

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-351903

(P2005-351903A)

(43) 公開日 平成17年12月22日(2005.12.22)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 37/00	GO 1 N 37/00	4 B O 2 4
C 1 2 M 1/00	GO 1 N 37/00 1 O 2	4 B O 2 9
C 1 2 N 15/09	C 1 2 M 1/00 A	4 B O 6 3
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68 A	
審査請求 有 請求項の数 30 O L (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-198156 (P2005-198156)	(71) 出願人	501167068
(22) 出願日	平成17年7月6日(2005.7.6)		バイオベンチャーズ, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2000-511049 (P2000-511049) の分割		アメリカ合衆国 テネシー 3 7 1 3 2, マーフリースボロ, ピー. オー. ボックス 2 5 6 1, ケンジントン スクエア コート 1 4 3 5
原出願日	平成10年5月19日(1998.5.19)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	08/927, 974		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成9年9月11日(1997.9.11)	(72) 発明者	ジェイムズ アール. ハドソン ジュニア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 8 0 1, ハンツビル, リトル ストリート 2 2 1 0
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 高密度アレイを作製する方法

(57) 【要約】

【課題】

標的物質の高密度アレイを製造する方法を提供する。

【解決手段】

標的物質の高密度アレイを製造する方法であって、この方法は標的ストランドのバンドルを切断する工程を包含し、ここで標的ストランドは標的物質を含み、そしてここで切断の結果複数の高密度アレイが得られる。さらに、この方法は、追加工程、例えば、標的ストランドまたはバンドルの安定化工程、1つ以上の追加物質を高密度アレイ中に取り込む工程、および高密度アレイに問い合わせする工程を包含し得る。また、本発明の方法に従って、高密度アレイが製造される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高密度アレイを製造する方法であって、該方法が、標的物質のラインを含浸した膜を巻いてバンドルを製造する工程を包含する、方法。

【請求項 2】

前記切断工程における前記標的物質の少なくとも 1 つが、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記バンドルを切断して複数の高密度アレイを製造する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記切断が、マイクロトーム、レーザー、ノコギリ、熱線からなる群から選択される切断デバイスで行われる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記切断が、得られる高密度アレイが約 0.1 μm から約 1.0 mm の厚みを有するように行われる、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 6】

追加物質を前記バンドルに取り込む工程をさらに包含し、該追加物質は、抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記バンドルを安定化させる工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記安定化工程が、バンドルを、エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質中に包埋することによって行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記高密度アレイに問い合わせする工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記問い合わせする工程が、目視検査、化学堆積、電気的プロービング、機械的センシング、磁氣的センシング、および前記高密度アレイ上の標的物質とインターディジティッド電極との間の相互作用の結果のキャパシタンスの変化の測定からなる群から選択される活動を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 に従って製造される高密度アレイ。

【請求項 12】

前記標的物質が 1 つのデカルト軸上に存在する、請求項 11 に記載の高密度アレイ。

40

【請求項 13】

前記標的物質が 2 つのデカルト軸上に存在する、請求項 11 に記載の高密度アレイ。

【請求項 14】

前記標的物質が 3 つのデカルト軸上に存在する、請求項 11 に記載の高密度アレイ。

【請求項 15】

遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、請求項 1 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

【請求項 16】

50

高密度アレイを製造する方法であって、該方法が、標的物質のラインを含浸した複数の膜を積み重ねてバンドルを製造する工程を包含する、方法。

【請求項 17】

前記切断工程における前記標的物質の少なくとも 1 つが、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記バンドルを切断して複数の高密度アレイを製造する工程をさらに包含する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記切断が、得られる高密度アレイが約 0.1 μm から約 1.0 mm の厚みを有するように行われる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記切断が、得られる高密度アレイが 50 μm を越える厚みを有するように行われる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

追加物質を前記バンドルに取り込む工程をさらに包含し、該追加物質は、抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

前記バンドルを安定化させる工程をさらに包含する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 23】

前記安定化工程が、バンドルを、エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質中に包埋することによって行われる、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記高密度アレイに問い合わせする工程をさらに包含する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 25】

前記問い合わせする工程が、目視検査、化学堆積、電気的プロービング、機械的センシング、磁氣的センシング、および前記高密度アレイ上の標的物質とインターディジティッド電極との間の相互作用の結果のキャパシタンスの変化の測定からなる群から選択される活動を含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 1 に従って製造される高密度アレイ。

【請求項 27】

前記標的物質が 1 つのデカルト軸上に存在する、請求項 26 に記載の高密度アレイ。

【請求項 28】

前記標的物質が 2 つのデカルト軸上に存在する、請求項 26 に記載の高密度アレイ。

【請求項 29】

前記標的物質が 3 つのデカルト軸上に存在する、請求項 26 に記載の高密度アレイ。

【請求項 30】

遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、請求項 18 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

10

20

30

40

50

(背景)

固定化された天然または合成の標的物質の高密度アレイは、分析物を特定の特性の存在について同時にスクリーニングすることを可能にする。このような高密度アレイは、化学、遺伝学、免疫学、材料科学、医学、分子生物学および薬理学を含む種々の技術分野において有用であることが証明されている。例えば、核酸の高密度アレイを用いて、遺伝子配列が確認され、遺伝的変異の存在が検出され、そして遺伝子産物の定性的および定量的な差示的発現が検出される。同様に、ペプチドの高密度アレイを用いて、免疫反応を誘発するエピトープの配列がマッピングされる。さらに、標的物質のアレイを用いて、薬剤の開発のために化合物が同定される。

【 0 0 0 2 】

現在、試験物質の高密度アレイの構築のための方法は一般に2つのタイプがある。第1は、予め形成された天然または合成の標的物質、例えば生体分子を個別に支持体の特定位置に直接付与することによって、アレイを構築する。支持体は、ニトロセルロース、ナイロン、ニフッ化ポリビニリジン、ガラス、ケイ素または他の物質の膜を包含し、そして標的物質は、数ある技術の中でも特に、支持体を紫外線照射に曝すことによって、あるいは支持体を焼成することによって、支持体に固定化され得る。このような方法の1つはPietura, 「高密度cDNAアレイの定量的ハイブリダイゼーションによって明らかにされたヒト筋肉中に優先的に発現される新規遺伝子転写物」、Genome Research (1996) 6: 492 - 503に開示されており、これは本明細書中にその全体が参考として援用される。種々のデバイスが、付与方法を自動化するために考案されている。

10

20

【 0 0 0 3 】

高密度アレイの構築の第2の方法は、支持体上の特定位置でインサイチュで個別の標的物質を合成することを伴う。この方法の1つのバージョンでは、光合成化学を用いて、一連の異なる標的物質が支持体上の独自の位置で同時に調製される。この方法の別のバージョンでは、標的物質は、支持体上の選択された領域を物理的にマスキングまたはブロックし、そして所望の化学合成反応を支持体のマスクされていない部分上で行うことによって合成される。この方法の例は、Fodorら「光指向性の空間的にアドレス可能な平行化学合成」、Science (1991) 251: 767 - 777; 米国特許第5,436,327号; およびSouthern, E. M. ら、「オリゴヌクレオチドのアレイに対するハイブリダイゼーションによる核酸配列の分析および比較; 実験的モデルを用いた評価」、Genomics (1992) 13: 1008 - 1017に開示され、これらはその全体が本明細書中に参考として援用される。

30

【 0 0 0 4 】

高密度アレイを構築する方法は両方とも、いくつかの欠点がある。第1に、この方法は一回に比較的限定された数の同一アレイしか製造できない。第2に、これらの方法で製造されるアレイを製造の間にチェックして、製造工程の完全さを決定することは困難である。第3に、多くの潜在的な標的物質は、現在用いられている方法によって支持体に付与されることができず、かつ支持体上でインサイチュで合成されることができない。さらに、1つより多くの化学カテゴリー由来の試験物質から構成されるアレイ、例えば、ペプチドおよび核酸試験物質のアレイは記載されていない。また、これらの方法は、比較的限定された厚みを有する層の標的物質のアレイを製造することしかできない。加えて、各方法は、比較的限定されたサイズを有する標的物質ゾーン寸法のアレイしか製造できない。

40

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

従って、高密度アレイ製造の既知の方法に固有の欠点を有さない、高密度アレイを製造する別の方法が必要とされる。例えば、その方法は好ましくは、多数の同一アレイを同時に迅速かつ高い費用効果で製造し得るべきである。その方法は、現在用いられている方法ではアレイに組み込むことができない試験物質および支持体を含む広範な種々の標的物質

50

および支持体を用い得るべきである。その方法は、2次元を越える種々の厚みおよびサイズの平面配置以外の配置のアレイを製造し得るべきである。加えて、その方法は、1つのアレイ中で異なる標的物質に対してゾーンのサイズが異なることを含む、種々の標的物質ゾーン寸法を有するアレイを製造し得るべきである。また、その方法は、異なるカテゴリーまたは化学的クラス由来の試験物質の高密度アレイ、例えば、ペプチドおよび核酸試験物質のアレイを製造し得るべきである。さらに、その方法は、予め形成された標的物質を用いることができるか、あるいはインサイチュで合成される標的物質を用いることができるべきであり、必然的に、これらの方法の利点を取り入れることができるべきである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

10

(要旨)

本発明の1つの局面によれば、標的物質の高密度アレイを製造する方法が提供され、この方法は標的ストランドのバンドルを切断する工程を包含し、ここで標的ストランドは標的物質を含み、そしてここで切断の結果、高密度アレイが得られる。この方法はまた、バンドルを安定化させる工程、追加物質をバンドルに取り込む工程、または高密度アレイに問い合わせする (interrogation) 工程を包含し得る。

【0007】

また、複数の標的ストランドを含むバンドルを切断することによって製造される高密度アレイが提供され、ここで複数の標的ストランドは標的物質を含む。高密度アレイは、1つ、2つまたは3つのデカルト軸で存在する標的物質を有し得る。

20

【0008】

さらに、高密度アレイを作製する方法が提供され、この方法は、標的物質のラインが含浸した膜を巻き回し、あるいは膜を積み重ねてバンドルを製造する工程を包含する。また、遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法が提供され、この方法は本発明に従い製造される高密度アレイを用いる。

【0009】

(発明の要旨)

本発明は以下を提供する。

30

(1) 標的物質の高密度アレイを製造する方法であって、該方法は、標的ストランドのバンドルを切断する工程を包含し、ここで該標的ストランドは標的物質を含み、そしてここで該切断の結果、50 μ mを越える厚みの高密度アレイが得られる、方法。

(2) 前記バンドルを安定化させる工程をさらに包含する、項目1に記載の方法。

(3) 追加物質を前記バンドルに取り込む工程をさらに包含する、項目1に記載の方法。

(4) 前記高密度アレイに問い合わせする工程をさらに包含する、項目1に記載の方法。

(5) 前記切断工程における前記標的物質の少なくとも1つが、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、項目1に記載の方法。

40

(6) 前記切断工程におけるバンドルが、標的物質の鋳型ロッド、ガラスファイバー上に吸収された標的物質、絹糸上に吸収された標的物質、ポリマー繊維に付着した標的物質、多孔質ロッドに包埋された標的物質、金属ワイヤ上にコーティングされた標的物質、ゼラチンのマトリクス内に含まれる標的物質、ガラススライド上に引かれた標的物質のライン、膜上に引かれた標的物質のライン、および管の内側に付着した標的物質からなる群から選択される標的ストランドを含む、項目1に記載の方法。

(7) 前記切断が、マイクロトム、レーザー、ノコギリ、熱線からなる群から選択される切断デバイスで行われる、項目1に記載の方法。

50

(8) 前記安定化工程が、バンドルを、エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質中に包埋することによって行われる、項目 2 に記載の方法。

(9) 前記追加物質が、抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される、項目 3 に記載の方法。

(1 0) 前記問い合わせする工程が、目視検査、化学堆積、電氣的プロービング、機械的センシング、磁氣的センシング、および前記高密度アレイ上の標的物質とインターディジティティッド電極との間の相互作用の結果のキャパシタンスの変化の測定からなる群から選択される活動を含む、項目 4 に記載の方法。

(1 1) 項目 1 に従って製造される高密度アレイ。

(1 2) 前記標的物質が 1 つのデカルト軸上に存在する、項目 1 1 に記載の高密度アレイ 10

。

(1 3) 前記標的物質が 2 つのデカルト軸上に存在する、項目 1 1 に記載の高密度アレイ

。

(1 4) 前記標的物質が 3 つのデカルト軸上に存在する、項目 1 1 に記載の高密度アレイ

。

(1 5) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 1 1 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

(1 6) 複数の標的ストランドを含むバンドルを切断することによって製造される標的物質の高密度アレイであって、ここで該複数の標的ストランドが標的物質を含み、そしてここで該アレイが 5 0 μ m を越える厚みを有する、高密度アレイ。 20

(1 7) 少なくとも 1 つの前記標的物質が、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、項目 1 6 に記載の高密度アレイ。

(1 8) 前記バンドルが、標的物質の鋳型ロッド、ガラスファイバー上に吸収された標的物質、絹糸上に吸収された標的物質、ポリマー繊維に付着した標的物質、多孔質ロッドに包埋された標的物質、金属ワイヤ上にコーティングされた標的物質、ゼラチンのマトリクス内に含まれる標的物質、ガラススライド上に引かれた標的物質のライン、膜上に引かれた標的物質のライン、および管の内側に付着した標的物質からなる群から選択される標的ストランドを含む、請求項 1 6 に記載の高密度アレイ。 30

(1 9) エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質をさらに含む、項目 1 6 に記載の高密度アレイ。

(2 0) 抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される物質をさらに含む、項目 1 6 に記載の高密度アレイ。

(2 1) 前記標的物質が 1 つのデカルト軸上に存在する、項目 1 6 に記載の高密度アレイ 40

。

(2 2) 前記標的物質が 2 つのデカルト軸上に存在する、項目 1 6 に記載の高密度アレイ

。

(2 3) 前記標的物質が 3 つのデカルト軸上に存在する、項目 1 6 に記載の高密度アレイ

。

(2 4) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 1 6 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

(2 5) 標的物質の高密度アレイを製造する方法であって、該方法が、標的ストランドのバンドルを切断する工程を包含し、ここで該標的ストランドが標的物質を含み、ここで該 50

切断の結果、3つのデカルト軸に存在する標的物質を有する高密度アレイが得られる、方法。

(26) 前記バンドルを安定化させる工程をさらに包含する、項目25に記載の方法。

(27) 追加物質を前記バンドルに取り込む工程をさらに包含する、項目25に記載の方法。

(28) 前記高密度アレイに問い合わせする工程をさらに包含する、項目25に記載の方法。

(29) 前記切断工程における前記標的物質の少なくとも1つが、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、項目25に記載の方法。 10

(30) 前記切断工程におけるバンドルが、標的物質の鋳型ロッド、ガラスファイバー上に吸収された標的物質、絹糸上に吸収された標的物質、ポリマー繊維に付着した標的物質、多孔質ロッドに包埋された標的物質、金属ワイヤ上にコーティングされた標的物質、ゼラチンのマトリクス内に含まれる標的物質、ガラススライド上に引かれた標的物質のライン、膜上に引かれた標的物質のライン、および管の内側に付着した標的物質からなる群から選択される標的ストランドを含む、項目25に記載の方法。

(31) 前記切断が、マイクローム、レーザー、ノコギリ、熱線からなる群から選択される切断デバイスで行われる、項目25に記載の方法。 20

(32) 前記切断が、得られる高密度アレイが約0.1 μmから約1.0 mmの厚みを有するように行われる、項目25に記載の方法。

(33) 前記切断が、得られる高密度アレイが50 μmを越える厚みを有するように行われる、項目25に記載の方法。

(34) 前記安定化工程が、バンドルを、エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質中に包埋することによって行われる、項目26に記載の方法。

(35) 前記追加物質が、抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される、項目27に記載の方法。 30

(36) 前記問い合わせする工程が、目視検査、化学堆積、電氣的プロービング、機械的センシング、磁氣的センシング、および前記高密度アレイ上の標的物質とインターディジタイティッド電極との間の相互作用の結果のキャパシタンスの変化の測定からなる群から選択される活動を含む、項目28に記載の方法。

(37) 項目25に従って製造される高密度アレイ。

(38) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目37に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

(39) 複数の標的ストランドを含むバンドルを切断することによって製造される、3つのデカルト軸に存在する標的物質の高密度アレイであって、ここで該複数の標的ストランドが標的物質を含む、高密度アレイ。 40

(40) 少なくとも1つの前記標的物質が、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、項目39に記載の高密度アレイ。

(41) 前記バンドルが、標的物質の鋳型ロッド、ガラスファイバー上に吸収された標的物質、絹糸上に吸収された標的物質、ポリマー繊維に付着した標的物質、多孔質ロッドに 50

包埋された標的物質、金属ワイヤ上にコーティングされた標的物質、ゼラチンのマトリクス内に含まれる標的物質、ガラススライド上に引かれた標的物質のライン、膜上に引かれた標的物質のライン、および管の内側に付着した標的物質からなる群から選択される標的ストランドを含む、請求項 39 に記載の高密度アレイ。

(42) エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質をさらに含む、項目 39 に記載の高密度アレイ。

(43) 抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される物質をさらに含む、項目 39 に記載の高密度アレイ。

(44) 前記標的物質が 2 つのデカルト軸に存在する、項目 39 に記載の高密度アレイ。

(45) 約 0.1 μm から約 1.0 mm の厚みを有する、項目 39 に記載の高密度アレイ 10

。

(46) 50 μm を越える厚みを有する、項目 39 に記載の高密度アレイ。

(47) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 39 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

(48) 標的物質の高密度アレイを製造する方法であって、該方法が、標的ストランドのバンドルを切断する工程を包含し；

ここで該標的ストランドが該標的物質を含み；

ここで該バンドル内の各標的物質の位置がデータベースに示され；そして 20

ここで該切断の結果、高密度アレイが得られる、方法。

(49) 前記バンドルを安定化させる工程をさらに包含する、項目 48 に記載の方法。

(50) 追加物質を前記バンドルに取り込む工程をさらに包含する、項目 48 に記載の方法。

(51) 前記高密度アレイに問い合わせする工程をさらに包含する、項目 48 に記載の方法。

(52) 前記切断工程における前記標的物質の少なくとも 1 つが、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、項目 48 に記載の方法。 30

(53) 前記切断工程におけるバンドルが、標的物質の鋳型ロッド、ガラスファイバー上に吸収された標的物質、絹糸上に吸収された標的物質、ポリマー繊維に付着した標的物質、多孔質ロッドに包埋された標的物質、金属ワイヤ上にコーティングされた標的物質、ゼラチンのマトリクス内に含まれる標的物質、ガラススライド上に引かれた標的物質のライン、膜上に引かれた標的物質のライン、および管の内側に付着した標的物質からなる群から選択される標的ストランドを含む、項目 48 に記載の方法。

(54) 前記切断が、マイクローム、レーザー、ノコギリ、熱線からなる群から選択される切断デバイスで行われる、項目 48 に記載の方法。 40

(55) 前記切断が、得られる高密度アレイが約 0.1 μm から約 1.0 mm の厚みを有するように行われる、項目 48 に記載の方法。

(56) 前記切断が、得られる高密度アレイが 50 μm を越える厚みを有するように行われる、項目 48 に記載の方法。

(57) 前記安定化工程が、バンドルを、エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質中に包埋することによって行われる、項目 49 に記載の方法。

(58) 前記追加物質が、抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される、項目 50 に記載の方法。

(59) 前記問い合わせする工程が、目視検査、化学堆積、電気的プロービング、機械的 50

センシング、磁氣的センシング、および前記高密度アレイ上の標的物質とインターディジティティッド電極との間の相互作用の結果のキャパシタンスの変化の測定からなる群から選択される活動を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(6 0) 項目 4 8 に従って製造される高密度アレイ。

(6 1) 前記標的物質が 1 つのデカルト軸に存在する、項目 6 0 に記載の高密度アレイ。

(6 2) 前記標的物質が 2 つのデカルト軸に存在する、項目 6 0 に記載の高密度アレイ。

(6 3) 前記標的物質が 3 つのデカルト軸に存在する、項目 6 0 に記載の高密度アレイ。

(6 4) 複数の標的ストランドを含むバンドルを切断することによって製造される、標的物質の高密度アレイであって、ここで該複数の標的ストランドが標的物質を含み、そしてここで該バンドル内の各標的物質の位置がデータベースに示される、高密度アレイ。

10

(6 5) 少なくとも 1 つの前記標的物質が、亜鉛、硫黄、金、ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ウイルス、染色体、ミトコンドリア、原核生物細胞、古細菌、真核生物細胞；金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートからなる群から選択される、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(6 6) 前記バンドルが、標的物質の鋳型ロッド、ガラスファイバー上に吸収された標的物質、絹糸上に吸収された標的物質、ポリマー繊維に付着した標的物質、多孔質ロッドに包埋された標的物質、金属ワイヤ上にコーティングされた標的物質、ゼラチンのマトリクス内に含まれる標的物質、ガラススライド上に引かれた標的物質のライン、膜上に引かれた標的物質のライン、および管の内側に付着した標的物質からなる群から選択される標的ストランドを含む、請求項 6 4 に記載の高密度アレイ。

20

(6 7) エポキシ、ポリプロピレンおよびポリスチレンからなる群から選択される物質をさらに含む、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(6 8) 抗酸化剤、微生物インヒビター、非蛍光性対比染色剤、二次酵素および反射物質からなる群から選択される物質をさらに含む、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(6 9) 前記標的物質が 1 つのデカルト軸に存在する、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(7 0) 前記標的物質が 2 つのデカルト軸に存在する、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(7 1) 前記標的物質が 3 つのデカルト軸に存在する、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(7 2) 約 0 . 1 μ m から約 1 . 0 m m の厚みを有する、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

30

(7 3) 5 0 μ m を越える厚みを有する、項目 6 4 に記載の高密度アレイ。

(7 4) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 6 0 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

(7 5) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 6 4 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

40

(7 6) 高密度アレイを製造する方法であって、該方法が、標的物質のラインを含浸した膜を巻いてバンドルを製造する工程を包含する、方法。

(7 7) 前記バンドルを切断して複数の高密度アレイを製造する工程をさらに包含する、項目 7 6 に記載の方法。

(7 8) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 7 6 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

(7 9) 高密度アレイを製造する方法であって、該方法が、標的物質のラインを含浸した複数の膜を積み重ねてバンドルを製造する工程を包含する、方法。

50

(8 0) 前記バンドルを切断して複数の高密度アレイを製造する工程をさらに包含する、項目 7 9 に記載の方法。

(8 1) 遺伝子配列を確認する方法、遺伝子変異の存在を検出する方法、遺伝子産物の定性的または定量的な差示的発現を検出する方法、免疫応答を誘発するエピトープ配列をマッピングする方法、または薬剤の開発のための化合物を同定する方法であって、該方法が、項目 7 9 に記載の高密度アレイを提供する工程を包含する、方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 0 】

(説明)

本発明の 1 つの実施態様によれば、分析物の同一性または特性を決定するため、あるいは標的物質の同一性または特性を決定するための、標的物質の高密度アレイを作製する方法が提供される。本発明の別の実施態様によれば、分析物の同一性または特性を決定するため、あるいは標的物質の同一性または特性を決定するための、標的物質の高密度アレイが提供される。

10

【 0 0 1 1 】

本明細書において使用される用語「標的物質」は、1 つ以上の目的の分析物と潜在的に相互作用する高密度アレイの成分をいう。標的物質は、原子、分子、錯化合物、細胞小器官、ウイルス、細胞または物質であり得、あるいはこれらの物質の組み合わせであり得、あるいは当業者によって本明細書の開示を参照して理解される他の物質であり得る。例えば、本発明による高密度アレイの標的物質は、亜鉛、硫黄、および金のような原子；ポリヌクレオチド、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、免疫グロブリン、ならびにそれらの合成アナログおよび改変体のような生体分子；ウイルス；顕微解剖された染色体およびミトコンドリアのような細胞下成分；原核生物細胞、古細菌、および真核生物細胞を含む細胞；ならびに金属合金、セラミック、ガラス、半導体、超伝導体、プラスチック、ポリマー材料、木材、繊維およびコンクリートのような物質の 1 つ以上の群から選択され得る。

20

【 0 0 1 2 】

本明細書において使用される用語「分析物」は、その同一性または特性が本発明による高密度アレイ上の標的物質との相互作用によって決定される物質をいう。あるいは、または同時に、分析物は、標的物質の同一性または特性を、本発明による高密度アレイ上の標的物質との相互作用によって決定するために用いられ得る。分析物は、標的物質と同じ群、例えばタンパク質または核酸から選択され得、あるいは、温度、pH、または塩濃度からなる群から選択される 1 つ以上の条件のような物理的または環境条件であり得る。

30

【 0 0 1 3 】

本明細書で用いられる用語「標的ストランド」は、標的物質の条片をいう。これらの条片は全体が 1 つ以上の標的物質で構成され得、あるいは 1 つ以上の標的物質を支持体または容器と共に含み得る。標的物質は、支持体中に吸収、吸着、付着、包埋、または支持体上にコーティングされ得、あるいは容器内に収納され得る。例えば、標的ストランドは、金属合金、コンクリートまたはプラスチックのような標的物質の鋳型ロッド (c a s t r o d) を含み得、あるいはガラス繊維または絹糸上に吸収され、ポリマー繊維に付着した、多孔質ロッドに包埋された、金属ワイヤにコーティングされた、あるいはゼラチンのマトリクス内に含まれた標的物質を含み得る。さらに、標的ストランドは標的物質のラインを含み得、これはガラススライド上またはポリマー物質の薄い平面シートのような膜上、あるいは等価な支持体上に、書かれ、引かれ、印刷され、またはエンボスされている。加えて、標的ストランドは、管の内側に付着した標的物質を含み得る。

40

【 0 0 1 4 】

本明細書において用いられる用語「マトリクス」は、標的物質が包埋され得る物質、または標的物質がそれに付着してさらなる構造的サポートを供給し得る物質であって、スペーサーとして働き、標的物質を分析物に対して提示し、あるいは例えば標的物質を互いに電氣的に絶縁することによって、標的物質と分析物との間の相互作用に影響を与える物質をい

50

う。マトリクスは、エーロゲル、アガロース、アルブミン、ゼラチン、ヒドロゲルおよびポリアクリルアミドからなる群から選択される１つ以上の物質のようなポリマー材料であり得る。

【００１５】

本明細書において用いられる用語「バンドル」は、標的ストランドの規則正しい配置または組立てをいう。例えば、バンドルは標的ストランドの積み重ねを包含し得、ここで各標的ストランドは標的物質で充填された管を含み、あるいは各標的ストランドは膜上に引かれた標的物質のラインを含み、あるいは各標的ストランドは標的物質のワイヤを含む。

【００１６】

（高密度アレイの製造方法）

本発明による高密度アレイの製造方法は、（a）標的ストランドのバンドルを組み立てる工程、および（b）このバンドルを切断してアレイを製造する工程を包含する。加えて、この方法は、標的ストランドまたはバンドルを安定化させる工程を包含し得る。さらに、この方法は、１つ以上の追加物質を高密度アレイに取り込む工程を包含し得る。また、この方法は高密度アレイに問い合わせする工程を包含し得る。

10

【００１７】

（標的ストランドのバンドルの組立て）

標的ストランドのアレイバンドルは多くの方法によって製造され得る。例えば、標的ストランドのバンドルは、まず管に標的物質を、またはマトリクスと組み合わせた標的物質を充填することによって製造され得る。標的物質はマトリクスと化学的に結合することなくマトリクス内に封入され得、あるいは共有結合力、イオン力、水素結合または他の付着形態によってマトリクスに付着し得る。この管を次に配列し、そしてその長軸に対して実質的に平行に固定して、標的ストランドのバンドルを製造する。

20

【００１８】

標的ストランドのバンドルはまた、まず、膜、繊維、管、またはロッドのような支持体を標的物質でコーティングまたは含浸することによって、あるいは標的物質の溶液を支持体に万年筆のペン先（例えば画家のからす口のペン先）またはエアブラシで施すことによって、あるいは標的物質の溶液を支持体上に、インクジェット印刷、エンボス加工または熱転写することによって製造され得る。次に、これらの支持体が積み重ねられ、巻き回され、または折り置まれて標的物質のバンドルが製造される。得られたバンドルは標的物質の列を含み、この列は標的物質の施用の長軸に対して比較的平行に整列する。

30

【００１９】

（バンドルを切断してアレイを製造する）

組立の後、バンドルを切断してアレイを製造する。バンドルは、ミクロトーム、レーザー、ノコギリ、熱線、あるいは当業者によって本明細書の開示を参照して理解される他の切断デバイスまたは方法で切断され得る。切断の結果、任意の広範な種々の厚みを有する標的物質を備えた高密度アレイが得られ得る。例えば、アレイは約 $0.1 \mu\text{m}$ から約 1m の間の厚み、またはそれより厚い標的物質を有し得る。さらに、以前に知られたアレイの製造方法とは異なり、本明細書で開示される方法は $50 \mu\text{m}$ を越える厚みの標的物質を有するアレイを容易に製造し得る。これにより、より薄いアレイ上の標的物質によって発生するシグナルと比べて、標的物質によって発生するシグナルを増加させ得るので、このことは有利である。

40

【００２０】

好適な実施態様では、組み立てられたバンドルは互いに実質的に平行な長軸を有する標的ストランドを有し、そしてこのバンドルを標的ストランドの長軸に対して実質的に垂直に切断して高密度アレイを製造する。切断はまた標的ストランドの長軸に対して実質的に垂直以外の角度でも行われ得、例えば、円筒形のバンドルから楕円形のアレイが製造される。

【００２１】

バンドルの形状および切断の方向に応じて、切断工程は１、２または３分析軸を有する

50

高密度アレイ、すなわち1つ、2つまたは3つのデカルト軸で標的物質を有する高密度アレイを製造し得る。例えば、1分析軸を有するアレイは、単一面に広がる標的物質を有するバンドルを横に切断することから得られ得る。2分析軸を有するアレイは、複数の面に広がる標的物質を有するバンドルを横に切断することから得られ得る。2分析軸を有するアレイはまた複数の単一分析軸のアレイを組み合わせることによっても製造し得る。3分析軸を有するアレイは、複数の単一分析軸アレイを組み合わせることによって、あるいは単一分析軸アレイを2分析軸のアレイと組み合わせることによって、あるいは複数の2分析軸アレイを組み合わせることによって製造され得る。

【0022】

例えば、1分析軸を有する高密度アレイは、標的物質を平行なラインで平らな膜上に堆積することによって作製された標的ストランドから形成されたバンドルを切断することによって製造され得、ここで切断は、ラインによって形成された面に対して垂直な面で行われる。同様に、2分析軸を有する高密度アレイは、積み重ねた膜を含む標的ストランドから形成されるバンドルを切断することによって製造され得、ここで各膜は平行なラインで堆積された標的物質を有し、そしてここで切断は標的物質のラインの長軸に対して垂直な面で行われる。さらに、3分析軸を有する高密度アレイは、この切断によって製造される2分析軸を有する高密度アレイを複数積み重ねることによって製造され得る。

10

【0023】

(標的ストランドのバンドルの安定化)

本発明による高密度アレイの製造方法はまた、標的ストランドのバンドルを安定化する工程を包含し得る。安定化は、バンドルまたはアレイの形状または機能を向上させ得る。例えば、バンドルを切断しやすくし、あるいは標的物質をアレイ中で互いに隔離させることができる。安定化工程は、安定化のタイプに適切のように、標的ストランドのバンドルの組立中または組立後の任意の時点で行い得る。例えば、安定化は標的ストランドのバンドルをエポキシ、ポリプロピレンまたはポリスチレンのようなマトリクス中に包埋することによって達成され得る。

20

【0024】

(高密度アレイ中への追加物質の取り込み)

本発明による高密度アレイの製造方法はまた、1つ以上の追加物質を高密度アレイ中に、標的ストランドのバンドルの組立中または組立後(切断工程後を含む)に取り込む工程を包含し得る。これらの物質は高密度アレイの形状または機能を向上させ得る。例えば、組み込み工程は、抗酸化剤または微生物インヒビターあるいは高密度アレイの一体性を経時的に維持するための他の物質を追加する工程を包含し得る。

30

【0025】

さらに、組み込み工程は、バックグラウンドノイズを低減させる物質、例えば非蛍光性対比染色剤、または検出シグナルを増大させる物質をマトリクスに添加する工程を包含し得る。同様に、組み込み工程は放射性分析物の検出を促進するためにシンチラント(s c i n t i l l a n t)をマトリクスに添加する工程を包含し得る。また、組み込み工程は、特定の検出モードに必要な共同因子(例えば、酵素的呈色に必要な二次酵素、または蛍光標識の検出を増強し得るエネルギー移動色素)をマトリクスに添加する工程を包含し得る。加えて、本明細書で開示される方法によって製造される高密度アレイの表面は、検出に利用できる光量を増強するために銀または別の反射性物質でコーティングされ得る。

40

【0026】

(高密度アレイに問い合わせする工程)

本発明による高密度アレイの製造方法はまた、高密度アレイに問い合わせする工程(i n t e r r o g a t i n g)を包含し得る。好適な実施態様では、問い合わせする工程は、拡大ありまたはなしでの目視検査、化学堆積、電気的プロービング(e l e c t r i c a l p r o b i n g)、機械的センシングおよび磁氣的センシングからなる群から選択される。別の実施態様では、問い合わせする工程は、アレイをインターディジティッド電極の集まり(a c c o l l e c t i o n o f i n t e r d i g i t a t e d e

50

l e c t r o d e s) と近接して配置する工程、および高密度アレイ上の標的物質とインターディジティッド電極との間の相互作用の結果であるキャパシタンスの変化を測定する工程を包含する。

【 0 0 2 7 】

(繊維を含むバンドルからの高密度アレイの製造)

1 つの実施態様では、高密度アレイは繊維または糸を含む標的ストランドのバンドルから製造される。繊維または糸は、木綿、絹、ナイロン、およびポリエステルからなる群から選択される天然または合成材料を含み得、あるいは当業者によって本明細書の開示を参照することで理解される他の材料であり得る。

【 0 0 2 8 】

好適な実施態様では、標的ストランドのバンドルは標的物質の水溶液を繊維に直接含浸させることによって製造される。一連のこのような繊維に異なる標的物質を含浸させ、そして各繊維が含む各標的物質の同一性をデータベースに記録する。繊維を洗浄して未結合の標的物質を溶離し、そして非妨害性の物質で処理して、固定化標的物質および繊維上の非特異的結合部位をブロックする。次に繊維を乾燥して、ブロッキング剤を繊維および固定化標的物質に固定する。

【 0 0 2 9 】

次に繊維を組み立ててバンドルにし、各繊維の位置およびそれに付随する固定化標的物質をデータベースで示す。繊維のバンドルは好ましくは、バンドルをマトリクス中に包埋するか、さもなければ含浸することによって安定化され、バンドルに構造的支持を提供する。

【 0 0 3 0 】

次にバンドルを適切なデバイスを用いて繊維の長軸に対して実質的に垂直に切断して、複数の高密度アレイを提供する。好ましくは、この切断の結果、複数の同一の高密度アレイが得られる。各アレイ上の標的物質の同一性および位置はデータベース中の情報を通じて追跡される。これらのアレイは分析物を特定の特性の存在について同時にスクリーニングするために利用され得、あるいは当業者によって本明細書の開示を参照することで容易に理解される他の目的のため利用され得る。

【 0 0 3 1 】

ここで、図 1 から 3 を参照する。これらは各々、既知の標的物質で含浸されたコーティングされた一連の繊維 1 2 を含む標的ストランド 1 0 ; マトリクス 1 4 中に包埋され、バンドル 1 6 として組み立てられた標的ストランド 1 0 ; および切断されて複数の同一の高密度アレイ 1 8 が製造されるバンドル 1 6 (ここで各アレイは 2 分析軸で標的物質を有する) を示す。

【 0 0 3 2 】

(膜を含むバンドルからの高密度アレイの製造)

1 つの実施態様では、高密度アレイは膜を含むバンドルから製造される。膜はポリマー物質の平面シートを含み得、あるいは当業者によって本明細書の開示を参照することで容易に理解される他の材料を含み得る。

【 0 0 3 3 】

好適な実施態様では、バンドルは、標的物質を含む組成物のラインを膜上に、書く、引く、印刷、またはエンボス加工することによって施すことによって製造される。各標的物質の同一性および位置はデータベースに記録される。次に膜を必要であれば処理して、標的物質を膜に固定する。

【 0 0 3 4 】

このやり方で製造された一枚の膜を切断して複数の高密度アレイが製造され得、各アレイは 1 分析軸に配置された標的物質を有する。ここで、図 4 および 5 を参照する。これらは各々、膜 2 2 上に施された既知の標的物質 2 4 のラインを有する膜 2 2 を含むバンドル 2 0 ; および切断されて複数の高密度アレイ 2 6 が製造されるバンドル 2 0 (ここで各アレイは 1 分析軸に配置された標的物質を有する) を示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

交替に、このやり方で製造された複数の膜は組み立てられてバンドルとされ得、固定化された各標的物質の同一性および位置はデータベースで表される。組立は膜を巻き回すまたは折り畳むことを含み得、あるいは標的物質を含浸した複数の膜を積み重ねることを含み得る。必要であれば、バンドルは、例えば、バンドルをマトリクス中に包埋するか、さもなければ含浸することによって安定化され、バンドルに構造的支持を提供する。

【 0 0 3 6 】

次にバンドルを、適切なデバイスを用いて、メンブラン上で、標的物質のラインの長軸に実質的に垂直に切断して、複数の高密度アレイを提供する。ここで各アレイは2分析軸に配列された標的物質を有する。好ましくは、この切断の結果、複数の同一の高密度アレイを得る。この標的物質の位置および同一性はデータベース中の情報を通じて追跡される。これらのアレイは特定の特性の存在について分析物を同時にスクリーニングするために利用され得るか、あるいは本明細書の開示を参照することで当業者に容易に理解される他の目的のために利用され得る。

10

【 0 0 3 7 】

ここで図6から8を参照すると、これらは、それぞれ、以下によって示される：各メンブレン28上に施された標的物質30のラインを有する複数のメンブレン28；メンブレン28が積み重ねられ、そして安定化されてバンドル32を形成したもの；および切断されて複数の高密度アレイ34が製造されるバンドル32（ここで各アレイは2分析軸に配列された標的物質28を有する）。

20

【 0 0 3 8 】

ここで図9から11を参照すると、これらは、それぞれ、以下によって示される：メンブレン36の上に施された既知の標的物質38のラインを有するメンブレン36；巻かれ、そして安定化されてバンドル40を形成するメンブレン36；および切断されて複数の高密度アレイ42が製造されるバンドル40（ここで各アレイは2分析軸で配列された標的物質38を有する）

（管を含むバンドルからの高密度アレイの製造）

1つの実施態様では、高密度アレイは管を含む標的ストランドから製造される。この管は、ポリイミド、ナイロン、ポリプロピレン、ポリウレタン、シリコーン、酢酸エチルビニル、ステンレス鋼、銅、ガラス、または溶融シリカを含み得、あるいは本明細書の開示

30

【 0 0 3 9 】

好適な実施態様では、標的ストランドは、標的物質が管の内側表面に吸収、吸着または共有結合するように管の内側を標的物質の水溶液でコーティングすることによって製造される。あるいは、標的物質のマトリクスへの包埋を伴って、あるいは伴わずに、管を標的物質で充填し得る。このような一連の管は、管を異なる標的物質でコーティングまたは充填することによって製造され、そして各標的ストランドならびにそれが含む標的物質の同一性はデータベースに記録される。

【 0 0 4 0 】

次に管を組み立ててバンドルにし、各管およびそれに付随する標的物質の位置はデータベースで表される。管のバンドルは好ましくは、バンドルをマトリクス中に包埋することによって安定化され、バンドルに構造的支持を提供する。

40

【 0 0 4 1 】

次にこのバンドルを適切なデバイスを用いて管の長軸に対して実質的に垂直に切断して、複数の高密度アレイを提供する。好ましくは、この切断の結果、複数の同一の高密度アレイが得られる。標的物質の同一性および位置はデータベース中の情報を通じて追跡される。これらのアレイは分析物を特定の特性の存在について同時にスクリーニングするために利用され得、あるいは本明細書の開示に関して当業者に容易に理解される他の目的のため利用され得る。

【 0 0 4 2 】

50

ここで図 1 2 から 1 4 を参照すると、これらは、それぞれ、以下によって示される：既知の標的物質 4 8 で充填された一連の管 4 6 を含む標的ストランド 4 4；マトリクス 5 0 中に包埋され、バンドル 5 2 に組み立てられた標的ストランド 4 4；および切断されて高密度アレイ 5 4 が製造されるバンドル 5 2（ここで各アレイは 2 分析軸に配列された標的物質 4 8 を有する）。

【実施例】

【0043】

（実施例 I）

（DNA コーティングされた糸を含む高密度アレイの製造および使用）

本発明に従う繊維または糸を含むバンドルからの高密度アレイの製造方法を用いて、DNA 標的物質の高密度アレイを以下のように製造する。木綿糸を、水中にその糸を浸漬することによって、水溶液による濡れ性について評価する。糸の表面で水が玉になるのは、その糸がバインダー、オイルまたは他の材料をその表面に有し得ることを示し、これは標的ストランドを製造するための糸の濡れ性に対して負の影響を与え得る。濡れ性試験のときに水が玉になるならば、その糸はメタノール、エタノールまたは水と混和性の別の適切な溶媒中で洗浄して所望されない材料を除去するべきである。次に糸を水中に配置し、そして各糸が完全に濡れるまで水を数回交換する。

10

【0044】

次に、この糸をポリ L - リジンのようなポリマー性カチオン性物質の水溶液中に移し、そしてポリ L - リジン溶液で数時間かけて平衡化させる。この糸をポリ L - リジン溶液から取り出し、そして乾燥させてポリ L - リジンを糸の表面に固定する。固定の後、糸を緩衝液で洗浄し、そして緩衝液を数回交換する。糸を緩衝液から取り出して乾燥させる。

20

【0045】

次に糸を、1 センチメートルから数メートルまで、構築されるバンドルの寸法に適切な種々の長さに切断する。あるバンドルにされる予定の各糸は、好ましくは同じ長さに切断される。

【0046】

次に切断された糸の各々を、固定化標的物質となるべき特定の既知配列を有する DNA の溶液と接触して配置する。DNA 配列は好ましくは各糸ごとに異なる。用いられる DNA は、核酸ハイブリダイゼーションの研究に利用されるべきである場合、好ましくは一本鎖であるべきであるが、他のそうでない二本鎖の形態のままであり得る。DNA は、天然の供給源、例えば、プラスミド調製物、酵母人工染色体、BAC ライブラリ、YAC ライブラリまたは発現配列タグのような他の DNA ライブラリ由来であり得るか、あるいはポリメラーゼ連鎖反応または他の合成プロセスによって合成的に製造され得る。糸および DNA 溶液を、糸上の利用可能な結合部位が DNA で完全に飽和されるのに必要である、数分から数時間の範囲の時間インキュベートする。

30

【0047】

DNA でコーティングされた糸を次に、およそ 60 でオーブン中で DNA が糸に固定されるに十分な時間、乾燥させる。あるいは乾燥 DNA コーティング糸を 100 % エタノールまたはメタノールで数分間濡らし、そしてその糸を乾燥させることによって、DNA を糸に固定し得る。各糸およびその固定化 DNA 標的物質の配列の同一性をデータベースに記録する。次に、糸を個別に緩衝液（例えば 1 × TE (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 7.6)）で洗浄して、結合していない DNA を糸から除去する。この DNA コーティング糸を再び乾燥する。

40

【0048】

次に DNA コーティング糸のバンドルを、糸を互いに平行かつ隣接して配置することによって組立て、バンドル中の各糸ならびにそれに付随する DNA の位置をデータベースに記録する。糸のバンドルは、ポリメタクリレート、エポキシ樹脂、ポリエチレングリコール、パラフィンワックス、ガム、ポリアクリルアミドおよび他の類似の材料（これは好ま

50

しくは上昇した温度では液状形態、または糸を包埋するのに適した非重合化形態で取り扱われ得る)のようなマトリクス中に包埋されることによって安定化される。包埋された糸は硬化または架橋されて、バンドルに剛直な構造を与える。

【0049】

好適な実施態様では、糸に包埋マトリクスが完全に染み込むことが予防され、そして、糸をゼラチン、ショ糖またはポリビニルアルコールのような、マトリクスがそれに対して不透過性である物質でコーティングすることによって固定化DNAを隔離する。これは、固定された固定化DNAを備える糸を、0.01重量%から約10重量%の物質を含む溶液で濡らし、そしてその糸をマトリクス中に包埋する前に乾燥させることによって達成される。

10

【0050】

安定化されたバンドルを次に、糸の長軸に対して垂直に、マイクロームまたは複数の高密度アレイ(好ましくは約0.1ミクロンと100ミクロンとの間の圧みを有する)を製作するための類似のデバイスを用いて切断する。得られた高密度アレイの各々は同じパターンのDNA配列をアレイの特定の空間的領域またはゾーンに有し、標的物質は2分析軸で配置される。

【0051】

これらのDNAアレイの1つの用途は、アレイ中の一本鎖DNA標的物質に対して相補的なサンプル中の標識されたDNA配列を、サンプルおよびアレイをハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイゼーションが生じるに十分な時間インキュベートすることによって検出することである。ハイブリダイズしないDNAを洗浄により除去する。次に標識を検出し、そしてシグナルを提供するゾーンを決定する。これらのゾーンを、アレイ上のDNA標的物質の同一性を含むデータベースと比較して、サンプル中の標識DNAの同一性を確立する。

20

【0052】

(実施例II)

ペプチドコーティングされた糸を含む高密度アレイの製造および使用

本発明に従う繊維または糸を含むバンドルからの高密度アレイの製造方法を用いて、ペプチド標的物質の高密度アレイを以下のように製造する。木綿糸を、水中にその糸を浸漬することによって、水溶液による濡れ性について評価する。糸の表面で水が玉になるのは、その糸がバインダー、オイルまたは他の材料をその表面に有していることを示し、これは標的ストランドを製造するための糸の濡れ性に対して負の影響を与え得る。濡れ性試験のときに水が玉になるならば、その糸はメタノール、エタノールまたは水と混和性の別の適切な溶媒中で洗浄して所望されない材料を除去すべきである。次に糸を水中に配置し、そして水を各糸が完全に濡れるまで数回交換する。

30

【0053】

次に、この糸をポリ-L-リジンのようなポリマー性カチオン性物質の水溶液に移し、そしてポリ-L-リジン溶液で数時間、平衡化させる。糸をポリ-L-リジン溶液から取り出し、そして乾燥させてポリ-L-リジンを糸の表面に固定する。固定の後、糸を緩衝化溶液で洗浄し、そして緩衝液を数回交換する。糸を緩衝液から取り出して乾燥させる。

40

【0054】

次に糸を、1センチメートルから数メートルまで、構築されるバンドルの寸法に適切な種々の長さに切断する。あるバンドルにされる予定の各糸は好ましくは同じ長さに切断される。木綿糸を、水溶液による濡れ性について評価し、ポリ-L-リジンのようなポリマー性カチオン性物質の水溶液に移し、そしてポリ-L-リジン溶液で数時間かけて平衡化させる。糸をポリ-L-リジン溶液から取り出し、そして乾燥させてポリ-L-リジンを糸の表面に固定する。固定の後、糸を緩衝化溶液で洗浄し、そして緩衝液を数回交換する。この糸を緩衝液から取り出して、乾燥させる。

【0055】

次に、切断された糸の各々を、固定化標的物質となるべき特定の既知配列を有するペプ

50

チドのジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液と接触して配置する。ペプチド配列は、好ましくは、各系ごとに異なる。標的物質として用いるための個々のペプチドは市販で入手されるか、あるいは本明細書の開示を参照して当業者によって理解されるように、Merifield 合成 (例えば、Bodanszky, M. および Troust, B. 編、Principles of Peptide Synthesis, 第2版、Springer-Verlag, New York, 1993 に議論され、その全体は本明細書中に参考として援用される) によって作製される。各系およびペプチド溶液を、系上の利用可能な結合部位がペプチドで完全に飽和されるのに必要とされる、数分から数時間の範囲の時間、インキュベートする。

【0056】

ペプチドコーティングされた系を過剰の DMSO 溶液がなくなるまでプロットイングし、そして次に混合ペンタン類または同等の物質と共にインキュベートしてペプチドを系の表面に沈殿させる。ペプチドコーティングされた系を室温または約 60 と 70 の間で、減圧してかまたは減圧せずに乾燥する。各系およびその固定化ペプチド標的物質の配列の同一性をデータベースに記録する。次にペプチドコーティングされた系を、0.01 から 1.0 M の tris (pH 7.0) またはリン酸緩衝化生理食塩水 (pH 7.0) (例えば 120 mM 塩化ナトリウム、2.7 mM 塩化カリウムおよび 10 mM リン酸塩 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA から入手)) のような水性緩衝液で洗浄して、結合していないペプチドを系から除去し、そして再び室温または約 60 と 70 の間で、減圧してかまたは減圧せずに乾燥する。

【0057】

次にペプチドコーティングされた系のバンドルを、系を互いに平行かつ隣接して配置することによって組立て、バンドル中の各系ならびにそれに付随するペプチドの位置をデータベースに記録する。系のバンドルは、ポリメタクリレート、エポキシ樹脂、ポリエチレングリコール、パラフィンワックス、ガム、ポリアクリルアミドおよび他の類似の材料 (これは好ましくは上昇した温度では液状形態、または系を包埋するのに適した非重合形態で取り扱われ得る) のようなマトリクス中に包埋されることによって安定化される。包埋された系は硬化または架橋されて、バンドルに剛直な構造を与える。

【0058】

好ましい実施態様では、系が包埋マトリクスで完全に含浸されてしまうことが防がれ、そして固定化ペプチドを、系をゼラチン、ショ糖またはポリビニルアルコールのような、マトリクスがそれに対して不透過性である物質でコーティングすることによって隔離する。これは、固定された固定化 DNA を備える系を、約 0.01 重量% から約 10 重量% の物質を含む溶液で濡らし、そしてその系をマトリクス中に包埋する前に乾燥させることによって達成される。

【0059】

安定化されたバンドルを次に、系の長軸に対して垂直に、ミクロトームまたは複数の高密度アレイ (好ましくは約 0.1 ミクロンと 100 ミクロンとの間の厚さを有する) を作製するための類似のデバイスを用いて切断する。得られた高密度アレイの各々は同じパターンのペプチド配列をアレイの特定の空間的領域またはゾーンに有する。

【0060】

これらのペプチドアレイの1つの用途は、サンプル中の抗体分析物の存在を検出することであり、ここでこの抗体はアレイ上の少なくとも1つのペプチド標的物質に結合可能である。抗体分析物の存在は、サンプルおよびアレイを適切な条件下で、抗体分析物との間の結合が生じるに十分な時間、インキュベートすることによって決定される。結合していないサンプルを洗浄によって除去する。次に結合抗体を、ビオチン化二次抗体および標識ストレプトアビジン検出、例えばアルカリホスファターゼ、フルオレセインまたは金標識ストレプトアビジンを用いて、当業者に公知の技術に従って検出し、そして結合を示すゾーン上のペプチド標的物質の同一性をデータベースに参照することによって確立する。結合は、そのゾーンのペプチドに対するエピトープドメインを有する抗体の存在を示す。

10

20

30

40

50

の結合は、そのサンプルが患者の血清由来のものである場合、微生物に対する曝露または微生物による感染の証拠であり得る。

【 0 0 6 1 】

(実施例 I I I)

(メンブレン上に含浸した DNA を含む高密度アレイの製造および使用)

本発明による標的物質の高密度アレイの製造方法を用いて、メンブレン上に含浸した DNA から、以下のようにアレイを製造した。Stanford University、Palo Alto、California、USA の Saccharomyces ゲノムデータベースを天然に存在するゲノム配列を同定するための供給源として用いた。この情報を用いて、類似の融解点を有する 16 オリゴヌクレオチドを標的物質として酵母ゲノムからランダムに選択した。各配列は 28 から 35 ヌクレオチドの間であり、そして標準的なシアノエチルホスホルアミダイト化学によって、Gait, M. J. 編、Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford, 1984 に開示される方法に従って合成した。各標的物質配列はオリゴヌクレオチドのメンブレンへの結合を促進する 100 チミジン残基を 3' 末端に有する。例えば、Erllich, Henry A. および Bugawan, Teodorica L., HLA Class II Gene Polymorphism: DNA Typing, Evolution, and Relationship to Disease Susceptibility in PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, Stockton Press, New York, 1993 - 208 頁, 1989 を参照のこと (これは本明細書中にその全体が参考として援用される)。16 標的物質 (#1 から #16 とラベルした) を、個々にジエチルピロカルコネート (diethylpyrocarronate) で処理した水に溶解して、最終濃度 10 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ とした。

10

20

【 0 0 6 2 】

標的物質を、容量 11 μl のリザーバーを有し、小さいキャピラリチャネルでチップに接続したアプリケーションペン先を用いて施した。このペン先を用いて、標的物質のラインを約 1 mm から 3 mm 離して、HybondTM N+ 荷電ナイロンメンブレン (Amersham, Arlington Heights, IL, USA) の 20 cm $\times$ 20 cm メンブレン上に引いた。このペン先リザーバーに、第 1 の 16 標的物質の 10.5 μl の溶液を Eppendorf (登録商標) 2 - 10 μl ピペッターを用いて充填した。

30

【 0 0 6 3 】

第 1 のメンブレン (メンブレン #1) を清浄な平板なテーブル表面上に、このメンブレンよりも大きいワックスペーパーのシートと共に配置した。このワックスペーパーを製造者の包装の中でセパレーターとして使用して、メンブレンとテーブル表面との間に配置した。ペン先を整列し、キャピラリチャネルの両側がワックスペーパーにメンブレンの縁から約 1 cm 接触するようにし、そして定規をメンブレンの 1 つの縁に対して平行に標的物質の真っ直ぐなラインを手作業で引くためのガイドとして用いて、ペン先をワックスペーパーおよびメンブレンを横切って滑らかに引いた。標的物質の溶液はペン先から引き出されて、そして約 12 - 16 cm の長さのラインを引いた後に使い果たされた。このサイクルを標的物質の各溶液について第 1 のメンブレン上でメンブレン #1 が互いに約 1 mm から 3 mm 離れた異なる DNA 標的物質の 16 本の平行なラインを備えるまで繰り返した。

40

【 0 0 6 4 】

この手順を繰り返して 2 つのさらなるメンブレン (メンブレン #2 および #3) を製造した。ただし DNA 標的物質の各溶液を連続的に 3 回塗布して、その結果メンブレン #2 および #3 の上には全部で 48 本の標的物質の平行なラインが得られた。標的物質の各ラインを全てのメンブレン上で同定の目的で標識した。

【 0 0 6 5 】

DNA 標的物質のラインを含むメンブレンを約 2 時間風乾させ、そして次に 1200 μ

50

ジュールのUV電磁放射を35秒間、Stratagene 2400 Stratallinker（登録商標）（Stratagene, La Jolla, CA, USA）を用いて適用することにより架橋させた。標的物質ラインのリーディングエッジを含むメンブレンの縁からスタートして、幅約2cm×長さ20cmの1つの条片を3枚のメンブレンの各々から切り取り、標的物質のラインが条片の2cmの縁に平行になるようにした。

【0066】

標的物質#1および#7の配列に対して相補的な放射性標識されたDNAプローブを標準的な技術を用いて調製した。標準的な技術を用いて、放射性標識プローブとメンブレン#1から製造されたアレイとの間で、ハイブリダイゼーションを試みた。要約すると、DNAオリゴヌクレオチドを、Ready to Go KinaseTMキット（Pharmacia, Piscataway, NJ, USA）を用いて、 γ -³²P-ATP（ICN Radiochemicals, Irvine, CA, USA）を用いて、製造者の指示に従って標識した。標識されたプローブをNickTMカラム（Pharmacia）を用いて、製造者の指示に従って精製し、そして約 1×10^6 cpm/mlに希釈した。

10

【0067】

プレハイブリダイゼーションおよびハイブリダイゼーションを、10mlのHyper HybTM緩衝液（Research Genetics, Inc. Huntsville, AL, USA）を用いて、製造者の指示に従い、Mini-6TMハイブリダイゼーションオープン（Hybaid, Ltd., Middlesex, UK）中、42℃で各々1時間ずつ行った。ハイブリダイゼーション後の洗浄を、10mlずつ3回の洗浄を用いて、各々15分間、 $1 \times$ SSC、0.01%ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）中、42℃で行った。最後の洗浄は100mlの $1 \times$ SSC（0.15M NaCl、0.015M クエン酸ナトリウム、pH 7.2）（Research Genetics）、0.01% SDS緩衝液（Sigma）中で、42℃で15分間行った。最後のすすぎは10mlの $1 \times$ SSC緩衝液中で行った。次にメンブレンを室温で1-2時間風乾した。

20

【0068】

アレイをBiomaxTMMSまたはMRx線フィルム（Eastman Kodak, Rochester, NY, USA）と接触させて、室温で約1/2時間から4時間の間、所望の画像強度が得られるまで、接触させて配置することによって、オートラジオグラフィを行った。全てのプローブはアレイ上で適切な標的物質とハイブリダイズし、このことはDNA標的物質がメンブレンに付着し、そしてプロービングに利用できること、およびこのようなプロービングが特異的な不明瞭でないハイブリダイゼーション結果を与えることを証明した。

30

【0069】

次に、メンブレン#1、2および3の残りの20cm×18cmの部分を用いて、以下のようにアレイを製造した。メンブレンを脱イオン水中の3%の硬骨類ゼラチン（Sigma）の中に浸漬し、そして終夜室温でインキュベートして、メンブレンをブロックした。次にメンブレンを600mlの脱イオン水中で3回洗浄して、結合していないゼラチンを除去した。メンブレンを過剰の水分が残らないように、903プロットング紙（Schleicher and Schuell, Keene, NH, USA）の2枚のシートの間でプロットングし、そして室温で終夜風乾させた。

40

【0070】

次に、3枚のメンブレン#1、#2、#3の各々から、2cmの縁が標的物質ラインと平行になるように標的物質のラインに垂直に2cm×20cmの条片を切り取った。各条片を標的物質のラインと平行な軸の周囲にきつく巻いて円筒を製造し、標的物質が施されていないメンブレンの部分が円筒の最も内側になるようにした。透明マニキュアを用いて条片の自由な3mmの縁をシールして、円筒が巻き戻ることを防止した。各円筒を、製造者の指示に従って調製して非重合のLR WhiteTMの軟らかい包埋媒体（Sigma）を充填した1.25cm×7.5cmのプラスチックバルブ中に、円筒が媒体で完全に含浸するまで浸漬した。次いで、各円筒を媒体を充填したバルブの基部に置き、中心にお

50

き、そして終夜60で重合させた。包埋された円筒を含む各バルブを除去し、そして周囲温度で放置し、そして重合が完了するのを観察した。

【0071】

次に約10ミクロンの厚さの複数のアレイを、包埋された各円筒をその長軸に対して垂直に、すなわち各標的物質のラインの長軸に対して垂直に、繰り返し切断することによって製造した。切断はハンドミクロトーム、モデルDK-10 (Edmund Scientific, Barrington, NJ, USA)を用いて達成した。

【0072】

標的物質#1および#7の配列に対して相補的な放射性標識されたDNAプローブを標準的な技術を用いて調製した。ハイブリダイゼーションを、放射性標識プローブとメンブレン#1から製造したアレイとの間で、標準的な技術を用いて試みた。要約すると、DNAオリゴヌクレオチドを、Ready to Go KinaseTMキット (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA)を用いて、 γ -³²P-ATP (ICN Radiochemicals, Irvine, CA, USA)を用いて、製造者の指示に従って標識した。標識されたプローブをNickTMカラム (Pharmacia)を用いて、製造者の指示に従って精製し、そして約 1×10^6 cpm/mlに希釈した。

【0073】

プレハイブリダイゼーションおよびハイブリダイゼーションを、10mlのHyperHybTM緩衝液 (Research Genetics, Inc. Huntsville, AL, USA)を用いて、製造者の指示に従い、1.5mlのねじ蓋微量遠心管中で、Mini-6ハイブリダイゼーションオープン (Hybaid, Ltd., Middlesex, UK)中、42で1時間、行った。ハイブリダイゼーション後の洗浄を、1.5mlずつ3回の洗浄を用いて、各々15分間、 $1 \times$ SSC、0.01%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)中、42で行った。最後の洗浄は100mlの $1 \times$ SSC (0.15M NaCl、0.015M クエン酸ナトリウム、pH 7.2) (Research Genetics)、0.01% SDS緩衝液 (Sigma)中で、42で15分間行った。最後のすすぎは10mlの $1 \times$ SSC緩衝液中で行った。次にアレイを約15-30分間、風乾した。オートラジオグラフィーを、アレイをBiomaxTM MSまたはMRx線フィルム (Eastman Kodak, Rochester, NY, USA)に室温で約1/2時間から4時間の間、所望の画像強度が得られるまで、接触させて配置することによって行った。現像したオートラジオグラフィーの写真を次に作製した。

【0074】

ハイブリダイゼーションを、放射標識したプローブと膜#1から製造したアレイとの間で、標準的な技術を用いて試みた。全てのプローブはアレイ上で適切な標的物質とハイブリダイズし、DNA標的物質が膜に付着し、そしてプロービングに利用できること、およびこのようなプロービングが特異的な不明瞭でないハイブリダイゼーション結果を与えることを証明した。

【0075】

アレイを機能について以下のように試験した。標的物質#1に対して相補的な放射標識されたDNAプローブを用いて、膜#2から製造されたアレイをプローブした。図15を参照すると、結果のオートラジオグラフの写真を見ることができる。観察され得るように、プローブと標的物質#1を含むアレイの3つのゾーンとの間にハイブリダイゼーションが生じ、残りの15 DNA標的物質を表す他の45ゾーンの交差ハイブリダイゼーションは最小限である。それゆえ、このアレイはハイブリダイゼーション研究の機能ならびに特異性の両方を示す。

【0076】

次に、膜#3から製造されたアレイを、標的物質#1および#7に対して相補的な放射標識DNAでプローブした。図16を参照すると、結果のオートラジオグラフの写真を見ることができる。観察され得るように、プローブとアレイ上の6つのゾーンとの間のハイブリダイゼーションが生じ、残りの14 DNA標的物質を表す他の42ゾーンについての

10

20

30

40

50

交差ハイブリダイゼーションは最小限である。

【0077】

本発明を特定の好適な実施態様を参照して相当詳細に論じてきたが、他の実施態様も可能である。従って、添付の請求項の範囲は本明細書に含まれる好適な実施態様の記載に限定されるべきものではない。

【0078】

本発明の特徴、局面および利点は、以下の説明、添付の特許請求の範囲および付随する図面に関して、より良く理解される。

【図面の簡単な説明】

【0079】

10

【図1】図1は、本発明に従う、標的物質を含む繊維のバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図2】図2は、本発明に従う、標的物質を含む繊維のバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図3】図3は、本発明に従う、標的物質を含む繊維のバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図4】図4は、本発明に従う、膜上に施された標的物質のラインを有する膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図5】図5は、本発明に従う、膜上に施された標的物質のラインを有する膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

20

【図6】図6は、本発明に従う、膜上に施された既知の標的物質のラインを有する複数の膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図7】図7は、本発明に従う、膜上に施された既知の標的物質のラインを有する複数の膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図8】図8は、本発明に従う、膜上に施された既知の標的物質のラインを有する複数の膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図9】図9は、本発明に従う、膜上に施された既知の標的物質のラインを有する巻き回された膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図10】図10は、本発明に従う、膜上に施された既知の標的物質のラインを有する巻き回された膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

30

【図11】図11は、本発明に従う、膜上に施された既知の標的物質のラインを有する巻き回された膜を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図12】図12は、本発明に従う、標的物質で充填された管を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図13】図13は、本発明に従う、標的物質で充填された管を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

【図14】図14は、本発明に従う、標的物質で充填された管を含むバンドルを用いた高密度アレイの製造を示す。

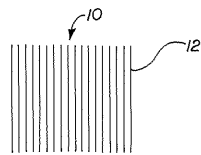
【図15】図15は、本発明に従って製造されたアレイ上で行われたハイブリダイゼーション研究の結果を示すオートラジオグラフの写真である。

40

【図16】図16は、本発明に従って製造された別のアレイ上で行われたハイブリダイゼーション研究の結果を示すオートラジオグラフの写真である。

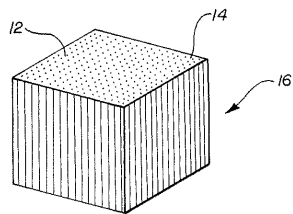
【 図 1 】

FIG. 1



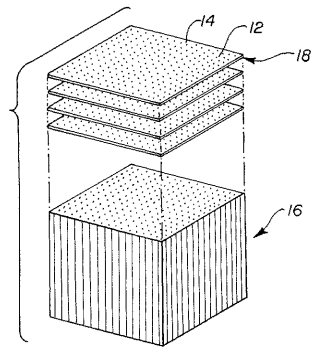
【 図 2 】

FIG. 2



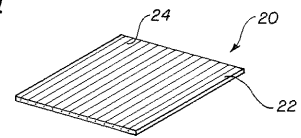
【 図 3 】

FIG. 3



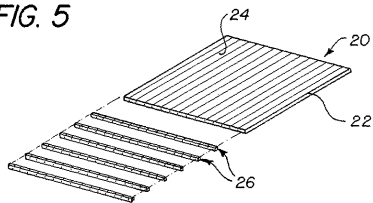
【 図 4 】

FIG. 4



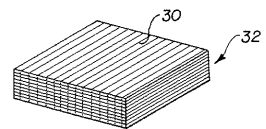
【 図 5 】

FIG. 5



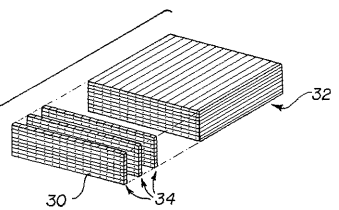
【 図 7 】

FIG. 7



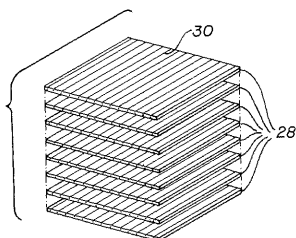
【 図 8 】

FIG. 8



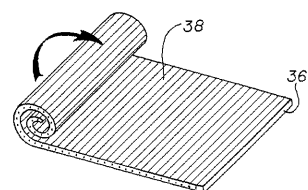
【 図 6 】

FIG. 6

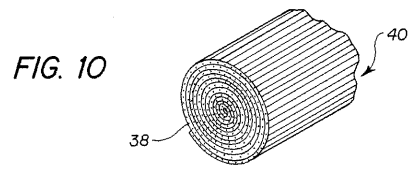


【 図 9 】

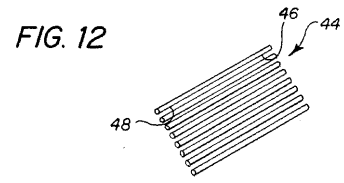
FIG. 9



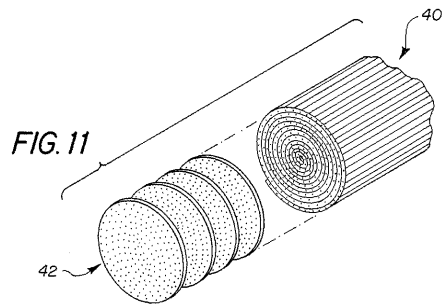
【図 10】



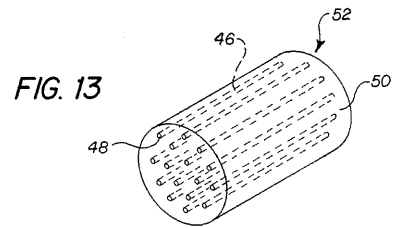
【図 12】



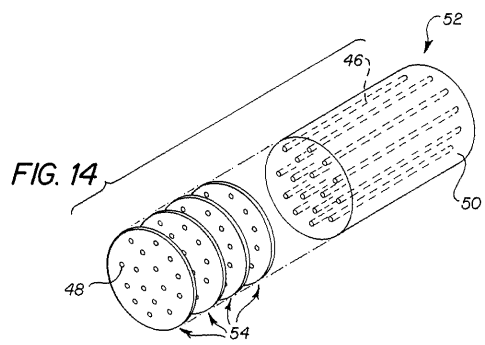
【図 11】



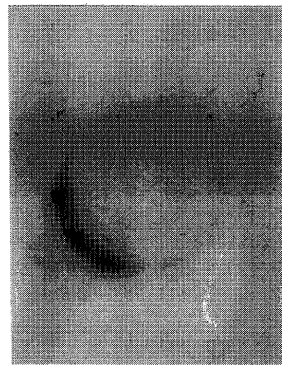
【図 13】



【図 14】

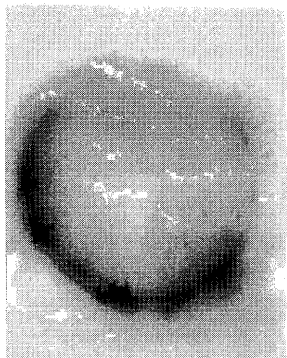


【図 15】

FIG. 15

【図 16】

FIG. 16



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/00 F

(72)発明者 エリオット ピー． ドーソン
アメリカ合衆国 アラバマ 3 7 1 3 0 , マーフィスボロ , ケンジントン ドライブ 1 5 2
3

F ターム(参考) 4B024 AA11 CA01 CA11 HA14
4B029 AA07 AA21 AA23 BB01 BB15 BB20 CC03 CC11 FA15
4B063 QA01 QA18 QQ05 QQ42 QQ52 QR32 QR56 QR69 QR74 QR84
QS24 QS34 QS36 QX01

专利名称(译)	制造高密度阵列的方法		
公开(公告)号	JP2005351903A	公开(公告)日	2005-12-22
申请号	JP2005198156	申请日	2005-07-06
[标]申请(专利权)人(译)	生物风险投资公司		
申请(专利权)人(译)	生物Ventures公司		
[标]发明人	ジェイムズアールハドソンジュニア エリオットピードーン		
发明人	ジェイムズ アール. ハドソン ジュニア エリオット ピー. ドーン		
IPC分类号	G01N33/53 B01J19/00 C12M1/00 C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/68 C40B40/06 C40B40/10 C40B40/14 C40B40/18 G01N1/06 G01N1/30 G01N1/36 G01N15/00 G01N15/10 G01N15/14 G01N37/00		
CPC分类号	G01N1/36 B01J19/0046 B01J2219/00513 B01J2219/00515 B01J2219/00518 B01J2219/0052 B01J2219/00522 B01J2219/00524 B01J2219/00533 B01J2219/00536 B01J2219/00538 B01J2219/00585 B01J2219/00596 B01J2219/00605 B01J2219/0061 B01J2219/00612 B01J2219/00619 B01J2219/00621 B01J2219/00626 B01J2219/00628 B01J2219/0063 B01J2219/00637 B01J2219/00641 B01J2219/00644 B01J2219/00657 B01J2219/00659 B01J2219/00664 B01J2219/00673 B01J2219/0072 B01J2219/00722 B01J2219/00725 B01J2219/00745 B01J2219/0075 B01J2219/00754 C40B40/06 C40B40/10 C40B40/14 C40B40/18 G01N15/1031 G01N15/14 G01N2015/0065		
FI分类号	G01N37/00 G01N37/00.102 C12M1/00.A C12Q1/02 C12Q1/68.A C12N15/00.F C12N15/09.200		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA11 4B024/HA14 4B029/AA07 4B029/AA21 4B029/AA23 4B029/BB01 4B029/BB15 4B029/BB20 4B029/CC03 4B029/CC11 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ05 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR69 4B063/QR74 4B063/QR84 4B063/QS24 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01		
优先权	08/927974 1997-09-11 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

亲切代码：提供了一种用于生产高密度目标物质阵列的方法。— 一种制造高密度靶物质阵列的方法，包括切割一束靶链，其中靶链包含靶物质，并且其中裂解产生多个高密度阵列得到了。另外，该方法可以包括另外的步骤，例如稳定目标链或束，将一种或多种附加物质结合到高密度阵列中，以及查询高密度阵列。而且，根据本发明的方法，产生高密度阵列。【选择图】无

【图 3】

FIG. 3

