

明 細 書

発明の名称：キャピラリアレイユニット

技術分野

[0001] 本発明は、キャピラリアレイユニットに関する。

背景技術

[0002] キャピラリ電気泳動法は、デオキシリボ核酸（DNA）をはじめ、多くの生体試料を分離分析する技術として広く普及している。その技術的な利点の一つは、キャピラリの表面積対体積率から生まれる、優れた放熱特性である。この放熱特性が、高電圧を用いた電気泳動による、高速で高分解能な試料分離を実現している。

[0003] 特開2009-174897には、剛性の強いキャピラリアレイを、一つのフレームに固定し、キャピラリ電気泳動装置への取り付けを簡単にする手法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2009-174897号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] キャピラリ電気泳動装置では、試料やアプリケーションの種類が変化すると、それに応じて、キャピラリアレイを交換する。キャピラリアレイの交換は、ユーザが行う。

[0006] 従来のキャピラリは検出部やアレイヘッドの重さのため、キャピラリが垂れ下がっていた。とくに剛性の弱いキャピラリアレイでは、垂れ下がりが顕著だった。そのまま取り付けると、検出部やポンプが装置に接触して、キャピラリが破損する恐れがある。そのため、ユーザは垂れ下がりを補正するために、キャピラリを両手で保持し、曲げながら着脱していた。この曲げながら着脱するという操作がユーザにとって負担となっていた。

[0007] 本発明は、キャピラリの剛性に関わらず、キャピラリアレイを装置へ着脱するときに、キャピラリの損傷を防止する形態に保持することで、キャピラリアレイの着脱作業が簡単となるように構成されたキャピラリアレイユニットを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明のキャピラリアレイユニットは、キャピラリと、キャピラリの一端に設けられたロードヘッダと、キャピラリ他端に設けられたキャピラリヘッドと、キャピラリの一部に設けられた検出部と、キャピラリを保持する保持体を有し、保持体は、キャピラリを湾曲状に保持する第一の保持部と、キャピラリを直線状に保持する第二の保持部と、第二の保持部を所定の方向に移動させるためのガイドを備える。

発明の効果

[0009] 本発明によると、キャピラリアレイの着脱作業が簡単となる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]本発明によるキャピラリ電気泳動装置の基本的構成を示す図

[図2A]本発明のキャピラリアレイユニットの正面図

[図2B]本発明のキャピラリアレイユニットの側面図

[図2C]セパレータの図

[図3A]第二フレームが固定部で固定されているときのキャピラリアレイユニットを示す図

[図3B]キャピラリヘッドがポンプ機構に接続されたときのキャピラリアレイユニットの形状を示す図

[図4]本発明のロードヘッダのオープンへの装着を示す図

[図5]本発明のキャピラリ電気泳動装置のロードヘッダ装着後のキャピラリアレイユニットを示す図

[図6A]本発明のキャピラリヘッド装着後のキャピラリアレイユニットを示す図

[図6B]本発明のキャピラリヘッドのブロックへの装着の詳細を示す図

発明を実施するための形態

- [0011] 図1は、キャピラリ電気泳動装置の基本的構成を示す概略図である。キャピラリ電気泳動装置は、1又は複数のキャピラリを含むキャピラリ電気泳動部1、キャピラ内の電気泳動媒体によって分離された試料を光学的に検出する光学検出部2、キャピラリに電気泳動媒体である高粘性ポリマ溶液（以下、ポリマと称す）を注入するポリマ注入機構3を有する。
- [0012] キャピラリ電気泳動部1は、キャピラリアレイ110、オープン（恒温槽）115、バッファ容器112、及び、高電圧電源114を有する。
- [0013] キャピラリアレイ110は、1又は複数のキャピラリを含む。キャピラリは、石英パイプであり、外被はポリイミド樹脂でコーティングされている。キャピラリの例として、キャピラリの外径が320 μm 、内径が50 μm 、ポリイミドコーティングの厚さが20 μm の剛性の強いものや、キャピラリの外径が125 μm 、内径が50 μm 、ポリイミドコーティングの厚さが、12.5 μm の柔軟性のあるものがある。である。従って、ポリイミドコーティングの外径は、360 μm である。
- [0014] キャピラリアレイ110の一端は、キャピラリを束ねて接着したキャピラリヘッド203となっている。キャピラリアレイ110の他端は、ロードヘッダ202に保持されている。ロードヘッダ202はオープン115に固定されている。
- [0015] ロードヘッダ202には、管状の陰極電極204が設けられている。キャピラリは、陰極電極204を貫通して、陰極電極204の下端より突出している。こうして、キャピラリ陰極端206は、バッファ容器112内のバッファ溶液に漬かっている。
- [0016] オープン115はキャピラリアレイ110を収容し、キャピラリアレイ110の温度を調節する。オープン115の熱源にはペルチェ素子が使用され、室温より低い温度から50℃以上の高温まで温度設定が可能である。
- [0017] ポリマ注入機構3は、プランジャを有するポンプ103、内部に流路を備えるブロック104、ポリマを貯蔵するポリマ容器101、及び、バッファ

溶液を貯蔵するバッファ容器１０７を有する。バッファ容器１０７のバッファ溶液には、陽極電極１０６が漬かっている。ブロック１０４内の流路の内径は０．５～２ｍｍであり、キャピラリの内径よりも数～数十倍大きい。これは、電気泳動の際に電圧ロスの発生を回避するためである。

[0018] ブロック１０４には、ポンプ１０３、キャピラリヘッド２０３、及び、２つの管１０４ａ、１０４ｂが接続されている。ポンプ１０３、キャピラリヘッド２０３、及び、２つの管１０４ａ、１０４ｂは、ブロック１０４の内の流路によって互いに接続されている。第１の管１０４ａは、ブロック１０４とポリマ容器１０１内のポリマの間を接続している。第１の管１０４ａには、逆止弁１０２が設けられている。第２の管１０４ｂは、ブロック１０４とバッファ容器１０７内のバッファ溶液の間を接続している。第２の管１０４ｂには、電動のバッファバルブ１０５が設けられている。

[0019] ポリマ容器１０１には、連続運転に必要な十分な容量のポリマが貯蔵されている。ポリマ容器１０１からポリマを吸入してもポリマ容器内が負圧にならないように、ポリマ容器１０１は柔軟に形状が変化するようにになっている。ポリマ容器１０１はバッファ容器１０７よりも低い位置に配置されている。高低差による圧力でポリマ容器１０１からバッファ容器１０７にポリマが逆流することを回避するためである。逆に、ポリマ容器１０１へポリマもしくはバッファ液の逆流は、逆止弁１０２によって阻止される。２つのバッファ容器１１２、１０７内のバッファ液の液面は同一の高さに保持される。

[0020] キャピラリアレイ１１０のキャピラリにポリマを注入するときには、電動のバッファバルブ１０５を閉じる。それによって、キャピラリアレイ１１０とバッファ容器１０７間の流路が閉鎖される。ポンプ１０３を駆動することによって、ポリマ容器１０１内のポリマをキャピラリに注入する。電気泳動を行うときには、バッファバルブ１０５を開き、キャピラリアレイ１１０とバッファ容器１０７間の流路を接続する。

[0021] 光学検出部２は、光源１１１と光学検出器１０８を有する。光学検出部２は、キャピラリアレイ１１０に設けられた検出部２０５に配置される。検出

部205は、検出部ホルダ116に装着されている。光源111は励起光としてレーザ光を発生する。検出部205では、キャピラリのコーティングが除去されており、石英パイプが露出している。光源111からの励起光は、検出部205において、キャピラリー内を電気泳動する検出対象を照射する。検出対象から蛍光が発生する。この蛍光は、光学検出器108によって検出される。

[0022] 電気泳動方法を説明する。図1では省略されているが、サンプルトレイやバッファ容器112を搬送するオートサンプラが備えられている。オートサンプラによって、キャピラリの陰極端206に、サンプルトレイを配置する。まず、キャピラリの陰極端206の下に、サンプルトレイを配置し、次に、サンプルトレイを上昇させる。サンプルトレイは、多数のウエルを有しており、各ウエルには、蛍光標識されたDNA等の検査対象を含むサンプルが収納されている。キャピラリー201の陰極端206は、サンプルトレイのウエルのサンプルに漬かる。次に、陽極電極106と陰極電極204の間に高電圧電源114による数kV程度の高電圧を印加する。蛍光標識されたDNA等の検出対象物は、キャピラリの陰極端206を介してキャピラリー内に導入される。その後、キャピラリの陰極端206は、図1に示すようにバッファ容器112に浸けられる。検出対象は、キャピラリー内を移動する間に、分離される。蛍光標識された検出対象が検出部205を通過するとき、光源111からの励起光が照射される。励起光によって、検出対象は蛍光を発生する。この蛍光は、光学検出器108によって検出される。

[0023] ポリマ注入機構の動作を説明する。ポンプ103において、プランジャをチャンバ内に押し込む方向をモータの正転、プランジャを引き込む方向をモータの反転として説明を行う。まず初めに、バッファバルブ105を閉じる。次に、モータを反転する。プランジャが引き込まれ、ポリマ容器101内のポリマは、ブロック104内の流路を経由して、ポンプ103のチャンバ内に吸入される。次に、モータを正転する。プランジャが押し込まれ、ポンプ103のチャンバ内のポリマは、ブロック104内の流路に押し込まれる。

。このとき、逆弁102の作用により、ポンプ103のチャンバ内のポリマが、ポリマ容器101へ逆流することが防止される。従って、ポリマはブロック104内の流路を経由してキャピラリに流れ込み、キャピラリの陰極端206から流出する。最後に、バッファバルブ105を開けて電気泳動に備える。

[0024] 図2A、図2B及び図2Cを参照して、本発明のキャピラリアレイユニットの例を説明する。図2Aは、本例のキャピラリアレイユニットの正面構成を示し、図2Bは、その側面構成を示す。本例では、ロードヘッドから検出部までのキャピラリの長さが28cmの場合を示している。本例のキャピラリアレイユニットは、キャピラリアレイ110とそれを保持する第一フレーム300と、第二フレーム301と、第二フレームを着脱可能に固定する固定部302、ガイド311、312とを有する。図2Aに示すように、第一フレーム300は、第1の足303、第2の足304、ブリッジ305、および支持部313を有する。フレーム300は、キャピラリアレイ110を保持するように構成されている。2つの足303、304は、ロードヘッド202に固定されている。支持部313は、キャピラリ管理タグ306と接続されている。キャピラリアレイ110の一端は、キャピラリを束ねて接着したキャピラリヘッド203となっている。キャピラリアレイ110の他端、即ち、陰極端は、ロードヘッド202に設けられた管状の電極によって保持されている。

[0025] 第一フレーム300には、軸310が設けられている。図2Bに示すように、軸310は、第一フレーム300を構成する面に対して直交するように延びている。この軸310には、セパレータ324が装着されている。第二フレーム301には、スリット314が設けられている。スリット314は、第二フレーム301を構成する面に対して垂直な溝が設けられている。このスリット314には、セパレータ325が装着されている。

[0026] セパレータ324、325は、フィルム又は板状で、キャピラリの本数と同一数か、キャピラリの本数より多くの孔326が形成されている（図2C

参照)。孔 3 2 6 の内径はキャピラリの外径よりやや大きく、例えば、 $\phi 1$ mm 程度である。各孔に 1 本のキャピラリが貫通する。こうして、全てのキャピラリは、セパレータの孔 3 2 6 を貫通することによって、一定の形状に保持される。第二フレームは、キャピラリヘッドと検出部にかかる重力による垂れ下がり防止するように配置され、キャピラリアレイ 1 1 0 を着脱するときに、キャピラリの損傷を防止する形態に保持する。

[0027] セパレータ 3 2 4、3 2 5 は、キャピラリを互いに分離し、キャピラリが互いに絡み合うこと、及び、密集して束状になることを防止する。本例におけるセパレータは複数個配置され、隣り合うセパレータ間でそれぞれのキャピラリが交差するように、キャピラリをセパレータに通過させる。立体的に交差させることで、キャピラリが短い場合でも、キャピラリ同士が接触するのを防ぐことができる。

[0028] セパレータの数はキャピラリの長さに応じて増減してよい。通常、キャピラリが長いほどセパレータの数を増やす。例えばキャピラリの長さが 3 6 cm の場合は、ブリッジに空けられた軸穴 3 2 0 と、第一フレーム 3 0 0 に開けられた軸穴 3 2 2 に軸を設置し、セパレータを取り付ける。キャピラリの長さが 5 0 cm の場合は、第一フレーム 3 0 0 に開けられた軸穴 3 2 1、軸穴 3 2 2、軸穴 3 2 3 に軸を設置し、セパレータを取り付ける。

[0029] キャピラリアレイ 1 1 0 は複数のキャピラリ 2 0 1 を有する。本例のキャピラリアレイは 8 本のキャピラリ 2 0 1 を有する。

[0030] 第二フレーム 3 0 1 は、第一フレーム 3 0 0 に備えられたガイド 3 1 1、3 1 2 に沿って、直線方向に可動するようになっている。第二フレーム 3 0 1 には、プレート 3 0 7 が接続されている。プレート 3 0 7 には、キャピラリ固定テープ 3 0 8、3 0 9 によってキャピラリ 2 0 1 が貼り付けてあり、重力の影響でキャピラリ 2 0 1 が垂れ下がらないように、キャピラリ 2 0 1 を拘束している。プレート 3 0 7 は、剛性を上げるため、複数箇所を折り曲げてある。プレート 3 0 7 と、キャピラリ固定テープ 3 0 8、3 0 9 は、電気泳動時にキャピラリの温度を一定に保つため、薄く、熱伝導性の良いもの

が望ましい。プレート307は、厚さ0.1～0.5mm程度の樹脂板、キャピラリ固定テープ308、309は、厚さ0.02～0.2mm程度の片面粘着テープである。

[0031] 図3A及び図3Bを参照して、本発明のキャピラリアレイユニットの第二フレーム301の動きについて説明する。なお図3Aは、図2Aに示す図を反対側から見た図である。キャピラリアレイの直線状の部分110Aは、第二フレーム301と、第二フレーム301に設置されるセパレータ325と、第二フレーム301に接続されたプレート307と、キャピラリ固定テープ308、309によって配置されている。キャピラリヘッド203、検出部205、セパレータ325、第二フレーム301、第二フレーム固定部302及びプレート307は、一直線上に配置されている。キャピラリヘッド203に、矢印Aにて示す方向の外力を加えられると第二フレーム301は、第二フレーム固定部302から固定解除され、矢印Aにて示す方向に、ガイド311、312に沿って直線移動する。それによって、キャピラリヘッド203はポリマ注入機構3のブロック104の装着部に接続し、図3Bに示す状態となる。またキャピラリヘッド203に、矢印Bにて示す方向の外力を加える。するとキャピラリヘッド203はブロック104から接続解除され、矢印Bにて示す方向に、第二フレーム301のガイド311、312に沿って直線移動する。それによって、第二フレーム301は、第二フレーム固定部302に拘束され、図3Aに示す状態となる。

[0032] 次に、図4、図5、図6A及び図6Bを参照して、本発明によるキャピラリアレイ110の装着手順を説明する。最初に、ロードヘッダ202をオープン115に装着する。図4を参照して説明する。図4は、オープン115の下端の一部とロードヘッダ202を示す。ロードヘッダ202に装着されたキャピラリアレイの図示は省略されている。ロードヘッダ202にはグリップ207が設けられている。ユーザは、グリップ207を掴んで、ロードヘッダ202をオープン115の凹部に挿入する。ロードヘッダ202の両側面には溝が設けられており、オープン115の凹部の内側には突起が設け

られている。ロードヘッダ202をオープン115の凹部に挿入すると、ロードヘッダ202の溝とオープン115の凹部の突起に係合する。図5に示したように、第二フレーム301が第二フレーム固定部302に保持されているため、キャピラリヘッド203と検出部205は、電気泳動装置のどこにも干渉しない。従って、この作業は、グリップ207を掴んで、ロードヘッダ202をオープン115の凹部に挿入するだけであり、容易である。

[0033] 図5はロードヘッダ202をオープン115に装着した状態を示す。図2Aおよび図3Aに示したキャピラリアレイ110の形状がそのまま保持されている。本例では、キャピラリヘッド203は、ポリマ注入機構3のブロック104の装着部の近傍に配置されている。また、検出部205は検出部ホルダ116の装着部の近傍に配置される。

[0034] 図6Aは、キャピラリヘッド203をポリマ注入機構3のブロック104に装着した状態を示す。ブロック104へのキャピラリヘッド203の装着は、第二フレーム301をガイドに沿って直線方向に移動させる。これにより、キャピラリヘッド203をブロック104の穴に貫通させ、ポリマ注入機構3に装着する。ロードヘッダ近傍には、グリップ208がある。208をつかんで第二フレームを移動させることがで、ユーザはキャピラリを直接触らずに、キャピラリヘッド203をブロックに装着することが出来る。図6Bを参照して詳細を説明する。このとき、図3Bを参照して説明したように、第二フレームをガイドに沿って直線方向に移動させることで、キャピラリヘッド203はブロック104の穴に貫通する。次に、ブロック104に設けられた押しねじ701をねじ込み、キャピラリヘッド203のシール面702をブロック104に押し付ける。それによって、キャピラリヘッド203とブロック104の間がシールされ、キャピラリヘッド203はブロック104に固定される。図5に示したように、キャピラリヘッド203は、ポリマ注入機構3のブロック104の装着部の近傍に配置されている。この作業は、第二フレーム301をガイド311、312に沿って移動させるだけで、キャピラリヘッド203をブロック104の穴に挿入することができ

、容易にキャピラリヘッドを取り付けることができる。

[0035] 最後に、検出部205を検出部ホルダ116に装着する。図6Bに示したように、キャピラリヘッド203を、ポリマ注入機構3のブロック104に接続すれば、検出部205は検出部ホルダ116の装着部に配置される。従って、検出部ホルダ蓋117を閉じるだけで検出部205を検出部ホルダ116に装着することができ、容易に検出部を取り付けることができる。

[0036] 続いて、図4、図5及び図6A及び図6Bを参照して、本発明によるキャピラリアレイの取り外し手順を説明する。

[0037] 最初に、検出部ホルダ蓋117を開けて、検出部205の固定を解除する。次にキャピラリヘッド203をポリマ注入機構3のブロック104から取り外す。図6Bを参照して説明する。まず、押しねじ701を緩めて、キャピラリヘッド203を押さえつけている力を解放する。次に、第二フレーム301をガイド311、312に沿って直線方向に移動させることで、キャピラリヘッド203はブロック104の穴から抜ける。このとき、図3を参照して説明したように、第二フレーム301をガイド311、312に沿って直線方向に移動させることで、第二フレーム301は第二フレーム固定部302に拘束される。このとき検出部205は既に非固定状態であるため、図5に示したように、第二フレーム301を第二フレーム固定部302側に移動させれば、検出部205も検出部ホルダ116の装着部から外れる。従って、この作業は、第二フレーム301をガイド311、312に沿って移動させるだけであり、容易である。

[0038] 最後に、ロードヘッダ202をオープン115から取り外す。図4を参照して説明する。図4は、オープン115の下端の一部とロードヘッダ202を示す。ロードヘッダに装着されたキャピラリアレイの図示は省略されている。ロードヘッダ202にはグリップ207が設けられている。ユーザは、グリップ207を掴んで、ロードヘッダ202をオープン115から取り外す。ロードヘッダを取り外すときは、図5に示したように、第二フレーム301が第二フレーム固定部302に保持されているため、キャピラリヘッド

２０３と、検出部２０５は、装置のどこにも干渉しない。従って、この作業は、グリップ２０７を掴んで、ロードヘッダ２０２をオープン１１５から取り外すだけであり、容易である。

[0039] 以上のように、本例によると、キャピラリアレイ１１０を、電気泳動装置に着脱する作業を行っているとき、ユーザはキャピラリを曲げながら着脱する必要が無い。そのため、キャピラリアレイの着脱作業を容易に行うことができる。従って、キャピラリアレイの交換作業が容易となる。

[0040] 以上本発明の例を説明したが、本発明は上述の例に限定されるものではなく、特許請求の範囲に記載された発明の範囲にて様々な変更が可能であることは当業者に容易に理解されよう。

符号の説明

[0041] １…キャピラリ電気泳動部、２…光学検出部、３…ポリマ注入機構、１０１…ポリマ容器、１０２…逆止弁、１０３…ポンプ、１０４…ブロック、１０５…バッファバルブ、１０６…電極、１０７…バッファ容器、１０８…光学検出器、１１０…キャピラリアレイ、１１１…光源、１１２…バッファ容器、１１３…電極、１１４…高電圧電源、１１５…オープン、１１６…検出部ホルダ、１１７…検出部ホルダ蓋、２０１…キャピラリ、２０２…ロードヘッダ、２０３…キャピラリヘッド、２０４…陰極電極、２０５…検出部、２０６…陰極端、２０７…ロードヘッダグリップ、２０８…グリップ、３００…第一フレーム、３０１…第二フレーム、３０２…固定部、３０３…第一の足、３０４…第二の足、３０５…ブリッジ、３０６…キャピラリ管理タグ、３０７…プレート、３０８，３０９…キャピラリ固定テープ、３１０…軸、３１１，３１２…ガイド、３１３…支持部、３１４…スリット、３１０，３２０，３２１，３２２，３２３…軸穴、３２４，３２５…セパレータ、３２６…孔、７０１…押しねじ、７０２…シール面