

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5229730号
(P5229730)

(45) 発行日 平成25年7月3日(2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月29日(2013.3.29)

(51) Int. Cl.		F I			
B O 1 J	8/02	(2006.01)	B O 1 J	8/02	Z C C E
B O 1 J	19/00	(2006.01)	B O 1 J	19/00	3 2 1
C O 7 B	61/00	(2006.01)	C O 7 B	61/00	C

請求項の数 7 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2008-260613 (P2008-260613)	(73) 特許権者	501203344
(22) 出願日	平成20年10月7日 (2008.10.7)		独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構
(65) 公開番号	特開2010-88995 (P2010-88995A)		茨城県つくば市観音台3-1-1
(43) 公開日	平成22年4月22日 (2010.4.22)	(74) 代理人	100082304
審査請求日	平成23年8月9日 (2011.8.9)		弁理士 竹本 松司
		(74) 代理人	100088351
			弁理士 杉山 秀雄
		(74) 代理人	100093425
			弁理士 湯田 浩一
		(74) 代理人	100102495
			弁理士 魚住 高博
		(74) 代理人	100112302
			弁理士 手島 直彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固相合成装置用反応槽モジュールおよびそれを用いた固相合成装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

筒状の反応槽と、
 該筒状の反応槽と同心円状に配置した第1の筒状透明部材および該第1の筒状透明部材より径の大きい第2の筒状透明部材と、
 同心円状に配置した前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透明部材、および前記第2の筒状透明部材の両端部をそれぞれ覆う中心部に孔を設けた蓋部材と、
 を備えた反応槽モジュールであって、
 前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を温度調節領域とし、
 前記第1の筒状透明部材、前記第2の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を真空ないし減圧状態に保たれる断熱領域とすることを特徴とする固相合成装置用反応槽モジュール。

【請求項2】

筒状の反応槽と、
 該筒状の反応槽と同心円状に配置した第1の筒状透明部材および該第1の筒状透明部材より径の大きい第2の筒状透明部材と、
 前記筒状の反応槽の両端部をそれぞれ少なくとも覆う中心部に孔を設けた反応槽用蓋部材と、
 同心円状に配置した前記反応槽用蓋部材に覆われた前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透

明部材、および前記第 2 の筒状透明部材の両端部をそれぞれ覆う中心部に孔を設けた蓋部材と、

を備えた反応槽モジュールであって、

前記反応槽用蓋部材に覆われた前記筒状の反応槽、前記第 1 の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を温度調節領域とし、

前記第 1 の筒状透明部材、前記第 2 の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を真空ないし減圧状態に保たれる断熱領域とすることを特徴とする固相合成装置用反応槽モジュール。

【請求項 3】

前記筒状の反応槽の両端部をそれぞれ覆う前記蓋部材あるいは前記反応槽用蓋部材とネジ構造もしくはフランジ構造によって固定することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の固相合成装置用反応槽モジュール。

【請求項 4】

前記筒状の反応槽は、反応槽内の試料を反応途中で取り出すための取り出し用管、または、撮像用の光ファイバの内、少なくとも一方を備えたことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の固相合成装置用反応槽モジュール。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の固相合成装置用反応槽モジュールを少なくとも 1 つ有する固相合成装置において、

該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽に薬液あるいは溶媒の供給を行う手段と、

該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽の温度、もしくは温度調節領域の温度を測定する温度測定手段と、

該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽の温度を調節するための媒体を供給する媒体供給手段と、

該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽からの廃液を行う手段と、

を備えた固相合成装置。

【請求項 6】

前記反応槽モジュールを攪拌する攪拌手段を備えたことを特徴とする請求項 5 に記載の固相合成装置。

【請求項 7】

前記薬液あるいは溶媒の供給を行う手段は、試薬の容器および溶媒の容器の数を任意に選択できることを特徴とする請求項 5 または 6 のいずれか一つに記載の固相合成装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、固相合成装置用反応槽モジュールおよびそれを用いた固相合成装置に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、創薬研究において「コンビナトリアルケミストリ」と呼ばれる研究が注目されている。この研究では、一度に同一条件で多種類の試薬合成を行い、その後、ロボットなどにより一斉に検定を行って、有効な候補化合物を検索するもので、試薬の合成に当たり、複数の反応容器を収納した反応容器収納部と、該反応容器収納部を振とうする振とう機部を有する合成反応装置を用い、反応容器に固体と液体を入れ、反応容器を振とうして液体に固体を接触させて固相反応により反応生成物を得ている。固相樹脂上でのコンビナトリアル合成装置として、XY座標型のロボットタイプ、アームロボットタイプ、96穴ブロックタイプが知られている。

【0003】

XY座標型のロボットタイプは、ニードルを使用し、装置全体にカバーも設け内部を窒素置換するタイプである。このタイプでは、一般に反応容器の上部にはセプタムがあり、

10

20

30

40

50

反応容器の内部を不活性雰囲気を保つようにされており、試薬や溶媒の反応容器への送液はニードル・シリンジを用いて行われている。アームロボットタイプは、アーム式ロボットを有し、その周辺に試薬、溶媒、攪拌装置、抽出装置などのユニットを配置するタイプ、もしくは、アーム式ロボットが周辺に配置されたユニット間を自走するようなタイプの装置である。96穴ブロックタイプは、96穴のブロックを載せることにより合成が行えるようにしたタイプであり、分注装置と組み合わせることで全自動合成にも拡張可能なタイプである。

【0004】

コンビナトリアル合成装置として特許文献1には、反応容器収納部に収納した複数の容器の下部に仕切用電磁弁と三方電磁弁を備えた配管をそれぞれ接続し、三方電磁弁の一方から廃液容器へ連通する廃液ラインと、三方電磁弁の他方から反応生成物回収容器へ連通する回収ラインとを設けるとともに、廃液容器内と反応生成物回収容器内とを負圧にする排気ラインを設け、反応容器で合成された反応生成物の回収や反応容器の洗浄を効率よく行う技術が開示されている。

10

【0005】

上記の合成装置は、複数の反応容器を反応容器収納部に格納して固相合成を行う装置であり、1つ1つの反応容器を視認できない。また、多くの反応槽容器を備えた固相合成装置であるが、ブロック構成、あるいは反応容器収納部に格納されていることから、個別の反応容器の温度制御を行うことが困難である。

【0006】

20

【特許文献1】特開平11-137990号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

そこで本発明は、反応槽モジュールの数を自由に変更でき、かつそれぞれの反応槽の中を視認可能とし、それぞれの反応槽の反応条件を個別に制御可能なコンビナトリアル合成装置およびそれに用いられる反応槽モジュールを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本願の請求項1に係る発明は、筒状の反応槽と、該筒状の反応槽と同心円状に配置した第1の筒状透明部材および該第1の筒状透明部材より径の大きい第2の筒状透明部材と、同心円状に配置した前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透明部材、および前記第2の筒状透明部材の両端部をそれぞれ覆う中心部に孔を設けた蓋部材と、を備えた反応槽モジュールであって、前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を温度調節領域とし、前記第1の筒状透明部材、前記第2の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を真空ないし減圧状態に保たれる断熱領域とすることを特徴とする固相合成装置用反応槽モジュールである。

30

【0009】

請求項2に係る発明は、筒状の反応槽と、該筒状の反応槽と同心円状に配置した第1の筒状透明部材および該第1の筒状透明部材より径の大きい第2の筒状透明部材と、前記筒状の反応槽の両端部をそれぞれ少なくとも覆う中心部に孔を設けた反応槽用蓋部材と、同心円状に配置した前記反応槽用蓋部材に覆われた前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透明部材、および前記第2の筒状透明部材の両端部をそれぞれ覆う中心部に孔を設けた蓋部材と、を備えた反応槽モジュールであって、前記反応槽用蓋部材に覆われた前記筒状の反応槽、前記第1の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を温度調節領域とし、前記第1の筒状透明部材、前記第2の筒状透明部材、および前記蓋部材により形成される領域を真空ないし減圧状態に保たれる断熱領域とすることを特徴とする固相合成装置用反応槽モジュールである。

40

【0010】

請求項3に係る発明は、前記筒状の反応槽の両端部をそれぞれ覆う前記蓋部材あるいは

50

前記反応槽用蓋部材とネジ構造もしくはフランジ構造によって固定することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の固相合成装置用反応槽モジュールである。

【0011】

請求項 4 に係る発明は、前記筒状の反応槽は、反応槽内の試料を反応途中で取り出すための取り出し用管、または、撮像用の光ファイバの内、少なくとも一方を備えたことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の固相合成装置用反応槽モジュールである。

【0012】

請求項 5 に係る発明は、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の固相合成装置用反応槽モジュールを少なくとも 1 つ有する固相合成装置において、該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽に薬液あるいは溶媒の供給を行う手段と、該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽の温度、もしくは温度調節領域の温度を測定する温度測定手段と、該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽の温度を調節するための媒体を供給する媒体供給手段と、該反応槽モジュールの前記筒状の反応槽からの廃液を行う手段と、を備えた固相合成装置である。

【0013】

請求項 6 に係る発明は、前記反応槽モジュールを攪拌する攪拌手段を備えたことを特徴とする請求項 5 に記載の固相合成装置である。

【0014】

請求項 7 に係る発明は、前記薬液あるいは溶媒の供給を行う手段は、試薬の容器および溶媒の容器の数を任意に選択できることを特徴とする請求項 5 または 6 のいずれか一つに記載の固相合成装置である。

【発明の効果】

【0015】

本発明により、反応槽モジュールの数を自由に変更でき、かつそれぞれの反応槽の中を視認可能とし、それぞれの反応槽の反応条件を個別に制御可能なコンビナトリアル合成装置およびそれに用いられる反応槽モジュールを提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

以下、本発明の実施形態を図面と共に説明する。

図 1 は、複数個の反応槽モジュールを用いてコンビナトリアル固相合成装置を構成することを説明する図である。図示されるように、一度に多種類の固相合成を行いうるよう、反応槽モジュール M を複数個芋づる式に接続しコンビナトリアル固相合成装置を構成する。

【0017】

図 2 は、反応槽モジュールの概略外観図である。反応槽モジュール M は、中心部に筒状の反応槽 1 (以下、単に「反応槽 1」という)、そのすぐ外周囲に温度調節層、その外周囲に断熱層の 3 層構造を有する。反応槽 1 を外側から挟む上内蓋 2, 下内蓋 3、ガラス内管 4、およびガラス外管 5 は、上中蓋 8, 下中蓋 9 により外側から挟まれている (上内蓋 2, 下内蓋 3 は、図 3 を参照)。反応槽 1 は、例えば、マイナス温度で更に高気密条件、耐腐食性容器という条件をみたす材料を用いる。例えばフッ素樹脂を用いて構成する。フッ素樹脂は透明性が低いものの、反応槽 1 の側面の肉厚を光が透過する程度に選択すると反応槽 1 内の様子を観察することができる。また、肉厚を薄くすることにより反応槽 1 の外部から反応槽 1 内の温度を調節しやすくなる。図 2 (b) は反応槽モジュール M を中心軸線に垂直な面で切断した断面を示したものである。

【0018】

図 3 は、図 2 に示される中心軸を含む平面で切断した反応槽 1 部分の断面図である。反応槽 1 は筒状部 1 a とその両端部に上側フランジ部 1 b, 下側フランジ部 1 c を有する両端開放の筒状形状をなしている。反応槽 1 は上内蓋 2 と下内蓋 3 により両端側から挟まれている。上内蓋 2 と下内蓋 3 は中心部に孔を設けた反応槽用蓋部材である。

上内蓋 2 と反応槽 1 の上側フランジ部 1 b の間には濾紙やガラスフィルタなどの濾材 6 とオーリング 7 が挟まれ、下内蓋 3 と反応槽 1 の下側フランジ部 1 c の間には濾紙やガラ

10

20

30

40

50

スフィルタなどの濾材 6 とオーリング 7 が挟まれている。オーリング 7 は水密性、または、油密性、または、気密性を持たせるために使用するシール材である。反応槽 1 と濾材 6 とで形成される空間に合成反応用の原料又は試薬の固相担体としての固相樹脂が適宜量充填される。

【 0 0 1 9 】

また、上内蓋 2 と反応槽 1 の上側フランジ部 1 b とは図示省略したオスネジなどの固定部材で両者を固定してもよい。また、同様に下内蓋 3 と反応槽の下側フランジ部 1 c もオスネジなどの固定部材で両者を固定してもよい。また、反応槽 1 と上内蓋 2 および下内蓋 3 とをねじ込み式で固定するようにしてもよい(図 1 4 参照)。この様にネジなどの固定部材で、あるいはねじ込み式などで両者を固定することにより、反応槽 1 と上内蓋 2 , 下内蓋 3 と、他の構成部材(例えば図 4 に示される、ガラス内管 4、ガラス外管 5)との熱膨張率が異なっていることにより隙間が生じることを防ぐことができる。さらに、薬液や溶媒の供給管を閉じてしまえば反応槽 1 内を密閉領域に保つことが可能となる。

10

【 0 0 2 0 】


図 4 は、3 層の蓋構造を有する反応槽モジュールの断面図である。図 4 に示されるように反応槽モジュール M は、反応槽 1、上内蓋 2、下内蓋 3、ガラス内管 4、ガラス外管 5、濾材 6、オーリング 7、上中蓋 8、下中蓋 9、上外蓋 1 0、下外蓋 1 1、ボルト 1 2 a、ナット 1 2 b を備えている。図 4 に示されるようにこの実施形態では、蓋部材が、内蓋、中蓋、および外蓋の 3 層構造をなしている。

20

【 0 0 2 1 】

前述したように、上内蓋 2 と下内蓋 3 は、反応槽 1 に対する上下の蓋である。上内蓋 2 と下内蓋 3 の中心軸部分には、それぞれ反応槽 1 から外方に伸びる突出部を有する。そして、上内蓋 2 と下内蓋 3 の中心軸部分には該突出部を貫通する孔 1 8 , 1 9 が設けられている。

【 0 0 2 2 】

上内蓋 2 と下内蓋 3 は、濾材 6 とオーリング 7 とを介して反応槽 1 を挟む。これにより、反応槽 1 内には上内蓋 2 と下内蓋 3 に設けられた孔 1 8 , 1 9 を介して、薬液や溶媒が導入される。また、上下の濾材 6 があるため、反応槽 1 中の固相樹脂は反応槽 1 から外部へ流出しない。なお、図 4 において符号 7 が記載されていないが、「」はオーリング 7 を示している。他の図面においても同様である。なお、孔 1 8 , 1 9 にはチューブなどの管が接続され、薬液や溶媒はチューブなどの管を通過して孔 1 8 , 1 9 を介して反応槽 1 内に供給される。

30

【 0 0 2 3 】

上中蓋 8 と下中蓋 9 は、反応槽 1、上内蓋 2、下内蓋 3、ガラス内管 4、ガラス外管 5、濾材 6、オーリング 7 を両側から挟んでいる。そして、上中蓋 8 は外側から金属製の上下外蓋 1 0 によって押さえられ、下中蓋 9 は外側から金属製の上下外蓋 1 1 によって押さえられる。金属製の上下外蓋 1 0 と下外蓋 1 1 とは、ボルト 1 2 a とナット 1 2 b によって締め付けられている。ガラス内管 4 とガラス外管 5 と上中蓋 8、下中蓋 9 で形成される層は、真空ないし減圧状態に保たれ断熱層として機能する。また、この断熱層を設けることにより結露防止効果が高まる。符号 1 3 は図示省略した真空装置などの減圧装置と接続する減圧装置用接続口である。

40

【 0 0 2 4 】

ガラス内管 4 と上中蓋 8、下中蓋 9 と反応槽 1 の外側面とで形成される温度調節層(図 2 参照)は、反応槽 1 内の温度を調節するために設けられている。符号 1 7 は温度調節用媒体の流入口であり、符号 1 5 は流入した温度調節用媒体の流出口である。温度調節層に流入させる媒体の温度を調節することにより、反応槽 1 内の温度を所望の温度に設定することが可能となる。

【 0 0 2 5 】

符号 1 4 は温度調節層の温度を測定し間接的に反応槽 1 内の温度を測定するための熱電対を設置するための接続端子である。熱電対により前記温度調節層の温度を測定する。前

50

記温度調節層の温度を測定することにより間接的に反応槽 1 内の温度を測定することになる。符号 1 6 は電熱線との接続端子である。電熱線用接続端子 1 6 に接続された電熱線は、例えば温度調節用媒体として温度調節層に供給された水やオイルの温度を調節する手段である。例えば、室温のオイルが温度調節層に満たされた場合には、電熱線のオン・オフ制御により目的の温度に調節することができる。

【 0 0 2 6 】

図 4 から明らかなように、反応槽モジュール M はそれぞれの構成要素に分解し易い。そのため、種々の薬液・溶媒を用いた固相合成反応実験を行った後での洗浄など保守作業が容易である。また、上蓋、下蓋などそれぞれの構成要素を概略同一のものとする事で製造コストを下げる事ができる。なお、上内蓋 2 , 下内蓋 3 のフランジ部の径は少なくとも反応槽 1 の端部を覆えばよく、反応槽モジュール M の径まで広く覆うことを排除するものではない。

10

【 0 0 2 7 】

図 5 は、反応槽モジュール M の上面概略図である。図 4 で説明した接続口、流出口、ボルトを締めるナットが図示のように配置されている。なお、接続口、流出口、ボルトの配置は、図 5 に示される配置に限定されるわけではなく、適宜な位置、個数設けてもよい。

【 0 0 2 8 】

図 6 は、反応槽モジュール M に反応槽 1 内の試料を取得するための試料取り出し管を設けることを説明する図である。固相反応の反応中の試料 S を取得して分析するために、反応槽 1 内から試料 S を取得するための試料取り出し管 2 0 を設ける。研究者などは試料取り出し管 2 0 から反応槽 1 内の試料 S を取得することができる。試料取り出し管 2 0 を介して試料を取得するには、試料を試料取り出し管 2 0 から吸引したり、小型のかきとり装置を試料取り出し管 2 0 から挿入することにより行う。

20

【 0 0 2 9 】

図 7 および図 8 は、反応槽 1 内の固相反応を観察する手段を設けた実施形態である。図 7 では反応槽 1 の側面からテレビカメラ 2 1 を用いて撮像する。反応槽モジュール M を挟んでテレビカメラ 2 1 と反対側に照明用光源 2 2 を配置し照明光を照射する。テレビカメラ 2 1 は反応槽 1 の透過像を撮像し、反応槽 1 内の反応の状況を撮像できる。

【 0 0 3 0 】

図 8 では反応槽 1 内を直接観察するために、光ファイバ 2 3 を反応槽 1 内に挿入する。また、反応槽 1 内を直接観察することに替えて、任意の波長域の光を照射するようにして照射光の波長を変えた合成反応を反応槽 1 内で行える。あるいは、反応槽モジュール M の側面を可撓性液晶フィルムで覆い、液晶フィルムを光のシャッターとして用いることにより、反応槽 1 内を遮光状態とし外部からの光の影響を除去するようにすることも可能である。

30

【 0 0 3 1 】

次に、図 9 により複数の反応槽ユニット U を用いてコンビナトリアル固相合成装置を構成することを説明する。一度に多種類の固相合成を行うように、反応槽モジュール M を有する反応槽ユニット U を複数個芋づる式に接続しコンビナトリアル固相合成装置を構成する。各反応槽ユニット U の制御は、パーソナルコンピュータなどの制御装置によって制御される(図 1 3 参照)。制御装置から反応槽ユニット U への指令信号および反応槽ユニット U からの検出信号は、例えば U S B (ユニバーサル・シリアル・バス)、I E E E 1 3 9 4、または G P I B のような接続手段を介して行うようにすることができる。なお、これらは、さまざまな周辺機器を接続するためのバス規格である。

40

【 0 0 3 2 】

あらかじめ、コンビナトリアル固相合成装置には、適宜な個数の反応槽モジュール M へ薬液の供給、廃液、温度検出、温度調節のための媒体の供給などの制御を行うための配管、配線および切換弁が設けられている。研究者などが反応槽モジュール M を固相合成の実験に必要な個数だけ接続できるように、反応槽モジュール M は前記配線および配管と着脱自在にされている。

50

【 0 0 3 3 】

なお、図 9 に示されるように、反応槽ユニット U の一つ一つを以降 U 1、U 2、U 3、U 4、・・・U n と称する。反応槽ユニット U の個数に特に制限はない。接続した複数個の反応槽ユニット U を一列（芋づる式）に並べてもよいし、2 次元状に配置してもよいし、同心円状に配置してもよく適宜な配置を選択できる。

【 0 0 3 4 】

次に、図 1 0 を用いて反応槽ユニット U を説明する。反応槽ユニット U は、反応槽モジュール M へ薬液の供給、廃液、温度検出、温度調節のための媒体の供給などの制御を行うための配管、配線、および切換弁を含む。

【 0 0 3 5 】

符号 3 0 は温度調節用媒体の排出管である。符号 3 1 は窒素ガスなどの不活性ガス供給管である。符号 3 2 は孔 1 8 に接続される UP 管であり、反応槽 1 の上側から試薬や溶媒を反応槽 1 内に導入する管である。

【 0 0 3 6 】

記号 M は反応槽モジュールである。符号 3 3 は孔 1 9 に接続される DOWN 管であり、反応槽 1 の下側から試薬や溶媒を反応槽 1 内に導入する管である。符号 3 4 は廃液管であり、反応槽 1 中の液体を図示省略したタンク内に廃棄する管である。符号 3 5 は温度調節用媒体の導入管であり、温度調節用媒体としては、冷却水、温水、またはオイル等が用いられる。符号 3 6 は振とう攪拌装置である。1 つ 1 つの反応槽モジュール M に 1 つ 1 つの振とう攪拌装置 3 6 を備えることにより、それぞれの反応槽モジュール M で異なる固相合成に適した振とう攪拌を行うことができる。なお、複数個の反応槽モジュールに対して 1 つの振とう攪拌装置を用いる構成も可能である。

【 0 0 3 7 】

排出管 3 0 と反応槽モジュール M との間には 2 方電磁弁 3 0 v が取り付けられている。不活性ガス供給管 3 1 と反応槽モジュール M との間には 2 方電磁弁 3 1 v が取り付けられている。UP 管 3 2 と反応槽モジュール M との間には 3 方電磁弁 3 2 v が取り付けられている。

【 0 0 3 8 】

DOWN 管 3 3 と反応槽モジュール M との間には 3 方電磁弁 3 3 v が取り付けられている。廃液管 3 4 と反応槽モジュール M との間には 2 方電磁弁 3 4 v が取り付けられている。導入管 3 5 と反応槽モジュール M との間には 2 方電磁弁 3 5 v が取り付けられている。各電磁弁 3 0 v、3 1 v、3 2 v、3 3 v、3 4 v、3 5 v は、強酸、強アルカリ、および各種有機溶媒に耐えることができ、気密性を保つことができる材料（例えば、テフロン（登録商標））を使用した電磁弁が望ましい。

【 0 0 3 9 】

次に、図 1 1 を用いて試薬ユニット D を説明する。符号 4 2 は試薬や溶媒の容器を示している。符号 4 0 は不活性ガス用管であり窒素ガスなどの不活性ガスを容器 4 2 に供給可能である。これにより、試薬や溶媒を不活性ガス圧下の雰囲気につ保つことができる。符号 4 1 は試薬管であり、容器 4 2 からの試薬や溶媒が移送される管である。不活性ガス用管 4 0 には 2 方電磁弁 4 0 v が設けられており、不活性ガスを容器 4 2 に供給したり供給を止めたりする弁である。試薬管 4 1 にも 3 方電磁弁 4 1 v が設けられている。電磁弁 4 1 v のオン・オフにより、容器 4 2 内の試薬あるいは溶媒の反応槽モジュール M への供給がなされたり、止めたりすることができる。

なお、試薬ユニット D の数は 1 つに限定されない。例えば、試薬ユニット D は、芋づる式に接続し数を増やすことが可能である。ただしこの場合、最後に接続した試薬あるいは溶媒は、試薬管 4 1、UP 管 3 2、DOWN 管 3 3 等を洗浄可能な物にすることが望ましい。また、2 次元状に接続してもよいし、同心円状に接続してもよい。また、室温で不安定な試薬あるいは溶媒を用いる際は、容器 4 2 を冷やすことも可能である。

【 0 0 4 0 】

次に、図 1 2 を用いて主ユニット C を説明する。主ユニット C は図 1 2 では記載を省略

10

20

30

40

50

しているが制御装置を備えている（制御装置については図13を参照）。符号50は温度調節用媒体の循環装置である。温度調節用媒体は管35を経由し反応槽モジュールMの温度調節領域内を循環し管30を経由して循環装置50へ戻る。循環装置50は低温液体、温水またはオイルを循環させることができる。

【0041】

符合51はシリンジポンプである。流量を正確に計量できるポンプは、容器42内の試薬や溶媒を反応槽モジュールMの反応槽1に送り出す。このようなポンプとしてシリンジポンプ51が用いられる。シリンジポンプ51は、正確な計量、強酸、強アルカリ、各種有機溶媒に耐える必要があるため、構成要素をテフロン（登録商標）またはガラスで構成するとよい。なお、ポンプはシリンジポンプに限定されない。例えば、ガス圧ポンプを用

10

【0042】

符号52はレギュレータで、窒素ガスなどの不活性ガスを各反応槽モジュールMや、試薬ユニットDに送り出すときの圧力を調整する手段である。符号53vは3方電磁弁である。3方電磁弁53vは、シリンジポンプ51から送出された薬液や溶媒などを管32あるいは管33に指令にしたがって切り換える手段である。符号54vは2方電磁弁である。2方電磁弁54vは管34を介して吸引されて排出される廃液を流したり止めたりする手段である。排出された廃液は吸引ポンプ55により吸引されタンク56に回収される。

【0043】

図13は、反応槽ユニットUと主ユニットCと試薬ユニットDとを接続して構成したコンピナトリアル固相合成装置の概略構成図である。ここでは、主ユニットCにシリンジポンプ51を用いた場合を示している。各ユニットの説明は上述のとおりである。これらのユニットは主ユニットCの制御装置100によって制御される。制御装置100としてはパーソナルコンピュータを用いることができる。また、パーソナルコンピュータは、電磁弁の開閉指令などの指令信号を反応槽ユニットUおよび試薬ユニットDへ、USB、IEEE1394、またはGPIBを介して行うことができる。不活性雰囲気を保つために、それぞれの反応槽モジュールと試薬・溶媒は、強酸、強アルカリ、各種有機溶媒耐性のフッ素樹脂製のチューブにより接続するとよい。

20

【0044】

図14は、筒状の反応槽と上内蓋2と下内蓋3とをネジ構造により固定する形態を説明する概略構成図である。反応槽1の両端の外側面部分にオスネジ、上内蓋2と下内蓋3にメスネジを構成することにより、反応槽1に上内蓋2、下内蓋3を固定することができる。

30

【0045】

上述した反応槽モジュールMの説明では図4に示されるように蓋構造は3層である。しかし、反応槽モジュールMの蓋構造は3層構造に限定されるものではなく図15に示されるように、中蓋を用いず内蓋との2層構造とすることも温度調節層および断熱層の効果を減殺しない範囲において可能である。

【0046】

図16は、ガス圧ポンプを使用する主ユニットCの形態を説明する概略構成図である。この実施形態は、図12を用いて説明した主ユニットCにシリンジポンプ51を用いない。ガス圧ポンプ57は、不活性ガスの圧力および開閉時間の調整により送液流量を正確に制御できる。ガス圧ポンプ57は不活性ガス用管40に接続されている。

40

【0047】

図17は、反応槽ユニットUと主ユニットCと試薬ユニットDとを接続して構成したコンピナトリアル固相合成装置の概略構成図である。ここでは、主ユニットCにガス圧ポンプ57を用いた場合を示している。容器42内の試薬や溶媒は、ガス圧ポンプ57のガス圧により押し出され、試薬管41を通過して反応槽モジュールMの反応槽1に供給される。

【0048】

図18は、反応槽ユニットを芋づる式に2次元状に連結した概略構成図である。複数の

50

反応層ユニットUを一系列の芋づる式に配列すると、試薬ユニットDから距離が遠くなりすぎる反応層ユニットUが存在することになる。試薬ユニットDからの試薬の供給時間が長くなりすぎる、また、試薬が輸送管へ吸着することによる損失が顕在化する、また、デッドスペースが増え無駄になる試薬が増加するなどの問題が生じる。そのため、図18のように切換弁58を用いて複数の系列に分けて試薬ユニットUからの薬液の供給が行えるようにするとよい。

【0049】

また、図19は、試薬ユニットDを芋づる式に2次元状に連結した概略構成図である。反応槽ユニットUを複数の系列に分けて配列すると同様に、試薬ユニットDを複数の系列に分けて配列する。複数の試薬ユニットDの系列は、切換弁59を用いて反応槽ユニットUへの供給が切り換えられる。

10

そして、このように配列することにより、試薬ユニットDが反応槽ユニットUから離れすぎないので、迅速に薬液を供給することが可能である。また、試薬が輸送管へ吸着することによる損失が顕在化するのを防ぐことが可能である。また、デッドスペースが増えることによる無駄になる試薬の増加を防ぐことが可能である。

【0050】

本発明の実施形態により、反応槽1内を視認可能で、反応槽1内を不活性ガスの雰囲気維持可能で、揮発性の高い溶媒や、活性の高い試薬を移送でき、汎用性を高めるため多くの反応槽モジュールおよび試薬・溶媒を使用可能で、低温から高温まで温度調節可能で、コンピュータ制御により全自動合成が可能となった。

20

【0051】

本発明の実施形態によれば、不活性雰囲気下での固相合成反応が容易に行えるようになり、さまざまな有機反応を用いたコンビナトリアルライブラリー合成が可能になる。特に、第3の生命鎖として重要な機能を有していると考えられている糖鎖をコンビナトリアルライブラリーの的に合成可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】複数個の反応槽モジュールを用いてコンビナトリアル固相合成装置を構成することを説明する図である。

【図2】本発明のコンビナトリアル固相合成装置に用いられる反応槽モジュールの概略外観図である。

30

【図3】図2に示される中心軸線で切断した反応槽モジュールの筒状の反応槽の断面図である。

【図4】3層の蓋構造を有する反応槽モジュールの断面図である。

【図5】反応槽モジュールの上面概略図である。

【図6】反応槽モジュールに反応槽内の試料を取得するための試料取り出し管を設けることを説明する図である。

【図7】反応槽モジュールの側面方向からテレビカメラで撮像することを説明する図である。

【図8】筒状の反応槽の内部を直接観測するために光ファイバを反応槽内に挿入する図である。

40

【図9】複数個の反応槽ユニットを用いてコンビナトリアル固相合成装置を構成することを説明する図である。

【図10】反応槽ユニットの概略構成図である。

【図11】試薬ユニットの概略構成図である。

【図12】主ユニット(シリンジポンプ)の概略構成図である。

【図13】反応槽ユニットと主ユニット(シリンジポンプを用いた場合)と試薬ユニットとを接続して構成したコンビナトリアル固相合成装置の概略構成図である。

【図14】筒状の反応槽と上内蓋と下内蓋とをネジ構造により固定する形態を説明する概略構成図である。

50

【図 1 5】 2 層の蓋構造を有する反応槽モジュールの断面図である。

【図 1 6】 ガス圧ポンプを使用する主ユニットを説明する概略構成図である。

【図 1 7】 反応槽ユニットと主ユニット（ガス圧ポンプを用いた場合）と試薬ユニットとを接続して構成したコンビナトリアル固相合成装置の概略構成図である。

【図 1 8】 反応槽ユニットを芋づる式に 2 次元状に連結した概略構成図である。

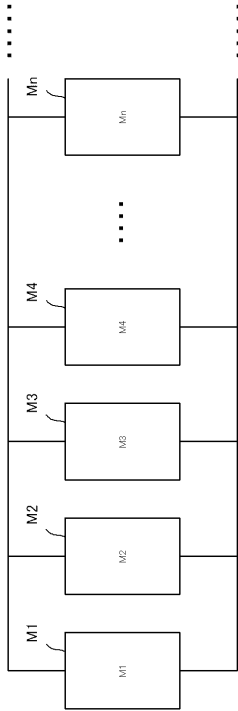
【図 1 9】 試薬ユニットを芋づる式に 2 次元状に連結した概略構成図である。

【符号の説明】

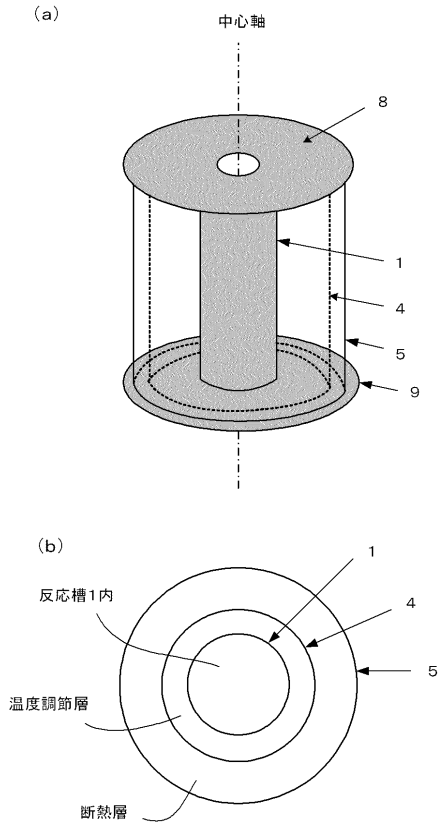
【 0 0 5 3 】

M	反応槽モジュール	
U	反応槽ユニット	10
D	試薬ユニット	
C	主ユニット	
1	反応槽	
1 a	筒状部	
1 b	上側フランジ部	
1 c	下側フランジ部	
2	上内蓋	
3	下内蓋	
4	ガラス内管	
5	ガラス外管	20
6	濾材	
7	オーリング	
8	上中蓋	
9	下中蓋	
1 0	上外蓋	
1 1	下外蓋	
1 2 a	ボルト	
1 2 b	ナット	
1 3	減圧装置用接続口	
1 4	熱電対用接続端子	30
1 5	温度調節用媒体の流出口	
1 6	電熱線用接続端子	
1 7	温度調節用媒体の流入口	
2 0	試料取り出し管	
2 1	テレビカメラ	
2 2	照明用光源	
2 3	光ファイバ	
1 0 0	制御装置	

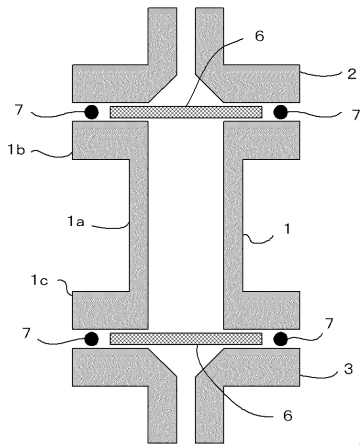
【図1】



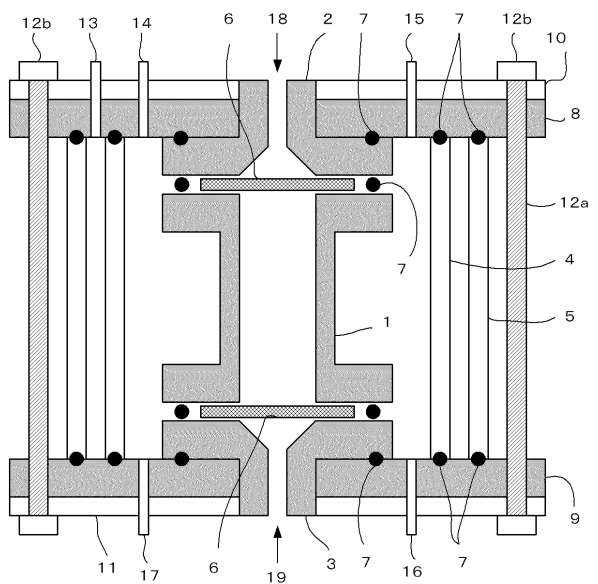
【図2】



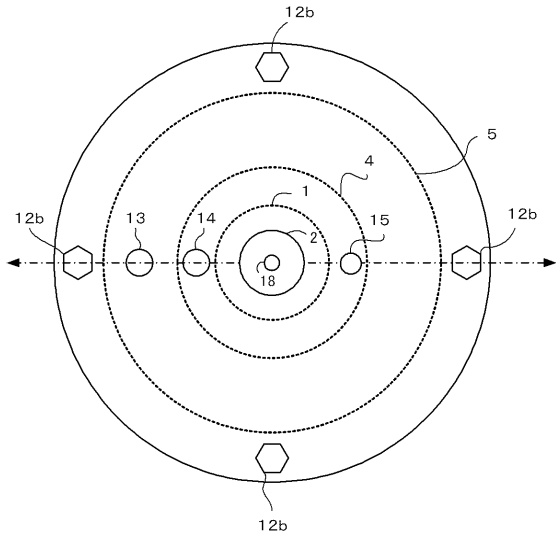
【図3】



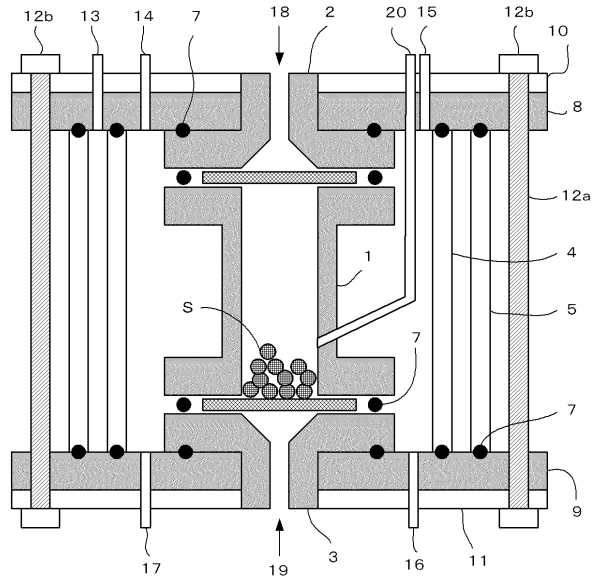
【図4】



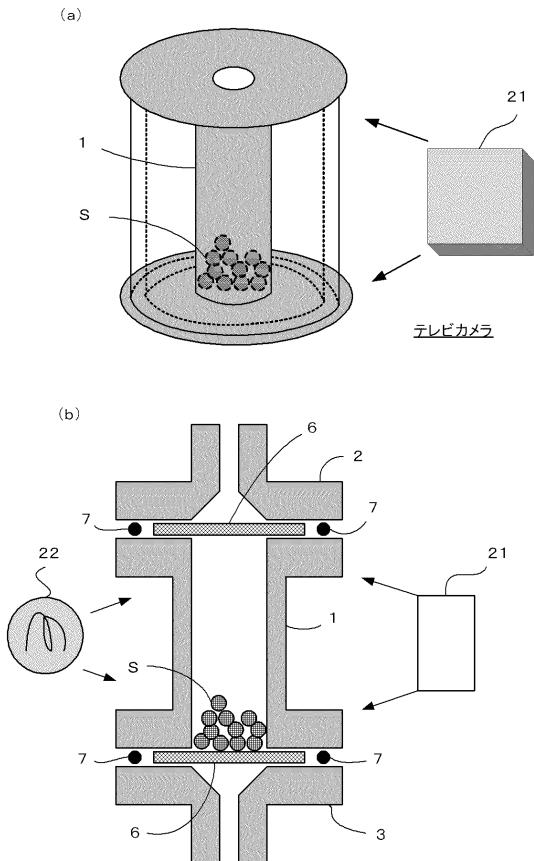
【図5】



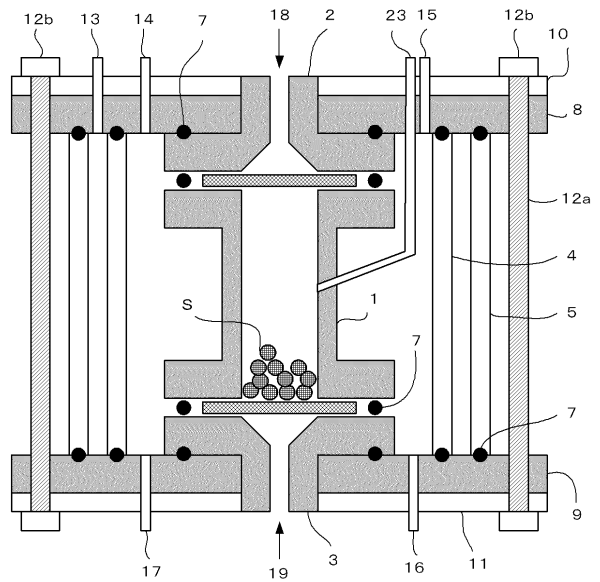
【図6】



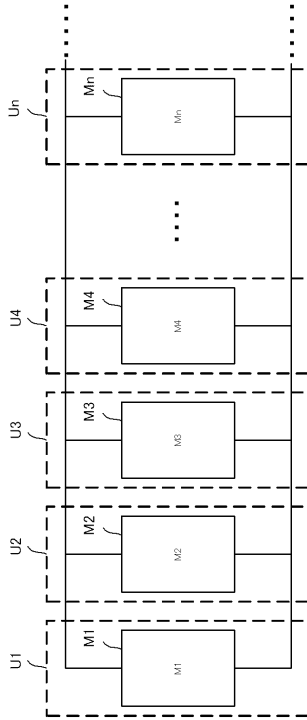
【図7】



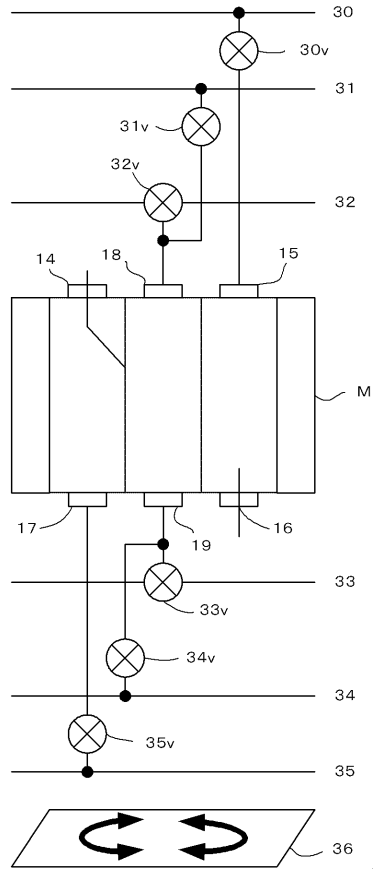
【図8】



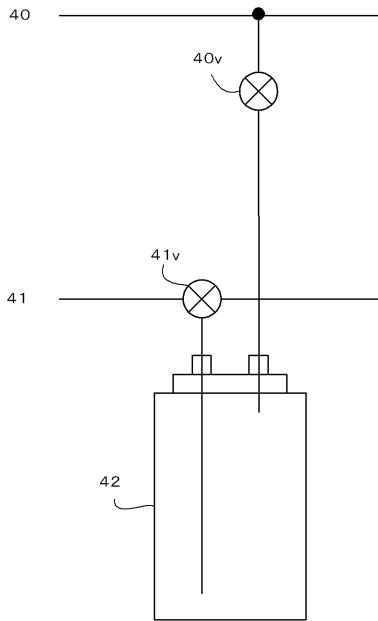
【図9】



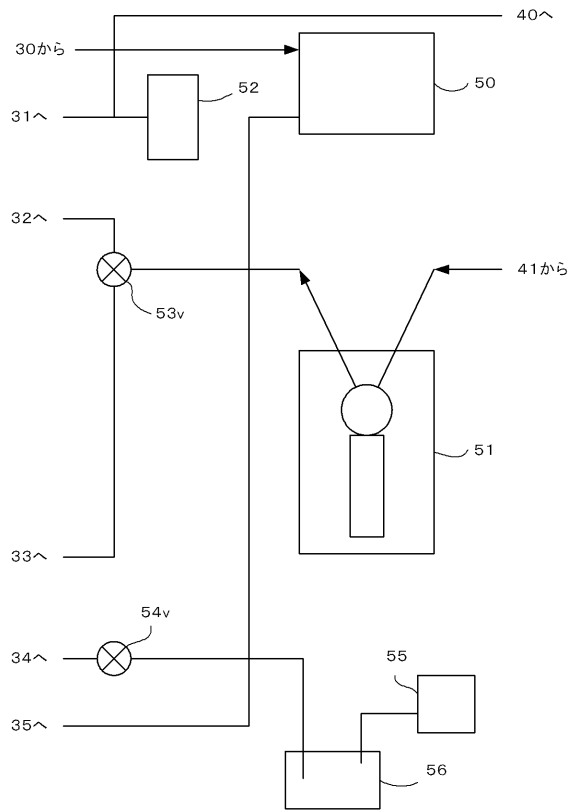
【図10】



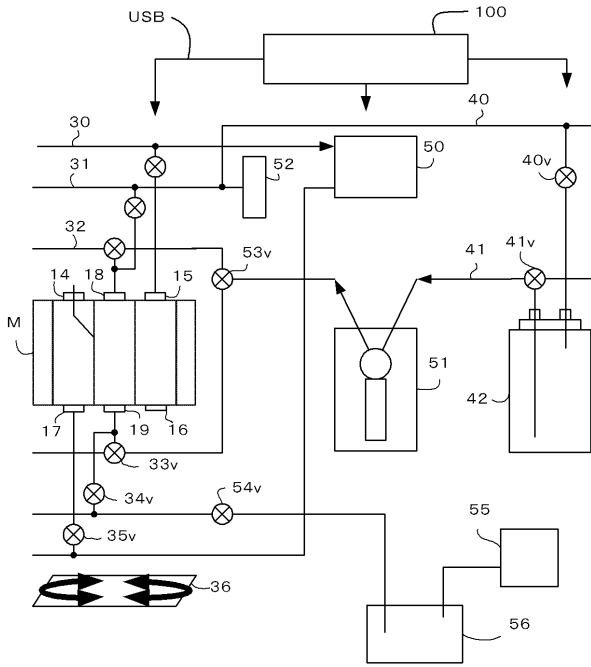
【図11】



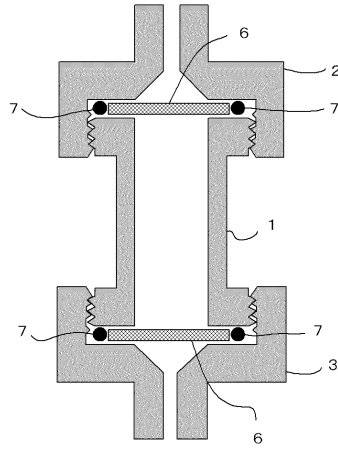
【図12】



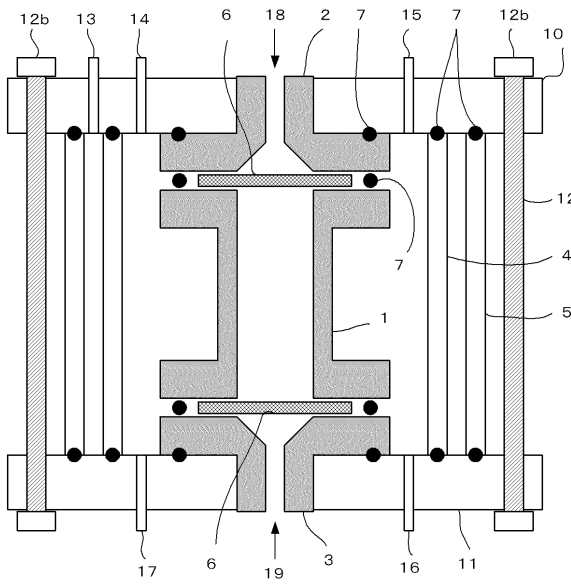
【図13】



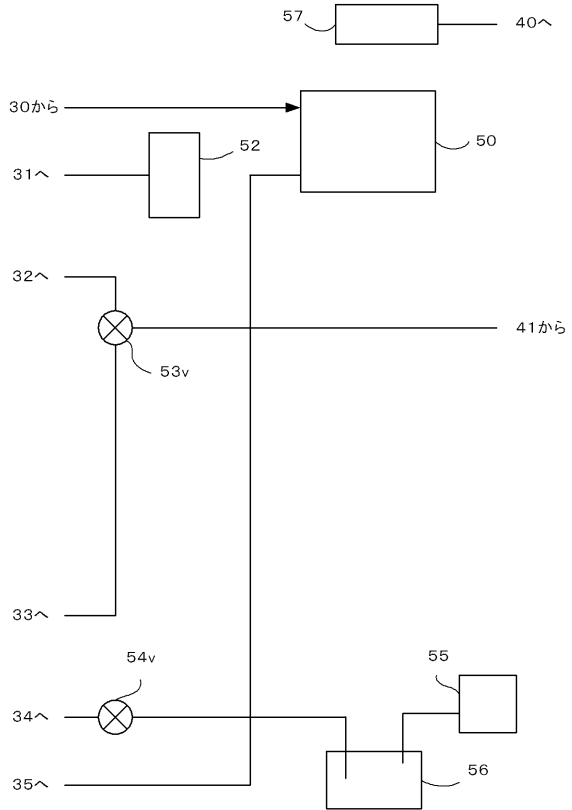
【図14】



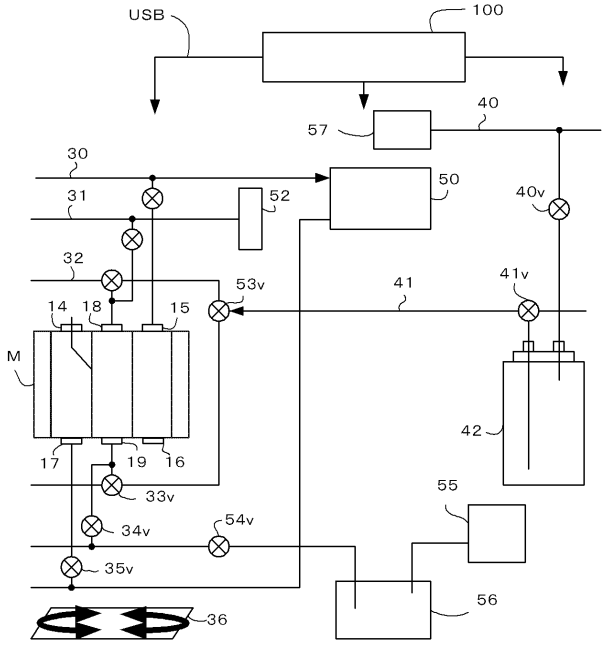
【図15】



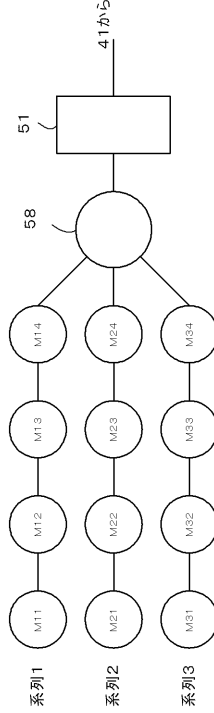
【図16】



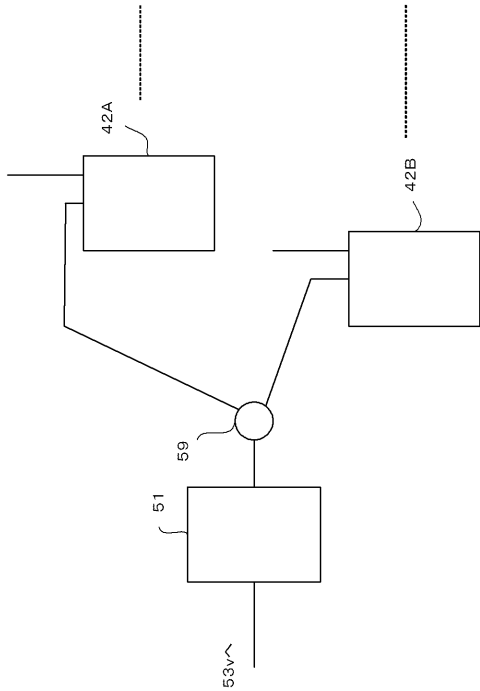
【図17】



【図18】



【図19】



フロントページの続き

(74)代理人 100152124

弁理士 白石 光男

(72)発明者 今場 司朗

茨城県つくば市観音台2-1-12 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所内

審査官 谷水 浩一

- (56)参考文献 特開2001-187327(JP,A)
特開2005-046652(JP,A)
特開平11-236339(JP,A)
特開平07-318694(JP,A)
特開2006-015269(JP,A)
特表2004-523607(JP,A)
再公表特許第2007/052778(JP,A1)
特表2002-522215(JP,A)
実開昭60-034197(JP,U)
特表平11-509551(JP,A)
特開2000-288388(JP,A)
特表2002-503141(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J 8/00-12/02
B01J 14/00-19/32
C07B 31/00-63/04
C07C 1/00-409/44
G01N 30/00-30/96
C40B 60/00-60/14
C12M 1/00、1/40
C12N 15/00-15/90
C07K 1/00-19/00

JSTPlus(JDreamII)