細を示すフロー図である。

[図8A]図6の処理動作工程S705における試料処理デバイスの内部の状態（初期状態）を示す断面図である。

[図8B]図7の試薬導入工程S711における試料処理デバイスの内部の状態（4種類の試薬が導入された状態）を示す断面図である。

[図8C]図7の試料流動工程S712における試料処理デバイスの内部の状態（流動直後の状態）を示す断面図である。

[図8D]図7の試薬流動工程S713における試料処理デバイスの内部の状態（流動直後の状態）を示す断面図である。

[図8E]図7の反応工程S714における試料処理デバイスの内部の状態（反応中の状態）を示す断面図である。

[図8F]図7の回収工程S715における試料処理デバイスの内部の状態を示す断面図である。

[図8G]図7の回収工程S715における試料処理デバイスの内部の状態（回収後の状態）を示す断面図である。

[図9A]プランジャー駆動機構及びプランジャーの変形例を示す正面図である。

[図9B]図9Aの側面図である。

[図10]シリンダーの上端部の密閉構造を示す断面図である。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明は、試料処理デバイス、試料処理装置及び試料の処理方法に係り、特に、密閉された試料処理デバイス内で液体の流動操作を行う技術に関する。

[0014] 以下、実施例の試料処理デバイスの構成等について図面を用いて説明する。なお、複数の図面において、原則、同一物には同一番号を付している。

実施例

[0015] 以下、実施例に係る試料処理デバイス、及びこの試料処理デバイスを設置可能なステージを有する試料処理装置の基本構成について、図1A～図5Bを用いて説明する。

- [0016] 本実施例の試料処理デバイスは、血液、尿などの液状の試料、スワブ等から溶出した成分を含む液状の試料などと、試薬とを密閉状態で流動させることができる構成を有する。試料処理装置は、物質の同定、定量等を行う。
- [0017] 図1Aは、本実施例に係る試料処理デバイス（カートリッジ）を示す上面図である。
- [0018] 本図に示すように、試料処理デバイス1の主要部である基板10の上面部には、複数のプランジャー31、32、33、34、35、36、37、38と、複数の試薬容器41、42、43、44（試薬保持部）と、上面フィルム50と、が設けられている。そして、基板10の一方の端部（図中左端）には、側板60と、蓋70と、が設けられている。
- [0019] 図1Bは、本実施例に係る試料処理デバイスを示す側面図である。
- [0020] 本図においては、プランジャー31、32、33、34、35、36、37、38及び試薬容器41、42、43、44が基板10の上面から突出している状態が示されている。また、基板10の下面は、下面フィルム20で覆われている。
- [0021] 図1Cは、図1AのA-A断面図である。
- [0022] 図1Cに示すように、基板10には、複数のシリンダー111、112、113、114、115、116、117、118が設けられている。
- [0023] また、基板10の下面部には、複数の溝構造（凹部）が設けられている。溝構造は、下面フィルム20に覆われているため、試料保持部150、流路120等を構成する。流路120の途中には、フィルタ160が設置されている。フィルタ160は、詳細は後述するが、核酸を増幅する反応部を構成する。
- [0024] 各シリンダー111、112、113、114、115、116、117、118は、試料保持部150、流路120等に連通している。プランジャー31、32、33、34、35、36、37、38はそれぞれ、シリンダー111、112、113、114、115、116、117、118に装着されている。プランジャー31、32、33、34、35、36、37、

３８の長さは、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８の深さよりも長い。このため、プランジャー３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８の上部は、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８の上方に突出している。

[0025] プランジャー３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８は、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８内を上下に移動可能である。装着前の状態では、プランジャー３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８の外径が、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８の内径と同一に、又はシリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８の内径よりもわずかに大きくしてある。これにより、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８の内壁面とプランジャー３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８の外周面とを密着させている。すなわち、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８はそれぞれ、プランジャー３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８により上面側が密閉されている。

[0026] 側板６０には、試料投入口６１が設けられている。試料投入口６１は、蓋７０により密閉されている。試料保持部１５０、流路１２０等の下面部及び側面部は、下面フィルム２０及び蓋７０により密閉されている。

[0027] 主板１０の上面部にも、溝構造である上面流路１２９が設けてある。上面流路１２９は、上面フィルム５０で覆われ、密閉されている。

[0028] 主板１０の上面部には、複数の試薬容器４１、４２、４３、４４が設置されている。主板１０の下面部に設けられた溝構造は、部分的に主板１０の上面部の溝構造に連通しているが、試薬容器４１、４２、４３、４４により密閉されている。試薬容器４１、４２、４３、４４の詳細については図２Ａ～図３Ｂを用いて後述する。

[0029] 以上の構成により、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５

、１１６、１１７、１１８、試料保持部１５０、流路１２０等は、全体として密閉されている。すなわち、試料処理デバイス１の内部は、外部と隔離された状態である。

[0030] なお、本実施例の試料処理デバイスの寸法は、長さ１３０ｍｍ、幅１８ｍｍ、厚さ（高さ）５ｍｍ程度である。

[0031] 図２Ａは、実施例に係る主板を示す上面図である。

[0032] 図２Ｂは、図２ＡのＢ－Ｂ断面図である。図２Ａにおいては、下面側の溝構造を破線で示してある。なお、以下の説明においては、図１Ａ～１Ｃの説明と重複する内容は、省略する。

[0033] 図２Ｂに示すように、シリンダー１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７の間はそれぞれ、流路１２２、１２３、１２４、１２５、１２６で連通している。シリンダー１１１は、試料保持部１５０に連通している。

[0034] 図２Ａに示すように、試料保持部１５０は、流路１２１を介して流路１２４に連通している。シリンダー１１７とシリンダー１１８との間は、流路１２７、回収液保存部１１９、上面流路１２９、連絡流路１３８及び流路１２８を介して連通している。

[0035] まとめると、シリンダー１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７は、流路１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６等を介して互いに流体の流通が可能な構成を有する。

[0036] 図２Ｂに示すように、回収液保存部１１９及び連絡流路１３８は、シリンダー１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７と同様に、鉛直方向に形成された貫通孔である。よって、主板１０の下面部に設けられている流路１２７は、回収液保存部１１９を介して、主板１０の上面部に設けられている上面流路１２９に連通し、連絡流路１３８を介して、主板１０の下面部に設けられている流路１２８に連通している。

[0037] 流路１２５には、フィルタ１６０が設けてある。

[0038] 図２Ａに示すように、主板１０には、試薬導入穴１３１、１３２、１３３、１３４が設けてあり、それぞれが試薬導入流路１４１、１４２、１４３、

１４４を介して流路１２１、シリンダー１１２、シリンダー１１３、シリンダー１１４に連通している。

[0039] 図３Ａは、図１Ａの試薬容器４１を示す上面図である。

[0040] 図３Ｂは、図３ＡのＣ－Ｃ断面図である。

[0041] 図３Ｂに示すように、試薬容器４１は、試薬上部フィルム４１１と試薬下面フィルム４２１とで構成されている。試薬上部フィルム４１１は、凸部を有し、この凸部と試薬下面フィルム４２１との間に試薬貯留部４３１が設けられている。試薬貯留部４３１には、試薬４６１が保持されている。試薬下面フィルム４２１には、フィルムが円形状に除去されたフィルム除去部４４１が設けられている。試薬４６１が保持された状態で、試薬貯留部４３１及びフィルム除去部４４１を除き、試薬上部フィルム４１１と試薬下面フィルム４２１とは、接触面を有し、この接触面が接合されて、接合部が形成されている。

[0042] 図３Ａにおいてハッチングされている低強度接合部４５１は、他の接合部と比較して、接合強度が弱い。このため、輸送や保管時に流出することはないが、試薬上部フィルム４１１の凸部を上から押しつぶすなどの操作により、低強度接合部４５１のみが剥がれ、試薬貯留部４３１とフィルム除去部４４１とが連通し、試薬をフィルム除去部４４１から流出させることができるようになっている。

[0043] 他の試薬容器４２、４３、４４も、同様の構造を有している。

[0044] 各試薬容器４１、４２、４３、４４は、フィルム除去部が試薬導入穴と一致するように、例えばフィルム除去部４４１と試薬導入穴１３１とが一致するように、基板１０（図１Ｂ）の上面部に接合されている。そのため、フィルム除去部から流出した試薬は、試薬導入穴へと流入する。

[0045] 試薬は、試薬容器内で密閉されており、凸部である試薬貯留部を押しつぶすことで低強度接合部が剥がれ、試薬貯留部と試薬導入穴が連通するが、外部と連通することはない、試料処理デバイスとしては密閉されている。

[0046] 図４は、本実施例に係る試料処理装置を示す側面図である。

- [0047] 本図に示すように、試料処理装置２００は、温調部２１０（温度調節部）と、測定部２２０と、駆動部２３０と、ステージ２４０と、を備えている。
- [0048] 温調部２１０は、ステージ２４０に設置された試料処理デバイス１の流路内の混合液やフィルタの温度を加熱又は冷却により調節する。加熱手段としては、電熱ヒータ、ヒートポンプ、ペルチェ素子等を用いることができる。また、冷却手段としては、空冷、水冷、ヒートポンプ、ヒートパイプ、ペルチェ素子等を用いることができる。なお、温調部２１０は、試料保持部、試薬保持部、反応部及び回収液保存部のうちの少なくとも一つの温度を加熱又は冷却により調節する構成としてもよい。反応部における反応の前に予熱をすることも可能となるからである。また、反応部以外の液中において反応を生じさせる場合の温度調節も可能となるからである。
- [0049] 測定部２２０は、吸光度検出器、蛍光検出器等の光学装置を有し、混合液等への光の照射、混合液等からの透過光や散乱光、蛍光等の検出等の光学測定を行う。
- [0050] 駆動部２３０は、複数のモータを有している。これらのモータはそれぞれ、プランジャー駆動機構３２１、３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、デバイス固定機構３１１、３１２及び試薬導入機構３３１、３３２、３３３、３３４の駆動源である。駆動部２３０のモータの回転運動は、上下方向の動作に変換される。
- [0051] ステージ２４０には、試料処理デバイス１が設置される。
- [0052] また、試料処理装置２００には、補助装置２６０が接続されている。補助装置２６０においては、試料処理装置２００に対して、立ち上げ及び終了を含む各種の動作制御、処理条件の設定、動作状況の記録、結果の表示等を行う。なお、補助装置２６０は、試料処理装置２００に内蔵されたものであってもよい。
- [0053] 試料処理デバイス１は、ステージ２４０の上面を滑らせるように図に垂直な方向に奥まで挿入する。このとき、ステージ２４０の両端部にあるガイド２５１、２５２が試料処理デバイス１の位置を決定し、各プランジャー３１

、 32、33、34、35、36、37、38（図1B）がプランジャー駆動機構321、322、323、324、325、326、327、328に接続される（詳細は、図5A及び5Bを用いて後述する。）。

[0054] なお、プランジャー駆動機構321、322、323、324、325、326、327、328は、各プランジャー31、32、33、34、35、36、37、38（図1B）が試料処理デバイス1の上方に突き出ているため、シリンダーの外部で試料処理デバイス1と連結される。

[0055] 試料処理デバイス1が挿入されると、デバイス固定機構311、312が下降し、試料処理デバイス1をステージ240に押し付けて固定する。試薬導入機構331、332、333、334はそれぞれ、試薬容器41、42、43、44の真上に位置するように配置されている。試薬導入機構331、332、333、334はそれぞれ、補助装置260の制御信号に従って、下降し、各試薬容器41、42、43、44の凸部を押しつぶすことにより、試料処理デバイス1の所定の流路等に試薬を導入する。

[0056] 図5Aは、本実施例に係るプランジャー駆動機構とプランジャーとの接続状態を示す正面図である。

[0057] 図5Bは、図5Aの状態の側面図である。

一例として、プランジャー32及びプランジャー駆動機構322について説明する。

[0058] 図5Aに示すように、プランジャー32は、下端部にシリンダー内を移動可能であってシリンダーを密閉する密閉チップ512を備え、その上部に円板状の突起部532を備え、密閉チップ512と突起部532とを接続するプランジャー軸522を備える。

[0059] プランジャー駆動機構322は、下面保持部612と、上面保持部622と、モータ接続部632と、連結部642と、を備えている。下面保持部612及び上面保持部622は、プランジャー32の突起部532を上下で挟み込むように構成されている。下面保持部612、上面保持部622及びモータ接続部632は、連結部642で連結されている。

- [0060] 図5Bに示すように、突起部532は、後方から下面保持部612と上面保持部622との間に挟まれた状態となる。言い換えると、プランジャー32には、突起部532を介してプランジャー駆動機構322が連結される。
- [0061] これにより、モータの動作に合わせて、プランジャー駆動機構322が上下に移動し、下面保持部612と上面保持部622とで挟まれた突起部532に動力が伝達されるようになっている。これに伴い、プランジャー32が上下に移動する。
- [0062] まとめて、複数のプランジャーは、複数のシリンダーのそれぞれに往復移動可能に設置されている。
- [0063] つぎに、本実施例の試料処理デバイス及び試料処理装置の操作について説明する。
- [0064] 図6は、本実施例に係る試料の処理方法を示すフロー図である。
- [0065] 本図に示すように、試料投入工程S701では、操作者が、蓋70（図1C）を開け、試料投入口61から試料保持部150に試料を投入し、蓋70を閉じて試料処理デバイス1を密閉する。
- [0066] 次のデバイス装着工程S702においては、試料処理デバイス1を試料処理装置200（図4）のステージ240に置き、ガイド251、252に沿って滑らせるように奥まで挿入する。
- [0067] 次の装置動作開始工程S703においては、操作者が、補助装置260（図4）により分析内容に応じた項目を選択し、装置動作を開始する。
- [0068] その後、試料処理装置200は、初期化動作工程S704を開始し、デバイス固定機構311、312を下降させ、試料処理デバイス1をステージ240に押し付けて固定する。さらに、プランジャー駆動機構や試薬導入機構等の機構系の準備動作や、温調部や測定部のチェックを行う。
- [0069] 次の処理動作工程S705においては、試料処理デバイス1内における一連の試料処理が実施され、処理結果が試料処理装置200内のメモリに格納され、必要に応じて補助装置260のディスプレイなどに表示される。
- [0070] 処理動作工程S705が終了すると、デバイス取り外し工程S706にお

いて、操作者が試料処理デバイス 1 を外し、保管あるいは廃棄をする。

[0071] 次の試料処理がある場合は、試料投入工程 S 7 0 1 に戻って、新しい試料処理デバイス 1 に試料を投入し、その試料処理デバイス 1 を試料処理装置 2 0 0 に設置し（工程 S 7 0 2）、上記の試料処理（工程 S 7 0 3～S 7 0 6）を実施する。新たな処理がない場合は、操作者が終了操作工程 S 7 0 7 を行い、装置を停止する。

[0072] 図 7 は、図 6 の処理動作工程 S 7 0 5 の詳細を示すフロー図である。

[0073] 図 8 A～8 G は、処理動作工程 S 7 0 5 における試料処理デバイスの内部（図 1 A の A－A 断面）の状態の変化を示したものである。なお、本実施例では、口腔内細胞をスワブで採取し、カートリッジ内で細胞内核酸の増幅反応を行う処理動作を説明する。

[0074] 図 8 A～8 G においては、試料処理デバイス 1 に加えて 4 本の試薬導入機構 3 3 1、3 3 2、3 3 3、3 3 4 を示している。

[0075] 図 8 A は、初期状態を示したものである。

[0076] 本図においては、試料保持部 1 5 0 にスワブ 1 5 1 が投入されている。試料処理デバイス 1（図 4）の試薬導入機構 3 3 1、3 3 2、3 3 3、3 3 4 はそれぞれ、試薬容器 4 1、4 2、4 3、4 4 の真上に位置している。

[0077] 最初の動作は、試薬導入工程 S 7 1 1（図 7）であり、本実施例では、4 種類の試薬を導入する。

[0078] 図 8 B は、4 種類の試薬 4 6 1、4 6 2、4 6 3、4 6 4 が導入された状態である。この場合に、試薬 4 6 1、4 6 2、4 6 3、4 6 4 は、1 種類ずつ導入する。

[0079] 例えば、試薬 4 6 1 については、まず試薬導入機構 3 3 1 を下降させて試薬容器 4 1 を押しつぶすと、試薬 4 6 1 がフィルム除去部 4 4 1（図 3）から試薬導入穴 1 3 1（図 2 A）に流入する。これと同時にプランジャー 3 1 を上昇させると、試薬 4 6 1 は、試薬導入流路 1 4 1 及び流路 1 2 1 を経て試料保持部 1 5 0 に流入する。

[0080] 他の試薬 4 6 2、4 6 3、4 6 4 についても、同様に試薬導入機構 3 3 2

、３３３、３３４をそれぞれ下降させて試薬容器４２、４３、４４を押しつぶし、同時にプランジャー３２、３３、３４を上昇させると、各試薬は、シリンダー１１２、１１３、１１４内に流入する。このとき、試料処理デバイス１内の圧力を一定に保つため、各プランジャーの移動による体積変化量であるシリンダー断面積と移動量との積が、試薬容器を押しつぶしたことによる体積変化量である試薬容器の内容積にほぼ等しくなるように、プランジャーを移動させるのが望ましい。あるいは、下降による体積変化量を上昇による体積変化量より常に大きいか同じになるように制御してもよい。すなわち、試料処理デバイス１内の圧力を、プランジャー停止状態の圧力より低くするか、あるいは同じになるように制御する。

[0081] このように圧力を制御すれば、流路が分岐している場合でも、いったん液が分岐側の流路に流入しても、プランジャーが停止するときに戻ってくるため、定量性が損なわれることはない。

[0082] なお、試薬の導入は、最初に実施する必要はなく、試薬を使用する直前までに実施すればよい。

[0083] 次の動作は、試料流動工程Ｓ７１２（図７）であり、図８Ｃに流動直後の状態を示す。

[0084] 具体的には、プランジャー３１を下降させプランジャー３７を上昇させることで、試料１５２を試料保持部１５０から流路１２１に流入させ、流路１２４、１２５、１２６を経て、シリンダー１１７に流入させる。すなわち、上流側のプランジャー３１（下降）及び下流側のプランジャー３７（上昇）を連動させることで、両者を連結する流路に試料１５２を流動させている。このとき、試料処理デバイス１内の圧力を一定に保つため、両プランジャー３１、３７の移動による体積変化量がほぼ等しくなるように、プランジャー３１、３７を移動させるのが望ましい。

[0085] なお、試料１５２は、試薬４６１を試料保持部１５０に流入させてスワブ１５１から処理対象物質である核酸が試薬４６１に溶解出した状態の液のことである。核酸は、試料１５２が流路１２５でフィルタ１６０を通過する際

に、フィルタ１６０に捕捉される。フィルタ１６０（反応部）に移動させた流体は、複数のプランジャーのうちフィルタ１６０の上流側及び下流側のプランジャーにより封止される。

[0086] 次の動作は、試薬流動工程Ｓ７１３（図７）であり、図８Ｄに流動直後の状態を示す。

[0087] 具体的には、２台のプランジャー３３、３４を下降させプランジャー３７を上昇させることで、２種類の試薬４６３、４６４をシリンダー１１３、１１４からシリンダー１１７に流入させる。ただし、最初にプランジャー３３を下降させ、試薬４６３を流路１２３に流入させて満たし、その後２台のプランジャー３３、３４を同時に下降させることで、２種類の試薬４６３、４６４を流路１２４に同時に流入させる。試薬４６３と試薬４６４とは、混合して混合液１５３となり、流路１２５でフィルタ１６０を通過し、流路１２６を経てシリンダー１１７へ流入する。すなわち、上流側の２台のプランジャー３３、３４（下降）及び下流側のプランジャー３７（上昇）を連動させることで、両者を連結する流路に試薬及び混合液を流動させている。

[0088] このように上流側の２台のプランジャーで同時に下降動作を実施するような場合は、試料処理デバイス１内の圧力を一定に保つため、下降動作をする上流側の２台のプランジャーの移動による体積変化量の合計が、上昇動作をする下流側のプランジャーの移動による体積変化量とほぼ等しくなるように、プランジャーを移動させるのが望ましい。

[0089] なお、混合液１５３をフィルタ１６０に通過させても、核酸はフィルタ１６０から溶出することではなく、混合液内にフィルタ１６０ごと保持された状態となる。２種類の試薬は、核酸を増幅させるための酵素混合試薬とプライマー混合試薬であり、この後の工程において流路１２５を温度制御することで核酸を増幅させる。このため、混合液１５３は、流動後に流路１２５を満たすように停止すればよく、必ずしもシリンダー１１７に流入させる必要はない。

[0090] 次の動作は、反応工程Ｓ７１４（図７）であり、図８Ｅに反応中の状態を

示す。

[0091] 具体的には、プランジャー３５を下降させプランジャー３４を上昇させることで、混合液１５３を流路１２４からシリンダー１１４に流入させる。さらに、プランジャー３６を下降させプランジャー３７を上昇させることで、混合液１５３を流路１２６からシリンダー１１７に流入させる。このとき、下降させた２台のプランジャー３５、３６をシリンダー１１５、１１６の下端まで下降させ、密閉チップ５１５、５１６で流路１２５の両端を密閉する。この状態で、温調部２１０で流路１２５内の混合液及びフィルタ１６０の温度を制御し、フィルタ１６０に捕捉されている核酸を増幅する。

[0092] 次の動作は、回収工程Ｓ７１５であり、図８Ｆ及び８Ｇに動作状態を示す。

[0093] まず、図８Ｆでは、プランジャー３５を上昇させプランジャー３２を下降させることで、流路１２５を流路１２４と連通させ、試薬４６２を流路１２４へ流入させる。このとき、流路１２４に流入した試薬４６２が流路１２５の混合液１５３と接するように、両プランジャーの移動量を調整する。なお、試薬４６２と混合液１５３との間に空気が混入すると、この後の測定に影響が出るため、図８Ｆに示すように、微量の試薬４６２をシリンダー１１５内に流入させてもよい。

[0094] 次に、図８Ｇに示すように、試薬４６２と混合液１５３とが混合された回収液１５４を回収液保存部１１９に流入させる操作について説明する。

[0095] まず、プランジャー３６を上昇させて流路１２５を流路１２６と連通させる。このときプランジャー３６が移動したことによる体積変化分と同等の体積変化となるように、プランジャー３８をわずかに下降させる。

[0096] 次に、プランジャー３２を下降させプランジャー３８を上昇させることにより、試薬４６２と混合液１５３とを流路１２６側に流入させる。これにより、両液は、混合しながら流路１２７を経て、回収液１５４として回収液保存部１１９に流入する。回収液１５４には、フィルタ１６０において増幅された核酸が溶離して含まれている。

- [0097] 回収液保存部 119 内の回収液 154 には、測定部 220 に設けた光学装置により励起光を照射して、蛍光強度の測定などの光学的な計測を行う。あるいは、回収液保存部 119 内にガラスキャピラリーを挿入して電気泳動を行うなど、別の分析装置で計測してもよい。すなわち、測定部 220 は、電気泳動部等を有していてもよい。電気泳動の場合は、ガラスキャピラリー接続用の小孔を試料処理デバイス 1 にあらかじめ設け、その小孔をフィルムで覆って密封した状態とし、試料処理デバイス 1 の内部の液が汚染されないようにガラスキャピラリーを接続することが望ましい。DNA シーケンサは、試料処理装置 200（図 4）の測定部 220 に含まれるものとしてもよい。
- [0098] なお、本明細書においては、光学測定、電気泳動、DNA シーケンサによる処理を「分析工程」と総称する。
- [0099] また、試料処理デバイス 1 は、ガラスキャピラリーと、電気泳動用の電極と、を備えた一体構造としてもよい。このような構成とすることにより、電極に外部から電圧を印加することができ、電気泳動による処理を容易に行うことができる。これにより、試料投入の後、試薬導入、試料流動、回収及び分析の全ての工程において、試料処理デバイス 1 の内部の液の汚染を防止することができる。
- [0100] 以上のように、試料処理デバイス内の流動操作は、試料処理デバイス内のプランジャーの動作によるものであり、試料処理デバイス外の機器類がデバイス内の流路等に連通する可能性はない。プランジャーを動作させるための機構系の接続は、すべて試料処理デバイスの内部に接触しない構成となっており、図 5 A 及び 5 B に示すように、プランジャー駆動機構は、プランジャーの上端側で接続され、シリンダー内に進入することはない。
- [0101] なお、図 5 A 及び 5 B の接続方法では、プランジャーの上端側の突起部を利用しているが、凹部を設けて接続してもよい。
- [0102] 図 9 A は、プランジャー駆動機構及びプランジャーの変形例についての接続状態を示す正面図である。
- [0103] 図 9 B は、図 9 A の状態の側面図である。

- [0104] 図9Aに示すように、プランジャー82は、途中に凹部562を設けたものであり、凹部562の下方を軸下部552とし、凹部562の上方を軸上部572としたものである。言い換えると、軸下部552と軸上部572との間に凹部562が設けられている。また、軸下部552の下端部には、シリンダー内を移動しかつ密閉する密閉チップ542が付設されている。
- [0105] プランジャー駆動機構342は、プランジャー82の凹部562に挿入する下部保持部652と、プランジャー82の上端部に接触する上部保持部662と、連結部682と、モータ接続部672と、を備えている。言い換えると、プランジャー82には、凹部562を介してプランジャー駆動機構342が連結される。
- [0106] 図9Bに示すように、下部保持部652と上部保持部662とは、連結部682で連結されている。連結部682は、モータ接続部672に連結されている。プランジャー82を上昇させるときは下部保持部652が軸上部572を押し上げ、下降させるときは上部保持部653が軸上部572を押し下げる。あるいは、プランジャー82を下降させるときは、下部保持部652が軸下部552を押し下げる構造にしてもよい。この場合は、軸上部572を設ける必要はない。
- [0107] 本実施例では、プランジャーでシリンダーを密閉しているが、プランジャーが下降すると、シリンダーの上部は密閉チップの外（大気）に露出する。
- [0108] そこで、このような露出を避けるためには、容易に変形するフィルム材でシリンダー端部を密閉するのが望ましい。
- [0109] 図10は、本実施例に係るシリンダーの上端部の密閉構造を示す断面図である。
- [0110] 本図においては、プランジャー32の密閉チップ512と突起部532との間の軸部に接合板582が設けてある。プランジャー32は、密閉フィルム751の中央部752を貫通し、接合板582が主板10側に入った状態で密閉フィルム751に接合されている。また、密閉フィルム751の外周端部753は、全周を主板10の上面部に接合されている。これにより、シ

リンダー４１２の上端側が密閉された構成となる。また、プランジャー３２の一部が、シリンダー４１２の上端側を密閉する密閉フィルム７５１の下方に配置された構成となる。密閉フィルム７５１を設けることにより、他の物質が試料等に混入することを更に確実に防止することができる。

[0111] なお、本図に示すプランジャー３２は、密閉フィルム７５１を貫通した構成であるが、密閉フィルム７５１がプランジャー３２の上端部を覆った構成、言い換えると、プランジャー３２の全体が基板１０側に入った状態であってもよい。この場合、プランジャー３２の上端面には、凹部が設けられ、モータ接続部の下端部に設けられた凸部をプランジャー３２の凹部に嵌め込み、凹部の内側に引っ掛けるなどして固定することができるような構成とすることが望ましい。これにより、プランジャー３２の全体が、シリンダー４１２の上端側を密閉する密閉フィルム７５１の下方に配置された構成となる。

[0112] 以上のように、プランジャー３２の少なくとも一部は、シリンダー４１２の上端側を密閉する密閉フィルム７５１の下方に配置された構成とすることが望ましい。

[0113] 本実施例によれば、上流側のプランジャーを下降させ、下流側のプランジャーを上昇させることで、両者を連通する流路だけに送液が可能となる。このため、送液経路を変更するためのバルブ機構は必要ない。

[0114] また、本実施例によれば、シリンダーに挿入したプランジャーの上昇及び下降により試料、試薬等の液体を輸送するため、定量的な処理が確実にできる。また、プランジャーの移動距離は、シリンダーの深さに対応するため、使用する試薬等の体積に合わせて設けられたシリンダーに貯留される比較的大量の液体を容易に高速度で輸送することができる。さらに、シリンダーの直径及び深さにより設定されるシリンダーの容積は、任意に設計することができるため、プランジャーのストローク（往復移動距離）を大きくすることができ、プランジャーによる液体の輸送量及び輸送速度を容易に制御することができる。

[0115] なお、プランジャーの移動距離及び速度を調整する観点から、試料処理装

置の駆動部のモータは、ステッピングモータを用いることが望ましい。また、一つの空気圧源を用いて複数のプランジャーを駆動する方式であってもよい。空気圧源を用いる構成は、コスト面で有利である。

[0116] 本実施例によれば、試料処理デバイスは、密閉された状態で試料処理を行うため、試料処理デバイスの内部と外部との間で物質の移動がなく、試料処理デバイス内で発生した物質の外部への漏れによる環境汚染や、別試料の試料処理デバイスへの混入等による誤処理を防止することができる。

符号の説明

[0117] 1：試料処理デバイス、10：主板、20：下面フィルム、31、32、33、34、35、36、37、38：プランジャー、41、42、43、44：試薬容器、50：上面フィルム、60：側板、61：試料投入口、70：蓋、111、112、113、114、115、116、117、118：シリンダー、119：回収液保存部、120、121、122、123、124、125、126、127、128：流路、129：上面流路、131、132、133、134：試薬導入穴、138：連絡流路、141、142、143、144：試薬導入流路、150：試料保持部、160：フィルタ、200：試料処理装置、210：温調部、220：測定部、230：駆動部、240：ステージ、251、252：ガイド、260：補助装置、311、312：デバイス固定機構、321、322、323、324、325、326、327、328：プランジャー駆動機構、331、332、333、334：試薬導入機構、411：試薬上部フィルム、421：試薬下面フィルム、431：試薬貯留部、441：フィルム除去部、451：低強度接合部、461：試薬、512：密閉チップ、522：プランジャー軸、532：突起部、612：下面保持部、622：上面保持部、632：モータ接続部、642：連結部、751：密閉フィルム。

請求の範囲

- [請求項1] 試料保持部と、
試薬保持部と、
反応部と、
前記試料保持部、前記試薬保持部及び前記反応部を接続する流路と、
、
複数のシリンダーと、
前記複数のシリンダーのそれぞれに往復移動可能に設置された複数のプランジャーと、を備え、
前記複数のシリンダーは、前記流路を介して互いに流体の流通が可能な構成を有し、
前記シリンダーは、前記プランジャーにより密封されている、試料処理デバイス。
- [請求項2] 前記プランジャーは、前記シリンダーの外部に位置する部分に突起部又は凹部を有し、前記突起部又は前記凹部を介して連結されるプランジャー駆動機構により駆動される、請求項1記載の試料処理デバイス。
- [請求項3] 前記プランジャーは、前記シリンダーの深さよりも長い、請求項2記載の試料処理デバイス。
- [請求項4] 前記プランジャーの少なくとも一部は、前記シリンダーの上端側を密閉する密閉フィルムの下方に配置されている、請求項1記載の試料処理デバイス。
- [請求項5] 駆動部と、
測定部と、
請求項1記載の試料処理デバイスを設置可能なステージと、を備え、
、
前記駆動部は、プランジャー駆動機構を有し、
前記プランジャー駆動機構は、前記複数のプランジャーの往復移動

をさせる、試料処理装置。

[請求項6] 前記プランジャー駆動機構は、前記シリンダーの外部で前記試料処理デバイスと連結される、請求項5記載の試料処理装置。

[請求項7] 前記反応部に移動させた流体は、前記複数のプランジャーのうち前記反応部の上流側及び下流側のプランジャーにより封止される、請求項5記載の試料処理装置。

[請求項8] 温度調節部を更に備え、
前記温度調節部は、前記ステージに設置された前記試料処理デバイスの前記試料保持部、前記試薬保持部及び前記反応部のうちの少なくとも一つの温度を加熱又は冷却により調節する、請求項5記載の試料処理装置。

[請求項9] 前記測定部は、光学測定が可能な構成を有する、請求項5記載の試料処理装置。

[請求項10] 前記測定部は、電気泳動部を有する、請求項5記載の試料処理装置。
。

[請求項11] 前記プランジャー駆動機構は、前記複数のプランジャーに含まれる上流側のプランジャー及び下流側のプランジャーの前記往復移動をさせることにより、前記流体を流通させる、請求項5記載の試料処理装置。

[請求項12] 前記駆動部は、試薬導入機構を有し、
前記試薬導入機構は、下降して前記試薬保持部を押しつぶす、請求項5記載の試料処理装置。

[請求項13] 請求項5記載の試料処理装置を用いて試料を処理する方法であって、
、
試薬を所定の位置に導入する試薬導入工程と、
前記試料保持部の前記試料を所定の位置に流入させる試料流動工程と、
所定の位置において前記試薬と前記試料に含まれる処理対象物質と

を反応させる反応工程と、
前記流体を分析する分析工程と、を含み、
前記試料流動工程は、前記プランジャーの前記往復移動により行う
、試料の処理方法。

[請求項14] 前記試料処理装置は、温度調節部を更に備え、
前記温度調節部は、前記ステージに設置された前記試料処理デバイ
スの前記試料保持部、前記試薬保持部及び前記反応部のうちの少なく
とも一つの温度を加熱又は冷却により調節する、請求項13記載の試
料の処理方法。

[請求項15] 前記測定部は、光学測定が可能な構成を有し、
前記分析工程は、前記光学測定を行うものである、請求項13記載
の試料の処理方法。

[請求項16] 前記測定部は、電気泳動部を有し、
前記分析工程は、前記電気泳動部により行うものである、請求項1
3記載の試料の処理方法。

[請求項17] 前記プランジャー駆動機構は、前記複数のプランジャーに含まれる
上流側のプランジャー及び下流側のプランジャーの前記往復移動をさ
せることにより、前記流体を流通させる、請求項13記載の試料の処
理方法。

[請求項18] 前記駆動部は、試薬導入機構を有し、
前記試薬導入工程は、前記試薬導入機構が下降して前記試薬保持部
を押しつぶす工程を含む、請求項13記載の試料の処理方法。