

特許情報は同時に開発動向を示唆する重要なテクノロジー情報でもあります

ガイドブックシリーズのねらい

このガイドブックシリーズでは技術テーマを絞り、特許情報から見た最新のテクノロジー情報をお届けすることをねらいとしています。

編集方針は、絞り込まれた特定の技術テーマに対して下記を意図しております。

- ・最近の出願にあらわれる技術を知る
- ・最近の出願から技術課題を知る
- ・最近の出願企業を知る
- ・自己の課題の相対的位置を知る
- ・発明の出願形態(書き方、内容)を知る

★特許情報は技術者・研究者に役立つテクノロジー情報です。最近の研究開発の成果が反映されたテクノロジー情報です。競合各社の技術者・研究者も、開発に携わる皆様と同じ技術テーマについて、直面する課題や対応技術に取り組んでいます。特許情報は、それぞれが得意とする技術や注力度合い、目指す技術的方向を反映する信頼度の高い技術情報です。

★ガイドブックシリーズでは特定テーマについて実際の製品開発や改良研究を行っている企業第一線の技術者や研究者を読者として想定しています。直近数年の特許出願に限り、技術テーマを具体的に絞り込んだうえで、特許・技術の双方をみわたすガイドとなる典型例を各巻ごとに70~200件程度、掲載しました。

各巻では、技術的観点（アングル）に従って平明でわかりやすく分類しています。それぞれのアングルには、できるだけ多くの特許情報を盛り込めるように工夫しています。また、巻頭にはガイドマップを載せています。アングルごとに内容を表わす図面を選び、扇形に配置した全体を見渡す俯瞰マップです。目次も兼ねています。さらに詳しく調べる上で役に立つ特許分類（IPC/FI）のガイドもぜひご利用ください。巻末には、収録した特許情報の一覧表を収録しました。

技術と特許の双方をにらんだ実戦的ガイドブックとして、本書をご活用ください。

株式会社ネオテクノロジー

がん診断機器の全体俯瞰

本書で取り上げる技術対象

本書はがん診断機器に着目し、がんの分析機器、分離機器、画像診断、センサー・プローブ、システムソフトウェア、その他の6つに区別し、研究者が見ておくべき特許情報60件を厳選しました。DNAの遺伝子解析、マイクロ(mi)RNAを用いた遺伝子発現解析等の測定技術の進歩により、がんの遺伝子診断の分析機器も急速な発展を遂げています。新しいセンサー、プローブが次々と開発され、画像診断もさらに詳細で高感度なものが現われてきています。また、オンラインでデータベースから解析するといったAIのシステム化も進みつつあり、早期がんの診断や治療効果、予後に関する診断もできるようになる可能性が推測されます。本書は、最新のがん診断マーカーの全体動向を知る情報として、また、新しい診断方法開発のための具体的なテーマを考えるヒント等としてご利用いただくことができます。

◆分析機器

イメージング解析装置やアナライザー、生体情報を取得するためのデバイスや装置に特徴がある特許情報を取り上げました。

◆分離機器

がん細胞の捕捉および解析のデバイスとして、マイクロ流体関係の機器、流体素子等に特徴がある特許情報を取り上げました。

◆画像診断

がん診断のためのイメージングシステムとして、ラマン撮像装置や質量サイトメトリ、分子イメージング等に特徴がある特許情報を取り上げました。

◆センサー・プローブ

がん細胞を検出、撮影するためのカメラガイドプローブ、蛍光分子プローブ、生検針、発光ファイバー等に特徴がある特許情報を取り上げました。

◆システムソフトウェア

がん診断システムとして、診断や予測のためのコンピュータプログラム、情報を集積し解析するシステム等に特徴がある特許情報を取り上げました。

◆その他

がん細胞の捕捉および解析のデバイスとして、新規の標識デバイス、ヒストンの修飾や質量分析によるがんの判定等に関する特許情報を取り上げました。

分析機器

アングルの定義

イメージング解析装置やアナライザー、生体情報を取得するためのデバイスや装置に特徴がある特許情報を取り上げました。

IPC	件数	FI	件数
G01N 33/53 (20060101)	4	G01N 33/543 575	3
G01N 37/00 (20060101)	4	G01N 37/00 101	3
C12M 1/00 (20060101)	3	A61P 35/00	2
C12M 1/34 (20060101)	3	C12M 1/00 A	2
C12Q 1/68 (20060101)	3	C12M 1/34 B	2
G01N 33/543 (20060101)	3	以下続く	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全94頁) (43)公表日 平成28年(2016)8月4日

(51) Int.Cl.	テ-マコード' (参)	F I	(21)特願2016-502961
C12M 1/00 (2006.01) 2G058	C12M 1/00 A		
C12N 15/00 (2006.01) 4B029	C12N 15/00 Z	(86) (22)平成26年(2014)3月14日	
C12Q 1/68 (2006.01) 4B063	C12Q 1/68 Z	(85)平成27年(2015)11月9日	
G01N 37/00 (2006.01)	G01N 37/00 101	(86)PCT/US2014/029008	
G01N 35/08 (2006.01)	G01N 35/08 A	(87)W02014/144548	
		(87)平成26年(2014)9月18日	
(81)指定国	AP(BW,GH,GM,KE,LR, 【Fターム】 2G058 DA07 GA11		優(31)61/951,084
	LS,MW,MZ,NA,RW,SD, 4B029 AA07 AA08 AA27 BB02		先(32)平成26年(2014)3月11日
	SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW) BB13 BB20 DC07 DG06		権(33)米国(US)

[続きあり]

(71)出願人 ナノバイオシム・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02142、ケン*

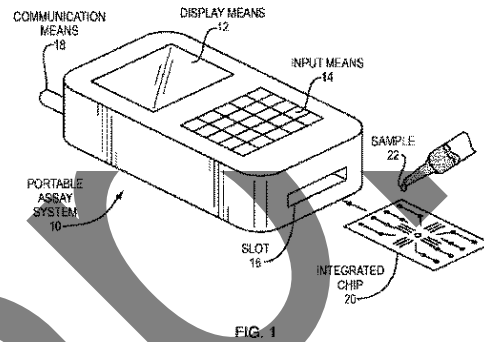
(72)発明者 ゴエル, アニータ

(54) 【発明の名称】 核酸及びタンパク質の移動式デバイス分析のためのシステム及び方法

(57) 【要約】

検出した信号を分析、並びに、その結果を無線ネットワークを介して比較及び供給するための移動式デバイスシステムと組合せたコンパクト集積チップを用いた、核酸又はタンパク質を抽出、任意で増幅及び検出するための携帯システムである。関連したシステム及び方法が提供される。

【選択図】 図1



【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2014年3月11日出願の米国仮特許出願第61/951,084号の利益を主張し；及び、2013年9月9日出願の米国仮特許出願第61/875,661号の利益を主張し；及び、2013年3月15日出願の米国仮特許出願第61/790,354号の利益を主張する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体試料の迅速な分析のためのシステムであって：
少なくとも1つの集積チップを受け取る移動式デバイス

を備え；

前記移動式デバイスは集積チップを処理し、その上にロードした生体試料を分析し；

前記移動式デバイス及び前記集積チップと一緒に、前記集積チップ上の分子又は流体系の操作及び制御のうち少なくとも1つを実施するように構成され；

及び、ここで、前記移動式デバイス及び前記集積チップと一緒に、生体試料の分析の複数の工程の少なくとも1つを管理する少なくとも1つのパラメーターをプラス若しくはマイナス10%、プラス若しくはマイナス1%、プラス若しくはマイナス0.1%、プラス若しくはマイナス0.01%、又はプラス若しくはマイナス0.001%以内まで精密制御するよう構成される、前記システム。

【請求項 2】

前記移動式デバイスが前記少なくとも1つのコンパクト集積チップを受け取る携帯式制御アセンブリを備え、前記集積チップは：

抽出モジュールを備え；

前記抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュールを備えてもよく；及び、

前記核酸増幅モジュール又は抽出モジュールに流体連通した生体試料検出モジュールを備え、

前記携帯式制御アセンブリは：

抽出制御モジュール；

前記抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；並びに

前記核酸増幅モジュール及び抽出モジュールに機能的に連結した生体試料検出制御モジュールを用いることで、前記集積チップを処理し、その上にロードした生体試料を分析する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記携帯式制御アセンブリが、前記集積チップ上に、生体試料をロードする、及び、1つ以上の試薬をロードしてもよい、手段をさらに備える、請求項 1 又は 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記核酸抽出制御モジュールが前記集積チップ上にロードした生体試料で細胞の溶解を実行するための化学的溶解手段をさらに備える、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記抽出制御モジュールが、前記集積チップ上にロードした生体試料内に超音波を発生させるための超音波処理手段をさらに備え、前記超音波は生体試料の細胞の細胞膜を破壊するのに十分である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 6】

前記抽出制御モジュールが、前記集積チップ上に配置される微細加工突起物上で、前記集積チップ上にロードした生体試料の細胞を機械的にせん断するのに十分な流体圧を発生させるための流体圧発生手段をさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記抽出制御モジュールが、前記集積チップ上にロードした生体試料に様々な電圧を適用する電気穿孔手段をさらに含む、前記電圧は生体試料の細胞を破壊するのに十分である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記抽出制御モジュールが、前記集積チップ上にロードした生体試料に導入したシリカ粒子を捕捉するためのシリカ粒子捕捉手段をさらに備える、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 9】

前記核酸抽出制御モジュールが、前記集積チップ上にロードした生体試料に導入した磁性粒子を捕捉するための磁性粒子捕捉手段をさらに備える、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 10】

前記磁性粒子捕捉手段が磁石を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 11】

前記核酸増幅モジュールがウェルベースの核酸増幅のための手段をさらに備える、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 12】

前記ウェルベースの核酸増幅のための手段が、前記集積チップの核酸増幅モジュールを加熱/冷却するための熱電性加熱手段を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 13】

集積チップの核酸増幅モジュールを加熱/冷却するための前記熱電性加熱手段が、温度センサー、前記熱電性加熱手段を制御するための動力制御手段、並びに、核酸増幅のための命令を保管及び実行するための処理部を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 14】

前記ウェルベースの核酸増幅のための手段が、前記集積チップの前記核酸増幅モジュールの赤外線加熱のための手段を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 15】

前記ウェルベースの核酸増幅のための手段が、前記集積チップの前記核酸増幅モジュールのマイクロ波加熱のための手段を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 16】

前記ウェルベースの核酸増幅のための手段が、前記集積チップの前記核酸増幅モジュール内で核酸鎖に制御した張力を適用するための手段を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 17】

前記制御した張力が機械的な張力、流体力学的な張力又は電磁的張力である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 18】

前記核酸鎖に制御した張力を適用するための手段が恒時的に操作するように構成される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 19】

前記核酸増幅モジュールが、前記集積チップの前記核酸増幅モジュールを通る緩衝液の流れを発生させる流体流発生手段を備える流体ベースの核酸増幅手段をさらに備

え、前記流体発生手段は、前記集積チップの前記核酸増幅モジュールの温度を制御する温度制御手段と機能的に連結している、請求項1～18のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項20】

前記核酸増幅モジュールが、核酸増幅を実行するためのリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（PCR）制御手段を備える、請求項1～19のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項21】

前記生体試料検出制御モジュールが核酸を検出するための蛍光検出手段を備える、請求項1～20のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項22】

前記蛍光検出手段が発光ダイオード及び/又はレーザーダイオード、データ獲得デバイス、並びに、獲得データを保管及び処理するための処理部を含む、請求項1～21のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項23】

前記核酸検出制御モジュールが核酸分離を実行するためのキャピラリー電気泳動（CE）制御手段をさらに備え、前記CE制御手段は前記蛍光検出手段に機能的に連結している、請求項22のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項24】

前記CE制御手段が、集積チップの核酸検出モジュール全域に電圧を適用するための高電圧制御部をさらに含み、前記電圧は核酸の分離を実行するのに十分である、請求項1～23のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項25】

前記核酸検出制御モジュールがハイブリダイゼーションマイクロアレイをさらに備える請求項1～24のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項26】

前記核酸検出制御モジュールが核酸を検出するための電気化学手段を備える、請求項1～25のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項27】

前記核酸検出制御モジュールが核酸を検出するためのインピーダンス測定手段を備える、請求項1～26のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項28】

生体試料及び/又は核酸を、前記集積チップを通して動かすための流体発生手段をさらに含む、請求項1～27のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項29】

前記生体試料を分析して獲得したデータを保管、分類、定量化及び伝達するためのデータ処理手段をさらに含む、請求項1～28のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項30】

前記データ処理手段が無線データ伝達のための手段を含む、請求項1～29のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項31】

前記データ処理手段がウイルスロード量を算出するためのウイルスロード量算出手段をさらに含む、請求項1～30のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項32】

データを出力するためのデータディスプレイ手段をさらに備える、請求項1～31のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項33】

前記システムが移動式デバイスである、請求項1～32のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項34】

前記集積チップが使い捨てである、請求項1～33のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項35】

生体試料の迅速な分析のためのシステムであって：少なくとも1つのコンパクト集積チップを受け取る携帯式制御アセンブリを備え、前記コンパクト集積チップは：

前記集積チップ上に生体試料をロードする、及び、1つ以上の試薬をロードしてもよいため注入ポート；抽出モジュール；

前記抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；

前記核酸増幅モジュールに流体連通した検出モジュールを備え、

前記携帯式アセンブリは：

前記集積チップ上にロードした生体試料に導入した磁性粒子を捕捉するための磁性粒子捕捉手段を備える抽出制御モジュール；

前記抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュールであって、集積チップの核酸増幅モジュールを加熱/冷却するための熱電性加熱手段を備える前記核酸増幅制御モジュール；並びに、

前記核酸増幅モジュール及び核酸抽出モジュールと機能的に連結した検出制御モジュールであって：

核酸又はタンパク質を検出するための蛍光検出手段；及び

前記蛍光検出手段に機能的に連結したキャピラリー電気泳動（CE）制御手段であって、前記集積チップの前記核酸検出モジュール全域に、核酸又はタンパク質の分離を実行するのに十分な電圧を適用するための高電圧制御部をさらに含む前記CE制御手段を備える前記検出制御モジュール；並びに、

前記集積チップを通して前記生体試料及び/又は核酸を動かすための流体発生手段を備える、前記システム。

【請求項36】

前記磁性粒子捕捉手段が磁性ビーズを捕捉するための永

久及び/又は電磁石を含む、請求項35に記載のシステム。

【請求項37】

前記蛍光検出手段が発光ダイオード及び/又はレーザーダイオード、データ獲得デバイス、並びに、獲得データを保管及び処理するための処理部を含む、請求項35又は36に記載のシステム。

【請求項38】

データを保管、分類、定量化及び伝達するためのデータ処理手段をさらに含む、請求項35～37のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項39】

前記データ処理手段が無線データ伝達のための手段を含む、請求項35～38のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項40】

データを出力するためのデータディスプレイ手段をさらに備える、請求項35～39のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項41】

前記システムが手持ちである、請求項35～40のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項42】

前記集積チップが使い捨てである、請求項35～41のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項43】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(1) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを備えること、

(2) 少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(3) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールと機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び、

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを備えること；

並びに、

(4) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした生体試料からの核酸の抽出、増幅及び検出を実行することを含む、前記方法。

【請求項44】

ウイルスロード量を算出することをさらに含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記生体試料が血液、唾液、精液、尿、羊水、脳脊髄液、滑液、硝子体液、胃液、鼻咽頭吸引物又はリンパ液のうちいずれか1つ以上である、請求項43又は44に記載の方法。

【請求項46】

前記試料が、組織試料、水試料、空気試料、食物試料又は作物試料である、請求項43～45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

前記生体試料分析が水媒介病原体、空気媒介病原体、食物媒介病原体又は作物媒介病原体のうちいずれか1つ以上を検出する、請求項43～46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

生体試料の核酸の迅速な逐次抽出、増幅及び分離のための集積チップであって、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール、核酸増幅モジュール及び核酸分離モジュールに連続して流体連通したマイクロ流体チャンネルをその中に統合したハウジング、

生体試料及び試薬を注入するための、前記核酸抽出モジュールに流体連通した少なくとも1つの試料入口ポートを備え；

ここで、前記核酸抽出モジュールは、生体試料から核酸を抽出するための少なくとも1つの抽出チャンバーを備え、前記抽出チャンバーは少なくとも1つの試料輸送チャンネルによって前記試料入口ポートに連結しており；

ここで、前記核酸増幅モジュールは、核酸を増幅するための増幅チャンバーを少なくとも1つ備え、前記核酸増幅チャンバーは、少なくとも1つの核酸輸送チャンネルによって前記抽出チャンバーに連結しており；並びに、

ここで、前記核酸分離モジュールは、核酸を分離及び検出するための検出チャンネルを少なくとも1つ備え、前記検出チャンネルは、少なくとも1つの増幅産物輸送チャンネルによって核酸増幅チャンバーに連結している、前記集積チップ。

【請求項49】

前記少なくとも1つの抽出チャンバーが磁性ビーズを含む、請求項48に記載の集積チップ。

【請求項50】

前記少なくとも1つの抽出チャンバーが細胞溶解及び核酸抽出のための試薬を含む、請求項48又は49に記載の集積チップ。

【請求項51】

前記核酸増幅モジュールが、前記少なくとも1つの核酸輸送チャンネルに流体連通した少なくとも1つの試薬追加ポートをさらに含む、請求項48～50のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項52】

前記核酸分離モジュールが、少なくとも1つの増幅産物輸送チャンネルに流体連通した少なくとも1つの試料ウェルをさらに備える、請求項48～51のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項53】

前記核酸分離モジュールが：

少なくとも1つの検出チャンネルに流体連通した少なくとも1つの試料廃棄ウェル；

少なくとも1つの検出チャンネルに流体連通した緩衝液廃棄ウェル；

及び、

少なくとも1つの検出チャンネルに流体連通した緩衝液ウェルをさらに備える、請求項48～52のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項54】

少なくとも2つの試料入口ポート；

少なくとも2つの核酸抽出チャンパーであって、それぞれが少なくとも2つの試料入口ポートのうち1つにそれぞれの試料輸送チャンネルによって連結している前記核酸抽出チャンパー；

少なくとも2つの核酸増幅チャンパーであって、それぞれが少なくとも2つの抽出チャンパーのうち1つにそれぞれの核酸輸送チャンネルによって連結している前記核酸増幅チャンパー；及び、

少なくとも2つの検出チャンネルであって、それぞれが各核酸増幅チャンパーにそれぞれの増幅産物輸送チャンネルによって連結している前記検出チャンネルを含む、請求項48～53のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項55】

前記少なくとも2つの検出チャンネルが交差する、請求項48～54のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項56】

少なくとも2つの試薬追加ポートをさらに含み、前記試薬追加ポートはそれぞれが各核酸輸送チャンネルに流体連通している、請求項48～55のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項57】

少なくとも2つの試料ウェルをさらに備え、前記試料ウェルはそれぞれが各増幅産物輸送チャンネルに流体連通している、請求項48～56のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項58】

前記少なくとも2つの試料ウェルが、さらなる試薬の追加及び/又は処分の使用のために構成される、請求項48～57のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項59】

少なくとも1つの試料廃棄ウェルをさらに備え、前記少なくとも1つの試料廃棄ウェルはそれぞれが少なくとも2つの検出チャンネルに少なくとも2つの試料廃棄チャネ

ルによって連結している、請求項48～58のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項60】

前記少なくとも1つの試料廃棄ウェルが、さらなる試薬の追加及び/又は処分の使用のために構成される、請求項48～59のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項61】

それぞれが少なくとも2つの検出チャンネルに流体連通した少なくとも1つの緩衝液廃棄ウェル；及び、少なくとも2つの検出チャンネルに流体連通した緩衝液ウェルをさらに含む、請求項48～60のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項62】

前記少なくとも1つの緩衝液廃棄ウェル及び前記緩衝液ウェルが、さらなる試薬の追加及び/又は処分の使用のために構成される、請求項48～61のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項63】

前記緩衝液ウェルが少なくとも2つの検出チャンネルの交差する点に配置され、前記緩衝液ウェルが前記交差する検出チャンネルに流体連通している、請求項48～62のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項64】

少なくとも8つの試料入口ポート；
 少なくとも8つの核酸抽出チャンパー；
 少なくとも8つの核酸増幅チャンパー；
 少なくとも8つの検出チャンネル；
 少なくとも8つの試薬追加ポート；
 少なくとも8つの試料ウェル；
 少なくとも4つの試料廃棄ウェル；
 少なくとも4つの緩衝液廃棄ウェル；及び
 少なくとも1つの緩衝液ウェルを含む、請求項48～63のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項65】

前記少なくとも1つの核酸抽出チャンパー及び/又は少なくとも1つの試料輸送チャンネルに配置される微細加工突起物をさらに含む、請求項48～64のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項66】

前記少なくとも1つの検出チャンネル全域に電圧を適用するための少なくとも2つの電極をさらに含む、請求項48～65のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項67】

前記少なくとも1つの核酸輸送チャンネルを通る流体の流れを制御するための核酸流制御弁を少なくとも1つさらに含む、請求項48～66のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項68】

前記少なくとも1つの増幅産物輸送チャンネルを通る流体の流れを制御する増幅産物制御弁を少なくとも1つさらに

含む、請求項48～67のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項69】

各核酸輸送チャンネルを通る流体の流れを制御するための少なくとも2つの核酸流制御弁；及び

各増幅産物輸送チャンネルを通る流体の流れを制御するための少なくとも2つの増幅産物制御弁をさらに含む、請求項48～68のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項70】

前記少なくとも2つの核酸流制御弁及び前記少なくとも2つの増幅産物制御弁が、各試薬追加ポート及び/又は各試料ウェルへの挿入のために構成される受動プラグである、請求項48～69のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項71】

前記少なくとも2つの核酸の流れ制御弁及び前記少なくとも2つの増幅産物制御弁が電磁的に制御可能な弁である、請求項48～70のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項72】

前記電磁的に制御可能な弁が磁性流体弁である、請求項48～71のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項73】

前記少なくとも2つの試料入口ポート、前記少なくとも2つの試薬追加ポート、前記少なくとも2つの試料ウェル、前記少なくとも4つの試料廃棄ウェル、前記少なくとも4つの緩衝液廃棄ウェル、及び、前記少なくとも1つの緩衝液ウェルが受動プラグを受け取るように構成される、請求項48～72のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項74】

前記少なくとも1つの抽出チャンバーが少なくとも5 μ Lの容積を有する請求項48～73のいずれか1項に記載の集積チップ。

【請求項75】

生体試料の迅速な分析のためのシステムであって：少なくとも1つの集積チップを受け取るハードウェアシステムを備え、前記集積チップは：

前記集積チップ上に生体試料をロードする、及び、1つ以上の試薬をロードしてもよいための注入ポート；

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸分離モジュールを備え、

前記ハードウェアシステムは：

前記集積チップ上にロードした生体試料に導入した磁性粒子を捕捉するための磁性粒子捕捉手段を備える核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増

幅制御モジュールであって、集積チップの核酸増幅モジュールを加熱/冷却するための熱電性加熱手段を備える前記核酸増幅制御モジュール；並びに、

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールと機能的に連結した核酸検出制御モジュールであって：

核酸を検出するための蛍光検出手段；及び

前記蛍光検出手段に機能的に連結したキャピラリー電気泳動(CE)制御手段であって、前記集積チップの前記核酸分離モジュール全域に、核酸の分離を実行するのに十分な電圧を適用するための高電圧制御部をさらに含む

前記CE制御手段を備える前記核酸検出制御モジュール；並びに、

前記集積チップを通して前記生体試料及び/又は核酸を動かすための流体圧発生手段を備える、前記システム。

【請求項76】

前記磁性粒子捕捉手段が磁性ビーズを捕捉するための永久及び/又は電磁石を含む、請求項75に記載のシステム。

【請求項77】

前記蛍光検出手段が発光ダイオード及び/又はレーザーダイオード、データ獲得デバイス、並びに、獲得データを保管及び処理するための処理部を含む、請求項75又は76に記載のシステム。

【請求項78】

データを保管、分類、定量化及び伝達するためのデータ処理手段をさらに含む、請求項75～77のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項79】

データを出力するためのデータディスプレイ手段をさらに備える、請求項75～78のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項80】

前記集積チップの核酸増幅モジュールを加熱/冷却するための熱電性加熱手段が、温度センサー、前記熱電性加熱手段を制御するための動力制御手段、並びに、核酸増幅のための命令を保管及び実行するための処理部を含む、請求項75～79のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項81】

前記核酸増幅モジュールが、核酸増幅を実行するためのリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(PCR)制御手段を備える、請求項75～80のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項82】

前記蛍光検出手段が発光ダイオード及び/又はレーザーダイオード、データ獲得デバイス、並びに、獲得データを保管及び処理するための処理部を含む、請求項75～81のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項83】

前記核酸検出制御モジュールが核酸分離を実行するためのキャピラリー電気泳動(CE)制御手段をさらに備え

、前記C E制御手段は前記蛍光検出手段に機能的に連結している、請求項75～82のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項84】

前記C E制御手段が、前記集積チップの前記核酸分離モジュール全域に電圧を適用するための高電圧制御部をさらに含み、前記電圧は核酸の分離を実行するのに十分である、請求項75～83のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項85】

前記高電圧制御部が、前記集積チップの前記核酸分離モジュール全域に10V～10kVを適用する、請求項75～84のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項86】

前記核酸検出制御モジュールがハイブリダイゼーションマイクロアレイをさらに含む、請求項75～85のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項87】

前記流体圧発生手段が陽圧又は陰圧のいずれかを供給するポンプモジュールを備える、請求項75～86のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項88】

生体試料の迅速な分析の方法であって：
集積チップを提供する工程であって、前記集積チップは：

生体試料及び試薬を注入するための少なくとも1つの試料入口ポート；

前記生体試料から核酸を抽出するための抽出チャンバーを少なくとも1つ備える核酸抽出モジュールであって、前記抽出チャンバーが少なくとも1つの試料輸送チャンネルによって前記試料入口ポートに連結している、前記核酸抽出モジュール；

核酸を増幅するための増幅チャンバーを少なくとも1つ備える核酸増幅モジュールであって、前記核酸増幅チャンバーが少なくとも1つの核酸輸送チャンネルによって前記抽出チャンバーに連結している、前記核酸増幅モジュール；並びに、

核酸を分離及び検出するための検出チャンネルを少なくとも1つ備える核酸分離モジュールであって、前記検出チャンネルが少なくとも1つの増幅産物輸送チャンネルによって核酸増幅チャンバーに連結している、前記核酸分離モジュールを備える、工程；

少なくとも1つの試料注入ポートを介して、少なくとも1つの生体試料、及び、任意で試薬を少なくとも1つの抽出チャンバーに注入する工程；

分子プローブが付着した磁性ビーズに前記少なくとも1つの生体試料を添加することで、前記少なくとも1つの抽出チャンバーの前記少なくとも1つの生体試料から核酸を抽出する工程；

前記少なくとも1つの抽出チャンバーから前記少なくとも

も1つの核酸増幅チャンバーへ核酸を輸送する工程；熱ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって前記少なくとも1つの核酸増幅チャンバーの核酸を増幅する工程；前記核酸増幅チャンバーから前記少なくとも1つの検出チャンネル内へ核酸を輸送する工程；並びに、核酸を大きさで分離し、前記少なくとも1つの検出チャンネルで核酸を検出する工程を含む、前記方法。

【請求項89】

前記少なくとも1つの抽出チャンバーの前記少なくとも1つの生体試料から核酸を抽出する前記工程が、少数～数千の細胞から核酸を抽出することを含む、請求項88に記載の方法。

【請求項90】

少なくとも1つの生体試料から核酸を抽出する前記工程が、細胞を溶解すること、抽出した核酸を保持すること、及び、前記少なくとも1つの抽出チャンバーで抽出した核酸を精製することを含む、請求項88又は89に記載の方法。

【請求項91】

前記少なくとも1つの抽出チャンバーから細胞残屑を除去することをさらに含む、請求項88～90のいずれか1項に記載の方法。

【請求項92】

前記PCRがリアルタイム定量PCRである、請求項88～91のいずれか1項に記載の方法。

【請求項93】

少なくとも1つの検出チャンネルで核酸を検出する前記工程が：

少なくとも1つの検出チャンネル全域に電圧を適用すること；及び、光源で前記少なくとも1つの検出チャンネルを照射すること；及び、前記少なくとも1つの検出チャンネルから蛍光信号を検出することを含む、請求項88～92のいずれか1項に記載の方法。

【請求項94】

前記集積チップが：

少なくとも2つの試料入口ポート；

少なくとも2つの核酸抽出チャンバーであって、それぞれが前記少なくとも2つの試料入口ポートの1つに試料輸送チャンネルによって連結している前記核酸抽出チャンバー；

少なくとも2つの核酸増幅チャンバーであって、それぞれが前記少なくとも2つの抽出チャンバーの1つに、1つの核酸輸送チャンネルによって連結している、前記核酸増幅チャンバー；及び、

少なくとも2つの検出チャンネルであって、それぞれが前記少なくとも2つの核酸増幅チャンバーの1つに、1つの増幅産物輸送チャンネルによって連結している、前記検出チャンネルを含み、

ここで、前記少なくとも2つの検出チャンネルは交差する、請求項88～93のいずれか1項に記載の方法。

【請求項95】

少なくとも2つの生体試料及び任意で試薬を少なくとも2つの試料注入ポートを介して少なくとも2つの抽出チャンパーへ注入することをさらに含み、ここで、検出の工程が同時又は順次に実施され、前記少なくとも2つの生体試料をそれぞれ分析する、請求項88～94のいずれか1項に記載の方法。

【請求項96】

前記集積チップが：

前記少なくとも1つの核酸輸送チャンネルを通る流体の流れを制御するための少なくとも1つの核酸の流れ制御弁；及び、

前記少なくとも1つの増幅産物輸送チャンネルを通る流体の流れを制御するための少なくとも1つの増幅産物制御弁をさらに含む、請求項88～95のいずれか1項に記載の方法。

【請求項97】

前記集積チップが：

それぞれが少なくとも2つの検出チャンネルに流体連通した少なくとも1つの緩衝液廃棄ウェル；及び、

少なくとも2つの検出チャンネルに流体連通した緩衝液ウェルをさらに含み、

ここで、前記少なくとも1つの緩衝液廃棄ウェル及び前記緩衝液ウェルがさらなる試薬の追加及び/又は処分の使用のために構成される、請求項88～96のいずれか1項に記載の方法。

【請求項98】

前記緩衝液ウェルが少なくとも2つの検出チャンネルの交差する点に配置され、前記緩衝液ウェルが前記交差する検出チャンネルに流体連通している、請求項88～97のいずれか1項に記載の方法。

【請求項99】

前記少なくとも2つの検出チャンネルに核酸分離のためのふるい分けマトリックスをロードする工程をさらに含む、請求項88～98のいずれか1項に記載の方法。

【請求項100】

前記少なくとも1つの検出チャンネルで核酸を検出することが、0.5µL以下のPCR増幅核酸を検出することを含む、請求項88～99のいずれか1項に記載の方法。

【請求項101】

核酸を大きさと分離し、核酸を検出する前記工程が2時間未満、1時間未満、30分間未満、1分間未満又は1秒間未満内で実施される、請求項88～100のいずれか1項に記載の方法。

【請求項102】

前記少なくとも1つの生体試料から核酸を抽出する前記工程が3～4分間；及び5～30分間のうち少なくとも

1つ内に実施される、請求項88～101のいずれか1項に記載の方法。

【請求項103】

マイクロ流体デバイスにおける弁アセンブリであって：流体を輸送するためのマイクロ流体チャンネルであって、上面と下面との間に形成され、縦方向の軸を有する前記マイクロ流体チャンネル；

受動プラグを受け取るための前記上面における弁ポート；及び

前記弁ポートへの挿入のために構成される受動プラグを含み、

ここで、前記弁ポートの反対側の下面の部分は縦方向の軸に沿って均一の深さである、前記弁アセンブリ。

【請求項104】

マイクロ流体デバイスにおける弁アセンブリであって：流体輸送用の輸送チャンネル；

前記輸送チャンネルに交差する磁性流体チャンネル；

双方が前記磁性流体チャンネルによって連結した第1の磁性流体貯蔵所及び第2の磁性流体貯蔵所；

磁性流体貯蔵所のいずれか1つ又は双方にある磁性流体；並びに、

磁性流体チャンネルを磁性流体で満たすための永久磁石又は電磁石を備える、前記弁アセンブリ。

【請求項105】

マイクロ流体デバイスにおける弁アセンブリであって：貯蔵所；

前記貯蔵所に連結した出力末端を有する流体輸送用の流入輸送チャンネル；

それぞれが前記貯蔵所に連結した入力末端を有する流体輸送用の第1及び第2の流出チャンネル；

前記貯蔵所に配置される磁性流体；並びに、

前記貯蔵所の前記磁性流体の位置を制御する磁石を備え、

ここで、前記貯蔵所内の前記磁性流体は：

流入チャンネルの出力末端；

若しくは、第2の流出チャンネルの入力末端ではなく第1の流出チャンネルの入力末端；

若しくは、第1の流出チャンネルの入力末端ではなく第2のチャンネルの入力末端のいずれかを閉じ；

又は、流入チャンネルの出力末端も、第1及び第2の流出チャンネルの入力末端も閉じないように配置される、前記弁アセンブリ。

【請求項106】

マイクロ流体デバイスにおける弁アセンブリであって：上面と下面との間に形成される、流体輸送用のマイクロ流体チャンネル；

膨張可能弾性膜を受け取るための前記上面の弁ポート；前記弁ポートへの挿入のために構成される膨張可能弾性膜；及び

前記膨張可能弾性膜を膨張するための前記膨張可能弾性

膜に連結した入口空気管であって、前記膨張可能弾性膜は、膨張していない時に流体がマイクロ流体チャンネルを通して移動するのを可能にし、膨張している時に流体がマイクロ流体チャンネルを通して移動するのを阻害する、前記入口空気管を備える、前記弁アセンブリ。

【請求項107】

前記膨張可能弾性膜及び入口空気管が前記チップに埋め込まれる、請求項106に記載の弁アセンブリ。

【請求項108】

前記膨張可能弾性膜が前記上面と下面との間に配置される、請求項106又は107に記載の弁アセンブリ。

【請求項109】

マイクロ流体デバイスにおける弁アセンブリであって：流体を受け取るためのローディングウェル；前記ローディングウェルに連結した第1の輸送チャンネル；

前記第1の輸送チャンネルを介して前記ローディングウェルに流体連通した閉じたチャンパー；

前記閉じたチャンパーに連結した第2の輸送チャンネル；

前記第2の輸送チャンネルを介して前記閉じたチャンパーに流体連通した開いたウェル；

膨張していない時に前記ローディングウェルと前記閉じたチャンパーとの間で流体連通を可能にし、膨張している時に前記ローディングウェルと前記閉じたチャンパーとの間で流体連通を阻害する、前記第1の輸送チャンネルの第1の膨張可能弾性膜；

膨張している時に流体を吐き出す、前記閉じたチャンパーの第2の膨張可能弾性膜；及び

膨張していない時に前記閉じたチャンパーと前記開いたウェルとの間で流体連通を可能にし、膨張している時には前記ローディングウェルと前記閉じたチャンパーとの間で流体連通を阻害する、前記第2の輸送チャンネルの第3の膨張可能弾性膜を備える、前記弁アセンブリ。

【請求項110】

前記第1、第2及び第3の膨張可能弾性膜にそれぞれ連結した第1、第2及び第3の気圧入力管をさらに含む、請求項109に記載の弁アセンブリ。

【請求項111】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(a) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを備えること、

(b) 前記少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは

：
核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び、

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを備えること；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした前記生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 前記生体試料からの前記核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカーを決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに基づいて：

(i) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに関連する疾患状態の治療用処置を実行する少なくとも1つの薬剤の投与量；

(i i) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに関連する前記疾患状態の治療用処置を実行する複数の薬剤の組合せ；並びに、

(i i i) 前記少なくとも1つの生体試料の源である人が前記少なくとも1つのバイオマーカーに関連する疾患状態のための薬剤治療に対して反応するかどうかの決定のうち、少なくとも1つを決定することを含む、前記方法。

【請求項112】

前記少なくとも1つのバイオマーカーが特定の株の病原体又は疾患に特異性である、請求項111に記載の方法。

【請求項113】

(i) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに関連する疾患状態の治療用処置を実行する少なくとも1つの薬剤の投与量；及び

(i i) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに関連する疾患状態の治療用処置を実行する複数の薬剤の組合せのうち少なくとも1つ決定することを含む方法であって、前記方法は、特定の株に基づいて、前記少なくとも1つの薬剤の投与量及び前記複数の薬剤の組合せのうち少なくとも1つを独自に決定することを含む、請求項111又は112に記載の方法。

【請求項114】

特定の株に基づいて独自に決定した投与量又は組合せを送達することをさらに含む、請求項111～113のいずれか1項に記載の方法。

【請求項115】

前記特定の株がヒト免疫不全ウイルス(HIV)の株を含む、請求項111～114のいずれか1項に記載の方法。

【請求項116】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(a) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを含むこと、

(b) 前記少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを含むこと；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料で、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカの量を決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも1つの生体試料の前記少なくとも1つのバイオマーカの量に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人において、前記少なくとも1つのバイオマーカに関連する疾患状態の処置の進行の度合いを決定することを含む、前記方法。

【請求項117】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(a) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを含むこと、

(b) 前記少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを含むこと；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカを決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも1つのバイオマーカに基づいて、(i) 前記少なくとも1つの生体試料の源である人のためのパーソナルケア製品の選択、(ii) 前記人のためのパーソナルケア製品の送達量、(iii) 前記人の美容上の皮膚のタイプ、及び(iv) 前記少なくとも1つの生体試料における、前記人の少なくとも1つの美容バイオマーカの量のうち、少なくとも1つを決定することを含む、前記方法。

【請求項118】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(a) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを含むこと、

(b) 前記少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを含むこと；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料で、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つの美容バイオマーカの量を決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも1つの生体試料の前記少なくとも1つのバイオマーカの量に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人において、美容上の処置の進行の度合いを決定することを含む、前記方法。

【請求項119】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(a) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール

ル；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを含むこと、

(b) 前記少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは；

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを含むこと；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカーを決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人の健康の度合い又は種類を決定することを含む、前記方法。

【請求項120】

前記人の健康の度合い又は種類を決定することが、(i) 前記人の栄養上の健康の度合い又は(ii) 前記人の栄養上の必要性及び(iii) 前記人のアユルベダ上の身体の種類のうち少なくとも1つを決定することを含む、請求項119に記載の方法。

【請求項121】

前記人の健康の度合い又は種類を決定することが、前記人の糖尿病に関連する少なくとも1つのバイオマーカーを定量化することを含む、請求項119又は120に記載の方法。

【請求項122】

生体試料の迅速な分析のための方法であって；

(a) 少なくとも1つの集積チップを準備し、前記集積チップは；

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを含むこと、

(b) 前記少なくとも1つの生体試料を前記少なくとも1つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも1つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは；

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを含むこと；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカーを決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人が、前記少なくとも1つのバイオマーカーに関してサブセット遺伝子群のメンバーであるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項123】

前記生体試料の前記核酸の検出に基づいて、(i) 疾患状態の治療用処置を実行する少なくとも1つの薬剤の投与量；及び(ii) 前記疾患状態の治療用処置を実行する複数の薬剤の組合せのうち少なくとも1つを伝達することをさらに含む、請求項1~122のいずれか1項に記載の方法。

【請求項124】

前記生体試料から検出された核酸が次のもの：食品安全性病原体を示す核酸；農業上の疾患を示す核酸；獣医学上の疾患を示す核酸；考古学試料由来の核酸；法医学試料由来の核酸；水試料由来の核酸；環境状態を示す核酸；関税試料由来の核酸；安全性に関する核酸；生体防御に関する核酸；バイオ燃料に関する核酸；スポーツ参加者に関する核酸；及び人のウェルネスに関する核酸のうち少なくとも1つを含む、請求項1~123のいずれか1項に記載の方法。

【請求項125】

前記携帯式制御アセンブリに連結した情報伝達モジュールを用いること、生体試料に関する調節したデータ信号を送信及び受信のうち少なくとも1つを実行することをさらに含む、請求項1~124のいずれか1項に記載の方法。

【請求項126】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを、有線ネットワークを含むネットワーク上で実行することを含む、請求項1~125のいずれか1項に記載の方法。

【請求項127】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを、無線ネットワークを含むネットワーク上で実行することを含む、請求項1~126のいずれか1項に記載の方法。

【請求項128】

前記ネットワークがBluetooth規格に従って操作されるよう構成される、請求項1~127のいずれか1項に記載の方法。

【請求項129】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つをモデム上で実

行することを含む、請求項1～128のいずれか1項に記載の方法。

【請求項130】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つをクラウドネットワーク上で実行することを含む、請求項1～129のいずれか1項に記載の方法。

【請求項131】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを実行して前記携帯制御アセンブリから離れて臨床ヘルスケアを提供することを含む、請求項1～130のいずれか1項に記載の方法。

【請求項132】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを実行して前記携帯制御アセンブリを用いた医療ケア及び公衆衛生サービスのうち少なくとも1つを提供することを含む、請求項1～131のいずれか1項に記載の方法。

【請求項133】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを、移動式デバイスネットワークを含むネットワーク上で実行することを含む、請求項1～132のいずれか1項に記載の方法。

【請求項134】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを、テキストメッセージシステムを介して実行することを含む、請求項1～133のいずれか1項に記載の方法。

【請求項135】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つを、ローカルエリアネットワーク、広域ネットワーク及びインターネットのうち少なくとも1つ上で実行することを含む、請求項1～134のいずれか1項に記載の方法。

【請求項136】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つが、少なくとも1つのゲノムプロファイルを保管する遠隔ゲノムデータベースと接続することを含む、請求項1～135のいずれか1項に記載の方法。

【請求項137】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つが、中央データセンターと前記情報伝達モジュールとの間で調節したデータ信号の二方向の情報交換に関与することを含む、請求項1～136のいずれか1項に記載の方法。

【請求項138】

前記情報伝達モジュールを用いて、(i)前記中央データセンターから病原体又は疾患マッピング情報を受信すること、及び(ii)少なくとも1つのアッセイ結果を前記中央データセンターへ送信することを含む、請求項1～137のいずれか1項に記載の方法。

【請求項139】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つが、中央データセンターに地理的位置情報を送信することを含む、請求項1～138のいずれか1項に記載の方法。

【請求項140】

前記送信及び受信のうち少なくとも1つが、中央データセンターから、複数の情報伝達モジュールからの疾患大発生を検出パターンの検出の通知を受信することを含む、請求項1～139のいずれか1項に記載の方法。

【請求項141】

前記携帯制御アセンブリに連結した情報伝達モジュールを用いて、単一参照試料の信号プロファイルの保管、送信及び受信のうち少なくとも1つを実施することをさらに含む請求項1～140のいずれか1項に記載の方法。

【請求項142】

前記生体試料から検出した核酸に基づいて、ウイルスロード量、体積当たりの予測細胞計数、及び、薬剤投薬の滴定のうち少なくとも1つを決定することを含む、請求項1～141のいずれか1項に記載の方法。

【請求項143】

前記システムが分子の位置又は配向を100nm未満、10nm未満、又は1nm未満の寸法内まで制御することを可能にするよう構成される、請求項1～142のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項144】

前記システムが、10mm未満、1mm未満、100ミクロン未満、10ミクロン未満、1ミクロン未満、100nm未満、10nm未満又は1nm未満の最大寸法を含む少なくとも1つの反応チャンバーを含む、請求項1～143のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項145】

前記システムが、生体試料を分析するために用いる反応を管理するパラメーターをプラス若しくはマイナス10%、プラス若しくはマイナス1%、プラス若しくはマイナス0.1%、プラス若しくはマイナス0.01%、プラス若しくはマイナス0.001%又はプラス若しくはマイナス0.0001%内まで制御するよう構成される、請求項1～144のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項146】

前記抽出モジュールが核酸抽出モジュールである、請求項1～145のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項147】

前記抽出モジュールがタンパク質抽出モジュールである、請求項1～146のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項148】

前記核酸増幅モジュールが恒温核酸増幅モジュールを含む、請求項1～147のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項149】

前記恒温核酸増幅モジュールが：ループ媒介性恒温増幅モジュール、ヘリカーゼ依存性増幅モジュール、鎖置換増幅モジュール、ブリッジ増幅モジュール、又はローリングサークル増幅モジュールのうち少なくとも1つを含

む、請求項 1 ~ 1 4 8 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 1 5 0】

前記恒温核酸増幅モジュールが：

(a) 一本鎖核酸の 1 つ以上の鋳型鎖を、 1 つ以上の鋳型鎖の一部と相補的である 1 つ以上のオリゴヌクレオチドプライマーに接触させること；

(b) 1 つ以上のプライマーの少なくとも 1 つのプライマーを、プライマーと相補的である 1 つ以上の鋳型鎖の前記部分にアニールすること；

(c) 1 つ以上の鋳型鎖を核酸ポリメラーゼ及び少なくとも 4 つの異なるクレオシド三リン酸と接触させること；

(d) 少なくとも 1 つのアニールしたプライマーを核酸ポリメラーゼによって伸長させ、それによって 1 つ以上の鋳型鎖に結合した 1 つ以上伸長産物を形成すること；

(e) 1 つ以上の鋳型鎖由来の 1 つ以上の伸長産物を分離すること；並びに、

(f) 工程 (a)、(b)、(c)、(d) 及び (e) を繰り返して核酸を増幅することを含む方法によって核酸を増幅するモジュールを含み、

ここで、工程 (e) の 1 つ以上の伸長産物のうち少なくとも 1 つを工程 (a) ~ (e) の次のサイクルで鋳型鎖として使用し、

ここで、最後のサイクルでは、工程 (e) はあってもなくてもよく、

工程 (b) 又は (d) のうち少なくとも 1 つは、前記核酸を前記 1 つ以上の鋳型鎖に伸長する傾向である張力を適用することを含む、請求項 1 ~ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 1 5 1】

前記システムが手持ちである、請求項 1 ~ 1 5 0 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 1 5 2】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(1) 少なくとも 1 つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

タンパク質抽出モジュール；及び、前記タンパク質抽出モジュールに流体連通したタンパク質検出モジュールを備えること、

(2) 少なくとも 1 つの生体試料を少なくとも 1 つの集積チップ上にロードすること；

(3) 携帯式制御アセンブリを少なくとも 1 つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは：

タンパク質抽出制御モジュール；及び前記タンパク質抽出モジュールと機能的に連結したタンパク質検出制御モジュールを備えること；

並びに、

(4) 携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チッ

プ上にロードした生体試料からのタンパク質の抽出及び検出を実行することを含む、前記方法。

【請求項 1 5 3】

生体試料の迅速な分析のための方法であって：

(a) 少なくとも 1 つの集積チップを準備し、前記集積チップは：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを備えること、

(b) 前記少なくとも 1 つの生体試料を前記少なくとも 1 つの集積チップ上にロードすること；

(c) 携帯式制御アセンブリを少なくとも 1 つの集積チップに機能的に連結させ、前記携帯式制御アセンブリは：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールに機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；及び、

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを備えること；

(d) 前記携帯式制御アセンブリを作動させて前記集積チップ上にロードした前記生体試料の核酸の抽出、増幅及び検出を実行すること；

(e) 前記生体試料からの前記核酸の検出に基づいて、前記少なくとも 1 つの生体試料の源である人に関連する少なくとも 1 つのバイオマーカーを決定すること；並びに、

(f) 前記少なくとも 1 つのバイオマーカーに基づいて、前記少なくとも 1 つの生体試料の源である人の個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することを含む、前記方法。

【請求項 1 5 4】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが前記人のウェルネスに関する核酸を検出することを含む、請求項 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが前記人のスポーツ栄養法に関する核酸を検出することを含む、請求項 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが前記人の食事に関する核酸を検出することを含む、請求項 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが前記人の栄養法に関する核酸を検出することを含む、請求項 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記人の栄養法に関する核酸が前記人の栄養上の素因に関する核酸を含む、請求項157に記載の方法。

【請求項159】

前記素因が：前記人の栄養上のアレルギー、栄養上の感受性及び栄養上の不耐性のうち少なくとも1つを含む、請求項158に記載の方法。

【請求項160】

前記人の栄養法に関する核酸が：グルテン感受性、グルテン不耐性及びラクトース不耐性のうち少なくとも1つに関する核酸を含む、請求項159に記載の方法。

【請求項161】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが：栄養補助物の前記人に対する効果；前記人の栄養上のプロファイル；薬用化粧品の前記人に対する効果；医薬の前記人に対する効果、食物又は飲料の前記人に対する効果のうち少なくとも1つに関する核酸を検出することを含む、請求項153に記載の方法。

【請求項162】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが少なくとも1つの炎症マーカーを検出することを含む、請求項153～161のいずれか1項に記載の方法。

【請求項163】

前記少なくとも1つの炎症マーカーが外傷性損傷に関する少なくとも1つの炎症マーカーを含む、請求項162に記載の方法。

【請求項164】

前記少なくとも1つの炎症マーカーが食事耐性に関する少なくとも1つの炎症マーカーを含む、請求項162に記載の方法。

【請求項165】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが、少なくとも1種類の表現型発現に関する少なくとも1つのRNAマーカーを検出することを含む、請求項153に記載の方法。

【請求項166】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが、栄養障害に関する核酸を検出することを含む、請求項153に記載の方法。

【請求項167】

前記栄養障害が微量栄養素の欠乏を含む、請求項166に記載の方法。

【請求項168】

前記微量栄養素がビタミンを含む、請求項167に記載の方法。

【請求項169】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが、人のマイクロビームで欠乏又は変化した少なくとも1つのプロバイオティクス又はプレバイオティクスを決定することを含む、請求項153に記載の

方法。

【請求項170】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定することが、糖尿病の型又は亜型を示す核酸を検出することを含む、請求項153に記載の方法。

【請求項171】

生体試料の迅速な分析のためのシステムであって：

(i) 少なくとも1つの集積チップであって：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び、

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを備え

少なくとも1つの生体試料が少なくとも1つの集積チップ上にロードされている前記集積チップ；

(ii) 携帯式制御アセンブリであって：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールと機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；並びに

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを備え、

前記集積チップ上にロードした前記生体試料からの核酸の抽出、増幅及び検出を実行する前記携帯式制御アセンブリ；

(iii) 前記生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカーを決定するように構成される遺伝子分析部；

(iv) 前記少なくとも1つのバイオマーカーに基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人の個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分を決定するようにさらに構成される前記遺伝子分析部を備える前記システム。

【請求項172】

前記個別化ゲノムプロファイルの少なくとも一部分に少なくとも部分的に基づいて、分配する製品の少なくとも一部分を決定するよう構成される分配制御部をさらに備える、請求項171に記載のシステム。

【請求項173】

前記分配制御部と連結しており、前記分配制御部の制御下で前記製品の少なくとも一部分を分配するよう構成される分配アクチベーターをさらに備える、請求項172に記載のシステム。

【請求項174】

前記分配アクチベーターが：自動販売機；自動窓口機；及びキオスクの1つの少なくとも一部分を備える、請求項173に記載のシステム。

【請求項175】

前記分配アクチベーターが、前記製品の少なくとも一部分をプリントするよう構成される三次元プリンターを備

える、請求項173又は174に記載のシステム。

【請求項176】

前記分配アクチベーターが事前包装された製品を分配するよう構成される、請求項173又は174に記載のシステム。

【請求項177】

前記製品が：食物、飲料、薬用化粧品、栄養補助物、医薬、生薬、代替医薬及び化粧品の少なくとも1つである、請求項172～176のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項178】

前記分配制御部が、栄養上の素因、栄養障害、及び、マイクロビームで欠乏又は変化した少なくとも1つのプロバイオティクス又はプレバイオティクスのうち少なくとも1つに少なくとも部分的に基づいて分配される前記製品の少なくとも一部分を決定するように構成される、請求項172～177のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項179】

前記生体試料の迅速な分析のためのシステムが、前記分配アクチベーターから前記製品を得る消費者の経験を増大するよう構成される、請求項172～178のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項180】

生体試料の迅速な分析のためのシステムであって：

(i) 少なくとも1つの集積チップであって：

核酸抽出モジュール；

前記核酸抽出モジュールに流体連通した核酸増幅モジュール；及び、

前記核酸増幅モジュールに流体連通した核酸検出モジュールを備え

少なくとも1つの生体試料が少なくとも1つの集積チップ上にロードされている前記集積チップ；

(ii) 携帯式制御アセンブリであって：

核酸抽出制御モジュール；

前記核酸抽出制御モジュールと機能的に連結した核酸増幅制御モジュール；並びに

前記核酸増幅モジュール及び前記核酸抽出モジュールに機能的に連結した核酸検出制御モジュールを備え、

前記集積チップ上にロードした前記生体試料からの核酸の抽出、増幅及び検出を実行する前記携帯式制御アセンブリ；

(iii) 前記生体試料からの核酸の検出に基づいて、前記少なくとも1つの生体試料の源である人に関連する少なくとも1つのバイオマーカーを決定するように構成される遺伝子分析部；

前記遺伝子分析部に連結し、前記少なくとも1つのバイオマーカーに基づいて心拍動部を制御するよう構成される心拍動制御部を備える前記システム。

【請求項181】

前記少なくとも1つのバイオマーカーが、アテローム硬化プロセスに関するバイオマーカーを含み、前記心拍動制御部が、アテローム硬化を逆行させるよう構成される、請求項180に記載のシステム。

【請求項182】

前記心拍動制御部が、強化体外式カウンターパルセーション(EECP)治療機を備える、請求項180又は181に記載のシステム。

【請求項183】

核酸マーカーを介して慢性疾患を診断する、分類する又はモニターするうちの少なくとも1つを含む、請求項1～182のいずれか1項に記載の方法。

【請求項184】

前記慢性疾患が糖尿病を含む、請求項1～183のいずれか1項に記載の方法。

【請求項185】

前記核酸マーカーが炎症マーカーを含む、請求項1～184のいずれか1項に記載の方法。

【請求項186】

有機体の遺伝子型を同定し、それによって：遺伝子疾患への素因、疾患の株、及び、疾患状態の抗生物質耐性のうち少なくとも1つを決定することを含む、請求項1～185のいずれか1項に記載の方法。

【請求項187】

HIV株のポイントオブケア検出、HIVウイルスロード量決定及びHIVの遺伝子型同定のうち少なくとも1つを実行することを含む、請求項1～186のいずれか1項に記載の方法。

【請求項188】

ウイルス肝炎の種類を決定することを含む、請求項1～187のいずれか1項に記載の方法。

【請求項189】

がん遺伝子を特定することを含む、請求項1～188のいずれか1項に記載の方法。

【請求項190】

薬剤モニタリングを含む、請求項1～189のいずれか1項に記載の方法。

【請求項191】

移動式デバイスを用いてHIVの母子感染をモニターする、又は、HIVの母子感染を予防するうちの少なくとも1つを実行することを含む、請求項1～190のいずれか1項に記載の方法。

【請求項192】

患者に存在する病原体、及び、病原体の少なくとも1つの抗生物質又は他の処置に対する感受性及び耐性の少なくとも1つを決定することを含む、請求項1～191のいずれか1項に記載の方法。

【請求項193】

薬剤モニタリングの実施、疾患の予後指標としてのデバイスの使用、及び診断治療デバイスとしてのデバイスの

使用のうち少なくとも1つを含む、請求項1～192のいずれか1項に記載の方法。

【請求項194】

前記システムが前記分子の位置又は配向を100nm未満、10nm未満、又は1nm未満の寸法内まで制御することを可能にするよう構成される、請求項1～193のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項195】

前記流体系が、10mm未満、1mm未満、100ミクロン未満、10ミクロン未満、1ミクロン未満、100nm未満、10nm未満又は1nm未満の最大寸法を含む少なくとも1つの反応チャンバーを含む、請求項1～194のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項196】

1つ以上のモジュールが共通の反応チャンバーを共有する、請求項1～195のいずれか1項に記載のシステム

。

【請求項197】

注入可能デバイス、移植可能デバイス、着用可能デバイス又は摂取可能デバイスとして患者への送達のために構成される、請求項1～196のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項198】

前記核酸増幅モジュールが増幅、複製又は配列決定の1つのみのサイクルを実施するよう構成される、請求項1～197のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項199】

前記1つのみのサイクルが恒温的である、請求項198に記載のシステム。

【請求項200】

前記1つのみのサイクルが熱的である、請求項198に記載のシステム。

sample

画像診断

アングルの定義

がん診断のためのメー징システムとして、ラマン撮像装置や質量サイトメトリ、分子イメージング等に特徴がある特許情報を取り上げました。

IPC	件数	FI	件数
A61K 51/00 (20060101)	4	A61K 49/02 A	2
G01N 33/48 (20060101)	3	A61P 35/00	2
G01N 33/574 (20060101)	3	C12Q 1/02	2
A61K 49/00 (20060101)	2	C12Q 1/68 A	2
A61P 35/00 (20060101)	2	G01N 21/64 F	2
以下続く		以下続く	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全76頁) (43)公表日 平成28年(2016)10月27日

(51) Int. Cl.	テ-マコード' (参考)	F I	(21)特願2016-516888
C12M 1/34 (2006.01) 2G045	C12M 1/34 ZNA A		
C12N 15/09 (2006.01) 4B029	C12M 1/34 Z (86) (22)平成26年(2014)9月24日		
C12Q 1/68 (2006.01) 4B063	C12N 15/00 A (85)平成28年(2016)5月24日		
C12Q 1/02 (2006.01) 4H045	C12Q 1/68 A (86)PCT/US2014/057282		
C12Q 1/25 (2006.01)	C12Q 1/02 (87)W02015/048173		
			(87)平成27年(2015)4月2日
(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, 【 F タ-ム 】 2G045 AA25 AA26 CA25 CA26 優(31)61/987,078			
LS, MW, MZ, NA, RW, SD, CB01 CB03 CB07 CB11 先(32)平成26年(2014)5月1日			
SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, DA13 DA14 DA36 権(33)米国(US)			

[続きあり]

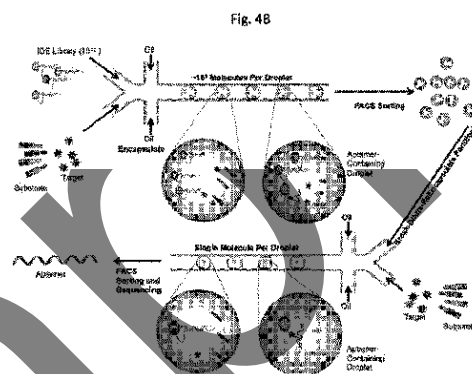
(71)出願人 ザ リ-ジェンツ オブ ザ ユニバーシ* アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 6 0 7 オー*
(72)発明者 ウェイアン, ザオ. (外9名)

(54) 【発明の名称】 バイオアッセイと診断のためのカプセル化センサー及びセンシングシステム、及びその作製及び使*

【 57 】 【 要約 】

別の実施形態で、本発明は、センサー或いはセンシングシステム、アプタマー、或いはDNAザイムの使用を統合した液滴マイクロ流体システムを用いての生物学的、生理学的或いは病理学的マ-カ-、或いは単一分子、或いは単一細胞を検出する高処理能力、多重システム或いは方法を提供する。別の実施形態で、センサー或いはセンシングシステムは、核酸ベース、抗体ベース或いは化学薬剤ベースのセンサー或いはセンシングシステムである。別の実施形態で、本発明は、迅速かつ高感度蛍光検出システム、特に3 D粒子ディテクターを含むディテクターシステムと統合した液滴システムを用いての生物学的、生理学的或いは病理学的マ-カ-、或いは単一分子、或いは単一細胞を検出する方法を提供する。別の実施形態で、本発明は、統合総合液滴デジタル検出(I C 3 D)でなるシステムを提供する。

【 選択図 】 図 4 8



【 技術分野 】

【 0 0 0 1 】

本発明は、一般にバイオアナリシス、及び検出及びスクリーニング方法に関するものである。

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

ターゲット；ターゲット分子；ウイルス；生物学的マ-カ-、生理学的マ-カ-、或いは病理学的マ-カ-；単一分子；或いは単一細胞或いは細胞由来粒子、例えば、単一病原体、寄生生物、バクテリア細胞、ウイルス或いは真菌類を、液滴或いはエマルションベースマイクロ流体システム、3 D粒子ディテクター及び/又は3 D粒子カウンティングシステム、或いは乳化剤に、小分子、生

体分子、アプタマー、DNAザイム、核酸、蛋白質、ペプチド、酵素、抗体、或いは化学薬剤或いは小分子を使用するアッセイ、センサー或いはセンシングシステムを統合使用して検出、識別及び/又は定量する高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法であって、(a) ターゲット、ターゲット分子、核酸、蛋白質、ペプチド、ウイルス、細胞由来の粒子或いは細胞に特異的に結合できる、或いはこれらを直接或いは間接に検出できるアッセイ、センサー、ディテクター、或いはセンシングシステムを提供し、ここで、細胞は、任意に、バクテリア細胞、寄生生物細胞或いは真菌類細胞、或いは、細胞が、任意に哺乳類動物細胞或いはヒト細胞であり、ここで、アッセイ、センサー、ディテクター、或いはセンシングシステムは、任意に、アプタマー、DNAザイ

ム(デオキシリボザイム、DNA酵素或いは触媒的DNAとも呼ばれる)、核酸、蛋白質、ペプチド、酵素、抗体、或いは化学薬剤或いは小分子であり、単一核酸分子増幅は、任意に、指数関数的増幅反応(EXPAR)、ローリングサークル増幅(RCA)、或いはアプタマー阻止剤-DNA-酵素(IDE)、或いはアプタマー-IDEシステムであり、ターゲットは、増幅されたターゲットで、任意に、ローリングサークル増幅(RCA)或いはEXPARを用いて増幅された核酸ターゲットであり、ここで、ターゲット分子、ウイルス、細胞由来の粒子或いは細胞に特異的に結合、或いはアッセイ、センサー、検出或いはセンシングシステムによるこれらの直接或いは間接の検出は、任意に、蛍光体シグナル或いは蛍光からなる検出可能シグナルを発生させ、或いは生成させる、そして、任意に、核酸、アプタマー、アプタマー-IDEシステム、或いはDNAザイムは、単一リボヌクレオチド結合でDNA-RNAキメラ基質を開裂するRNA-開裂DNAモチーフであり、リボヌクレオチド開裂サイトは、蛍光体とクエンチャーに隣接し、そして、ターゲット分子、ウイルス、細胞由来の粒子或いは細胞に対する核酸、アプタマー、或いはDNAザイムの特異的な結合は、リボヌクレオチド開裂サイトの開裂を起し、蛍光体或いは蛍光アクチベーターからクエンチャーを放出させ、蛍光アクチベーターは、任意に、活性形にあるとき、蛍光シグナルのような検出可能なシグナルを発生する酵素であり、そして、センサー或いはセンシングシステムは、任意に、アプタマー、DNAザイム、図47に記載した構造であるアプタマー阻止剤-DNA-酵素(IDE)分子複合体(アプタマー-IDEシステムとも呼ばれる)であり、IDE分子複合体の酵素は、活性なとき(例えば、阻止剤の影響下でない)蛍光シグナルのような検出可能なシグナルを生成することができ、IDE分子複合体の酵素は、IDE分子複合体の阻止剤によって阻止され、IDE分子複合体がターゲットに結合しない、IDE分子複合体のアプタマーがそのターゲットと結合すると、IDE分子複合体の阻止剤が、酵素から離れて除かれ、或いは不活性化され、酵素を活性化して検出できるシグナル、例えば蛍光を生成し、そして、アッセイ、センサー、検出或いはセンシングシステムは、任意に、核酸ベース、抗体ベース、蛋白質ベース、ペプチドベース、酵素ベース、或いは化学薬剤ベース、或いは小分子ベース、のアッセイ、センサー、検出或いはセンシングシステム、或いはこれらの組合せであり、ここで、アッセイ、センサー、検出或いはセンシングシステムの、ターゲットに対する特異な結合は、増幅ベース、或いは非増幅ベースの蛍光シグナルを発生させ、そして、ターゲット分子(任意に、精製された或いは複

合体のターゲット)は、核酸、ペプチド、或いは化学薬剤ライブラリからスクリーニングされ、選択され及び/分離されることができ、

そして、ターゲット分子は、任意に、核酸或いはポリペプチドであり、ポリペプチドは、任意に、疾病(例えば、糖尿病、アルツハイマー病、及び同種のもの)或いは体調の診断、すなわち細胞表面マーカーであり、或いは酵素であり、酵素は、任意に、特定疾病(例えば、糖尿病、アルツハイマー病、及び同種のもの)を検出するためのマーカー、或いは一種のマーカーであり、酵素は、任意に、カルバペネマーゼ(carbapenemase)のようなベータ-ラクタマーゼ(beta-lactamase)で、任意に、拡張スペクトル・ベータ-ラクタマーゼ(ESBL)が作るエンテロバクテリアシエ(Enterobacteriaceae)及びカルバペネマーゼ耐性エンテロバクテリアシエ、TB及び他の菌剤耐性病原体の検出用のものであり、

そして、ターゲット分子、ウイルス、細胞由来の粒子或いは細胞或いはバクテリア、寄生物或いは真菌類は、生物学的マーカー、生理学的マーカー、或いは病理学的マーカーの1つ或いは複数であり、或いは、単一或いは複数の分子、単一細胞或いは複数の細胞、ウイルス、細胞由来の粒子或いは分子の1つ或いは複数であり、

(b) 複数の液滴、エマルジョン或いはマイクロ液滴を提供する、ここで、液滴、エマルジョン、或いはマイクロ液滴は、任意に、液滴マイクロ流体システム或いはマイクロ液滴操作アッセイ或いは装置、或いは乳化剤、或いは等価な装置或いはシステムによって生成され、液滴サイズは、任意に、直径が凡そ5~50µmで、1~300µm、或いは凡そ10~100µmの範囲であることができ、任意に、ラベルを付け、或いは染色して用意する、ここで、ターゲット或いは増幅されたターゲットは、任意に、色素、ナノ粒子、ビーズ、或いは等価物、或いはこれらの組合せでラベル付け、或いは染色され、

そして、任意に、内部に粒子或いはナノ粒子であるターゲットをもつ複数の液滴或いはナノ液滴を提供し、

(c) 任意に、生体サンプル或いは周囲環境サンプルであり、また、任意に、ターゲットであり、或いは検出されるターゲットを含んで懸濁されているサンプルを用意し、

そして、ターゲットは、任意に、ターゲット分子、核酸、蛋白質、ペプチド、ウイルス、細胞由来の粒子或いは細胞であり、細胞は、任意に、バクテリア細胞、寄生物細胞或いは真菌類細胞であり、或いは、細胞は、任意に、哺乳類動物細胞或いはヒト細胞であり、

(d) サンプル(ターゲットを含む、或いはターゲットからなる)を、任意に、アッセイ、センサー、検出或いはセンシングシステムと共にカプセル化或いはマイクロカプセル化し、

そして、ターゲット或いはサンプルを、任意に、複数の粒子或いはナノ粒子と共に、或いはそれらの中に、カプセル化或いはマイクロカプセル化する、ここで、カプセル化或いはマイクロカプセル化は、任意に、複数の液滴或いはマイクロ液滴、或いはエマルションの中にカプセル化或いはマイクロカプセル化し、

そして、ターゲット検出或いはセンシングシステムは、任意に、アダプター - I D Eシステムであり、アダプター - I D Eシステムが、任意に、酵素、或いは酵素の組合せであるとき、それは、相互作用或いは処理により蛍光シグナルのような検出できるシグナルを生成することができ、

検出或いはセンシングシステムのカプセル化或いはマイクロカプセル化は、基質をカプセル化或いはマイクロカプセル化して、検出できるシグナルが酵素によって活性化され、

そして、カプセル化或いはマイクロカプセル化されるサンプル或いはターゲットの処理或いは作成、或いはカプセル化或いはマイクロカプセル化されるサンプルを含むカプセル化或いはマイクロカプセル化される液滴或いはマイクロ液滴の処理或いは作成は、任意に、液滴マイクロ流体システム或いはマイクロ液滴操作装置の使用、或いは高処理能の液滴ジェネレーターの使用、或いは256チャンネル・カートリッジシステムの使用、或いは乳化剤の使用であり、

そして、ターゲット或いは増幅されたターゲットのラベル付け或いは染色は、任意に、色素、ナノ粒子、ビーズ、或いはその等価物、或いはこれらの組合せを用い、

(e) 蛍光シグナル或いは蛍光、或いは色素、ナノ粒子、ビーズ、或いは等価物、或いはその組合せでなる検出できるシグナルの存在を検出し、

ここで、検出できるシグナルの存在を検出、認識/定量は、エマルション化された、カプセル化或いはマイクロカプセル化されたサンプル中で、或いは液滴或いはマイクロ液滴中で、或いは粒子或いはナノ粒子中で行い、

そして、検出できるシグナルの検出は、ターゲット分子、ウィルス、細胞由来の粒子或いは細胞を検出、認識及び/又は定量することであり、ここで、細胞は、任意に、哺乳類動物細胞、ヒト細胞、細菌細胞、寄生生物細胞、真菌類細胞であり、

ここで、蛍光シグナル或いは蛍光の検出は、任意に、カプセル化或いはマイクロカプセル化されたサンプル、或いは液滴或いはマイクロ液滴、或いはエマルション、或いは粒子或いはナノ粒子中に行い、サンプル中のターゲット分子、ウィルス、細胞由来の粒子、細胞、寄生生物、真菌類、或いは哺乳類動物細胞或いはヒト細胞の存在を示し、

そして、ターゲット分子、ウィルス、細胞由来の粒子或いは細胞の検出及び/又は定量は、任意に、3 D粒子ディテクター或いは3 D粒子カウンティングシステムの使

用であることを含むことを特徴とする高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項2】

前記細胞が、哺乳類動物細胞、ヒト細胞、癌細胞、循環腫瘍細胞、循環前立腺細胞或いはメラノーマ細胞、或いは細菌細胞であり、任意に、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) のような緩成長生物であることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項3】

前記液滴或いはエマルションマイクロ流体システムが、

(a) 直径が凡そ1、2、3、4、5、6、7、8、9、或いは10~300 μm、或いは10~100 μmの間であるピコリットル液滴或いは液滴；及び/又は(b) 不溶解性キャリアーオイル中での単分散で、ピコリットルサイズの流体液滴或いはエマルションであることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項4】

前記生物学的サンプルが、患者からの生体組織、血液、血清、唾液、涙、尿或いはCSF、或いは食品、水、土、或いは空気源から得られたサンプルであることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項5】

前記ターゲット分子が、核酸、核酸点変異、或いは単一ヌクレオチドの多型 (SNP)、マイクロRNA (miRNA)、或いは小阻止性RNA (siRNA)、細胞マーカー (特定の細胞タイプ、任意に、遺伝子型或いは発現型を特定或いは識別するマーカー) であり、或いは核酸疾病或いは癌マーカー、任意に、乳癌バイオマーカーであり、

そして、ターゲット分子の検出は、任意に、疾病 (例えば、糖尿病、アルツハイマー病、及びその他同種のもの) 或いは癌 (例えば、前立腺癌、メラノーマ、乳癌であり、任意に、ターゲットは、前立腺特異抗原 (PSA) である) の診断であり、或いは日常の疾病或いは癌のスクリーニングに、初期段階疾病或いは癌の診断及び/又は経過の見通しに、疾病或いは癌の進行及び/又は再発のモニタリングに、及び/又は薬剤有効性及び安全性のモニターに使用されることを含んでなることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項6】

前記ターゲット分子が、蛋白質、脂質、炭水化物、多糖類、小分子、或いは金属錯体である、或いはこれらを含むことを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項7】

前記蛍光体は、フルオレセイン-dT (fluorescein-dT) であり、前記クエンチャーは、Dダブシル-dT (商品名) [ダブシル-dT (Dabcyl-dT)] ; 及び/又は蛍光共鳴エネルギートランスファー (FRET) 色素ペア; 及び/又はターゲット-結合色素であることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項8】

前記蛍光は、APD (フォトン・アバランシェ・ダイオード)、PMT (光電子増倍管)、EMCCD (電子増倍電荷結合素子)、或いはMCP (マイクロチャンネルプレート)、或いは他の等価物により、任意に、高処理能マナーで検出されることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項9】

前記アプタマーは、オリゴヌクレオチド、核酸、或いはペプチドアプタマーであることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項10】

前記アプタマーは、幹細胞分化を特定の細胞系譜に特異的に調節する、或いはダウストリームのシグナル通路に直接連結する、或いは前記アプタマーは、アゴニスト或いはアンタゴニストとしてターゲットに結合する、或いはセンサーとしての蛍光シグナル出すことを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項11】

前記センサーは、DNA鎖置換方策、近接ライゲーションアッセイ、或いは結合誘導DNAアセンブリアッセイ、或いは等価物を含むもの; 或いは前記センサーは、蛍光発生基質或いはプローブ、或いはターゲットに結合して蛍光を出す等価物であることを特徴とする請求項1に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項12】

さらに、生物学的マーカー、生理学的マーカー、或いは病理学的マーカー、或いは単一分子或いは単一細胞を、3D粒子ディテクター或いは3D粒子カウンティングシステムの使用と統合して検出及び/又は定量することを特徴とする請求項1乃至11のいずれか1項に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項13】

前記高処理能、多重システムは、望ましい持ち運び性 (例えば、バックパックとしてパッケージされている)、自動化液体ハンドリング (例えば、液滴発生と自動サンプリング)、ダイオードレーザー (光源)、APD (ディテクター)、操作 [ヴィンチ (vinci)、ISS Inc.)] 及び/又は) 解析のソフトウェア (SimFCS)、ディスプレイの電子部品と3D粒子カウン

ティングシステムと統合、の1つ或いはいずれかであり、例えば、図32と33に説明したように、本発明の典型的なポータブルシステムのデザインは、マイクロカプセル化装置を3D粒子カウンティングシステムと統合していることを特徴とする請求項1乃至12のいずれか1項に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項14】

さらに、多数のタイプのターゲットを、多重に、かつ迅速に同時に検出できる廃棄可能なマイクロ流体 “カートリッジ” を有し、任意に、前記高処理能、多重システム或いは装置は、完全自動化され、或いはオール-イン-ワン・システムに構築され、或いはモジュラー部品を備え、或いは電子装置、例えば、図32、33及び40に説明したようなポイント-オブ-ケア-適用にポータブル装置、例えばスマートフォン及び/又はブルートゥース (登録商標) に連結されることを特徴とする請求項1乃至13のいずれか1項に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項15】

前記アッセイ、センサー、或いはセンサーシステムは、核酸ベースアッセイ; 抗体ベースアッセイ; 酵素ベースアッセイ; 化学薬剤ベースアッセイ; 核酸ベースアッセイ; 交雑; 分子指標; アプタマー; DNAザイム; リアルタイム蛍光センサー; 抗体ベースアッセイ; ELISA; サンドイッチベースアッセイ; 免疫染色アッセイ; 抗体捕捉アッセイ; 第2抗体増幅アッセイ; 近接ライゲーションベースアッセイ; 酵素ベースアッセイ; PCR、RT-PCR、RCA、ループ媒介等温増幅 (LAMP)、ニッキング、鎖置換及び/又は指数関数的等温増幅; 或いはそれらの任意の組合せであり、ここで、高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法は、液滴を使用せずに低濃度のターゲットを検出し、また、任意に、核酸ターゲットは、任意に、色素プローブ或いはナノ粒子により染色され、任意に、3D粒子カウンターによって測定されるシグナル増幅プロセス、ローリングサークル増幅 (RCA) を用いて検出されることを特徴とする請求項1乃至14のいずれか1項に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項16】

カプセル化或いはマイクロカプセル化されたエマルション或いは液滴は、乳化剤の使用により、或いは液滴ベースのマイクロ流体により作られる; 或いは、エマルション或いは液滴は、ウォーター-イン-オイル-イン-ウォーター (W/O/W) のダブルエマルション仕様、或いはエマルション或いは液滴が、液体の液滴、任意に、アガロース或いはPEGからなる液体の液滴であり、或いは、任意に、液滴は、ゲル化或いは固化させて液滴粒子を形成し、任意に、液滴は、凡そ10nm~100µmのサイズ範

囲であり、任意に、液滴は、単分散或いは多分散しており、また、任意に、液滴は、加熱或いは冷却され（例えば、PCRのために）、併合され、分割され、選別され、及び/又は長期の貯蔵に備え、

エマルション或いは液滴、任意に、蛍光のエマルション或いは液滴は、ターゲットを含んでいて、光学ピンセット、光学トラップ、光学格子、勾配遠心分離、或いは任意の組合せ、或いはこれらの等価物を任意に使用して、3D粒子カウンティングシステムに選別され、これにより、選別されたターゲットが、さらに処理、分析することができ、任意に、液滴は、従来のIDオンチップ、すなわち2D解析によって、或いは3D粒子カウンターによって解析されることを特徴とする請求項1乃至15のいずれか1項に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項17】

前記細胞由来の粒子は、エキソソーム(exosome)、マイクロベシクル(microvesicle)、アポトーシス小体、或いはそれらの任意の組合せであり、或いは、ターゲット分子は、核酸、蛋白質、ペプチド、炭水化物、脂質、小分子、或いは金属イオンであることを特徴とする請求項1乃至16のいずれか1項に記載の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法。

【請求項18】

特定ターゲットを高処理能に検出する酵素ベースターゲット検出システムを識別及び分離する方法であって、(a)1つの特定ターゲット或いは複数の特定ターゲットを結合して、検出するようにデザインされた酵素ベースターゲット検出システム分子のライブラリを用意し、ターゲットは、酵素ベースターゲット検出システムが検出するようにデザインされ、基質は、検出できる部分を有して、酵素ベースターゲット検出システムがこのターゲットに結合していないときには、酵素は不活性であり、

酵素ベースターゲット検出システムがこの特定ターゲットに結合しているときには、酵素は基質上で活性化され、検出可能なシグナルを生成し、

ここで、生成した検出可能なシグナルは、任意に、蛍光シグナルであり、酵素ベースターゲット検出システムは、任意に、図47或いは図51Aに描いたようなアプタマー阻止剤-DNA酵素(IDE)システム分子であり、

酵素ベースターゲット検出システムは、任意に、図50に描いたような核酸イニシエーター誘起のシグナル増幅カスケードであり、

(b)不溶性キャリアーオイル液体中で、サンプル、酵素ベースターゲット検出システム及び基質をカプセル化し、複数の液滴を形成させ、

ここで、個々の液滴は、複数のサンプル、酵素ベースの

ターゲット検出システム及び基質を含んでおり、カプセル化は、サンプル、酵素ベースのターゲット検出システム及び基質を、オイル流にポンプで送ることであり、そして、複数の液滴は、任意に、ピコリットル-サイズの液滴であり、

(c)(b)で生成した複数の液滴を、ソーターを通し、検出できるシグナルを持っている液滴を別のチャンネルに向わせ、そこで選別された液滴が溶解或いは破壊され、希釈され、追加で加えられたターゲット及び基質と共に再カプセル化され、

このとき、1つの液滴の中に1つ以上の基質とターゲットあるようにして、液滴当たり約1つの酵素ベースターゲット検出システム分子がある濃度とし、

ここで、選別された液滴は、任意に、光学ピンセット、光学トラップ、光学格子、勾配遠心分離、或いは任意の組合せ、或いはそれらの等価物を用いて、溶解される或いは破壊される、ここで、生成された検出できるシグナルは、任意に、蛍光シグナルであり、前記ソーターは、FACSであり、

また、生成された検出できるシグナルは、任意に、蛍光シグナルであり、前記ソーターは、マイクロ流体装置であり、

(d)検出できるシグナルを持っている液滴を離れたチャンネルに選別し、これにより、酵素ベースのターゲット検出システム或いは分子を識別及び分離して、特定ターゲットを高処理検出し、

ここで、酵素ベースのターゲット検出システム或いは分子は、任意に、アプタマー阻止剤-DNA-酵素(IDE)システム分子であり、分離されたIDE分子は、シークエンスされることを含むことを特徴とする酵素ベースターゲット検出システムの識別及び分離方法。

【請求項19】

1つのタイプの分子/1つのビーズ或いは1つのタイプの分子/1つの液滴方策に基づいて、DNA、RNA、ポリペプチド及び/又はペプチドが液滴ライブラリで合成される薬剤或いはアプタマースクリーニング及びインビトロ選択プラットフォームであって、

請求項1乃至16のいずれか1項の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法、及びターゲット或いはターゲットへのバインダーを生成するためのマイクロビーズ上のDNAを用意し、

ここで、マイクロビーズ上のDNA、或いはDNA小片ライブラリは、例えば、分子をターゲットする、或いは分子或いは細胞の機能を調整する機能をもつ薬剤或いはアプタマーのスクリーニングに使用され、

ここで、マイクロビーズ上のDNAは、任意に、液滴或いはマイクロ液滴、任意に、ピコリットル液滴、任意に、直径が約20µmの液滴の中でカプセル化され、PCRによってオン-ビーズDNAを増幅し、DNAライブラリを液滴内で転写及び/又は翻訳して、増幅されたD

NAを、RNA及び/又はポリペプチド或いはペプチドライブラリを形成させ、

転写されたRNAの識別/シーケンス、及び/又は翻訳されたポリペプチド或いはペプチドは、任意に、核酸シーケンスを使用して、同じ液滴中でバーコード付けし、引き続きスクリーニング及びバイオマーカーの見出しに備え、

RNA及び/又はポリペプチド或いはペプチドは、任意に、請求項1乃至16のいずれか1項の高処理能、多重システム或いは装置、或いは方法によって、ターゲットとして検出及び/又は定量されることを含むことを特徴とする薬剤或いはアプタマースクリーニング及びインビトロ選択プラットフォーム。

【請求項20】

図17、32及び33に記載したシステムからなることを特徴とする統合総合液滴デジタル検出(IC3D)。

【請求項21】

図1、2、14、15、17、32、及び33に記載したようなマイクロカプセル化液滴システムを、3D粒子ディテクターと統合してなることを特徴とする多重システム。

【請求項22】

マイクロカプセル形成装置と3D粒子カウンティングシステムを統合して、請求項1乃至16のいずれか1項に記載の方法を使用してターゲットを検出或いは識別することを特徴とするポータブルシステム、及び、任意に図17に記載したような多重ポータブルシステム。

sample