

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-541043

(P2008-541043A)

(43) 公表日 平成20年11月20日 (2008. 11. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 35/00 (2006. 01)	GO 1 N 35/00 D	2 G 0 4 3
GO 1 N 21/07 (2006. 01)	GO 1 N 21/07	2 G 0 4 5
GO 1 N 21/64 (2006. 01)	GO 1 N 21/64 F	2 G 0 5 7
GO 1 N 21/59 (2006. 01)	GO 1 N 21/59 Z	2 G 0 5 8
GO 1 N 33/53 (2006. 01)	GO 1 N 33/53 M	2 G 0 5 9
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-509943 (P2008-509943)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月6日 (2006. 5. 6)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月6日 (2007. 11. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2006/001709
 (87) 国際公開番号 W02006/121266
 (87) 国際公開日 平成18年11月16日 (2006. 11. 16)
 (31) 優先権主張番号 10-2005-0038765
 (32) 優先日 平成17年5月6日 (2005. 5. 6)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(71) 出願人 507356822
 ユウ、ジャエ シェーン
 YOO, Jae Chern
 大韓民国、790-752・ジェンサンブ
 クード、ポハンシー、ナムグ、ジゴク
 ドン、グリーン・アパートメント・231
 -1103
 #231-1103 Green Apt
 ., Jigok-dong, Nam-
 gu, Pohang-si, Gyeo
 ngsangbuk-do 790-75
 2, Republic of Kore
 a

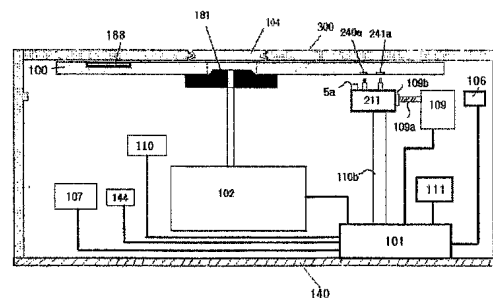
(74) 代理人 100081282
 弁理士 中尾 俊輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デジタルバイオディスクおよびデジタルバイオディスクドライバ装置ならびに方法

(57) 【要約】

本発明は新しいバルブ制御手段を含むデジタルバイオディスク、デジタルバイオディスクドライバ装置、およびこれらを利用した分析方法に関し、より詳細には、各種の診断分析装置または核酸混成分析装置あるいは免疫学的な検証装置などを含むラボオンチップ (Lab On a Chip) が設計配置されたデジタルバイオディスク、および通常の光学ディスク (CDおよびDVD) と前記デジタルバイオディスクを制御して駆動するための制御部を備えたデジタルバイオディスクドライバ装置およびこれを利用した分析方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプル注入口、バッファまたは反応溶液を保存することのできるチャンバー(chamber)、基質上にバイオ物質が固定化されている分析サイト(assay site)、前記チャンバーおよび分析サイトとの間に流体が流れることのできる流路(channel)、前記流路を連結させる有孔および前記有孔を開閉させるためのバルブ(valve)を含み、

前記バルブは、前記有孔に位置した超小型ビーズ(micro bead)および前記超小型ビーズの上側に位置した永久磁石から構成され、前記超小型ビーズの下側に位置した外部の移動可能な永久磁石によって開閉が制御され、前記バルブの位置はディスクの中心から異なる半径を有するものの、前記バルブのうち同じ時点で開放されるべきバルブは同じ半径を有することを特徴とするデジタルバイオディスク(DBD)。

10

【請求項 2】

前記超小型ビーズが有孔の上部に位置した永久磁石により流通中において有孔が常に閉鎖されていることを特徴とする請求項 1 に記載の DBD。

【請求項 3】

前記チャンバーは、排気口および/または試薬注入口をさらに備えたことを特徴とする請求項 1 に記載の DBD。

【請求項 4】

前記 DBD は、サンプル注入口、排気口および試薬注入口のうち 1 つ以上を塞いでいるビニールカバーあるいは保護ビニールをさらに備えたことを特徴とする請求項 3 に記載の DBD。

20

【請求項 5】

前記チャンバー以外に重心用チャンバーあるいは重心用錘(a weight)をさらに備えたことを特徴とする請求項 1 に記載の DBD。

【請求項 6】

前記分析サイト内のバイオ物質が固定化手段によって必要な場合にのみ基質に固定化されることを特徴とする請求項 1 に記載の DBD。

【請求項 7】

前記超小型ビーズは、薄膜型の円柱磁石であることを特徴とする請求項 1 に記載の DBD。

30

【請求項 8】

前記薄膜型の円柱磁石は、クッション(Cushion)材料でコーティングされるか、薄膜クッション材料を超小型ビーズと有孔との間に挿入組み立てられることを特徴とする請求項 7 に記載の DBD。

【請求項 9】

前記移動可能な永久磁石は、前記 DBD の下部に位置した放射方向に移動可能なスライダー(slider)の上に装着固定されて移動されることを特徴とする請求項 1 に記載の DBD。

【請求項 10】

前記流体移動は、ディスクの回転を中止したままスライダー上の永久磁石の該当有孔中心からの早い接近と離脱を繰り返す「ポンプ(pumping)流体移動」により行われることを特徴とする請求項 9 に記載の DBD。

40

【請求項 11】

前記ポンプ(pumping)流体移動は、「放射方向(radial)バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」が先に行われた後に行われることを特徴とする請求項 10 に記載の DBD。

【請求項 12】

前記流体移動は、ディスクの回転による遠心力とディスクの回転中に前記スライダー上に設置された永久磁石と該当バルブの有孔とが一致する時ごとに繰り返してバルブが開放される「パルスバルブ(pulse valve)」動作により行われることを特徴とする請求項 9 に

50

記載の D B D。

【請求項 1 3】

前記分析サイト内の基質は、多孔性メンブレイン(membrane)であり、前記分析サイトの直前バルブの前(before)流路は疎水性流路であり、後(after)流路は親水性流路であることを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 1 4】

前記多孔性メンブレインは、NC(Nitrocellulose)メンブレイン、ナイロンメンブレインおよび整列されたナノチューブ(aligned nano tube)から構成されたいずれか 1 つであることを特徴とする請求項 1 3 に記載の D B D。

【請求項 1 5】

前記親水性流路は、疎水性流路の表面を親水性アクリレート、超親水性poly(N-isopropylacrylamide) (PIPAAm)、または ZrO_2 、 ZnO 、 Fe_2O_3 および TiO_2 から構成された群で選択された光触媒としてコーティングしたり、プラズマ処理により表面改良(surface modification)処理して生成されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の D B D。

【請求項 1 6】

前記親水性流路は、1 つ以上のブランチ(branch)流路に分かれ、前記ブランチ(branch)流路末端の有孔により分析サイト内の多孔性メンブレインと連結されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の D B D。

【請求項 1 7】

前記分析サイトは、両側に前記多孔性メンブレインを乾燥させるための空気穴をさらに備えたことを特徴とする請求項 1 3 に記載の D B D。

【請求項 1 8】

前記分析サイトへの流体移動は遠心力によらず、直前バルブの開放とともに親水性流路と反応溶液との親水的な親和性(hydrophilic affinity)により移動されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の D B D。

【請求項 1 9】

前記 D B D の本体は、上部基質、中間基質、下部基質から構成されて、超音波融着または UV(Ultra Violet)接着剤あるいは両面テープにより接着組み立てられ、一体の本体を形成することを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 2 0】

前記バイオ物質は、DNA、オリゴヌクレオチド(oligonucleotide)、RNA、PNA、リガンド(ligand)、レセプター(receptor)、抗原、抗体またはタンパク質(Protein)から選択された 1 つ以上であることを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 2 1】

前記チャンバーは、血または細胞または RNA から DNA サンプルを備えるための少なくとも 1 つ以上のプレパレーションチャンバー(Preparation chamber)および/または、

前記備えられた DNA サンプルを PCR(Polymer Chain Reaction)増幅するための少なくとも 1 つ以上の PCR チャンバーおよび/または、

前記 PCR 工程に応じて増幅された DNA と混成化(hybridization)するための分析および診断用プローブ(probe)が基質上に固定化されている少なくとも 1 つ以上の混成化チャンバー(hybridization chamber)および/または、

洗浄工程に応じて生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)から構成されたことを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 2 2】

前記プレパレーションチャンバーには、セル(cell)を破って DNA を抽出するための溶解バッファー(lysis buffer)溶液と、

抽出された DNA と親和力(affinity)を有する粒子あるいは強磁性体ビーズ(bead)が入っていることを特徴とする請求項 2 1 に記載の D B D。

【請求項 2 3】

前記 PCR チャンバーは複数構成され、前記複数の PCR チャンバーそれぞれに相異なる種類

10

20

30

40

50

のプライマーが入っているか、あるいは同一種類のプライマーが入っているか、または前記複数のPCRチャンバーそれぞれに複数のプライマーが入っていることを特徴とする請求項 2 1 に記載の D B D。

【請求項 2 4】

前記プレパレーションチャンバーは、セル(cell)を破ってDNAを抽出するための溶解バッファー (lysis buffer) 溶液と、

D B D の回転による遠心力によってDNAサンプルを備えることを特徴とする請求項 2 1 に記載の D B D。

【請求項 2 5】

前記チャンバーは、血または細胞から血清(serum)サンプルまたは抗原ないし抗体を備えるための少なくとも 1 つのプレパレーションチャンバー(Preparationchamber)および/または、

前記備えられた抗原ないし抗体と抗原-抗体反応を行うための免疫プローブ (immuno probe) が基質上に固定化されている少なくとも 1 つ以上の抗原-抗体反応チャンバー(Ag-Abreaction chamber)および/または、

洗浄工程に応じて生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)から構成されたことを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 2 6】

前記免疫プローブ (immuno probe) アレイは、AFP、PSA、CEA、CA19-9、CA125、CA15-3 から構成された群のいずれか 1 つ以上の腫瘍マーカー (tumormarker) が基質に固定されたことを特徴とする請求項 2 5 に記載の D B D。

【請求項 2 7】

前記免疫プローブ (immuno probe) は、心筋症標識因子のMyoglobin、CK-MB、Troponin I (Tnl)、アルツハイマー(Alzheimer)疾患の特異マーカーのGS(GlutamineSynthetase)から構成された群のいずれか 1 つ以上であることを特徴とする請求項 2 5 に記載の D B D。

【請求項 2 8】

前記チャンバーは、血から血清(serum)あるいはヘモグロビン(hemoglobin)サンプルを備えるためのプレパレーション(Preparation)工程を含むプレパレーションチャンバー(Preparationchamber)および/または、

前記備えられたサンプル内の抗原ないしグルコース (glucose) ないしHbA1cと反応するためのanti-HbA1c(糖化血色素)抗体あるいはグルコース (Glucose) 抗体が分析サイトに固定されている少なくとも 1 つ以上の抗原-抗体反応チャンバー(Ag-Abreaction chamber)および/または、

洗浄工程に応じて生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)から構成されたことを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 2 9】

前記プレパレーションチャンバーは赤血球を破って、ヘモグロビンを抽出するためのRBC(Red Blood Cell) 溶解バッファー (lysis buffer) 溶液をさらに備えたことを特徴とする請求項 2 8 に記載の D B D。

【請求項 3 0】

前記プレパレーションチャンバーは、D B D の回転により発生した遠心力によって血清サンプルを備えることを特徴とする請求項 2 5 または 2 8 に記載の D B D。

【請求項 3 1】

前記プレパレーションチャンバーは、遠心分離により血清分離を容易に行うために円錐型ビーカー(BEAKER CONICAL)あるいはフラスコ(Flask)模様あるいは試験管(test tube)模様のチャンバーであることを特徴とする請求項 3 0 に記載の D B D。

【請求項 3 2】

ラベル(label)標識された抗体 (antibody) を保存するためのラベルチャンバーをさらに備えたことを特徴とする請求項 2 5 または 2 8 に記載の D B D。

【請求項 3 3】

前記ラベルは、抗体が結合された形態の発色用粒子として、金またはラテックス(latex)あるいは蛍光体あるいは酵素(またはenzyme linked antibody)あるいは放射能同位元素であることを特徴とする請求項 3 2 に記載の D B D。

【請求項 3 4】

サンプル注入の有無判別のために、前記プレパレーションチャンバー内にインピーダンス測定装置をさらに備えたことを特徴とする請求項 2 1, 2 5 および第 2 8 のいずれか 1 項に記載の D B D。

【請求項 3 5】

前記インピーダンス測定装置は、櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極によることを特徴とする請求項 3 4 に記載の D B D。

10

【請求項 3 6】

前記分析サイトは、免疫分析(immuno assay)と核酸プローブ(probe)分析とを同時に分析するために、角方向(angular direction)または距離方向(radial direction)に免疫分析(immuno assay)セクターと核酸プローブ (probe) 分析セクターとが分離していることを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

【請求項 3 7】

前記分析サイトは、光透過式の測定装置あるいは電気化学またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器に結合された探知装置(detector)により読み取られることを特徴とする請求項 1 に記載の D B D。

20

【請求項 3 8】

前記光透過率の測定装置は、分析サイト内の拘束信号要素および離脱信号要素にレーザービームを入射されるレーザービーム装置(光送信部)と、これら信号要素の間の差等的な光透過信号を探知する光学探知機(光受信部)から構成されたことを特徴とする請求項 3 7 に記載の D B D。

【請求項 3 9】

前記少なくとも 1 つ以上の光学探知機(光受信部)が前記複数の分析サイトに一対一に対応し、D B D 上において円周方向にアレイ状で集積化配列されたことを特徴とする請求項 3 8 に記載の D B D。

【請求項 4 0】

前記少なくとも 1 つ以上のレーザー発生装置(光送信部)と 1 つ以上の光学探知機(光受信部)とが前記複数の分析サイトに一対一に対応し、D B D 上において円周方向にアレイ状で集積化配列されたことを特徴とする請求項 3 8 に記載の D B D。

30

【請求項 4 1】

前記電気化学の探知装置、あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置は、前記分析サイトの基質上に配置された櫛型アレイ(interdigitated array)電極と拘束信号要素の末端部にHRP(HorseRadish Peroxidase)および/または酵素および/または金属球の付着されたプローブから形成されたことを特徴とする請求項 3 7 に記載の D B D。

【請求項 4 2】

前記櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極は、多孔性メンブレイン(membrane)上に導体物質の表面コーティングにより具現されることを特徴とする請求項 4 1 に記載の D B D。

40

【請求項 4 3】

前記イメージセンサーは、前記分析サイト内のプローブに結合されたラベル(発色粒子)を撮影してイメージ情報を獲得することを特徴とする請求項 3 7 に記載の D B D。

【請求項 4 4】

前記発色粒子は、レーザー発生装置より励起(excitation)され、この時に前記イメージセンサーによって分析サイトに対するイメージ情報が獲得されることを特徴とする請求項 4 3 に記載の D B D。

【請求項 4 5】

50

前記バイオピット探知装置は、STM (Scanning Tunneling Microscope)、AFM(Atomic Force Microscope)、カンチレバー (cantilever) AFM、MFM(Magnetic Force Microscope)、SNOM(Scanning Near-field Optical Microscope)のいずれか1つであることを特徴とする請求項37に記載のDBD。

【請求項46】

前記DBDは、DBDプロトコル、分析アルゴリズム、読み取るための標準制御値、あるいは分析サイト(site)に対する位置情報、生物情報系譜学情報、自己診断(self diagnosis)に関する情報、あるいは装置ドライバソフトウェアおよび臨床分析のための患者教育情報、診断結果に従った専門医師および病院と遠隔に接続できるウェブサイトと、各種のリンクあるいは個人暗号化情報を保存するためのメモリあるいは保存手段、または無線RF ICをさらに備えたことを特徴とする請求項1に記載のDBD。

10

【請求項47】

前記探知装置によって獲得された分析サイトに対する読み取り結果を、無線インターフェースを介して外部の中央制御装置あるいは保存装置または入出力装置に伝送するための無線RF ICをさらに備えたことを特徴とする請求項1に記載のDBD。

【請求項48】

前記無線RF ICは、外部の無線電波によりDBD内に内蔵された前記誘導コイルを感応させ、十分な量の電気を生産しコンデンサに保存することを特徴とする請求項47に記載のDBD。

【請求項49】

請求項1ないし48のいずれか1項に記載のDBDを上置きするためのターンテーブルと、

20

前記DBDを回転させるためのスピンドル(spindle)モーターと、

前記DBD内の分析サイトを読み取るための探知装置と前記DBDのバルブ開閉を制御するための永久磁石を搭載したスライダーと、

前記スライダーの移動制御のための摺動(slide)モーターと、

前記各部を制御するための中央制御装置と、

DBDドライバを保持している本体と、を含むことを特徴とするDBDドライバ装置。

【請求項50】

前記探知装置は、光透過率の測定装置、電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置、イメージセンサーあるいはバイオピット探知装置のうち選択されることを特徴とする請求項49に記載のDBDドライバ装置。

30

【請求項51】

前記イメージセンサーは、ピクセル(pixel)単位で光量をセンシングするラインイメージセンサー (line image sensor) を使用することを特徴とする請求項50に記載のDBDドライバ装置。

【請求項52】

前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は、線形センサーアレイ(linear sensor array)あるいはCIS(Contact Image Sensor)であることを特徴とする請求項51に記載のDBDドライバ装置。

40

【請求項53】

前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は、照明(light exposure)のための波長500nm~800nmのLED(light emission diode)および光学レンズをさらに備え、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) 周辺に配置されていることを特徴とする請求項51に記載のDBDドライバ装置。

【請求項54】

前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は、分析サイトの2次元イメージ情報を獲得するために前記スライダーを移動させることを特徴とする請求項51に記載のDBDドライバ装置。

【請求項55】

50

前記スライダーは、前記分析サイトを読み取るための探知装置と、通常の光ピックアップ装置(CDあるいはDVD disk reader)とを共にモジュール化したバイオ光ピックアップモジュール(BOPM)装置を搭載したことを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項５６】

前記スライダーは、ワーム(worm)ギアによって摺動(slide)モーターに連結されて移動制御されることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項５７】

前記BOPMは、前記ＤＢＤ内の分析サイトを読み取るための探知装置に求められる制御信号を供給したり読み取るための接触式インターフェース手段をさらに含むことを特徴とする請求項５５に記載のＤＢＤドライバ装置。

10

【請求項５８】

前記ＤＢＤ内の流体移動は、ディスクの回転を中止したままスライダー上の永久磁石の該当有孔中心からの早い接近と離脱を繰り返す「ポンプ(pumping)流体移動」により行われることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項５９】

前記ポンプ(pumping)流体移動は、「放射方向(radial)バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」が先に行われた後に行われることを特徴とする請求項５８に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項６０】

20

前記ＤＢＤ内の流体移動は、ディスクの回転による遠心力とディスクの回転中において前記スライダー上に設置された永久磁石と該当バルブの有孔とが一致する時ごとに繰り返してバルブが開放される「パルスバルブ(pulse valve)」動作により行われることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項６１】

中央制御装置および保存または入出力装置が設計されている回路基板が前記ＤＢＤドライバ本体に繋ぎ締結されており、前記中央制御装置は前記ＤＢＤの回転または停止時にスピンドル(spindle)モーターを回転停止させるだけでなく、前記ＤＢＤのバルブおよび分析サイトを読み取るための装置を移動制御するための摺動(slide)モーターを回転停止させることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

30

【請求項６２】

前記入出力装置は、USB(Universal Serial Bus)あるいはIEEE1394またはATAPIあるいはインターネット通信規格を有することを特徴とする請求項６１に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項６３】

前記ＤＢＤ上の無線RF ICに電源を供給するための無線電波発生部をさらに備えることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項６４】

前記ＤＢＤドライバ装置にローディング(loading)されたディスクが通常の音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなどの光学ディスクであるか、ＤＢＤであるかを読み取るためのバイオディスク検知(Bio-DiscDetection)手段をさらに備えたことを特徴とする請求項５５に記載のＤＢＤドライバ装置。

40

【請求項６５】

前記光ピックアップ装置がＤＢＤ上の特定位置にグルーブパターン(groove pattern)あるいはデータパターンを読み取って現在のＤＢＤドライバにローディング(loading)されたディスクがＤＢＤであることを中央制御装置に認識させることを特徴とする請求項５５に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項６６】

前記中央制御装置は、通常の光学ディスク(例えば音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなど)であるかＤＢＤであるかを読み取って、通常の光学ディスクであれば、ディスクから読み

50

取った内容を前記光ピックアップ装置から保存装置または出力装置に伝送したり、使用すべき内容を光ピックアップ装置に伝送して、読み取り／書き込み(Read/Write)に必要な各種の制御信号を前記各部に提供するなどの光学ディスクのための通常動作を行い、D B Dであれば、D B Dを制御するための各種の制御命令信号を前記バイオ光ピックアップモジュール(BOPM)装置あるいは無線RFICに伝送することを特徴とする請求項55に記載のD B Dドライバ装置。

【請求項67】

D B Dのローディング/loading)時点において、D B D上の非接触インターフェース、または無線RF ICを介して前記中央制御装置にD B Dが新たにローディングされたことを無線送信するよう行うことによって、現在のD B Dドライバにローディング/loading)されたディスクがD B Dであることを中央制御装置に認識させることを特徴とする請求項55に記載のD B Dドライバ装置。

10

【請求項68】

前記プレバレイションチャンバーにサンプルの未注入のままD B Dがローディングされた場合、イジェクト(eject)されたり警告メッセージをユーザに伝送することを特徴とする請求項49に記載のD B Dドライバ装置。

【請求項69】

サンプルの診断中または分析中に、ユーザによるD B DドライバからD B Dのイジェクト(un-loading)あるいはストップ(stop)の要求があった時、D B Dドライバは無視したまま分析および診断を進行しつつ、選択事項として警告メッセージ(warningmessage)をユーザに通知するかパスワードを要求し、パスワードが正確な場合のみユーザのイジェクト(un-loading)あるいはストップ要求を受け入れることを特徴とする請求項49に記載のD B Dドライバ装置。

20

【請求項70】

現在にローディング/loading)されたD B Dが数回使用したディスクであるかに対する情報および有効期間の情報および診断できる病気種類などに対する情報を提供することのできるD B D情報提供手段をさらに備え、D B Dがローディング/loading)される時ごとにユーザへ前記情報を提供できるようにすることを特徴とする請求項49に記載のD B Dドライバ装置。

【請求項71】

前記分析サイトによる読み取り結果を履歴管理する統計ソフトウェアおよび保存手段をさらに備えることによって定期的な追跡診断に対する情報をユーザに提供することを特徴とする請求項49に記載のD B Dドライバ装置。

30

【請求項72】

前記探知装置による信号強度を測定し、音声、陽性あるいは危険群の有無、または数値を算出するためのソフトウェアをさらに備えたことを特徴する請求項49に記載のD B Dドライバ装置。

【請求項73】

前記D B Dドライバ装置は、通常の光学ディスク再生のための再生および探索ボタンおよび停止ボタンと、

40

現在にローディングされたディスクがD B Dであることを表わす発光ダイオード(LED)を備えたことを特徴とする請求項55に記載のD B Dドライバ装置。

【請求項74】

前記D B Dドライバ装置は、液晶表示装置またはモニター表示装置を備え、D B Dドライバ装置の主な工程(プレバレイション工程、PCR工程、混成化反応工程あるいは抗原-抗体反応)と、段階にともなう進行率をパーセント(%)あるいはバークラフ(bargraph)、パイグラフ(pie graph)の形式で表示することを特徴とする請求項49に記載のD B Dドライバ装置。

【請求項75】

前記D B Dドライバを保持している本体は、D B Dのトップ(top)ローディングまたは

50

フロント(front)ローディングを許容することを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項７６】

前記ＤＢＤドライバは、複数のＤＢＤを一度にローディングできる複数のターンテーブルを備えたことを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項７７】

前記ＤＢＤドライバは、一方にはＤＢＤをＤＢＤドライバにローディングして診断を行い、他方にはＤＶＤディスクをローディングして映画を見ることが出来るダブルデッキ(double deck)ドライバであることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項７８】

前記ＤＢＤドライバは、一方にはＤＢＤドライバ、他方はＶＣＲ(Video Cassette Recorder)であるコンボドライバであることを特徴とする請求項４９に記載のＤＢＤドライバ装置。

【請求項７９】

血または細胞あるいはRNAからDNAサンプルを備えるためのプレパレイション(Preparation)工程段階と、

備えられたDNAサンプルを増幅するためのPCR工程段階と、

前記PCR工程に基づいて獲得されたDNAを分析サイトに固定化されたり固定化手段により固定化できる分析および診断用プローブ(probe)と混成化するための混成化(hybridization)工程段階と、

分析サイト内の混成化反応結果を光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わせられた探知機によって読み取る段階、とを含むことを特徴とする請求項２１に記載のＤＢＤを利用した核酸分析方法。

【請求項８０】

前記プレパレイション工程は血(blood)を前記プレパレイションチャンバーに設置されたサンプル注入口を介して注入する段階と、

セル(cell)から抽出されたDNAを前記強磁性体ビーズに付着させるためのインキュベーション(incubation)段階と、

前記強磁性体ビーズを定置させてから、徐々にＤＢＤを回転しつつ、セル(cell)が破壊される時に生じた残がい(debris)をトラッシュチャンバーに洗い流す段階と、

前記強磁性体ビーズ(bead)についているDNAを離脱あるいは再懸濁(resuspension)させる段階と、を含むことを特徴とする請求項７９に記載の核酸分析方法。

【請求項８１】

前記プレパレイション工程に基づいて獲得されたDNAを前記PCRチャンバーに移動させる段階と、

前記PCRチャンバーへのDNA移動が完了された後、PCRチャンバー内に内蔵されているヒーターと温度センサーを利用してPCRサイクル(cycle)を数回繰り返してDNAを増幅させる段階と、を含むことを特徴とする請求項７９に記載の核酸分析方法。

【請求項８２】

前記PCR工程の後に、DNaseをPCRチャンバーに流入させる段階と、

高温で加熱しDNaseの機能を停止(インキュベーション停止)および一本鎖のDNAを作る段階(denaturing step)と、を含むフラグメンテーション(fragmentation)工程をさらに含むことを特徴とする請求項７９に記載の核酸分析方法。

【請求項８３】

前記複数のPCRチャンバーごとに一対一に対応した独立したヒーター(独立したインキュベーション時間)を置いてフラグメンテーション(fragmentation)することによって、相異なる長さを有するDNAのフラグメンテーション(fragmentation)が可能になることを特徴とする請求項７９に記載の核酸分析方法。

【請求項８４】

10

20

30

40

50

D B Dを高速回転しつつ、遠心分離により血から血清ないし抗原を分離する段階と、
前記分離した抗原をラベルチャンバーに流入させた後、抗原とラベル標識された抗体（antibody）との間に「ラベル-抗原の結合体」を形成するよう1～2分の間にインキュベーションする段階と、

前記「ラベル-抗原の結合体」を前記分析サイト内に移動させる段階と、

D B Dを停滞状態で培養して、前記「ラベル-抗原の結合体」とキャプチャー抗体（capture antibody）との間に抗原-抗体反応が起きるように培養する段階と、

洗浄バッファー（washing buffer）を添加して分析サイトを洗浄する段階と、

選択事項として光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わせられた探知機により分析サイトを読み取る段階と、を含むことを特徴とする請求項25に記載のD B Dを利用した免疫分析方法。

10

【請求項85】

血から血清ないしヘモグロビンを備える段階と、

前記備えられた抗原をラベルチャンバーに流入させてから抗原とラベル標識された抗体（antibody）との間に「ラベル-抗原の結合体」を形成するよう1～2分の間にインキュベーションする段階と、

前記「ラベル-抗原の結合体」を前記分析サイト内に移動させる段階と、

D B Dを停滞状態で培養し、前記「ラベル-抗原の結合体」とキャプチャー抗体（capture antibody）との間に抗原-抗体反応が起きよう培養する段階と、

20

洗浄バッファー（washing buffer）を添加して分析サイトを洗浄する段階と、

選択事項として光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わせられた探知機により分析サイトを読み取る段階と、を含むことを特徴とする請求項28に記載の糖尿診断および血糖分析を行うためにD B Dを利用した免疫分析方法。

【請求項86】

前記読み取り段階の前に分析サイトの洗浄（cleaning）段階と乾燥（drying）段階をさらに含むことを特徴とする請求項79または84あるいは85に記載の分析方法。

【請求項87】

前記インキュベーションする段階または培養する段階あるいは混成化する段階あるいは抗原-抗体反応の間に振動ミキシング（warbling mixing）段階をさらに有することを特徴とする請求項79または84あるいは85に記載の分析方法。

30

【請求項88】

前記「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAを前記分析サイト内に移動させる段階は、前記分析サイト直前のバルブを開放すると共に遠心力によらず、親水性流路の親水的な親和性（hydrophilic affinity）により「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAを移動させて、前記分析サイト内の多孔性メンブレインに「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAを流入させることを特徴とする請求項79または84あるいは85に記載の分析方法。

【請求項89】

前記「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAと多孔性メンブレイン上のキャプチャープローブ（capture probe）との間に抗原-抗体ないし混成化反応が起きるように培養する段階の後に、ディスクを高速回転することにより多孔性メンブレインを乾燥させる乾燥段階をさらに含むことを特徴とする請求項88に記載の分析方法。

40

【請求項90】

前記乾燥段階の後に、前記分析サイト直前のバルブを開放して親水性流路の親水的な親和性（hydrophilic affinity）により洗浄バッファーを移動させ、前記分析サイト内の多孔性メンブレインに洗浄バッファーを流入させて分析サイトを洗浄することを特徴とする請求項89に記載の分析方法。

【請求項91】

前記洗浄段階の後に、ディスクを高速回転することにより多孔性メンブレインを乾燥さ

50

せる乾燥段階をさらに含むことを特徴とする請求項 90 に記載の分析方法。

【請求項 92】

前記読み取りに従った診断結果がコンピュータモニター上に表示されて、自動または手動で該当の専門医師とインターネット網を介して遠隔接続され、前記読み取りに従った診断結果および必要な時は問診データが医者に遠隔伝送されて医師の処方待機する遠隔診断段階をさらに含むことを特徴とする請求項 79 または 84 あるいは 85 に記載の分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しいバルブ制御手段を含むデジタルバイオディスク、デジタルバイオディスクドライバ装置、およびこれを利用した分析方法に関し、より詳細には、種々の診断分析装置、または核酸混成分析装置、あるいは免疫学的な検証装置などを含むラボオンチップ (Lab On a Chip) が設計配置されたデジタルバイオディスク、および通常の光学ディスク (CD および DVD) と前記デジタルバイオディスクを制御して駆動するための制御部を備えたデジタルバイオディスクドライバ装置、ならびにこれを利用した分析方法に関する。

【0002】

以下、本発明では前記デジタルバイオディスクとデジタルバイオディスクドライバ装置を、それぞれ D B D と D B D ドライバと称する。また、本発明において D B D とマルチ D B D とが混用される。さらに、本発明において D B D ドライバとマルチ D B D ドライバとが混用される。

【背景技術】

【0003】

本特許出願は、先出願された韓国内特許出願における「核酸およびオリゴヌクレオチド (oligonucleotide) の相補的な二重結合の特定序列に特異的に反応する切断技法を用いた核酸混成分析方法および装置」(2001年1月27日、10-2001-0003956)、および PCT 出願における「核酸およびオリゴヌクレオチドの相補的な二重鎖または一本鎖に特異的に反応する切断技法を用いた核酸混成分析方法および装置」(2002年1月27日、PCT/KR02/00126) と、韓国内特許出願「超小型ビーズを用いた薄膜バルブ装置および制御方法」(2001年5月31日、10-2001-0031284)、および PCT 出願「超小型ビーズを用いた薄膜バルブ装置および制御方法」(2002年5月31日、PCT/KR02/01035) と、韓国内出願のバイオディスクおよびバイオディスクドライバ装置、およびこれを利用した分析方法(2002年3月27日、特許願第02-17558号)の引き続きである。

【0004】

前記の先出願された発明は、定量および定性析装置に利用することのできる核酸の相補的な二重鎖、一本鎖あるいは特定序列の二重鎖にのみ特異的に反応する切断技法を用いた核酸混成分析方法および装置を提供するだけでなく、ラボオンチップ (Lab On a Chip) に求められる流体の流れを制御するための超小型バルブ、この分析方法および装置がディスク上に集積されたバイオディスクおよびこれを駆動制御するためのバイオドライバを提供することを目的とする。

【0005】

また前記の先出願発明は、分析装置上の拘束信号要素または離脱信号要素は、光学、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置、またはイメージセンサーを含む切替器と組み合わされた探知機により読み出され、この読み出された情報がコンピュータソフトウェアの形でデジタル情報化されてインターネットなどの既存の通信網により送受信されることで、医師および患者両方に便利さを与えることのできる遠隔診断装置を提供することを目的とする。

【0006】

また、前記した先出願発明では、電気化学、キャパシタンスまたはインピーダンス測定

10

20

30

40

50

装置を含む切替器と組み合わされた探知機の一実施の形態であって、離脱信号および拘束信号を用いた櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極が例示された。

【0007】

本発明は前記先出願発明の引き続きで、各種の診断分析装置、核酸混成分析装置および免疫学的な検証装置に利用できる光学あるいは非光学バイオディスクを含むDBD、および通常の光学ディスク (CDおよびDVD) と前記DBDを駆動制御するためのDBDドライバの装置およびその方法に係わる。

【0008】

最近、流体内における少量の分析種探知のため大部分の臨床診断分析装置には、多重サンプルの準備および自動化された試薬添加用装置を設計し、並列または直列で数多くのテストサンプルを分析するための装置を設計することによって、効率性および経済性が改善された。係る自動化された試薬準備装置および自動化された多重分析機が単一装置に集積される。このような形態の臨床実験分析機は一時間以内に少量のサンプルと試薬をもって数百種の分析を自動または半自動で正確に行うことができる。

10

【0009】

しかし、このような分析機はその値段が高く、かつ中央集中した実験室と病院にしか購入できない不都合がある。この場合、実験室と病院へのサンプル運送が求められ、たまには時間の迫られるサンプルを速かに分析できない問題がある。

【0010】

従って、かかる問題を克服するために、低価で、かつ誰しものが容易に扱うことのできる臨床分析装置が切に求められる。すなわち、専用探知機がなくても患者のそばであるいは家で使用することの適した自動化された臨床テスト装置が求められている。

20

【0011】

<opticalディスクとNon-Opticalバイオディスク>

通常の光学ディスク(optical disc)は、12cmポリカーボネート基板、反射金属層および保護ラッカーコーティングから標準コンパクトディスクが形成される。CDとCD-ROMのフォーマットはISO9660工業標準により記述される。

【0012】

ポリカーボネート基板は、光学品質の透明なポリカーボネートである。標準印刷または大量複製されたCDにおいて、データ層はポリカーボネート基板の一部であり、データは射出整形の工程の間にスタンパー(stamper)により一連のピット形に刻まれる。この射出整形の工程の間は溶融されたポリカーボネートがモールドに高圧下で注入され、以後には冷却されてポリカーボネートがモールドまたは「スタンパー」または「スタンプ」の鏡状の形態を有し、ディスク基板上の2進データを示すピットが生成されてマスタリング(mastering)工程の間に発生したスタンパーのピットの鏡状として、ポリカーボネート基板によって維持される。スタンプマスターは概してガラスである。

30

【0013】

通常の光学ディスク (optical disc) (例えば音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなど)の読み取りセンサーは、物理的ピット(pit)による差等反射率または染料層の屈折率特性によってピットの有無を読み出すことができ、これは当業者にとって公知の技術である。

40

【0014】

前述した通常の光学ディスクにおいて、CD上の物理的なピットによる読み取り方法は、CDの凹部はレーザー入射光線波の波長の1/8ないし1/4の深さであって、前記凹部は反射したビーム内で相殺的な干渉を引き起こし「ゼロ」値のピットに対応する一方、CDの平たい領域(凸部)はレーザービームを反射させ探知機の該当ピットに「1」値を提供する。

【0015】

また、光学ディスクにおいて、屈折率の特性に基づいた読み取り方法を提供するための前述の染料層材料に対する特許が米国特許5,580,696に発表されている。また、前記光学ディスクは回転軸によってディスクを回転させ、レーザースキャン(scan)により読み出す。

50

【0016】

しかし、かかる光学ディスクは、通常の光ピックアップ装置に光送信部と光受信部の両方がモジュール形態で往復の光反射経路であるので、光経路(optical traveling path)が長くなるにつれ光受信部の感度が落ちてしまう短所がある。また、通常の光学ディスクは、光走査(laserscanning)方式の情報読み取りを行うために事前位置(predetermined location)への光ピックアップ装置移動と一連のピット読み取りの間にディスク回転が必要であるという短所がある。さらに、かかる光学ディスクおよび光走査方式を用いたバイオ分析装置は、プローブ(probe)の不規則的な屈曲などにより光ピックアップ装置としては読み取り難いという問題がある。つまり、通常の光ディスク(optical disc)を再生するために用いられる光ピックアップ装置(CDまたはDVDリーダー(reader))としては、分析サイトの読み取りができず、別のピックアップ装置が切に求められる。

10

【0017】

一般に、コンパクトディスク(Compact disc)を使った分析装置に対する公知された技術として、Optical「Confocal compactscanning optical microscope based on compact ディスク technology」(1991、Vol.30、No、10、Applied Optics)、「Gradient-index objectives for CD applications」(April、1987、Vol 26、Issue7、Applied Optics)、そして「Miniature scanning optical microscope based on compact ディスク technology」(Proc. Soc. Photo-opt. instrument Eng. 110、page1139-1169、1989)が論文に発表されている。

20

【0018】

また、公知のコンパクトディスクを使った分析装置に対する特許技術として、米国特許「Centrifugal Photometric Analyzer」(4、279、862、publication date Jul.21、1981)と、「ReactionTube Assembly for Automatic Analyzer」(4、141、954、publication date FEB.27、1979)が特許公開されている。

【0019】

また、ディスク上の注入口に注入されたサンプルを、遠心力を用いてディスク表面に流体膜を形成する装置として、ヨーロッパ特許「disc for centrifuge」(GB1075800、publication date 1967.07.12)とディスク上の注入口に注入された流体サンプルを、遠心力を用いてチャンネルとチャンバーに移動させサンプルを分離する装置として、ヨーロッパ特許「SeparatingDisks for centrifuge」(3、335、946、April 12、1965)が特許公開されている。

30

【0020】

また、ディスク上で遠心力と光学的な測定により化学分析する装置として、米国特許「disk centrifuge photosedimentometer」(4、311、039、Jan. 19、1982)が特許公開されている。

【0021】

しかし、これらは機械的あるいは物理的なバルブを揃えておらず、血から血清またはDNAを分離する際に必須の高速回転が行われる間に流体の流れを制御できない問題により、診断と分析を自動化し切ることのできない短所があって、ラボオンチップ(LabOn a Chip)構成には適しない。

40

【0022】

これに比べて、本発明の非光学バイオディスクの読み取りは、既存の光学ディスクの物理的なピット、あるいは染料層の屈折率特性による読み取り方式(差等反射式)とは相違に、光の透過率またはイメージセンサーによる読み取り、またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定、または電気化学探知またはイメージセンサーによる読み取り方式を使用しつつ、流体を保存するためのチャンバー(chamber)あるいは流体の流れを制御するための流路とバルブが非光学バイオディスク上に配置設計されている。本発明では、かかる非光学バイオディスクを既存の光ピックアップ装置を使用した光走査(laserscanning)によるピット(pit)に対する「差等反射式光学ディスク」と対比して非光学(non-optical)バイオディスクと呼ぶ。光学ディスクは、反射金属層および染料層により前記の光透過およ

50

び非透過による光学探知技術を適用することができない。

【0023】

本発明の明細書においては、非光学(non-optical) バイオディスクとは、分析サイトを読み取ったり、分析サイトを読みとることにおいて、光の透過率測定、キャパシタンスおよびインピーダンスの測定、またはイメージセンサー、電気化学探知による読み取り方式を用いるか、読み取りの間にディスクの回転なしに前記読み取り方式に基づいて分析サイトを読み取る方式を採用したバイオディスクのことを意味する。

【0024】

本発明の明細書において、光学バイオディスクとは、ディスクが回転する間に、前記拘束信号要素および離脱信号要素により形成されたバイオピット(pit)をバイオピット探知装置によって読み取るバイオディスクを意味する。本発明において、前記バイオピット探知装置は、通常の光学ディスク(CDあるいはDVD)を読み取り再生することができず、通常の光学ディスク(CDあるいはDVD)の読み取り再生は、光ピックアップ装置(CDあるいはDVD reader)を使用することを特徴とする。

【0025】

本発明の他の側面は、非光学バイオディスクの分析サイトを読み取ることにおいて、光の透過率測定、キャパシタンスおよびインピーダンス測定、イメージセンサー、または電気化学探知による読み取り装置と、通常の光学ディスク(CDおよびDVD)を再生して読み取るための光ピックアップ装置(CDあるいはDVD reader)といった2種類を共に含むバイオ光ピックアップモジュール(BOPM:BioOptical Pickup Module)装置および方法を提供することを目的とする。

【0026】

本発明の更なる側面は、光学バイオディスクの分析サイトを読み取ることにおいて、バイオピット探知装置と通常の光学ディスク(CDあるいはDVD)を再生読み取るための光ピックアップ装置(CDまたはDVD reader)といった2種類を共に含むバイオ光ピックアップモジュール(BOPM:BioOptical Pickup Module)装置および方法を提供することを目的とする。

【0027】

前述したポリカーボネート基板は、DBDのような流体内における少量の物質を診断および探知する薄膜形態の分析装置として変形改造することができる。この場合、射出整形の工程の間ディスク表面にピットおよび染料層の代わりに流体の流れる流路(channel)およびバッファー(buffer)溶液の保存できるチャンバー(chamber)を形成してもよい。このような薄膜内に形成された流路における流体の流れおよび流量を円滑に制御することのできる超小型バルブと、これを制御するための電子制御が求められている。また、本発明はシリコンウェハー上に半導体工程に基づいて、流体が流れることができる流路(channel)およびバッファー(buffer)溶液が保存されるチャンバー(chamber)が形成され、このようなシリコンウェハー上に形成された流路における流体の流れおよび流量を円滑に制御するための電子回路がシリコンウェハー上に高集積化されたDBDも提供する。

【0028】

さらに、本発明において前記したポリカーボネート基板は、射出整形の後に超音波融着、またはUV(Ultra Viloet)接着剤、あるいは両面テープにより接着組み立てられることで、DBDが完成されることが好ましい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0029】

本発明は、かかる点を勘案し案出されたもので、その目的は、遠隔診断とサンプル診断、核酸分析および免疫学的な検証ができるDBD、およびDBDドライバ装置および方法を提供することある。

【0030】

このような目的を達成するために本発明のDBDは、前記DBDドライバ内に設置され

た中央制御装置により制御される。前記中央制御装置は、D B Dだけでなく通常の光学ディスク(CDあるいはDVD)も駆動制御する。

【課題を解決するための手段】

【0031】

本発明の一実施の形態によれば、本発明はサンプル注入口、バッファまたは反応溶液を保存することのできるチャンバー(chamber)、基質上にバイオ物質が固定化されている分析サイト(assay site)、前記チャンバーおよび分析サイトとの間に流体が流れることのできる流路(channel)、前記流路を連結させる有孔および前記有孔を開閉させるためのバルブ(valve)を含み、前記バルブは、前記有孔に位置した超小型ビーズ(microbead)および前記超小型ビーズの上側に位置した永久磁石から構成され、前記超小型ビーズの下側に位置した外部の移動可能な永久磁石によって開閉が制御され、前記バルブの位置はディスクの中心から異なる半径を有するものの、前記バルブのうち同じ時点で開放されるべきバルブは同じ半径を有することを特徴とするデジタルバイオディスク(D B D)を提供する。

10

【0032】

本発明の明細書において、分析サイトはバイオ物質がアレイされているという意味で、アレイチャンバー、または二つのバイオ物質間の特異的な結合またはリガンド・レセプター(ligand-receptor)反応、または混成化あるいは抗原-抗体反応が起きるという意味で、混成化チャンバーまたは抗原-抗体反応チャンバーと混用される。

【0033】

本発明のD B Dにおいて、前記バルブの位置はディスクの中心から相異なる半径を有することを特徴とし、後述する放射方向に移動可能な永久磁石によって相異なるバルブが独立的に開閉可能である。さらに、前記バルブのうち同じ時点で開放される必要があるバルブは同じ半径を有することを特徴とする。この場合、後述するパルスバルブ動作により同じ半径を有するバルブが同時に開放されることができる。複数のバルブが同じ時点で開発される必要がある場合、例えば、複数のサンプル注入で複数の分析を行う時、1つのサンプル注入で複数の分析をする時、または1つの分析において複数のチャンバーが同時に開発される必要がある時、などである。

20

【0034】

本発明のD B Dにおいて、好ましくは、前記バルブは、前記超小型ビーズが有孔の上部に位置した永久磁石と超小型ビーズとの間の吸引力により有孔が閉鎖され、前記超小型ビーズの下部に位置した移動可能な永久磁石と超小型ビーズとの間の吸引力により有孔が開放されることを特徴とする。

30

【0035】

本発明のD B Dにおいて、超小型ビーズが有孔の下部に位置した場合、前記バルブは前記超小型ビーズの上部に位置した薄膜型の永久磁石と超小型ビーズとの間の吸引力によって有孔が閉鎖され、前記超小型ビーズの下部に位置した電磁石あるいは移動可能な永久磁石と超小型ビーズとの間の吸引力によって有孔が開放され、超小型ビーズが有孔上に位置する場合にはその反対となる。すなわち(i)超小型ビーズが有孔上に位置している場合には前記引力の代わりに反発力により有孔の開閉が行われるか、(ii)磁石の反対配置を介して形成される。前記の磁石の反対配置とは、前記超小型ビーズの下段に薄膜型の永久磁石を固定位置させ、前記超小型ビーズの上段には電磁石あるいは移動可能な永久磁石を配置し、吸引力により有孔の開閉が行われるようにすることをいう。前記(ii)の場合もディスクを引っくり返すと上下が変わることから本発明の範囲に含まれる。

40

【0036】

超小型ビーズが有孔の下部に位置した場合、超小型ビーズの上部に位置した薄膜型の永久磁石は移動可能ではないため、超小型ビーズと薄膜型の永久磁石との間の吸引力により有孔を常に閉鎖しており、これでバイオディスクは流通中に常に閉鎖されていることからチャンバー内液体の漏れ(leak)が防止される。

【0037】

また、超小型ビーズが有孔の上部に位置して反発力により有孔を開閉する場合、超小型

50

ビーズの上部に位置した薄膜型の永久磁石は移動可能でないため超小型ビーズと薄膜型の永久磁石との間の反発力によって有孔を常に閉鎖し、これでバイオディスクは流通中に常に閉鎖されていることからチャンバー内液体の漏れ（leak）が防止される。

【0038】

また、超小型ビーズが有孔の上部に位置して吸入力により有孔を開閉する場合、超小型ビーズの下部に位置した薄膜型の永久磁石は移動可能でないため超小型ビーズと薄膜型の永久磁石との間の吸入力によって有孔を常に閉鎖し、これでバイオディスクは流通中に常に閉鎖されていることからチャンバー内液体の漏れ（leak）が防止される。

【0039】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記超小型ビーズが有孔の上部に位置した永久磁石により流通中の有孔が常に閉鎖されていることを特徴とする。これにより、流通過程中においてチャンバー内液体の漏れ（leak）を効率よく防止することができる。従来のバルブは、流通過程中においてチャンバー内液体の漏れ（leack）を防ぐために密閉されたゴムチューブやカプセルのような補助装置を使用したり、あるいは液体を固体化する必要があったが、本発明のバルブは永久磁石により自動的に密閉できる。

【0040】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記チャンバーは排気口および/または試薬注入口をさらに備えたことを特徴とする。ここで、排気口は、流路またはチャンバー内に発生する空気の泡を排出させて流体の移動を円滑にする。前記試薬注入口は、前記ディスクの製造過程で求められる試薬を該当のチャンバーに注入する時に使われる。

【0041】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記DBDはサンプル注入口、排気口および試薬注入口のうち1つ以上を塞いでいるビニールカバーあるいは保護ビニールをさらに備えたことを特徴とする。

【0042】

前記ビニールカバーは、DBDとつくような性質があり、DBDの表面を保護し全ての穴（排気口および試薬注入口あるいは選択事項としてサンプル注入口）を塞いでいることを特徴とする。使用する直前にビニールカバーをDBDから外せば、排気口あるいは選択事項としてのサンプル注入口が開放露出される。また、前記試薬注入口は該当のチャンバーに試薬注入した後、UV接着剤により密封されるか、前記外されるビニールカバーと別途のビニールカバー（保護ビニール）で密封されることができる。

【0043】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記チャンバー以外に重心用チャンバーあるいは重心用錘(a weight)をさらに備えたことを特徴とする。本発明のDBDは高速回転するので、その重心が合わなければ高速回転する間にひどく動揺し、これを防止するために必要とされる。

【0044】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイト内のバイオ物質が固定化手段によって必要な場合にのみ基質に固定化されることを特徴とする。

【0045】

前記固定化手段の一実施の形態は、バイオ物質に電磁ビーズ（magnetic bead）を結合させた結合体をキャプチャプローブ（capture probe）として使用する。この場合、外部の移動可能な永久磁石を分析サイトに接近させればキャプチャプローブ（capture probe）は磁気的な引力（magnetic attraction）により基質上に固定化される。前記必要な場合とは、洗浄（washing）または読み取り工程の場合であって、例えば、洗浄する間にはキャプチャプローブ（capture probe）を磁力（magnetic force）により固定化をさせる。その一方、混成化反応あるいは抗原-抗体反応の間にはキャプチャプローブ（capture probe）を浮動（floating）状態に自在に置いておくか、分析サイトの周辺をスライドの短い距離の早い前進後進の動作により前記反応を活性化させることを特徴とする。

【0046】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記超小型ビーズは、薄膜型の円柱磁石であることを特徴とし、最も好ましくは、前記薄膜型の円柱磁石は、クッション(Cushion)材料でコーティングされるか、薄膜クッション材料を超小型ビーズと有孔との間に挿入組み立てられることを特徴とする。

【0047】

前記クッション材料は、シリコンゴム(silicon rubber)のような弾性を有する重合体を使用されることもあり、クッションによって有孔をより完全に閉鎖させることができる。前記薄膜クッションの材料を超小型ビーズと有孔との間に挿入組み立てる場合、薄膜シリコンゴム(thinfilm silicon rubber)に有孔と一致する位置にて穴を開いて挿入し組み立てられることにより製造工程が手軽になる。

10

【0048】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記移動可能な永久磁石は、前記DBDの下部に位置した放射方向に移動可能なスライダー(slider)の上に装着固定されて移動されることを特徴とする。これにより、ディスクの中心から相異なる半径を有する各バルブにアドレスして独立的に制御することができる。

【0049】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記流体移動は、ディスクの回転を中止したままスライダー上の永久磁石の該当有孔中心からの早い接近と離脱を繰り返す「ポンプ(pumping)流体移動」により行われることを特徴とする。

【0050】

20

例えば、図3において、前記スライダー211上の永久磁石5aの該当有孔中心への早い接近と離脱の繰り返し動作によって引き起こされた薄膜型円柱の磁石の上下運動と、薄膜型円柱の磁石の早い上下運動に従った流体に作用するポンプ(pumping)力によって流体移動が行われるが、前記ポンプ(pumping)力による流体移動を「ポンプ流体移動」と称する。これは後述する分析サイト直前のバルブにて遠心力を使用することのできない場合において好ましい。

【0051】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記ポンプ(pumping)流体移動は、「放射方向(radial)バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」が先に行われた後に行われることを特徴とする。

30

【0052】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記流体移動は、ディスクの回転による遠心力とディスクの回転中に前記スライダー上に設置された永久磁石と該当バルブの有孔とが一致する時ごとに繰り返してバルブが開放される「パルスバルブ(pulse valve)」動作により行われることを特徴とする。

【0053】

例えば、図3において、DBD100上の流体移動は、DBD回転中に流体に発生した遠心力と、DBD回転中にスライダー(slider)211上に設置された永久磁石5aと該当バルブの有孔と一致する時ごとに開放されるバルブ動作によって流体移動され、このようなバルブ動作を本発明では以下「パルスバルブ(PULSEVALVE)」動作と称する。血清のように粘度(viscosity)の高い流体を次のチャンバーに移動させるためバルブを開放しても、親水性流路による親水的な親和力(hydrophilic affinity)および毛細管の力だけでは流体を安定的に移動することは極めて難しい。この場合、前記パルスバルブ動作を利用した流体移動は遠心力を利用して液体移動を行うことにより高粘度の流体が安定よく移動される長所がある。

40

【0054】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイト内の基質は、多孔性メンブレイン(membrane)であり、前記分析サイトの直前バルブの前(before)流路は疎水性流路であり、後(after)流路は親水性流路であることを特徴とする。

【0055】

50

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記多孔性メンブレインは、NC(Nitrocellose)メンブレイン、ナイロンメンブレインおよび整列されたナノチューブ(aligned nano tube)から構成されたいずれか1つであることを特徴とする。

【0056】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記親水性流路は、疏水性流路の表面を親水性アクリレイト、超親水性poly(N-isopropylacrylamide)(PIPAAm)、または ZrO_2 、 ZnO 、 Fe_2O_3 および TiO_2 から構成された群で選択された光触媒としてコーティングしたり、プラズマ処理により表面改良(surface modification)処理して生成されることを特徴とする。前記光触媒として、 ZrO_2 、 ZnO 、 Fe_2O_3 および TiO_2 など色々なものがあるが、二酸化チタニウム(TiO_2)は地球上に数多く存在する鉱物であって、原料の価格が安く、かつ安定的であり、人体にやさしいという長所がある。 TiO_2 光触媒表面に紫外線が調査されれば、水分子との接触角は5度以下に低まれて、水が完全に表面に広がってしまう超親水性現象が現れる。ここで、親水性とは、表面に水をかけた時に表面の水滴と表面との間の接触角が20度以下である場合であって、水の接触角が10度以下であれば超親水性効果が現れる。

【0057】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記親水性流路は、1つ以上のブランチ(branch)流路に分かれ、前記ブランチ(branch)流路末端の有孔により分析サイト内の多孔性メンブレインと連結されることを特徴とする。複数のブランチ(branch)流路が存在する場合、分析サイト内のプローブが固定されたスポット(spot)の中央に位置したことが好ましい。前記親水性コーティングされた、分かれた流路(ブランチ流路)の個数はアレイサイズ(spotsの個数)が (3×2) である場合、3ないし6個であることが好ましい。

【0058】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイトは、両側に前記多孔性メンブレインを乾燥させるための空気穴をさらに備えたことを特徴とする。前記空気穴は分析サイトの両側に位置し、ディスクの回転によって自動的に空気が吸入および排出されることにより前記多孔性メンブレインを乾燥させることができる。

【0059】

本発明のDBDにおいて、通常、前記流体移動は、バイオディスクの回転力による遠心力と前記バルブの開閉によって制御される。しかし、前記分析サイト内の基質が多孔性メンブレインである場合、分析物質とプローブとの結合が多孔性メンブレインへの反応溶液の拡散(diffusion)により行われ、この際、拡散速度(diffusion rate)は、メンブレインの気孔サイズ(pore size)により決定される。もし、反応溶液をディスクの回転による遠心力により移動させると、拡散速度に変化が生じて分析物質とプローブの反応の一貫性のある再現の維持は難しくなる。かかる問題を解決するために、本発明は前記分析サイト直前のバルブ前(before)流路は疏水性流路であり、後(after)流路は親水性流路として構成し、前記分析サイトへの流体移動は遠心力によらず、直前バルブの開放と共に親水性流路と反応溶液との親水的な親和性(hydrophilic affinity)により移動されることを特徴とする。ほとんどの反応溶液は親水性であるので、前記直前バルブの開放前には疏水性チャンバー流路に留まり、その後前記バルブの開放により親水性流路を介して前記分析サイトに流れ込むようになる。

【0060】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記DBDの本体は、上部基質、中間基質、下部基質から構成されて、超音波融着またはUV(Ultra Violet)接着剤あるいは両面テープにより接着組み立てられ、一体の本体を形成することを特徴とする。

【0061】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記バイオ物質は、DNA、オリゴヌクレオチド(oligonucleotide)、RNA、PNA、リガンド(ligand)、レセプター(receptor)、抗原、抗体またはタンパク質(Protein)から選択された1つ以上であることを特徴とする。

【0062】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記チャンバーは、血または細胞またはRNAか

らDNAサンプルを備えるための少なくとも1つ以上のプレパレイションチャンバー(Preparation chamber)および/または、前記備えられたDNAサンプルをPCR(PolymerChain Reaction)増幅するための少なくとも1つ以上のPCRチャンバーおよび/または、前記PCR工程に応じて増幅されたDNAと混成化(hybridization)するための分析および診断用プローブ(probe)が基質上に固定化されている少なくとも1つ以上の混成化チャンバー(hybridization chamber)および/または、洗浄工程に応じて生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)から構成されたことを特徴とする。

【0063】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記プレパレイションチャンバーには、セル(cell)を破ってDNAを抽出するための溶解バッファー(lysis buffer)溶液と、抽出されたDNAと親和力(affinity)を有する粒子あるいは強磁性体ビーズ(bead)が入っていることを特徴とする。

【0064】

また、前記プレパレイションチャンバーは、粒子または強磁性体ビーズを使用せずに、セル(cell)を破ってDNAを抽出するための溶解バッファー(lysis buffer)溶液のみで構成され、バイオディスクの回転による遠心力によりDNAサンプルを備えることもできる。詳細に、(1)溶解バッファー(lysis buffer)溶液により脂質を含んだ細胞の膜成分が破壊され、タンパク質と核酸が溶解される。(2)ここで、エチルアルコール(エタノール)を加えると、DNAとRNAが白い模様の沈殿物が再度抽出される。(3)エタノールにより沈殿されたDNAを獲得するために遠心分離を行うと、プレパレイションチャンバーの末にDNAが偏り、プレパレイションチャンバーのトラッシュチャンバー側にバルブの開放後にディスク回転により上層液をトラッシュチャンバーに流すことにより、セルの残がいは分離除去される。それから、プレパレイションチャンバーに沈殿バッファーを投入してDNAとミキシングした後、DNAの全体のボリューム(volume)を増加させてから、前記(3)の過程を3回程度繰り返す。(4)その後、PCRチャンバー側に連結バルブを開放し、PCRチャンバーにDNAを移動させる。

【0065】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記PCRチャンバーは複数構成され、前記複数のPCRチャンバーそれぞれに相異なる種類のプライマーが入っているか、あるいは同一種類のプライマーが入っているか、または前記複数のPCRチャンバーそれぞれに複数のプライマーが入っていることを特徴とする。

【0066】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記チャンバーは、血または細胞から血清(serum)サンプルまたは抗原ないし抗体を備えるための少なくとも1つのプレパレイションチャンバー(Preparation chamber)および/または、前記備えられた抗原ないし抗体と抗原-抗体反応を行うための免疫プローブ(immuno probe)が基質上に固定化されている少なくとも1つ以上の抗原-抗体反応チャンバー(Ag-Abreaction chamber)および/または、洗浄工程に応じて生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)から構成されたことを特徴とする。

【0067】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記免疫プローブ(immuno probe)アレイは、AFP、PSA、CEA、CA19-9、CA125、CA15-3から構成された群のいずれか1つ以上の腫瘍マーカー(tumormarker)が基質に固定されたことを特徴とする。

【0068】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記免疫プローブ(immuno probe)は、心筋症標識因子のMyoglobin、CK-MB、Troponin I (TnI)、アルツハイマー(Alzheimer)疾患の特異マーカーのGS(Glutamine Synthetase)から構成された群のいずれか1つ以上であることを特徴とする。

【0069】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記チャンバーは、血から血清(serum)あるい

はヘモグロビン(hemoglobin)サンプルを備えるためのプレパレイション(Preparation)工程を含むプレパレイションチャンバー(Preparation chamber)および/または、前記備えられたサンプル内の抗原ないしグルコース (glucose) ないしHbA1cと反応するためのanti-HbA1c(糖化血色素)抗体あるいはグルコース (Glucose) 抗体が分析サイトに固定されている少なくとも1つ以上の抗原-抗体反応チャンバー(Ag-Abreaction chamber)および/または、洗浄工程に応じて生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)から構成されたことを特徴とする。この場合分析サイトのカラー(色)を検知するイメージセンサーよりHbA1cの量あるいはグルコース (Glucose) 量を測定し、総ヘモグロビン量はヘモグロビン色の強度で測定することにより糖尿病の診断を行うことができる。

【0070】

10

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記プレパレイションチャンバーは赤血球を破って、ヘモグロビンを抽出するためのRBC(Red Blood Cell) 溶解バッファー (lysis buffer) 溶液をさらに備えたことを特徴とする。

【0071】

本発明のDBDにおいて、前記プレパレイションチャンバーは、ろ過用のフィルタを用いて血清サンプルを備えることもできるが、好ましくは、バイオディスクの回転により発生した遠心力によって血清サンプルを備えることを特徴とする。この場合、プレパレイションチャンバーの模様は、外周方向に底を有するビン模様であり、ビンの底から一定の高さ離れた位置(首の部分)にて次のチャンバーに連結される流路が形成される。したがって、ビン底に血餅が集まり、残りの血清のみ次のチャンバーに移動され得る。

20

【0072】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記プレパレイションチャンバーは、遠心分離により血清分離を容易に行うために円錐型ビーカー(BEAKER CONICAL)あるいはフラスコ(Flask)模様あるいは試験管(test tube)模様のチャンバーであることを特徴とし、前記形の首(neck)部分に次のチャンバーに連結される流路が形成されたことを特徴とする。この場合、遠心力により前記模様の下部空間(前記円錐型ビーカーあるいはフラスコの底)に血餅が集まり、血清の分離が容易になる。

【0073】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、ラベル(label)標識された抗体(antibody)を保存するためのラベルチャンバーをさらに備えたことを特徴とする。ここで、前記ラベルは、抗体が結合された形態の発色用粒子として、金またはラテックス(latex)あるいは蛍光体あるいは酵素(またはenzymelinked antibody)あるいは放射能同位元素であることを特徴とする。前記ラベルが酵素である場合には前記酵素と反応するための基質を保存するための基質チャンバーをさらに備えることができる。

30

【0074】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、サンプル注入の有無判別のために、前記プレパレイションチャンバー内にインピーダンス測定装置をさらに備えたことを特徴とし、前記インピーダンス測定装置は、櫛型アレイ(Interdigitated Array)電極によることを特徴とする。プレパレイションチャンバーには、適量の血(あるいはサンプル)を注入すべきであり、ユーザが血を注入しないままバイオディスクを動作してはいけない。この場合を予防するために、イメージセンサーでバイオディスクの動作開始の直前にプレパレイションチャンバーを観察し、適量のサンプルがプレパレイションチャンバーに注入完了された状態であるかをチェックすることができる。

40

【0075】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイトは、免疫分析(immuno assay)と核酸プローブ(probe)分析とを同時に分析するために、角方向(angular direction)または距離方向(radial direction)に免疫分析(immuno assay)セクターと核酸プローブ(probe)分析セクターとが分離していることを特徴とする。

【0076】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイトは、光透過式の測定装置あるい

50

は電気化学またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器に結合された探知装置(detector)により読み取られることを特徴とする。本発明のDBDは非光学(non-optical)バイオディスクあるいは光学バイオディスクを含む。

【0077】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記光透過率の測定装置は、分析サイト内の拘束信号要素および離脱信号要素にレーザービームを入射されるレーザービーム装置(光送信部)と、これら信号要素の間の差等的な光透過信号を探知する光学探知機(光受信部)から構成されたことを特徴とする。この場合、光送信部、または光送信部および光受信部はDBD外部の、例えばスライダー上の探知装置に位置することができる。

10

【0078】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記少なくとも1つ以上の光学探知機(光受信部)が前記複数の分析サイトに一対一に対応し、DBD上において円周方向にアレイ状で集積化配列されるか、前記少なくとも1つ以上のレーザー発生装置(光送信部)と1つ以上の光学探知機(光受信部)とが前記複数の分析サイトに一対一に対応し、DBD上において円周方向にアレイ状で集積化配列されたことを特徴とする。前者の場合、光学探知機が分析サイト内に一層近接しているので受信感度が良い。後者の場合は、ディスクの回転することなく、非走査(non-scanning)方式で前記分析サイトを読み取ることを特徴とする。本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイトの拘束信号要素が蛍光体あるいは放射能同位元素標識されている場合に、前記レーザー発生装置により励起(laserinduced)された拘束信号要素の探知をイメージセンサーが読み取ることを特徴とする。

20

【0079】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記電気化学の探知装置、あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置は、前記分析サイトの基質上に配置された櫛型アレイ(interdigitated array)電極と拘束信号要素の末端部にHRP(HorseRadish Peroxidase)および/または酵素および/または金属球の付着されたプローブから形成されたことを特徴とする。また、前記櫛型アレイ(InterdigitatedArray)電極を使用した電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置は、電圧発生および電流測定あるいは周波数発生装置あるいは酸化還元反応により具現されることを特徴とする。

【0080】

本発明のDBDにおいて、好ましくは前記櫛型アレイ(Interdigitated Array)電極を使用した電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の電圧発生および電流測定あるいは周波数発生あるいは酸化還元反応を制御して読み取るための無線RFICおよび、前記無線RF ICに電気を供給するための誘導コイルとコンデンサをさらに備えて、読み取り結果を外部の中央制御装置あるいは保存装置あるいは入出力装置に無線送信することを特徴とする。

30

【0081】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記櫛型アレイ(Interdigitated Array)電極を使用した電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の電圧発生および電流測定あるいは周波数発生あるいは酸化還元反応を制御して読み取るためのDBDドライバとの接触式インターフェースを備えたことを特徴とする。本発明において、前記接触式インターフェースはスプリングピン(spring pin)であることが好ましい。

40

【0082】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記櫛型アレイ(Interdigitated Array)電極は、多孔性メンブレイン(membrane)上に導体物質の表面コーティングにより具現されることを特徴とする。導体物質として金または銅などがあり、最も好ましくは、金コーティングがある。

【0083】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記分析サイトは、多孔性メンブレイン(membrane)上に抗原あるいは抗体またはDNAキャプチャプローブ(capture probe)あるいはオ

50

リゴヌクレオチド (oligonucleotide) がアレイ状に配置されていたり、前記多孔性メンブレイン上に櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極が表面コーティングされ、櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極間の空間に抗原あるいは抗体またはDNAキャプチャープローブ (capture probe) あるいはオリゴヌクレオチド (oligonucleotide) がアレイ状に配置されたことを特徴とし、前記多孔性メンブレインはNC(NitroCellulose)あるいはナイロンメンブレインもしくはナノチューブであることが好ましい。

【0084】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記イメージセンサーは、前記分析サイト内のプローブに結合されたラベル(発色粒子)を撮影してイメージ情報を獲得することの特徴とする。

【0085】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記発色粒子は、レーザー発生装置より励起(excitation)され、この時に前記イメージセンサーによって分析サイトに対するイメージ情報が獲得されることを特徴とする。

【0086】

前記イメージセンサーは、前記分析サイト内のプローブに結合されたラベル(発色粒子)を撮影するための蛍光フィルタが搭載されたか搭載されていないCCD(Charge Coupled Device)あるいはCMOSセンサーなどで構成され得る。図3の図面符号103bがイメージセンサーである場合には、BOPMにマウント(mount)されたイメージセンサーとして、CIS(焦点距離が非常に短いセンサーである)あるいは焦点距離が短いイメージセンサーである。したがって、BOPMに装着して近接距離でディスク上の分析サイト(assaysite)の読み取りが可能となる。これとは異なって、図5の図面符号144がイメージセンサーである場合には、140(メインボード)に装着されたイメージセンサーとして、ディスク内の分析サイト(assaysite)の蛍光ラベルを測定するためにはレーザー(laser)107で蛍光ラベルを励起(excitation)させてから、発光する蛍光をイメージセンサーで測定する。この場合、イメージセンサーの前端には蛍光フィルタをはじめとする各種のレンズが搭載される。すなわち、焦点距離が遠くならざるを得ず、BOPMに装着して焦点距離を確保するのが難しいことから、ディスクから遠く離れたメインボード140にイメージセンサー144を設置することが適する。

【0087】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記拘束信号要素および離脱信号要素によって発生したバイオピットを読み取るためのバイオピット探知装置は、STM(Scanning Tunneling Microscope)、AFM(Atomic Force Microscope)、カンチレバー(cantilever) AFM、MFM(Magnetic Force Microscope)、SNOM(Scanning Near-field Optical Microscope)のいずれか1つであることを特徴とする。

【0088】

1981年Binnigによって開発されたSPM(Scanning Probe Microscope)の最初形態であるSTM(Scanning Tunneling Microscope)は、微視世界で起きる電子の量子力学的トンネル効果を利用したのである。探針と試料との間隔を非常に小さく維持しながら、小さい電圧差(millivolts~数volts)を付加すれば量子力学的に説明される電子トンネル現象が生じるのに数十ピコアンペアからナノアンペアに達するまで、このトンネルの電流を測定することによって試料の物質的な特性を分析することがSTMの基本原理であり、これは当業者であれば公知の技術である。

【0089】

STMが探針と試料との間の電流を利用して微細構造の物性を測定する一方、両者との間の原子単位の力を利用したのがAFMである。1986年Binnig、Quate、Gerberによって開発されたAFMは、原子単位の力によるカンチレバー(cantilever)の曲げを利用して物性を測定しつつ、初期には曲げ現状の測定のためにSTM原理が利用されたこととは相違に、現在には光学レバー(optical lever)技術が一般的である。すなわち、カンチレバー(cantilever)の曲げによってチップ上で反射するレーザー光が相異なる光ダイオードにより検知

10

20

30

40

50

されることを利用する。この時、カンチレバー (cantilever) の小さい変位に対しては、Hook's法則を満足するという仮定の下でチップと試料間の力を測定することになる。最近には、カンチレバー (cantilever) にピエゾ抵抗 (piezoresistive) 薄膜を蒸着させてカンチレバー (cantilever) が曲がる程度を抵抗の変化で読みだすことによって、光学系を使わない特徴を有しており、これは当該業者にとって公知の技術である。

【0090】

初期に顕微鏡の形態であった光学顕微鏡の最も大きい限界は光の波長による解像度であった。Rayleigh Criterionによれば、二つの構造の区別は最小限にした構造のAiry functionのマキシウム (maximum) が他方の1つのミニマム (minimum) に属しているこそ可能で、したがって光学顕微鏡において解像度はいつも波長の半分大きさより大きく、可視光線の場合は波長が488nmであるので、これにともなう解像度は250nmに留まった。しかし、1928年SyngeによってRayleighの解像度の限界を克服できる方法が提示されたが、これは試料とアパーチャー (aperture) との間の距離を調整することであった。すなわち、試料とアパーチャー (aperture) との間の距離をアパーチャー (aperture) の半径より小さい距離だけ近接させれば、光が散乱される以前に試料に接触し作用するので、アパーチャー (aperture) の半径と試料間の距離により解像度を高めることができ、これを利用したのがscanningnear-field optical microscope(SNOM)であり、これは当業者にとって公知の技術である。

【0091】

物質の磁気的な特性の研究および観察において最も広範囲に使われるMFM (Magnetic Force Microscope)は、シリコン (silicon) 探針に強磁性体をコーティングして試料に存在する磁場が探針の磁気モーメントと作用する力を利用する。磁気力によるカンチレバー (cantilever) の曲げを利用することで、一歩進んで、より大きい解像度を獲得するためには圧電要素によってカンチレバー (cantilever) を固有振動数(約100kHz)にスキャン (canning) して、試料の磁気的な性質と磁気化された探針の相互作用による固有振動数の変化を持って試料の磁気的な性質に対する情報を獲得することができ、これは当該者にとって公知の技術である。

【0092】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記DBDは、DBDプロトコル、分析アルゴリズム、読み取るための標準制御値、あるいは分析サイト(site)に対する位置情報、生物情系譜学情報、自己診断(self diagnosis)に関する情報、あるいは装置ドライバソフトウェアおよび臨床分析のための患者教育情報、診断結果に従った専門医師および病院と遠隔に接続できるウェブサイトと、各種のリンクあるいは個人暗号化情報を保存するためのメモリあるいは保存手段、または無線RFICをさらに備えたことを特徴とする。

【0093】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記探知装置によって獲得された分析サイトに対する読み取り結果を、無線インターフェースを介して外部の中央制御装置あるいは保存装置または入出力装置に伝送するための無線RF ICをさらに備えたことを特徴とする。

【0094】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記無線RF ICは、外部の無線電波によりDBD内に内蔵された前記誘導コイルを感応させ、十分な量の電気を生産しコンデンサに保存することを特徴とする。

【0095】

本発明の他の実施形態によると、本発明にかかるDBDを上置きするためのターンテーブルと、前記DBDを回転させるためのスピンドル(spindle)モーターと、前記DBD内の分析サイトを読み取るための探知装置と前記DBDのバルブ開閉を制御するための永久磁石を搭載したスライダート、前記スライダートの移動制御のための摺動(slide)モーターと、前記各部を制御するための中央制御装置と、DBDドライバを保持している本体と、を含むことを特徴とするDBDドライバ装置を提供する。

【0096】

10

20

30

40

50

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記探知装置は、光透過率の測定装置、電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置、イメージセンサーあるいはバイオピット探知装置のうち選択されることを特徴とする。

【0097】

前記探知装置が光透過率の測定装置である場合には、スライダー上に光送信部のみがあるか光送信部および光受信部の両方があることができ、電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の場合には櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極はDBD内の分析サイトにあり、制御および変換装置のみがスライダー上にあることができる。

【0098】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記分析サイトの蛍光および放射能同位元素標識された拘束信号要素を読み取るためのイメージセンサーおよびレーザー発生装置を含む切替器と組み合わされた探知装置を備えたことを特徴とする。

【0099】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記分析サイトの発色粒子標識された拘束信号要素を読み取るためのイメージセンサーおよび発光LEDを含む切替器と組み合わされた探知装置を備えたことを特徴とする。

【0100】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記イメージセンサーは、ピクセル(pixel)単位で光量をセンシングするラインイメージセンサー (line image sensor) を使用することを特徴とする。

【0101】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は、線形センサーアレイ (linear sensor array) あるいはCIS(Contact ImageSensor)であることを特徴とする。

【0102】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は、照明(light exposure)のための波長500nm~800nmのLED(light emission diode)および光学レンズをさらに備え、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) 周辺に配置されていることを特徴とする。

【0103】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は、分析サイトの2次元イメージ情報を獲得するために前記スライダーを移動させることを特徴とする。

【0104】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、通常の光学ディスク(例えば音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなど)を読み取るための光ピックアップ装置(CDあるいはDVD reader)をさらに備えたことを特徴とする。

【0105】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記スライダーは、前記分析サイトを読み取るための探知装置と、通常の光ピックアップ装置(CDあるいはDVD disk reader)とを共にモジュール化したバイオ光ピックアップモジュール(BOPM)装置を搭載したことを特徴とする。

【0106】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記バイオ光ピックアップモジュール(BOPM)装置と、前記移動可能な永久磁石が前記スライダー上に配置設計されて摺動(slide)モーターにより移動制御されることを特徴とする。

【0107】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記スライダーは、ワーム(worm)ギアによって摺動(slide)モーターに連結されて移動制御されることを特徴とする。

10

20

30

40

50

【0108】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記BOPMは、前記DBD内の分析サイトを読み取るための探知装置に求められる制御信号を供給したり読み取るための接触式インターフェース手段をさらに含むことを特徴とする。前記接触式インターフェース手段がさらに求められる場合は、光受信部がDBDにある光透過率の測定装置あるいは櫛型アレイ(InterdigitatedArray)電極がDBDにある電気化学探知装置、あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置である場合などである。

【0109】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記DBD内の流体移動は、ディスクの回転を中止したままスライダー上の永久磁石の該当有孔中心からの早い接近と離脱を繰り返す「ポンプ(pumping)流体移動」により行われることを特徴とする。

10

【0110】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記ポンプ(pumping)流体移動は、「放射方向(radial)バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」が先に行われた後に行われることを特徴とする。

【0111】

前記「放射方向(radial)バルブの探索過程」はスライダーの移動によって、また、「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」はディスクの回転によって行われる。「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」の一例は、少ない回転力(torque)によるディスクの短期輪作(shortrotation)の繰り返し動作によって行われる。数回の短期輪作(short rotation)を試みる間に有孔の中心に位置した超小型ビーズとその下側の移動可能な永久磁石とが接点する場合は、これら両方間の強い引力(attraction)によりディスクの短期輪作(shortrotation)は阻止され、即座でディスクは止まるようになる。好ましくは、前記短期輪作(short rotation)の角度は10度から20度の間が好ましく、20度の場合は18番の短期輪作(shortrotation)として方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程が完了される。更なる一実施の形態は、探したい方位角位置のDBD上側に永久磁石を設置することで、前記「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」をそのまま適用し、探したい方位角の位置でディスク停止を図ることができる。すなわち、数回の短期輪作(shortrotation)を試みる間にDBD上の上側に位置した永久磁石とDBDの下側に位置した移動可能な永久磁石とが一致した場合に、両方の強い引力(attraction)によりディスクの短期輪作(shortrotation)は阻止され、即座でディスクは中止され、これを「方位角方向(azimuthal)探索過程」と称する。

20

30

【0112】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記DBD内の流体移動は、ディスクの回転による遠心力とディスクの回転中において前記スライダー上に設置された永久磁石と該当バルブの有孔とが一致する時ごとに繰り返してバルブが開放される「パルスバルブ(pulse valve)」動作により行われることを特徴とする。

【0113】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、中央制御装置および保存または入出力装置が設計されている回路基板が前記DBDドライブ本体に繋ぎ締結されており、前記中央制御装置は前記DBDの回転または停止時にスピンドル(spindle)モーターを回転停止させるだけでなく、前記DBDのバルブおよび分析サイトを読み取るための装置を移動制御するための摺動(slide)モーターを回転停止させることを特徴とする。

40

【0114】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記入出力装置は、USB(Universal Serial Bus)あるいはIEEE1394またはATAPIあるいはインターネット通信規格を有することを特徴とする。

【0115】

本発明のDBDドライバ装置において、好ましくは、前記DBD上の無線RF ICに電源を供給するための無線電波発生部をさらに備えることを特徴とする。前記無線電波発生部

50

による電波はフレミングの法則に基づいて、D B Dの無線RFIC内に内蔵された前記誘導コイルを感応させ、十分な量の電気を生産してコンデンサに保存される。

【0116】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバ装置にローディング(loading)されたディスクが通常の音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなどの光学ディスクであるか、D B Dであるかを読み取るためのバイオディスク検知(Bio-DiscDetection)手段をさらに備えたことを特徴とする。

【0117】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記光ピックアップ装置がD B D上の特定位置にグルーブパターン(groove pattern)あるいはデータパターンを読み取って現在のD B Dドライバにローディング(loading)されたディスクがD B Dであることを中央制御装置に認識させることを特徴とする。

10

【0118】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記中央制御装置は、通常の光学ディスク(例えば音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなど)であるかD B Dであるかを読み取って、通常の光学ディスクであれば、ディスクから読み取った内容を前記光ピックアップ装置から保存装置または出力装置に伝送したり、使用すべき内容を光ピックアップ装置に伝送して、読み取り／書き込み(Read/Write)に必要な各種の制御信号を前記各部に提供するなどの光学ディスクのための通常動作を行い、D B Dであれば、D B Dを制御するための各種の制御命令信号を前記バイオ光ピックアップモジュール(BOPM)装置あるいは無線RF ICに伝送することを特徴とする。

20

【0119】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、D B Dのローディング(loading)時点において、D B D上の非接触インターフェース、または無線RF ICを介して前記中央制御装置にD B Dが新たにローディングされたことを無線送信するよう行うことによって、現在のD B Dドライバにローディング(loading)されたディスクがD B Dであることを中央制御装置に認識させることを特徴とする。

【0120】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記プレパレイションチャンバーにサンプルの未注入のままD B Dがローディングされた場合、イジェクト(eject)されたり警告メッセージをユーザに伝送することを特徴とする。

30

【0121】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、サンプルの診断中または分析中に、ユーザによるD B DドライバからD B Dのイジェクト(un-loading)あるいはストップ(stop)の要求があった時、D B Dドライバは無視したまま分析および診断を進行しつつ、選択事項として警告メッセージ(warningmessage)をユーザに通知するかパスワードを要求し、パスワードが正確な場合のみユーザのイジェクト(un-loading)あるいはストップ要求を受け入れることを特徴とする。

【0122】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、現在にローディング(loading)されたD B Dが数回使用したディスクであるかに対する情報および有効期間の情報および診断できる病気種類などに対する情報を提供することのできるD B D情報提供手段をさらに備え、D B Dがローディング(loading)される時ごとにユーザへ前記情報を提供できるようにすることを特徴とする。

40

【0123】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記分析サイトによる読み取り結果を履歴管理する統計ソフトウェアおよび保存手段をさらに備えることによって定期的な追跡診断に対する情報をユーザに提供することを特徴とする。これは、分析サイト内のプローブが腫瘍マーカーである場合に有利である。

【0124】

50

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記探知装置による信号強度を測定し、音声、陽性あるいは危険群の有無、または数値を算出するためのソフトウェアをさらに備えたことを特徴する。たとえば、イメージセンサーである場合には、発色用粒子に対するイメージ情報を分析して発色強度を測定する。

【0125】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバ装置は、通常の光学ディスク再生のための再生および探索ボタンおよび停止ボタンと、現在にローディングされたディスクがD B Dであることを表わす発光ダイオード(LED)を備えたことを特徴とする。

【0126】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバ装置は、液晶表示装置またはモニター表示装置を備え、D B Dドライバ装置の主な工程(プレパレーション工程、PCR工程、混成化反応工程あるいは抗原-抗体反応)と、段階にともなう進行率をパーセント(%)あるいはバークラフ(bargraph)、パイ グラフ(pie graph)の形式で表示することを特徴とする。

【0127】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバを保持している本体は、D B Dのトップ(top)ローディングまたはフロント(front)ローディングを許容することを特徴とする。

【0128】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバは、複数のD B Dを一度にローディングできる複数のターンテーブルを備えたことを特徴とする。

【0129】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバは、一方にはD B DをD B Dドライバにローディングして診断を行い、他方にはD V Dディスクをローディングして映画を見ることが出来るダブルデッキ(double deck)ドライバであることを特徴とする。

【0130】

本発明のD B Dドライバ装置において、好ましくは、前記D B Dドライバは、一方にはD B Dドライバ、他方はV C R (Video Cassette Recorder)であるコンボドライバであることを特徴とする。これによって、診断する間に映画を同時にみることが出来る。

【0131】

本発明の他の実施形態によると、本発明は、血または細胞あるいはRNAからDNAサンプルを備えるためのプレパレーション(Preparation)工程段階と、備えられたDNAサンプルを増幅するためのPCR工程段階と、前記PCR工程に基づいて獲得されたDNAを分析サイトに固定化されたり固定化手段により固定化できる分析および診断用プローブ(probe)と混成化するための混成化(hybridization)工程段階と、分析サイト内の混成化反応結果を光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わせられた探知機によって読み取る段階、とを含むことを特徴とするD B Dを利用した核酸分析方法を提供する。

【0132】

本発明の核酸分析方法において、好ましくは、前記プレパレーション工程は血(blood)を前記プレパレーションチャンバーに設置されたサンプル注入口を介して注入する段階と、セル(cell)から抽出されたDNAを前記強磁性体ビーズに付着させるためのインキュベーション(incubation)段階と、前記強磁性体ビーズを定置させてから、徐々にD B Dを回転しつつ、セル(cell)が破壊される時に生じた残がい(debris)をトラッシュチャンバーに洗い流す段階と、前記強磁性体ビーズ(bead)についているDNAを離脱あるいは再懸濁(resuspension)させる段階と、を含むことを特徴とする。

【0133】

さらに、前記プレパレーション工程には、血(blood)を前記プレパレーションチャン

10

20

30

40

50

バーに設置されたサンプル注入口を介して注入する段階と、セル (cell) から抽出されたDNAを前記バイオディスクによる遠心分離によってDNAを分離する段階を含むことを特徴とする。その一例として、セルの溶解のために、硫酸ドデシル (SDS:dodecylsulfate) という試薬を入れるが、このSDSは、洗剤のようなもので、界面活性剤とも呼ばれる。このようにすると、脂質を含んだ細胞の膜成分が破壊され、タンパク質と核酸が溶解し始める。このとき、フェノール (phenol) という試薬を入れるが、フェノールは、タンパク質を変性させる作用を有する。その後、遠心分離あるいはDNAと親和力 (affinity) を有する強磁性体ビーズによりDNA、RNAを含んだ核酸を獲得することができる。

【0134】

本発明の核酸分析方法において、好ましくは、前記プレパレーション工程に基づいて獲得されたDNAを前記PCRチャンバーに移動させる段階と、前記PCRチャンバーへのDNA移動が完了された後、PCRチャンバー内に内蔵されているヒーターと温度センサーを利用してPCRサイクル (cycle) を数回繰り返してDNAを増幅させる段階と、を含むことを特徴とする。 10

【0135】

本発明の核酸分析方法において、好ましくは、前記PCR工程の後に、DNaseをPCRチャンバーに流入させる段階と、高温で加熱しDNaseの機能を停止 (インキュベーション停止) および一本鎖のDNAを作る段階 (denaturing step) と、を含むフラグメンテーション (fragmentation) 工程をさらに含むことを特徴とする。

【0136】

本発明の核酸分析方法において、好ましくは、前記複数のPCRチャンバーごとに一対一に対応した独立したヒーター (独立したインキュベーション時間) を置いてフラグメンテーション (fragmentation) することによって、相異なる長さを有するDNAのフラグメンテーション (fragmentation) が可能になることを特徴とする。 20

【0137】

本発明の更なる実施形態によると、本発明は、DBDを高速回転しつつ、遠心分離により血から血清ないし抗原を分離する段階と、前記分離した抗原をラベルチャンバーに流入させた後、抗原とラベル標識された抗体 (antibody) との間に「ラベル-抗原の結合体」を形成するよう1~2分の間にインキュベーションする段階と、前記「ラベル-抗原の結合体」を前記分析サイト内に移動させる段階と、

DBDを停滞状態で培養して、前記「ラベル-抗原の結合体」とキャプチャー抗体 (capture antibody) との間に抗原-抗体反応が起きるように培養する段階と、洗浄バッファー (washing buffer) を添加して分析サイトを洗浄する段階と、選択事項として光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わされた探知機により分析サイトを読み取る段階と、を含むことを特徴とするDBDを利用した免疫分析方法を提供する。 30

【0138】

本発明の更なる実施形態によると、血から血清ないしヘモグロビンを備える段階と、前記備えられた抗原をラベルチャンバーに流入させてから抗原とラベル標識された抗体 (antibody) との間に「ラベル-抗原の結合体」を形成するよう1~2分の間にインキュベーションする段階と、前記「ラベル-抗原の結合体」を前記分析サイト内に移動させる段階と、DBDを停滞状態で培養し、前記「ラベル-抗原の結合体」とキャプチャー抗体 (capture antibody) との間に抗原-抗体反応が起きよう培養する段階と、洗浄バッファー (washing buffer) を添加して分析サイトを洗浄する段階と、選択事項として光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス測定装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わされた探知機により分析サイトを読み取る段階と、を含むことを特徴とする糖尿診断および血糖分析を行うためにDBDを利用した免疫分析方法を提供する。 40

【0139】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記読み取り段階の前に分析サイトの洗浄(c 50

leaning)段階と乾燥(drying)段階をさらに含むことを特徴とする。

【0140】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記インキュベーションする段階または培養する段階あるいは混成化する段階あるいは抗原-抗体反応の間に振動ミキシング(warbling mixing)段階をさらに有することを特徴とする。

【0141】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAを前記分析サイト内に移動させる段階は、前記分析サイト直前のバルブを開放すると共に遠心力によらず、親水性流路の親水的な親和性(hydrophilic affinity)により「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAを移動させて、前記分析サイト内の多孔性メンブレインに「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAを流入させることを特徴とする。

10

【0142】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記「ラベル-抗原の結合体」あるいはDNAと多孔性メンブレイン上のキャプチャープローブ(capture probe)との間に抗原-抗体ないし混成化反応が起きるように培養する段階の後に、ディスクを高速回転することにより多孔性メンブレインを乾燥させる乾燥段階をさらに含むことを特徴とする。

【0143】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記乾燥段階の後に、前記分析サイト直前のバルブを開放して親水性流路の親水的な親和性(hydrophilic affinity)により洗浄バッファを移動させ、前記分析サイト内の多孔性メンブレインに洗浄バッファを流入させて分析サイトを洗浄することを特徴とする。

20

【0144】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記洗浄段階の後に、ディスクを高速回転することにより多孔性メンブレインを乾燥させる乾燥段階をさらに含むことを特徴とする。

【0145】

本発明の分析方法において、好ましくは、前記読み取りに従った診断結果がコンピュータモニター上に表示されて、自動または手動で該当の専門医師とインターネット網を介して遠隔接続され、前記読み取りに従った診断結果および必要な時は問診データが医者に遠隔伝送されて医師の処方待機する遠隔診断段階をさらに含むことを特徴とする。

【発明の効果】

30

【0146】

以上のように、本発明の光学あるいは非光学バイオディスクを利用したDBDおよびDBDドライバの装置および方法は、各種の診断分析装置、核酸混成分析装置および免疫学的検証などを含むラボオンチップ(Lab On a Chip)構成に適し、特にDBDドライバ装置および方法はDBDの読み取りだけでなく、通常の音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなどのような通常の光学ディスクの読み取りおよび再生機能も兼ねていることから、コスト競争のみならず使用上において数多い便利性を提供する。また、バイオドライバ装置は、コンピュータに接続され既存のインターネット網を用いて遠隔診断を容易に行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0147】

以下、本発明が属する技術分野において通常の知識を有する者が本発明の技術的な思想を容易に実施できる程度で詳説するために、本発明の好適な実施形態を添付図面に基づいて説明する。

【0148】

本発明のDBD上に設置されたラボオンチップ(Lab On a Chip)の流体の流れ、または流量を制御するためのバルブは、DBDの上側に設置された永久磁石あるいは下側に設けられた移動可能な永久磁石によって形成された磁力で動く超小型ビーズ(microbead)をDBD内に具備し流路を開閉する。これは先出願された韓国内特許「超小型ビーズを利用した薄膜バルブ装置および制御方法」(10-2001-0031284)およびPCT出願「超小型ビーズを

50

利用した薄膜バルブ装置および制御方法」(2002、05、31、PCT/KR02/01035)に詳細に例示されている。

【0149】

本発明の望ましい実施例において、前記超小型ビーズは、例えば磁石球(magnet ball)、強磁性体金属粒子、像磁性体粒子、反磁性体粒子、ステンレス金属球などのような物質を含む。また、前記超小型ビーズは、固体金属であるかプラスチック、ガラスビーズ等から形成され得ると共に、その上に金属コーティングまたはシリコンゴム(siliconrubber)のようなゴムクッション(Cushion)材料コーティングから形成される。さらに、金属球は合金であることもできる。また、前記超小型ビーズは、電荷を有することができ、この時に電磁石の代わりにDBDの上下面に配される電極板を使用する。電極板に加えられた電圧の方向に応じて電荷を有するビーズが有孔を開閉する。前記超小型ビーズの直径は1μmないし1mm範囲内にあって、望ましくは100μmないし500μmが適している。前記ビーズの大きさが大きくなれば接触面は増加し、開閉に対する信頼度は増加する。また、本発明では、前記超小型ビーズは球形であるが、薄膜型円柱の永久磁石または薄膜型四角形の永久磁石であることが好ましい。前記薄膜型の永久磁石厚さは0.1mm～0.5mmであることが好ましい。

10

【0150】

図1および図2は、DBD100の中に設置された薄膜型円柱の永久磁石を利用したバルブ装置を示すDBD断面の一例である。

【0151】

前記DBD100は、上部基質1、中間基質2、下部基質3からなり、それぞれの射出整形工程の間に基質表面に流体が流れることのできる流路(channel)およびバッファー(buffer)溶液を保存できるチャンバー(chamber)と、前記流路を連結させる有孔を複数形成している。これは互いに密着付着して、1つのDBD100本体を形成する。

20

【0152】

図1は、前記薄膜型の円柱永久磁石70aにより有孔10が詰まって、流路16aが遮断された場合であり、図2は、有孔10がオープンされ流路16aが連結された場合を示している。図1で示すように有孔10を閉じて流路を遮断させようとする場合、下側の永久磁石5aを有孔の中心で離脱させると、上側の永久磁石4aにより薄膜型の円柱永久磁石70aが上方に引っ張られて、有孔10は閉じられる。即ち、上側の永久磁石4aと薄膜型の円柱永久磁石70aとの間には引力が発生しバルブが閉鎖される。その一方、図2で示すように有孔10をオープンし前記流路を連結させれば下側に移動可能な永久磁石5aを前記有孔の中心に移動させると、薄膜型の円柱永久磁石70aを下方に引っ張るようになる。つまり、下側の永久磁石5aと薄膜型の円柱永久磁石70aとの間には引力が、上側の永久磁石4aと薄膜型の円柱永久磁石70aとの間の引力より強力であるので、バルブが開放される。これは、下側の永久磁石5aを上側の永久磁石4aより強力に設計することで可能になる。

30

【0153】

本発明の永久磁石5aは、移動可能な永久磁石が好ましい。また、本発明は流体移動のため、ディスクに狭い流路(channel)16aが形成されていることから、流体が圧力を受けず円滑に流路に流れるべく排気口12a、12b、12cが上部基質1に形成されている。

40

【0154】

図3は、分析に必要な種々のバッファー溶液を保存し、多様な化学工程を行うためのチャンバー(chamber)と処理された流体、およびバッファー溶液を移動させるための流路、この流路の開閉を制御するための前記バルブ装置の含まれたラボオンチップ(LabOn a Chip)が配置されたDBD100と、これを制御するためのDBDドライバ装置の一実施の形態である。

【0155】

本発明のDBD100は、プラスチック、PMMA(Polymethylmethacrylate)、ガラ

50

ス、雲母 (mica)、シリカ (silica)、シリコンウェハーなどといった様々な材料から選択されることができる。しかし、プラスチックが経済的な理由、また加工の容易性のことで最も好ましい。使用可能なプラスチックではポリプロピレン (polypropylene)、ポリアクリル酸塩 (polyacrylate)、ポリビニルアルコール (polyvinylalcohol)、ポリエチレン (polyethylene)、ポリメタクリル酸メチル (polymethylmethacrylate)、環状オレフィン共重合体 (COC: Cyclic Olefin Copolymer)、およびポリカーボネート (polycarbonate) がある。この中で、COCとポリプロピレンとポリカーボネートが好ましく、最も好ましくはポリカーボネートである。

【0156】

DBD100は、上部基質1と中間基質2および下部基質3から構成され、それぞれは射出整形の工程の間に基質表面に流体が流れることのできる前記流路(channel)およびバッファー(buffer)溶液を保存することができるチャンバー(chamber)と、前記流路を連結する有孔を複数形成している。

【0157】

これらは互いに密着付着して、1つのDBD100本体を形成し、これは韓国内の特許出願「超小型ビーズを用いた薄膜バルブ装置および制御方法」(2001年5月31日、10-2001-0031284)およびPCT出願「超小型ビーズを利用した薄膜バルブ装置および制御方法」(2002年5月31日、PCT/KR02/01035)に詳細に例示されている。

【0158】

DBD100は、上部基質1と中間基質2および下部基質3が積層によって形成されている。薄膜型の円柱磁石70a、70b、70cは、それぞれ永久磁石4a、4b、4cと移動可能な永久電磁石5aから形成された磁力によって独立に開閉制御される。120はサンプルを注入するためのピペット (pipette) または注射器またはランセット (lancet)、あるいはサンプル注入手段を示し、121はサンプル注入口であり、170はディスク中心の孔隙を示し、図面符号130は血または細胞からDNAサンプルまたはRNAからR-T(ReverseTranscription:逆転写)によるDNAサンプルを備えるためのプレパレーション(Preparation)工程を含むプレパレーションチャンバー(Preparationchamber)であり、131はPCR(Polymer Chain Reaction)工程を行うためのPCRチャンバーであり、132は混成化(hybridization)工程のためのチャンバーで前記PCR工程により増幅されたDNAを分析および診断するためのキャプチャーローブ(captureprobe)がアレイ状に基質に付着している分析サイト(assay)であり、133は洗浄工程により生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trashchamber)である。図面符号211は、移動可能な永久磁石5aを搭載したスライダー (slider) であって、摺動モーター109と連結されて駆動制御される。

【0159】

図面符号140は、前記PCR工程に必要なポリメラーゼ (polymerase)、プライマー (primer) を始めとする各種の酵素(enzyme)を有するバッファー溶液を含んでいるチャンバーであり、141、142および143は前記混成化工程に求められる各種の酵素を含んだチャンバーである。

【0160】

前記それぞれの工程(プレパレーション工程、PCR工程、混成化工程、洗浄工程)の開始時点と終了時点でのバルブの開閉制御は、前記スライダー (slider) 211上に設けられた永久磁石5aを該当バルブの有孔中心に移動することにより行われ、流体移動はディスクの回転力の遠心力による。

【0161】

図面符号103aは、通常の光学ディスク(CDあるいはDVD)の再生のために光ピックアップ装置であり、図面符号103bは、光透過率の測定装置、電気化学、キャパシタンスまたはインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置であり、103aと103bはバイオ光ピックアップモジュール(BOPM)装置103を構成する。本発明において前記イメージセンサーは、ピクセル(pixel)単位で光量をセンシング

するラインイメージセンサー (lineimage sensor) であることが好ましい。

【0162】

本発明において、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) は線形センサーアレイ (linear sensor array)、あるいはCIS(ContactImage Sensor)であることが好ましい。

【0163】

本発明において、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) の照明(light exposure)のための波長500nm~800nmのLED(lightemission diode)をさらに備えてラインイメージセンサーの周辺に配置されBOPM103を構成することの特徴とする。

【0164】

本発明において、前記ラインイメージセンサー (line image sensor) を備えたBOPM103が分析サイトの2次元イメージ情報を獲得する前記スライダー(slider)211を移動させることを特徴とする。

【0165】

図面符号240と241はスライダー211に配置され、DBD100とBOPM103との間の接触式インターフェース手段を提供する。

【0166】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、前記接触式インターフェース手段240、241は前記櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極を使用した電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の電圧発生および電流測定あるいは周波数発生または酸化還元反応を制御し、読み取るための制御信号を発生することの特徴とする。

【0167】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、中央制御装置101は、分析サイト132の読み取りにおいて、バイオピット探知装置に必要な制御信号を発生することの特徴とする。

【0168】

図面符号110bは、スライダー211上のBOPM103および接触式インターフェース手段240、241に必要な各種の制御信号を接続するためのフレキシブルケーブル(flexiblecable)であって、ウェハー(wafer)あるいはハーネス (harness) 110aを介して中央制御装置101と接続される。

【0169】

図面符号181は、DBD100を搭載するためのターンテーブル(turn table)であって、ディスクの中心孔170を介してターンテーブルにフロント (front)あるいはトップ (top) ローディングされる。

【0170】

図面符号188は、メモリ内蔵型の無線RF ICであって、ラボオンチップ (Lab On a Chip) のためのプロトコル、分析アルゴリズム、読み取りを行うための標準制御値、および分析サイトに対する位置情報、生物情報学(bioinformatics)情報、自己診断(selfdiagnosis)に関連する情報を有する。また、DBDドライバの装置ドライバソフトウェアおよび臨床分析のための患者教育情報を含むことで改造され得る。さらに、診断結果に基づく専門医師および病院と連携できるウェブサイトと様々なリンクを含むことができる。また、個人暗号化情報を保存することができることから、他人の使用を予防できる。

【0171】

前記無線RF IC188は、スマートICカードの形態であることが好ましい。無線RF IC188情報は、無線送受信を介して中央制御装置101に提供され、個人暗号化のため活用される。図面符号110は、無線RFIC188に電源供給を行うための無線電波発生部である。

【0172】

本発明のDBDにおいて、好ましくは、無線RF IC188は、前記の櫛型アレイ (Interdigitated Array) 電極を使用した電気化学探知装置、キャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の電圧発生および電流測定あるいは周波数発生あるいは酸化還元反応を制御

10

20

30

40

50

して読み取り結果を外部の中央制御装置 1 0 1 または保存装置あるいは入出力装置 1 1 1 へ無線送信することを特徴とする。

【0173】

図面符号 2 4 0 a および 2 4 1 a は、それぞれ D B D 1 0 0 上の前記分析サイトの読み取りに必要な接触式インターフェース部 2 4 0、2 4 1 に対する連結部であって、導体コーティングされており、前記接触式インターフェース部 2 4 0、2 4 1 と接続して D B D 1 0 0 上への分析サイトに対する読み取りを行うための制御信号供給を行う。

【0174】

図 4 は、前記 BOPM 1 0 3、永久磁石 5 a および接触式インターフェース手段 2 4 0、2 4 1 が設置配置されたスライダー (slider) 2 1 1 の上からみた図面の一実施の形態である。スライダーは摺動モーター 1 0 9 軸に連結されたワーム (worm) ギア連結部 1 0 9 a、1 0 9 b により移動制御される。

10

【0175】

前記スライダーは、スライドアーム 1 0 8 a、1 0 8 b をガイド (guide) としてお使用し、摺動される。スライドアーム 1 0 8 a、1 0 8 b は、ねじ 1 1 0 a、1 1 0 b、1 1 0 c、1 1 0 d を介して D B D ドライバ本体に締結される。図面の 1 1 0 b は、フレキシブルケーブル (flexible cable) であり、ウェハーあるいはハーネス 1 1 0 a を介して接続する。図面符号 1 8 1 は、前記のスピンドル (spindle) モーター 1 0 2 により回転するターンテーブルである。

【0176】

図 5 は、図 3 の D B D 1 0 0 を制御駆動させるための、D B D ドライバ装置の一実施の形態である。

20

【0177】

前記スライダー 2 1 1 上の接触式インターフェース手段 2 4 0、2 4 1 を介して D B D 1 0 0 上の分析サイトの読み取りを行うための制御信号が接続供給されている。接触式インターフェース 2 4 0、2 4 1 の一方の末端部はスライダー 2 1 1 上に連結固定されており、他方の末端部は分析サイトを読み取る際に、スライダー 2 1 1 の移動制御に応じて D B D 1 0 0 上に導電体で表面コーティングされている連結部 2 4 0 a、2 4 1 a とそれぞれ密着接続されている。

【0178】

図面符号 3 0 0 は、D B D ドライバを保持している本体である。D B D ドライブの下面には回路基板 1 4 0 が D B D ドライブ本体 3 0 0 に繋ぎ締結されており、回路基板の上部に D B D ドライバを制御するための中央制御装置 1 0 1 および保存装置または入出力装置 1 1 1 が回路基板 1 4 0 上に配置設計されている。中央制御装置 1 0 1 は、D B D 1 0 0 の回転あるいは停止のためにスピンドル (spindle) モーター 1 0 2 を制御するだけでなく、摺動モーター 1 0 9 の制御に応じてスライダー 2 1 1 上に設計配置されたバイオ光ピックアップモジュール (BOPM) の移動を制御するのみならず、D B D のバルブの開閉を制御するために永久磁石 5 a の位置を移動させる。バルブの開放時、永久磁石 5 a は、D B D 1 0 0 の該当有孔の中心に近接して D B D に内蔵された薄膜型の円柱磁石に引力を効率よく発揮することができる。

30

40

【0179】

さらに、中央制御装置 1 0 1 は、現在、D B D ドライバにローディング (loading) されたディスクが通常の光学ディスク (例えば音楽 CD、CD-R、ゲーム CD、DVD など) であるか D B D 1 0 0 であるかを判断し、通常の光学ディスクの場合、ディスクから読み込んだ内容を光ピックアップモジュール装置 1 0 3 a から保存装置または入出力装置 1 1 1 へ伝送するか、書き込むべき内容を光ピックアップ装置 1 0 3 a に伝送し、再生/記録 (Read/Write) に必要な様々な制御信号を前記各部に提供するなどの光学ディスクのための通常動作を行い、D B D の場合、ラボオンチップ (LabOn a Chip) 制御のための様々な制御命令信号を非接触インターフェース 1 0 6 により無線 RF IC 1 8 8 を介して伝送する。

【0180】

50

前記制御命令が伝達された無線RF IC 188は、ラボオンチップ (Lab On a Chip) を制御するための様々な制御信号を供給する。

【0181】

本発明において、好ましくは前記DBDドライバにローディング (loading) されたディスクが通常の音楽CD、CD-R、ゲームCD、DVDなどの光学ディスク (Optical Disc) であるか、DBDであるかを前記中央制御装置101が判断するためのDBD検知 (Bio-DiscDetection) 手段を更に備えている。

【0182】

本発明において、好ましくは、前記光ピックアップ装置がDBD100上の特定位置にグルーブパターン (groove pattern) あるいはデータパターンを読み取って、現在のバイオドライバにローディング (loading) されたディスクがDBDであることを中央制御装置101が認識できることを特徴としている。

【0183】

本発明において、好ましくは、DBDのローディング (loading) 時点でDBD上の無線RF IC 188を介して中央制御装置101にDBDが新しくローディングされたことを無線送信することによって、現在のDBDドライバにローディングされたディスクがDBDであることを中央制御装置101が認識できるようにすることを特徴とする。

【0184】

前記DBD100上の光学、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス装置またはイメージセンサーあるいはバイオピット探知装置を含む切替器によって獲得された分析サイト132に対する読み取り結果を、スライダ211に接続されたフレキシブルケーブル (flexible cable) 110bを介して中央制御装置101あるいは保存装置または入出力装置111に伝送するか、DBD100上に内蔵されている無線RFIC188によりDBD100上の光学、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス装置を含む切替器によって獲得された分析サイト132に対する読み取り結果を、無線RFICにより外部の中央制御装置101または保存装置あるいは入出力装置111に伝送するか、回路基板140上に配置設計されたイメージセンサー144により獲得された分析サイトに対するイメージ情報を中央制御装置101あるいは保存装置または入出力装置111に伝送する。

【0185】

図面符号107はレーザー発生装置であって、蛍光体あるいは放射能同位元素標識された拘束信号要素を励起 (excitation) させるために使用され、この時にイメージセンサー144により分析サイトに対するイメージ情報を獲得する。

【0186】

図6は光学装置を含んでいる切替器により前記分析サイトの読み取り方法を光透過式で具現した一実施の形態である。

【0187】

図6の左側はDBDに拘束信号要素557が基質の表面上に残っている場合であり、右側は拘束信号要素557がほとんど離脱除去されて離脱信号要素を提供する場合を示している。

【0188】

光学分析読み取り装置99a、99bが前記拘束信号要素および離脱信号要素に入射されるレーザー発生装置 (光送信部) 99aと、光の透過程度を感知する光受信部99bにより備えられたことの一実施の形態である。図面符号555は、光受信部99bを読み取るための透明開口部である。

【0189】

図7には分析サイト132に対する光透過率の測定において光受信部99bを上部基質1に集積化させた一実施の形態が示されている。光学分析読み取り装置99a、99bが前記拘束信号要素および離脱信号要素に入射されるレーザービーム発生装置99aと光透過率を感知する光受信部99bからなる一実施の形態である。この場合、複数の分析サイ

10

20

30

40

50

トに対しては一對一に対応して、光受信部 99b がアレイ状で配列されている。このような配列方式は、通常の光ピックアップ装置 103 に 1 つの光送信部と 1 つの光受信部が共に光ピックアップ装置の形で集積されていることとは区別される。このような光ピックアップ装置は、加えられる分の光反射経路であるので、光経路(optical traveling path)が長くなり、光受信部の感度が落ちてしまうという短所がある。図 7 の左側の図は D B D に拘束信号要素 557 が基質表上に残っている場合であり、右側の図は拘束信号要素 557 がほとんど離脱除去され離脱信号要素を提供する場合を示す。図面符号 555 は光受信部 99b を読み取るための透明開口部である。

【0190】

図 8 は光受信部 99b のアレイ(array)が D B D の円周方向に向かって配列内蔵された D B D の一実施の形態である。D B D の回転により、D B D に内蔵された複数の分析サイトごとに一對一に対応した光受信部 99b により順次読み取ることが可能である。

【0191】

図 9 ないし図 14 は、D B D 100 に設けられた分析サイト 132 により発生した分析種の特異的信号の探知を基質 701 上に配置された櫛型アレイ(interdigitated array)電極 702、703 と、前記切断可能な信号要素の末端部に金属球 40 あるいは酵素または HRP(HorseRadish Peroxidase) 41 が付着したプローブにより具現された電気化学探知装置、あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置、あるいはバイオピット探知装置の一実施の形態である。また、既存の免疫クロマトグラフの技法(immunochromatographic reaction)に主に使われる抗原-抗体反応を用いた電気化学探知装置、またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはバイオピット探知装置の一実施の形態である。基質 701 は、多孔性メンブレイン(membrane)上に櫛型アレイ電極が表面コーティングされたことが好ましく、前記多孔性メンブレインは、NC(NitroCellulose)またはナイロンメンブレイン、あるいは整列されたナノチューブ(nanotube)であることが好ましい。

【0192】

図 9 は、櫛型アレイ(interdigitated array)電極 702、703 により具現された電気化学探知機、またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の一実施の形態である。

【0193】

制御部 63 からいずれの帯域幅を有する交流信号を櫛型アレイ電極の 2 つの端子 704、705 に加えて、周波数応答特性を測定することによりキャパシタンスおよびインピーダンス測定が可能である。また、H2O2 溶液下 HRP(HorseRadish Peroxidase)による酸化還元反応(REDON 反応)より有機された電圧および電流を制御部 63 が測定することにより、電気化学の探知が可能である。前記櫛型アレイ電極による測定装置は、先出願された韓国特許出願「核酸およびオリゴヌクレオチド(oligonucleotide)の相補的な二重結合の特定序列に特異的に反応する切断技法を用いた核酸混成分析方法および装置」(2001年1月27日、10-2001-0003956)および PCT 出願における「核酸およびオリゴヌクレオチドの相補的な二重鎖または一本鎖に特異的に反応する切断技法を用いた核酸混成分析方法および装置」(2002年1月27日、PCT/KR02/00126)に開示されている。制御部 63 は、無線 RF IC に内蔵されたり、接触式インターフェース手段により接続されることを特徴とする。

【0194】

図 10 ないし図 11 は、D B D 100 に設置された分析サイト 132 により発生した分析種特異的な信号の探知を基質 701 上に配された櫛型アレイ(interdigitated array)電極 702、703 と HRP(HorseRadish Peroxidase) 41 が付着したプローブにより具現された電気化学探知装置、またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の一実施の形態である。酸化および還元連鎖反応により発生した電子によって櫛型アレイ(interdigitated array)電極 702、703 に電流および電圧が有機される。

【0195】

櫛型アレイ(interdigitated array)電極 702、703 の桁(digit)個数が増加すればするほど探知機の感度は増加する。

10

20

30

40

50

【0196】

分析サイト132は、基質701の表面がアミン処理されてから、ビオチン (biotin) 50 標識の切断可能な信号要素が基質表面に直接に接しないよう、反応性のない分子 (例えば (CH₂)_n:alkanechain) の単分子層(monolayer)を表面に形成した後、ビオチン 50 標識された切断可能な信号要素を表面に沈ませて備えることが好ましい。

【0197】

サンプル注入後、混成化反応を引き起こさず、一本鎖を維持している切断可能なプローブは、ヌクレアーゼ (nuclease) 酵素との接触による切断過程と洗浄過程の後に除去されることから、混成化された二重鎖43だけが表面に拘束信号要素として残される。以後、ストレプトアビジン (streptavidin) 51 標識されたHRP導入により、前記ビオチン標識された拘束信号要素とストレプトアビジン-ビオチン結合が行われる。

10

【0198】

その後、H₂O₂ 溶液下HRP(HorseRadish Peroxidase)による酸化還元反応(REDOX反応)によって、櫛型アレイ電極に有機された電圧および電流を制御部63が測定することで、電気化学の探知が可能になり、これは離脱信号に対する差等的な電気化学信号を探知装置に提供する。

【0199】

図11の左側はDBD100の分析サイト132内の拘束信号要素が基質701の表面上に残っており、H₂O₂ 溶液下で酸化還元の反応が容易に行われる場合であり、右側は前記切断過程および洗浄過程の後に拘束信号要素がほとんど離脱除去された場合であって、酸化還元の反応が起きない場合である。これは差等的な電気化学信号を探知装置に提供する。

20

【0200】

図12は、DBD100に設けられた分析サイト132により発生した分析種特異的な信号の探知を、基質701上に配置された櫛型アレイ(interdigitated array)電極702、703と、抗体と結合されたラベル(label)471と分析したいサンプル(antigen、またはanalyte)472との間のサンドイッチ結合に応じたラベル-抗原の結合体と、分析サイト132内の基質701上の固定されているキャプチャー抗体 (captureantibody) 473と、前記ラベル-抗原結合体 (471と472の結合体) と前記キャプチャー抗体 (capture antibody) 473との抗原-抗体反応によって具現された電気化学の探知装置またはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置の一実施の形態を示している。

30

【0201】

本発明では、前記ラベルの発色用粒子474として金またはラテックス(latex)、あるいは蛍光体 (fluorescent materail) または放射能同位元素であることが好ましい。

【0202】

ラベル-抗原の結合体形成の後に、抗原-抗体反応が起きた場合は拘束信号要素を提供し、ラベル-抗原の結合体形成の後に抗原-抗体反応が起きない場合は離脱信号要素を作用する。これに対して、周波数応答特性を測定することにより、前記各分析サイトに対するキャパシタンスおよびインピーダンスの測定が可能となる。

【0203】

図13の左側は洗浄過程の後に、DBD100に抗原-抗体反応により拘束信号要素(金またはラテックス、あるいは蛍光体、若しくは放射能同位元素)が基質701の表面上に残っている場合であり、右側は洗浄過程の後ほとんど離脱除去された場合を示している。これらは基質上に配置された櫛型アレイ(interdigitatedarray)電極702、703に差等的キャパシタンスおよびインピーダンス信号を提供したり、あるいはイメージセンサーに発色情報を提供する。

40

【0204】

図14は、DBD100に設けられた分析サイト132により発生した分析種特異的な信号の探知を多孔性メンブレイン基質701上に特異的な結合を示す複数の抗体がアレイ状で配置されたキャプチャー抗体 (capture antibody) 473と、抗体と結合されたラベル

50

(label) 4 7 1 と分析したいサンプル(antigenあるいはanalyte) 4 7 2 間のサンドイッチ結合によるラベル-抗原の結合体 (4 7 1 と 4 7 2 の結合体) と、分析サイト 1 3 2 内の基質 7 0 1 上に固定されているキャプチャー抗体 (captureantibody) 4 7 3 と、前記ラベル-抗原の結合体と前記キャプチャー抗体 (capture antibody) との抗原-抗体反応により具現されたイメージセンサーに発色情報を提供する一実施の形態が示されている。

【0 2 0 5】

本発明における前記ラベル 4 7 1 の発色用粒子 4 7 4 として、金またはラテックス(latex)、あるいは蛍光体、放射能同位元素であることが好ましい。

【0 2 0 6】

本発明における多孔性メブレイン基質 7 0 1 は、ナイロンまたはNCメンブレイン、あるいは整列したナノチューブ(aligned nano tube)であることが好ましい。

10

【0 2 0 7】

ラベル-抗原の結合体形成の後、抗原-抗体反応が起きた場合は拘束信号要素を提供し、ラベル-抗原の結合体形成の後に抗原-抗体反応が起きない場合は離脱信号要素が作用される。図 3 F の左側は、洗浄過程の後、D B D 1 0 0 に抗原-抗体反応により拘束信号要素(金、またはラテックス、あるいは蛍光体、若しくは放射能同位元素)が基質 7 0 1 の表面に残っている場合であり、右側は、洗浄過程の後ほとんどの信号要素が離脱除去された場合を示している。これは差等的な発色情報をイメージセンサーへ提供する。

【0 2 0 8】

本発明において前記蛍光体あるいは放射能同位元素標識された拘束信号要素は、レーザー励起(excitation)させ、それをイメージセンサー 1 4 4 により分析サイトに対するイメージ情報を獲得することの特徴とする。

20

【0 2 0 9】

図 1 5 は、D B D 上に抗原-抗体により具現されたラボオンチップ (Lab On a Chip) の配置された D B D の一実施の形態である。

【0 2 1 0】

図面符号 1 3 0 は、注入口 1 2 1 を介して注入された血から遠心分離されることにより、血清(serum)を備えるためのプレパレイション(Preparation)工程を含むプレパレイションチャンバー(Preparationchamber)であり、1 3 2 は抗原-抗体反応のためのチャンバーで、試料(antigenまたはanalyte)を分析および診断するための免疫分析 (immunoassay) がアレイ状で基質に付いている分析サイト(Assay site)である。分析サイトには前記キャプチャー抗体 (capture antibody) が固定されている。1 3 3 は、洗浄工程により生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trashchamber)である。分析サイト 1 3 2 は、楕型アレイ電極が表面コーティングされた多孔性メンブレイン(membrane)上の電極間の空き空間にキャプチャー抗体 (captureantibody) が固定されたり、多孔性メンブレイン(membrane)上にキャプチャー抗体 (capture antibody) がアレイ状で固定されることが好ましい。前記多孔性メンブレインは、NC(NitroCellulose)あるいはナイロンメンブレインあるいは整列されたナノチューブであることが好ましい。

30

【0 2 1 1】

前記主な工程(プレパレイション工程、抗原-抗体反応、洗浄工程)は前記 D B D 上に螺旋形に連結して配置されている。これは各工程に必要な流体が遠心力により移動連結を容易にさせる。また、前記主な工程を支援するための試薬を有しているチャンバーが螺旋状で周辺に配置されている。

40

【0 2 1 2】

図面符号 1 2 9 は、洗浄バッファー (washing buffer) あるいは溶出バッファー (elution buffer) が入っているチャンバーである。図面符号 1 3 a は、洗浄バッファー (washingbuffer) あるいは溶出バッファー (elution buffer) をあらかじめ注入するための試薬注入口である。図面符号 1 3 b は、ラベル標識された抗体をあらかじめ注入するための試薬注入口である。

【0 2 1 3】

50

図面符号 1 4 2 a は、抗原に標識子を付けるためのラベル(label)チャンバーである。一般にラベルは、抗体が結合された形の発色用粒子であって、金またはラテックス(latex)、あるいは蛍光体若しくは放射能同位元素を有する。図面符号 1 5 0、1 5 2、1 5 3 はバルブである。

【0 2 1 4】

前記プレパレイションチャンバー 1 3 0 は、遠心分離により血清分離を容易にさせるために例示しているように、円錐型ビーカー(BEAKER CONICAL)模様、あるいはフラスコ(Flask)模様、あるいは試験管(test tube)模様のチャンバーであることが好ましい。

【0 2 1 5】

遠心分離すると、血清、血餅で分離される。前述したような模様のプレパレイションチャンバーを使う場合、プレパレイションチャンバー 1 3 0 内で血清が相対的に高く占められるので、バルブ 1 5 1 を開放したまま徐々に D B D を回転させながら次のチャンバーに血清だけの移動はるかに容易になる。もし、血清が高く占められていなければ、血清のみを次のチャンバーに移動させることは難しいのである。

【0 2 1 6】

図面符号 1 7 3 は、重心用チャンバーあるいは重心用錘(a weight)である。D B D 1 0 0 は、高速回転するので重心が合わない場合に D B D に激しい振動が発生する。かかる振動を防止するために本発明においては D B D 上に重心用チャンバーあるいは重心用錘をさらに備えることを特徴とする。

【0 2 1 7】

D B D 1 0 0 の高速回転による遠心分離を行うことで、血から血清を抜き取る。

【0 2 1 8】

前記分析サイトは、多孔性メンブレイン(membrane)上にキャプチャー抗体(capture antibody)がアレイ(array)状で固定されたり多孔性メンブレイン(membrane)上に櫛型アレイ電極が表面コーティングされることが好ましく、前記多孔性メンブレインは NC(NitroCellulose)あるいはナイロンメンブレインであることが好ましい。

【0 2 1 9】

前記キャプチャー抗体(capture antibody)がアレイ(array)は腫瘍マーカー(tumor marker)を固定させることが好ましい。

【0 2 2 0】

前記腫瘍マーカー(tumor marker)は、AFP、PSA、CEA、CA19-9、CA125、CA 1 5 -3 であることが好ましい。

【0 2 2 1】

また、前記キャプチャー抗体(capture antibody)がアレイ(array)は心筋症(cardiomyopathy)標識因子のMyoglobin、CK-MB、TroponinI (Tnl)を固定させることが好ましい。

【0 2 2 2】

前記キャプチャー抗体(capture antibody)がアレイ(array)は、アルツハイマー(Alzheimer)疾患の特異マーカーである GS(Glutamine Synthetase)を固定させることが好ましい。

【0 2 2 3】

D B D 1 0 0 上の流体移動は、D B D 回転による遠心力とバルブの開閉によるか、D B D 回転による遠心力と流路の親水性表面処理による親水性流体の移動およびバルブ開閉の動作によるか、D B D 回転による遠心力とバルブの早い開閉の繰り返し動作に従った親水性流体の移動およびバルブ開閉の動作によるか、D B D の回転中に遠心力とバルブ開閉による。

【0 2 2 4】

本発明において、好ましくは、D B D 1 0 0 上の流体移動は D B D 回転中において流体に発生した遠心力と、D B D の回転中にスライダー(slides) 2 1 1 上に設置された永久磁石 5 a と該当バルブの有孔とが一致する時ごとに開放されるバルブ動作によって流体移動されることが好ましく、このようなバルブ移動のことを本発明では以下「パルスバルブ(P

10

20

30

40

50

ULSEVALVE)」動作であると称する。

【0225】

以下、パルスバルブの動作に対する一実施の形態を詳説する。

【0226】

図15において、円中心からバルブ151までの距離をR1、バルブ152までの距離をR2、バルブ153までの距離をR3、DBD100の外側(dead zone)までの距離をR4と表わし、これらの距離は $R1 < R2 < R3 < R4$ といった関係を有する。

【0227】

バルブ151が前記パルスバルブ動作によって開放される場合、スライダ211上の永久磁石5aを距離R1に移動させてから、DBD100を回転させる。DBD100が回転する間にバルブ151の有孔中心に位置している薄膜型の円柱磁石は永久磁石5aと一致することになり、一致するときたびに前記薄膜型の円柱磁石と永久磁石5aとの間は引力が発生することで、バルブ151は瞬間的にオープンされる。さらに、DBD100は、回転しているのでバルブ151がオープンされるたびに遠心力によって流体が移動される。

10

【0228】

バルブを前記パルスバルブ動作によって閉鎖(closing)したい場合、スライダ211上の永久磁石5aを距離R4に移動させる。

【0229】

距離R4にある永久磁石5aは前記バルブ151、152、153にいずれの影響を与えない。しかし、前記バルブの有孔の上側に位置した永久磁石4a、4b、4cと薄膜型の円柱磁石7a、7b、7cとの間の引力によりバルブが閉鎖されるようになる。

20

【0230】

また、本発明において、好ましくは、DBD100上の流体移動は流路の親水性表面処理に従った親水性流体移動およびスライダ211上の永久磁石5aの該当有孔中心への早い接近と離脱の繰り返し動作による薄膜型の円柱磁石の上下運動と、薄膜型の円柱磁石の早い上下運動によって流体に作用するポンプ(pumping)力により流体が移動することを特徴とする。

【0231】

以下、前記ポンプ(pumping)力による流体移動を「ポンプ流体移動」と称する。

30

【0232】

本発明において、好ましくは、前記ポンプ流体の移動は、下記の「放射方向バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」が先行することを特徴とする。

【0233】

(1)「放射方向バルブの探索過程」は、放射方向(radial)への永久磁石5aを移動させる過程であって、有孔中心の半径(R1あるいはR2またR3)に当る位置にスライダ211上の永久磁石5aを移動することで行われる。(2)その後、該当の半径上で永久磁石5aと有孔との位置を一致させるため「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」が必要である。

【0234】

これはスライダ(slider)211を止めたまま、スピンドル(spindle)モーター102を徐行させるか、スピンドル(spindle)モーターの短い回転と中止の繰り返し動作を介して行われる。スピンドル(spindle)モーターの徐行あるいは数回の短い回転を介してスライダ211上の永久磁石5aと該当の半径上にある薄膜型の円柱磁石とが一致すると、相互間の強い引力により前記徐行あるいは短い回転はこれ以上DBDの回転を行うことができない。

40

【0235】

すなわち、「放射方向バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」により永久磁石5aと該当バルブの有孔中心とが一致し、その以後、前記「ポンプ流体移動」を介してスライダ211を、有孔を中心に放射方向に揺らすことにより、薄膜型円柱の磁石の早い上下運動に従った流体に作用するポンプ(pumping)力によって、流体

50

は移動される。

【0236】

図15は、また糖尿病(diabetes)を診断するためのDBDであって、次のように活用改造されることができる。

【0237】

最近の2～3ヶ月間の血糖値を反映するanti-HbA1c(糖化血色素)抗体あるいはグルコース(Glucose)抗体が分析サイト132に固定され、分析サイトの分析はカラー(色)を検知するイメージセンサーによりHbA1cの量、あるいはグルコース量を測定し、ヘモグロビンの総量はヘモグロビン色の強度で測定することが好ましい。前記血糖値の測定は、%HbA1c($\text{HbA1c}/\text{total Hemoglobin} \times 100$)により算出されることが好ましい。

10

【0238】

図面符号130は、サンプル注入口121を介して注入された血から遠心分離により血清(serum)またはヘモグロビン(hemoglobin)を備えるためのプレパレイション(Preparation)工程を含むプレパレイションチャンバー(Preparation chamber)であり、132は抗原-抗体反応のためのチャンバーであって、試料(antigenまたはanalyte)を分析および診断するためのanti-HbA1c(糖化血色素)抗体、あるいはグルコース(Glucose)抗体がアレイ状で基質に付着している分析サイト(Assaysite)であり、133は洗浄工程により生成された残がいを集めるためのトラッシュチャンバー(Trash chamber)である。

【0239】

前記プレパレイションチャンバー(Preparation chamber)は、血からヘモグロビン(hemoglobin)を抽出するためのRBC(赤血球: Red Blood Cell)溶解バッファー(lysis buffer)が入っている。

20

【0240】

分析サイト132は、楕型アレイ電極が表面コーティングされた多孔性メンブレイン(membrane)上の電極間の空き空間にキャプチャー抗体(capture antibody)が固定されるか、多孔性メンブレイン上に前記抗体がアレイ状に固定されることが好ましい。前記多孔性メンブレインは、NC(NitroCellulose)またはナイロンメンブレイン、あるいは整列されたナノチューブ(nano tube)であることが好ましい。

【0241】

図面符号129は、洗浄バッファー(washing buffer)あるいは溶出バッファー(elution buffer)が入っているチャンバーである。

30

【0242】

142aは、抗原に標識子を付けるためのラベル(label)チャンバーである。一般にラベルは、抗体が結合された形の発色用粒子であって、金またはラテックス(latex)、あるいは蛍光体若しくは酵素(enzymelinked antibody)または放射能同位元素を有する。

【0243】

本発明において、好ましくは、前記発色粒子である酵素と反応させるための基質を含む基質チャンバー134をさらに備えることを特徴とする。

【0244】

本発明において、DBD100は、ビニールカバーまたは保護ビニールをさらに備えることを特徴とする。

40

【0245】

前記ビニールカバーは、DBD100に付く性質があり、DBD100の表面を保護する役割を果たす。ビニールカバーは、すべての穴(排気口およびサンプルの注入口など)を塞いでおり、流通中にチャンバー内流体の漏れ(leak)やホコリが入る恐れを抑える。

【0246】

使用する直前にビニールカバーをDBD100からはずせば、前記排気口12a、12b、12cとサンプル注入口121が開放露出される。

【0247】

この時に、試薬注入口13a、13bは露出されない。

50

【0248】

本発明において、試薬注入口13a、13bは、DBDの製造過程で試薬注入の後にUV接着剤により密封されるか、ビニールカバー(保護ビニール)で密封されることを特徴とする。

【0249】

図16は、腫瘍マーカーをスポット(spot)アレイ状に多孔性メンブレイン999の上部、あるいはポリカボネイト上に固定させた腫瘍マーカーチップ(tumor markerchip)が分析サイトに適用された一実施の形態である。この実施例では、6種類の腫瘍マーカーAFP(999a)、PSA(999b)、CEA(999c)、CA19-9(999d)、CA125(999e)、CA15-3(999f)が多孔性メンブレイン999上またはポリカボネイト上に固定されている。

10

【0250】

前記ポリカボネイト上に抗体の腫瘍標識因子を固定させるための方法は、先出願された韓国内特許出願「核酸およびオリゴヌクレオチドの相補的二重結合の特定序列に特異的に反応する切断技法を利用した核酸混成分析方法および装置」(2001年1月27日、10-2001-0003956)に詳細に例示されている。

【0251】

図17は図15の分析サイト132に対する一実施の形態である。901aは疎水性流路であり、901bは親水性コーティングされている親水性流路である。図面符号999は、分析サイト内に内蔵されたキャプチャー抗体(captureantibody)の固定された多孔性メンブレインまたはプラスチック基質であり、915aと915bは空気穴でDBDの高速回転時に前記多孔性メンブレインの乾燥を容易にする。

20

【0252】

血清内の抗原がラベルチャンバー142a内でラベル(label)標識された抗体と結合して、「ラベル-抗原の結合体」を形成した後、バルブ152を開放すると、「ラベル-抗原の結合体」が親水性流路901bに沿って移動し、分かれた流路(ブランチ流路)を満たす。その後、バルブ152を閉鎖してDBDを徐々に回転すると、分かれた流路の末端に位置していた有孔610a、610b、610cを介して「ラベル-抗原の結合体」が多孔性メンブレイン999に分配流入し、キャプチャー抗体(captureantibody)間に抗原-抗体の反応が引き起こる。

【0253】

30

図15のDBDに対する主な工程の一実施の形態は次のとおりである。

【0254】

<プレパレーション工程>

前記プレパレーションチャンバー130は血から血清を抽出するためのチャンバーであって、プレパレーション工程の一実施の形態は次のとおりである。

【0255】

1) 血(blood) 10 μ l~120 μ l(EDTA、ACD Tube)をプレパレーションチャンバー130に設置されたサンプル注入口121を介して注入する。

【0256】

2) DBDを高速回転しながら、血清と血餅とを分離する。

40

【0257】

3) バルブ151が開放され徐々にDBDを回転し、チャンバー130の上層にある血清はラベルチャンバー142aに流入させる。バルブ151の開放は、DBDの中心からの距離R1に永久磁石5aを移動させることで行われ、これは前記の「パルスバルブ」動作に基づく。

【0258】

4) 最後に、ディスク回転を止めてからバルブ151を閉鎖する。

【0259】

バルブ151の閉鎖(closing)は、DBDの中心からの距離R4に永久磁石5aを移動させることにより行われる。

50

【0260】

<抗原-抗体反応>

図15のラベルチャンバー142a内には、発色用粒子として金またはラテックス(latex)、または蛍光体、放射能同位元素が標識された抗体(antibody)が保存されており、分析サイト132内には基質または多孔性メンブレイン上にキャプチャー抗体(capture antibody)が固定されている。

【0261】

かかる工程は前記プレパレーション工程で抽出された血清内の抗原がラベルチャンバー142a内でラベル(label)標識された抗体と結合し、「ラベル-抗原の結合体」を形成した後、分析サイト132内で前記ラベル-抗原結合体とキャプチャー抗体(capture antibody)と間に抗原-抗体反応する工程に対する一実施の形態は次の通りである。 10

【0262】

1)ラベルチャンバー142aに流入された抗原とラベル(label)標識された抗体との間に「ラベル-抗原の結合体」が形成されるよう1~2分間インキュベーションする。

【0263】

2)バルブ152を開放してラベルチャンバー142a内の「ラベル-抗原の結合体」が分析サイト132内に移動されるように行う。

【0264】

3)DBD回転が止まった後バルブ152を閉じる。

【0265】

4)DBDを室温で3~5分の間に停滞状態で培養し、前記「ラベル-抗原の結合体」とキャプチャー抗体(capture antibody)間に抗原-抗体反応が起こるようにおく。 20

【0266】

5)その次、DBDが回転する間にバルブ153を開放し、チャンバー129の洗浄バッファー(washing buffer)または溶出バッファー(elution buffer)を移動させて分析サイト132の洗浄を行なう。

【0267】

前記過程1)において、インキュベーションは、スライダー211の短距離の早い前進または後進動作、あるいは「方位角方向(azimuthal)の探索過程」の後にスライダー211の短距離の早い前進または後進の動作、または短期回転(short rotation)により発生するDBD100に誘導された振動による振動ミキシング(warbling mixing)をさらに含むことを特徴とする。 30

【0268】

前記過程2)において、「ラベル-抗原の結合体」の移動は、前記バルブ152を探索するための「放射方向バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」の後で進行される「ポンプ流体移動」による。

【0269】

前記過程5)において、洗浄バッファー(washing buffer)または溶出バッファー(elution buffer)の移動は、前記バルブ153を探索するための「放射方向バルブの探索過程」と「方位角方向(azimuthal)バルブの探索過程」の後で進行される「ポンプ流体移動」による。 40

【0270】

前記抗原-抗体反応の過程は、DBDの高速回転により前記分析サイトを乾燥するドライ(drying)と、前記分析サイトを洗浄するクリーニング(cleaning)を繰り返す過程をさらに含むことを特徴とする。

【0271】

<Detection工程および遠隔診断>

その後、拘束または離脱信号要素が沈着された予め決定されたところ(site)を検査するよう、プログラムされた前記光学、電気化学、キャパシタンスあるいはインピーダンス装置またはイメージセンサー若しくはバイオピット探知装置を含む切替器と組み合わされた 50

探知機により分析サイト 1 3 2 を読み取る。

【0 2 7 2】

その後、前記読み取り結果に基づいた診断結果と処方がコンピュータモニター上に表示され、自動あるいは手動で該当の専門医師とインターネット網を介して遠隔接続され、前記診断データと結果および問診データが必要な場合は専門医師に遠隔転送される。以後、患者は専門医師の処方待機する。

【0 2 7 3】

D B D 1 0 0 D B D ドライブにローディングされれば自動分析を始める。

【0 2 7 4】

しかし、サンプル注入口 1 2 1 にサンプルが注入されないままローディングされた場合は再度イジェクト (eject) および/または警告メッセージをユーザに伝送する。

10

【0 2 7 5】

前記サンプル注入したか否かは、プレパレイションチャンバー 1 3 0 内にインピーダンス測定装置を更に備えることにより確認できる。すなわち、サンプルが注入された場合と注入されない場合はインピーダンス特性が異なるので、サンプルを注入したか否かが分かる。

【0 2 7 6】

これに対する一実施の形態は、分析サイト 1 3 2 に使用した楕型アレイ電極によるインピーダンス測定装置である。

【0 2 7 7】

20

もし、D B D 1 0 0 によるサンプルを診断または分析する間に、ユーザによる D B D ドライバから D B D のイジェクト (un-loading) あるいはストップ (stop) の要求があった時、D B D ドライバはこれを無視した上で分析および診断を進行させる。この時、警告メッセージ (warningmessage) をユーザに通知するかパスワードを要求する。

【0 2 7 8】

パスワードが正確な場合、ユーザのイジェクト (eject) (un-loading) またはストップ (stop) の要求を受け入れる。

【0 2 7 9】

診断および分析の完了時にはユーザのイジェクト (eject) 要求を受け入れ、D B D ドライバから D B D を取り出す。

30

【0 2 8 0】

また、無線 RF IC 1 8 8 のメモリには数回使用したディスクの認知に対する情報や有効期間情報および診断したい病気の種類が保存されている。

【0 2 8 1】

つまり、使い捨て D B D を使用している間、若しくは完了時にイジェクト (eject) した時、カード IC 1 8 8 のメモリに、それに対する履歴 (history) を記録しておいて、今後再びローディング (loading) した時に診断できない D B D であることをユーザに通知する。

【0 2 8 2】

また、有効期間が過ぎた D B D に対しても診断できない D B D であることをユーザに通知する。さらに、コンピュータが D B D の製造された年月日の対比現時の時間を算出し診断できるか否かを判断する。

40

【0 2 8 3】

図 1 8 および図 1 9 は、フロント (front) ローディング (loading) 方式の D B D ドライバ装置の外観に対する一実施の形態であって、7 5 1 は前記 D B D ドライバ装置のケースであり、7 5 0 は D B D 1 0 0 をフロント (front) ローディングするためのトレイ (tray) である。さらに、本発明の D B D ドライバ装置は、通常の光学 (Optical) ディスク再生のための再生および探索ボタン 7 4 5、停止ボタン 7 4 6 を有する。

【0 2 8 4】

図 1 8 は、発光ダイオードを使用して D B D ドライバ装置の進行状態を示す実施形態で

50

ある。

【0285】

現にローディングされたディスクがDBDであることを示す発光ダイオード741、現の分析経過を示す経過表示発光ダイオード742が備えられている。図面符号743は、通常の光学ディスクがローディングされたことを示すための発光ダイオードである。発光ダイオードは、一実施の形態として他の標識装置が使用され得る。

【0286】

図19は、液晶表示装置760を用いてDBDドライバ装置の進行状態を示す実施形態である。

【0287】

前記主な工程(プレパレーション工程、PCR工程、混成化工程および抗原-抗体反応)および段階に応じた進行率は、パーセント(%)、あるいはバーグラフ(bargraph)の形式で表示することができる。

【0288】

または、コンピュータモニターを用いてグラフィックユーザインターフェース(Graphic User Interface)および前記主な工程(プレパレーション工程、PCR工程、混成化工程および抗原-抗体反応)および段階に応じた進行率を、パーセント(%)あるいはバーグラフ(bargraph)、パイグラフ(pie graph)の形式で表示することができる。

【0289】

一般に、進行癌でなければ腫瘍マーカー(tumor marker)の血中濃度が増加せず、通常の早期癌である場合は血中腫瘍マーカーは正常範囲内の値を有し、癌が進行されるにつれ血中濃度が増加して陽性率も高まる。本発明はかかる点に着目し、好ましくは前記腫瘍マーカーは、利用した分析サイトの定量分析による読み取り結果を履歴管理する統計ソフトウェアを備え、定期的に追跡診断に対する情報をユーザに提供することを特徴とする。

【0290】

また本発明において、好ましくは前記ラベルの発色用粒子に対するイメージ情報を分析して発色の強度を測定し、音声、陽性、あるいは危険群の有無、または数値を算出するためのソフトウェアをさらに備えることを特徴とする。

【0291】

図20は、トップ(top)ローディング方式のDBDドライバ装置の外観に対する一実施の形態である。説明符号750aは、トップローディングするためのカバー(蓋)であって、カバーを開いてターンテーブルにDBDの孔隙170を挟めば良い。図面符号760は液晶表示装置であり、741、742、743はDBDドライバの進行状況を表示するための発光ダイオードである。

【0292】

図21は、既存のCDチェンジャー(changer)のように、複数のDBDを一度にローディングできる複数のターンテーブル777a、777b、777c、777dを備えたDBDドライバの上側図の一実施の形態である。この場合、4つのDBDを順に1つずつ自動分析するか、4つのDBDを一度に同時分析を行なうことができる。4つのDBDを一度に同時分析することが可能である場合、1つのターンテーブル当たり1つのDBDが設けられている。

【0293】

図22は、ダブルデッキ(double deck)型のDBDドライバの前面を示す一実施の形態である。一方にはDBDをDBDドライバにローディングして診断し、他方にはDVDディスクをローディングして診断する間に映画を同時に見ることのできるDVDドライバあるいはDBDドライバが設置されているか、一方にはDBDドライバが、他方にはVCR(Videocassette Recorder)であるコンボドライバであることを特徴とするDBDドライバ装置である。

【0294】

図面符号750aと750bは、DBD100をフロント(front)ローディングするため

10

20

30

40

50

のトレー(tray)である。また、本発明のD B Dドライバ装置は、通常の光学ディスク再生のため再生および探索ボタン7 4 5 a、7 4 5 b、停止ボタン7 4 6 a、7 4 6 bを有する。

【0 2 9 5】

液晶表示装置7 6 0 a、7 6 0 bを使用してD B Dドライバ装置の進行状態を表わす。

【0 2 9 6】

なお、本発明は、詳細な例と実施形態に基づいて説明しているが、必ずそれに限定されるものではなく、また、本発明の説明に加え、様々な変形および変化が可能であることは当業者であれば認知するのであろう。かかる変形も添付の特許請求範囲の範囲に属する。

【図面の簡単な説明】

【0 2 9 7】

【図1】D B D内に設置された超小型ビーズを利用したバルブ装置を示すD B D断面図である。

【図2】D B D内に設置された超小型ビーズを利用したバルブ装置を示すD B D断面図である。

【図3】D B Dと、これを制御するためのD B Dドライバの一実施の形態である。

【図4】バイオ光ピックアップモジュール(BOPM:Bio Optical Pickup Module)装置の一実施の形態である。

【図5】D B Dドライバ装置の一実施の形態である。

【図6】光学的測定装置により具現された色々な実施形態である。

【図7】光学的測定装置により具現された色々な実施形態である。

【図8】光学的測定装置により具現された色々な実施形態である。

【図9】電気化学探知装置あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーによる読み取り方法の一実施の形態である。

【図10】電気化学探知装置あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーによる読み取り方法の一実施の形態である。

【図11】電気化学探知装置あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーによる読み取り方法の一実施の形態である。

【図12】電気化学探知装置あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーによる読み取り方法の一実施の形態である。

【図13】電気化学探知装置あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーによる読み取り方法の一実施の形態である。

【図14】電気化学探知装置あるいはキャパシタンスおよびインピーダンス測定装置あるいはイメージセンサーによる読み取り方法の一実施の形態である。

【図15】免疫学的検証装置(immuno assay)の反応分析を行うためのD B Dおよび分析サイトの一例である。

【図16】免疫学的検証装置(immuno assay)の反応分析を行うためのD B Dおよび分析サイトの一例である。

【図17】免疫学的検証装置(immuno assay)の反応分析を行うためのD B Dおよび分析サイトの一例である。

【図18】本発明において具現可能なD B Dドライバ装置の外観に対する一実施の形態である。

【図19】本発明において具現可能なD B Dドライバ装置の外観に対する一実施の形態である。

【図20】本発明において具現可能なD B Dドライバ装置の外観に対する一実施の形態である。

【図21】本発明において具現可能なD B Dドライバ装置の外観に対する一実施の形態である。

【図22】本発明において具現可能なD B Dドライバ装置の外観に対する一実施の形態である。

10

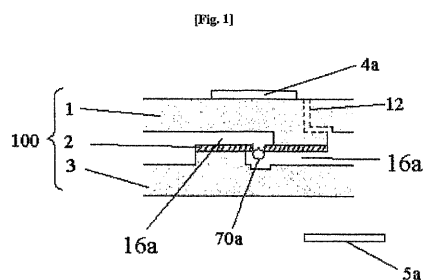
20

30

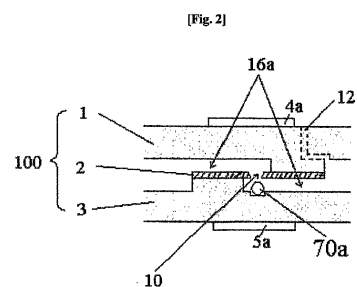
40

50

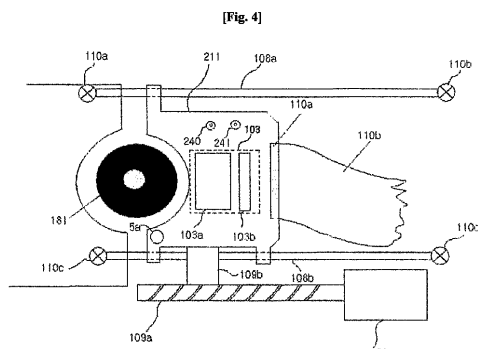
【図 1】



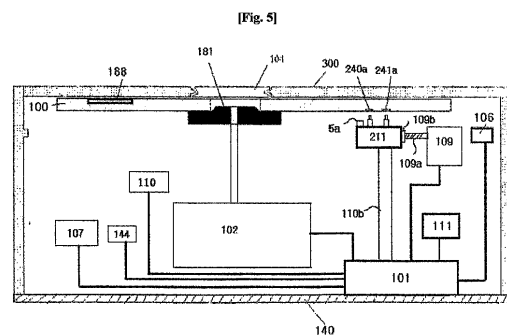
【図 2】



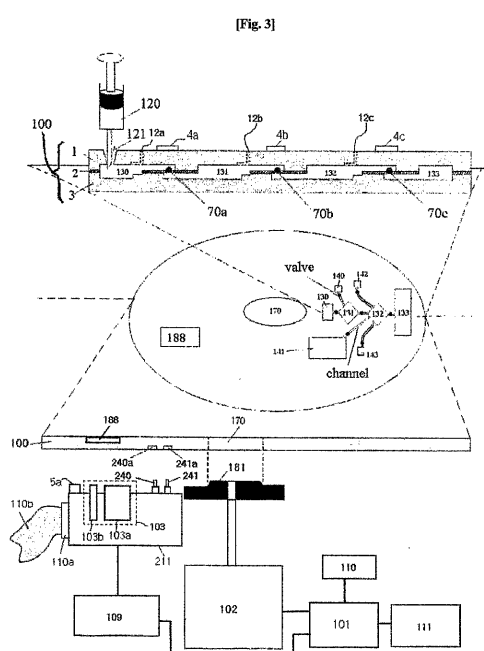
【図 4】



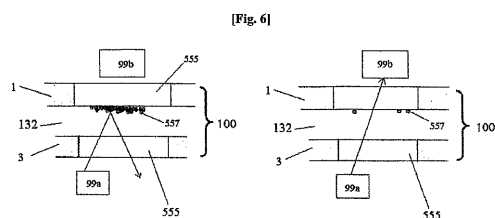
【図 5】



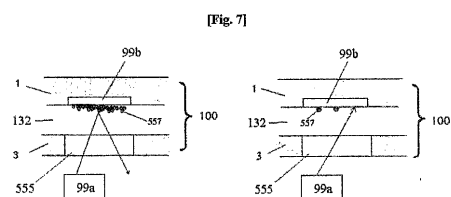
【 図 3 】



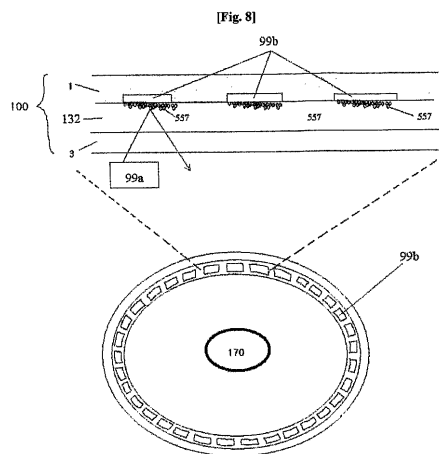
【图 6】



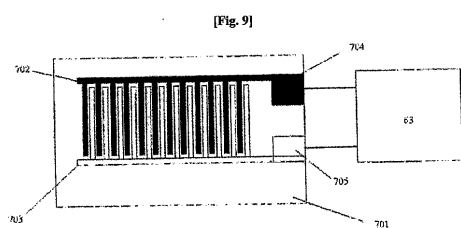
【图 7】



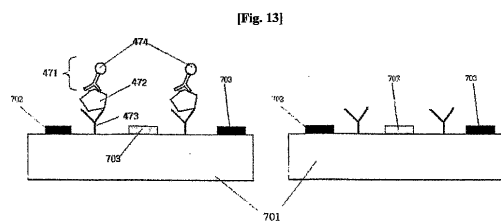
【図 8】



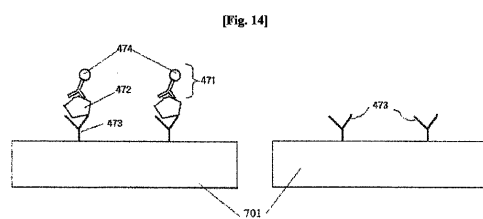
【 図 9 】



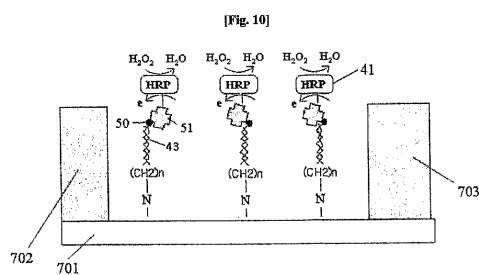
【图 13】



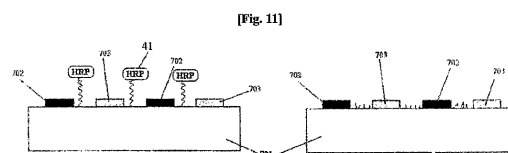
【图 14】



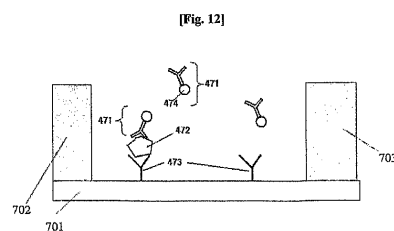
【図 10】



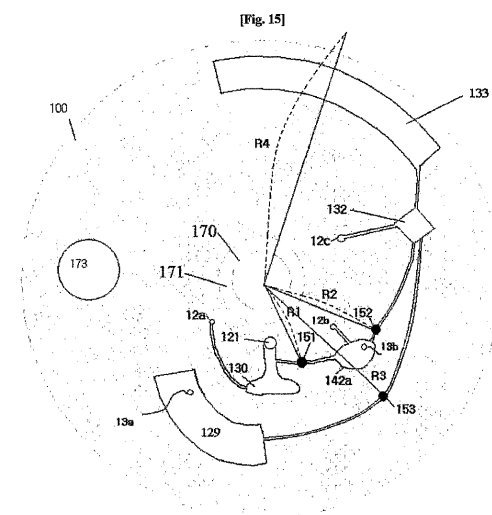
【 図 1 1 】



【图 12】

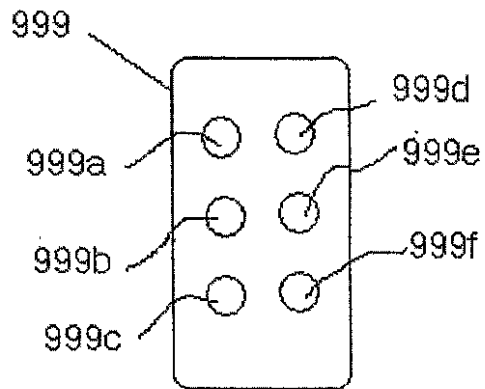


【図 15】



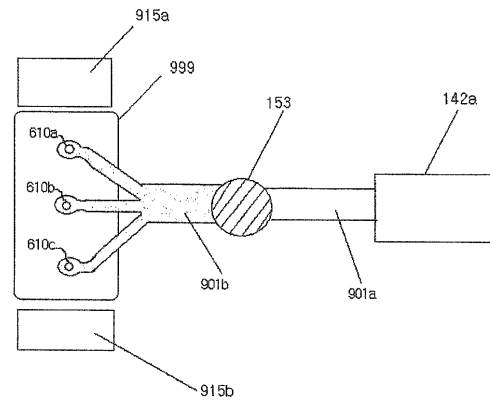
【図 16】

[Fig. 16]



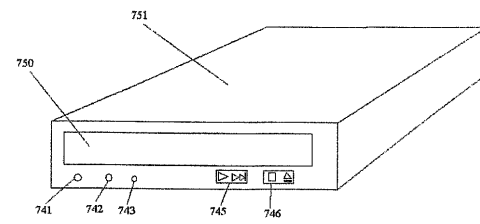
【図 17】

[Fig. 17]



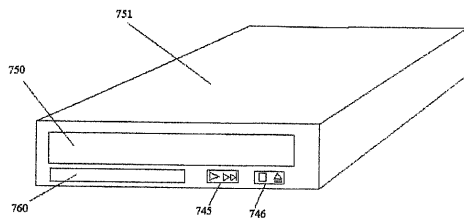
【図 18】

[Fig. 18]



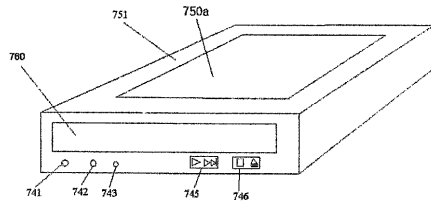
【図 19】

[Fig. 19]



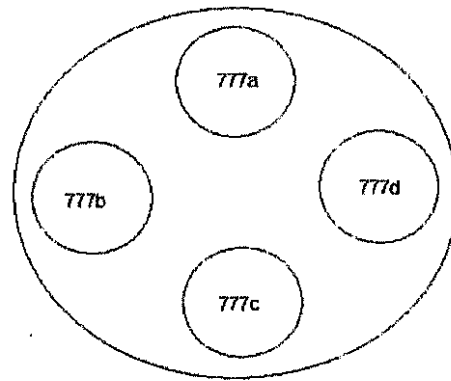
【図 20】

[Fig. 20]



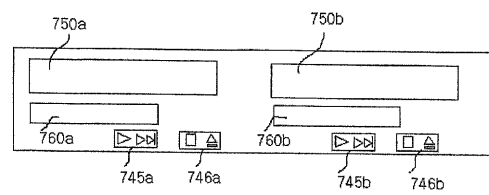
【図 21】

[Fig. 21]



【図 22】

[Fig. 22]



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2006/001709
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C12Q 1/68(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC8 C12Q 1/68, G01N 27/447, F16K 31/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
NCBI PubMed, eKIPASS "micro bead, micro valve, digital bio disc, etc."		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/080868 A1 (Yoo, Jac-Chem, KR) 02 Oct. 2003 cited in the application - see the whole document	1-92
A	WO 2003/021223 A2 (Burststein Technologies, Inc., US) 13 Mar. 2003 - see the whole document	1-92
A	WO 2002/097422 A1 (Electron-Bio, Inc., KR) 05 Dec. 2002 cited in the application - see the whole document	1-92
A	Nagai H. et al., 'High-throughput PCR in silicon based microchamber array', In: Biosensors & Bioelectronics, 2001, Vol.16(9-12), pp.1015-1019 - see the whole document	1-92
A	Lenigk R. et al., 'Surface characterization of a silicon-chip-based DNA microarray', In: Langmuir, 2001, Vol.17(8), pp.2497-2501 - see the whole document	1-92
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 SEPTEMBER 2006 (04.09.2006)		Date of mailing of the international search report 05 SEPTEMBER 2006 (05.09.2006)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer SHIN, Kyeong A Telephone No. 82-42-481-5589 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2006/001709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2003/080868 A1	02/10/2003	AU 2003218806 A1 KR 20050014797 A	08/10/2003 07/02/2005
WO 2003/021223 A2	13/03/2003	AU 2002324843 A CN 1592684 A EP 1480772 A2 JP 17517154 A US 2003129665 A1	18/03/2003 09/03/2005 01/12/2004 09/06/2005 10/07/2003
WO 2002/097422 A1	05/12/2002	KR 20040012880 A US 2004155213 A1	11/02/2004 12/08/2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 D	2 G 0 6 0
G 0 1 N 33/48 (2006.01)	G 0 1 N 37/00 1 0 1	
G 0 1 N 33/553 (2006.01)	G 0 1 N 37/00 1 0 2	
G 0 1 N 27/02 (2006.01)	G 0 1 N 33/48 B	
G 0 1 N 27/416 (2006.01)	G 0 1 N 33/48 C	
	G 0 1 N 33/553	
	G 0 1 N 27/02 D	
	G 0 1 N 27/46 3 3 6 M	
	G 0 1 N 27/46 3 8 6 Z	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100085084

弁理士 伊藤 高英

(74)代理人 100095326

弁理士 畑中 芳実

(74)代理人 100115314

弁理士 大倉 奈緒子

(74)代理人 100117190

弁理士 玉利 房枝

(74)代理人 100120385

弁理士 鈴木 健之

(74)代理人 100123858

弁理士 磯田 志郎

(74)代理人 100148068

弁理士 高橋 洋平

(72)発明者 ユウ、ジャエ シェーン

大韓民国、７９０－７５２・ジェンサンブクード、ポハンシー、ナムーグ、ジゴクードン、グリーン・アパートメント・２３１－１１０３

Fターム(参考) 2G043 AA01 BA16 CA03 DA01 DA05 DA08 EA01 EA13 GA07 GB07
 KA02 LA03
 2G045 AA25 BB10 CA25 DA12 DA13 DA14 DA36
 2G057 AA01 AA04 AB01 AB04 AB06 AC01 AD12 AD13 BA01 BB06
 DC07 EA01
 2G058 AA09 DA07 EA14 EC07 GA01 GA11
 2G059 AA01 BB13 BB14 CC17 CC18 DD04 DD12 DD17 EE01 EE07
 FF11 FF12 FF13 GG01 HH02 KK01 KK04
 2G060 AA07 AD06 AF06 AF10 AG06 AG08 AG10 FA10 FA14 FB02

专利名称(译)	数字生物盘和数字生物盘驱动器设备和方法		
公开(公告)号	JP2008541043A	公开(公告)日	2008-11-20
申请号	JP2008509943	申请日	2006-05-06
[标]申请(专利权)人(译)	俞宰谢恩 柳在泉		
申请(专利权)人(译)	俞宰谢恩		
[标]发明人	ユウジャエシェーン		
发明人	ユウ、ジャエ シェーン		
IPC分类号	G01N35/00 G01N21/07 G01N21/64 G01N21/59 G01N33/53 G01N37/00 G01N33/48 G01N33/553 G01N27/02 G01N27/416		
CPC分类号	G01N33/54386 B01J2219/00536 B01J2219/00596 B01J2219/00605 B01J2219/0061 B01J2219/00612 B01J2219/00641 B01J2219/00704 B01L3/50273 B01L3/502738 B01L7/52 B01L2300/022 B01L2300 /023 B01L2300/024 B01L2300/0636 B01L2300/0645 B01L2300/0806 B01L2300/0867 B01L2300/087 B01L2300/0874 B01L2300/0887 B01L2300/1827 B01L2400/0406 B01L2400/0409 B01L2400/0475 B01L2400/0616 B01L2400/0633 C12Q1/6825 F16K99/0001 F16K99/0017 F16K99/0023 F16K99/0034 F16K2099/0078 F16K2099/0084 G01N35/00069		
FI分类号	G01N35/00.D G01N21/07 G01N21/64.F G01N21/59.Z G01N33/53.M G01N33/53.D G01N37/00.101 G01N37/00.102 G01N33/48.B G01N33/48.C G01N33/553 G01N27/02.D G01N27/46.336.M G01N27 /46.386.Z		
F-TERM分类号	2G043/AA01 2G043/BA16 2G043/CA03 2G043/DA01 2G043/DA05 2G043/DA08 2G043/EA01 2G043 /EA13 2G043/GA07 2G043/GB07 2G043/KA02 2G043/LA03 2G045/AA25 2G045/BB10 2G045/CA25 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G057/AA01 2G057/AA04 2G057/AB01 2G057 /AB04 2G057/AB06 2G057/AC01 2G057/AD12 2G057/AD13 2G057/BA01 2G057/BB06 2G057/DC07 2G057/EA01 2G058/AA09 2G058/DA07 2G058/EA14 2G058/EC07 2G058/GA01 2G058/GA11 2G059 /AA01 2G059/BB13 2G059/BB14 2G059/CC17 2G059/CC18 2G059/DD04 2G059/DD12 2G059/DD17 2G059/EE01 2G059/EE07 2G059/FF11 2G059/FF12 2G059/FF13 2G059/GG01 2G059/HH02 2G059 /KK01 2G059/KK04 2G060/AA07 2G060/AD06 2G060/AF06 2G060/AF10 2G060/AG06 2G060/AG08 2G060/AG10 2G060/FA10 2G060/FA14 2G060/FB02		
代理人(译)	伊藤 高英 铃木武 矾田四郎 高桥洋平		
优先权	1020050038765 2005-05-06 KR		
其他公开文献	JP4896127B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

数字式生物盘技术领域本发明涉及具有新的阀控制单元，数字式生物盘驱动器装置以及使用它们的分析方法的数字式生物盘，特别涉及各种诊断分析仪或核酸混合分析仪或免疫学确认装置芯片实验室 (Lab-on-a-Chip) 设计和布置的芯片上，以及包括用于控制和驱动普通光盘 (CD和DVD) 和数字生物盘的控制单元的数字生物盘驱动器设备，以及数字生物盘对分析方法。

