

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2014年4月17日(17.04.2014)



(10) 国際公開番号  
WO 2014/058064 A1

- (51) 国際特許分類:  
G01N 21/78 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)  
C12M 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/077811
- (22) 国際出願日: 2013年10月11日(11.10.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2012-226761 2012年10月12日(12.10.2012) JP
- (71) 出願人: 学校法人日本大学(NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号 Tokyo (JP). 株式会社カネカ(KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島2-3-18 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 関 みつ子(SEKI Mitsuko); 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 友野 潤(TOMONO Jun); 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 宮本 重彦(MIYAMOTO Shigehiko); 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 柳野 隆生, 外(YANAGINO Takao et al.); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原1-15-1、ノスクマードビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

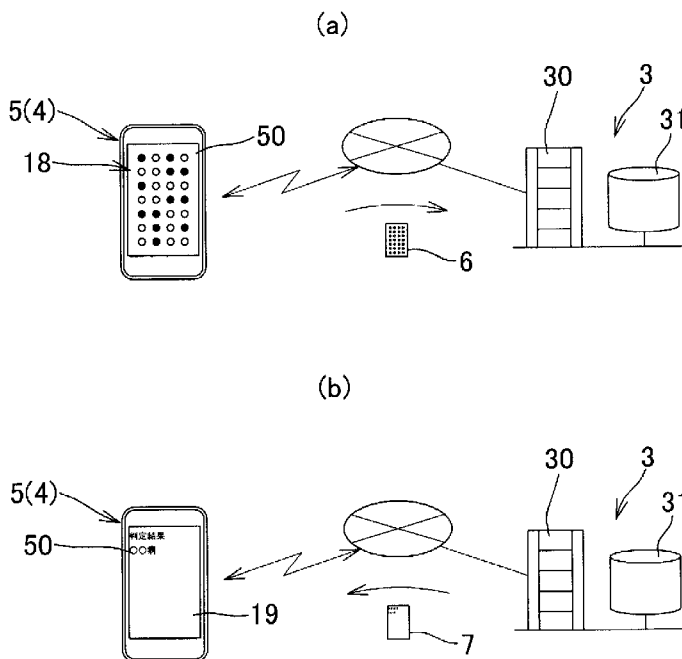
添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

[続葉有]

(54) Title: INSPECTION SYSTEM AND INSPECTION METHOD

(54) 発明の名称: 検査システム及び検査方法



(57) Abstract: An inspection system and an inspection method for analyzing and investigating the presence or absence of a plurality of types of detection objects in an object to be inspected, the system comprising: an inspection device that has a plurality of recessed portions to which the object to be inspected is applied, and previously holds, within the respective recessed portions, reagents corresponding to the respective detection objects and each including a coloring agent that takes on coloration or changes color due to the presence of the detection object; an image capturing means for capturing images of the plurality of recessed portions of the inspection device; and a computer provided with a storage means for storing the arrangement of the plurality of recessed portions of the inspection device and the detection objects in the respective recessed portions, and a determination means for comparing the coloration or color change pattern of all of the plurality of recessed portions the images of which are captured by the image capturing means and the arrangement of the recessed portions

tions in the storage means, and determining the presence or absence of each of the detection objects.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2014/058064 A1



- 明細書の別個の部分として表した配列リスト  
(規則 5.2(a))

---

被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査するための検査システム及び検査方法であつて、被検査物をアプライする複数の凹部を有するとともに、各凹部の内部に、それぞれ検出対象に応じた試薬であり且つ該検出対象の存在に起因して呈色又は変色する色素剤を含む試薬を予め保持してなる検査装置と、前記検査装置の前記複数の凹部を撮像する撮像手段と、前記検査装置の前記複数の凹部の配列と各凹部の検出対象を記憶する記憶手段、及び前記撮像手段により撮像される前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する判定手段を備えるコンピュータとよりなる。

## 明 細 書

発明の名称： 検査システム及び検査方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査するための検査システム及び検査方法に関する。

### 背景技術

[0002] 従来より、医療や生命科学、食品分析、環境測定などの各種分野において、被検査物中の種々の物質（例えば核酸）を分析・調査することが行われている。そしてそこで得られた結果を基に、その後の治療や処置の方針決定に役立てられてきた。

[0003] 但し検出対象によっては、被検査物中に微量しか含まれていないことから、その検出対象を増幅或いは増殖させた後に、検出を行うような場合もある。例えば医療や生命科学の分野においては、被検査物における核酸を分析・調査するに際し、従来からPCR（Polymerase Chain Reaction）法により核酸の増幅をおこなう手法が広く用いられている。

[0004] そしてPCR法により核酸増幅をおこなった後、被検査物に検出対象となる核酸が存在しているか否かを確認する方法として、何らかの固形支持体にプローブを付着させておき、それに対応する核酸を検出するような方法が提案されている（特許文献1参照）。

[0005] しかしPCR法は、至適温度に加熱したり冷却したりする複雑な温度管理プログラムが必須であり、同法による核酸増幅をおこなうためには大掛かりな専用機器が必要である。そこで、65℃付近の一定温度に保つだけで核酸を増幅できるLAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）法が提案されている（特許文献2参照）。LAMP法を用いれば、例えばポットのような、被検査物及び専用の試薬を混合したものを65℃付近に保温できるような機器さえあれば実施可能で

あり、検出に際しての前処理としての核酸増幅を簡便にするという観点においては有用な方法である。

[0006] しかしながら、例えば検出対象となる核酸の有無を、現場で簡便に判断できても、そこで得られた物質情報を解析し、その後の治療や処置の方針決定に役立つ一定の結果を正確に把握するためには、高度な専門的知識が必要であり、且つ時間や労力が必要となる。専門的知識のない者は、被検査物を専門施設に送付し、後日解析結果を得ることが必要になる。例えば医療の現場においては、患者の病態に関する情報を一刻も早く入手し、それを次の治療方針策定に正確に役立てなければならないが、多様な対象物質の有無を判断するための検出技術はあるものの、そこで得られた多くの物質情報をその場で専門知識なしに容易に解析できる手段はなかった。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0007] 特許文献1：特開2012-105663号公報

特許文献2：特許第3974441号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] 上記のような事情に鑑み、本発明の目的とするところは、現場で被検査物を解析できるとともに、専門的知識が無くても容易に且つ迅速に解析結果を正確に把握することができる検査システム及び検査方法を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

[0009] 即ち、本発明の要旨は以下の通りである。

〔1〕被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査するための検査システムであって、被検査物をアプライする複数の凹部を有するとともに、各凹部の内部に、それぞれ検出対象に応じた試薬であり且つ該検出対象の存在に起因して呈色又は変色する色素剤を含む試薬を予め保持してなる検

査装置と、前記検査装置の前記複数の凹部を撮像する撮像手段と、前記検査装置の前記複数の凹部の配列と各凹部の検出対象を記憶する記憶手段、及び前記撮像手段により撮像される前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する判定手段を備えるコンピュータとよりなることを特徴とする検査システム、

〔2〕前記試薬が、前記検出対象を増幅又は増殖させる反応促進物質を含む〔1〕記載の検査システム、

〔3〕前記検出対象が核酸である〔1〕又は〔2〕記載の検査システム、

〔4〕前記色素剤がロイコ型色素である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の検査システム、

〔5〕前記凹部にアプライされた前記被検査物と前記試薬との反応を促進するための温度調節手段を備える〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の検査システム、

〔6〕前記撮像手段が、前記複数の凹部を撮像するカメラ、前記コンピュータとの間で情報を送受信する通信制御手段、及び情報表示手段を備えるクライアント端末よりなり、前記カメラで撮像された前記呈色又は変色パターンよりなる撮像データを前記クライアント端末から前記コンピュータに送信し、前記コンピュータから受信する判定結果を前記クライアント端末の情報表示手段に表示する〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の検査システム、

〔7〕前記クライアント端末が前記通信制御手段として無線通信制御部を有する携帯端末であり、無線通信網を介して前記コンピュータに通信接続される〔6〕記載の検査システム、

〔8〕被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査する検査方法であって、被検査物をアプライする複数の凹部を有するとともに、各凹部の内部に、それぞれ検出対象に応じた試薬であり且つ該検出対象の存在に起因して呈色又は変色する色素剤を含む試薬を予め保持してなる検査装置と、前記検査装置の前記複数の凹部を撮像する撮像手段と、前記検査装置の前記複数の凹部の配列と各凹部の検出対象を記憶する記憶手段、及び前記撮像手

段により撮像される前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して検出対象の有無を判定する判定手段を備えるコンピュータとを設け、前記検査装置の複数の凹部に、被検査物をアプライする手順と、前記撮像手段により前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンを撮像する手順と、前記コンピュータが、前記撮像手段により撮像された前記呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する手順と、よりなる検査方法、

〔9〕前記撮像手段が、前記複数の凹部を撮像するカメラ、前記コンピュータとの間で情報を送受信する通信制御手段、及び情報表示手段を備えるクライアント端末よりなり、前記検査装置の複数の凹部に、被検査物をアプライする手順と、前記クライアント端末が、前記カメラにより前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンを撮像する手順と、前記クライアント端末が、前記カメラで撮像された前記呈色又は変色パターンよりなる撮像データを前記コンピュータに送信する手順と、前記コンピュータが、前記クライアント端末から受信した前記撮像データの呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する手順と、前記コンピュータが、判定結果を前記クライアント端末に送信する手順と、前記クライアント端末が、前記コンピュータから受信した判定結果を前記情報表示手段に表示する手順とよりなる〔8〕記載の検査方法、  
である。

## 発明の効果

[0010] 以上にしてなる本発明によれば、検査装置の複数の凹部に被検査物をアプライして、検出対象の存在の有無により呈色又は変色し、あるいは呈色又は変色していない全ての凹部からなる呈色又は変色パターンを撮像手段により撮像し、撮像された呈色又は変色パターンと記憶手段の凹部の配列とをコンピュータによって比較して各検出対象の有無を解析できるので、例えば上記検査装置と携帯用のコンピュータとカメラがあれば現場で上記呈色又は変色パターンをあたかもバーコードやQRコード（登録商標）を読み取るごとき

簡易な操作で、撮像手段により撮像し、その撮像されたパターンのデータをコンピュータで判定させるだけで、専門的知識が無くても正確な分析・調査結果を迅速且つ容易に得ることができ、例えば病気を患った際における投与薬剤の選択等、方針決定に即座に役立てることも可能となる。また、呈色又は変色パターンを認識して判定するものは計算量が比較的少なく実現できるので、特別なコンピュータでなくても実現することができ、ソフトウェアをインストールしたユーザ自身のコンピュータで判定させることも可能となるので、当該コンピュータを現場に持参すれば即座に結果を得ることができる。

[0011] また、凹部に保持させる試薬が検出対象を増幅又は増殖させる反応促進物質を含むものであれば、例えば核酸などの検出対象も迅速に分析することができる。

[0012] また、色素剤がロイコ型色素であれば、通常のカメラで認識できる可視光下での明確な呈色又は変色を生じるので、クリアなパターンデータを得ることができ、それに基づきコンピュータで確実な分析をさせることができる。

[0013] また、凹部に入れたサンプルと試薬との反応を促進する温度調節手段を備えていれば、反応が早まり作業を効率よく行うことができ、現場対応に適したシステムとなる。

[0014] また、撮像手段が複数の凹部を撮像するカメラ、コンピュータとの間で情報を送受信する通信制御手段、及び情報表示手段を備えるクライアント端末であり、カメラで撮像された凹部全体の呈色又は変色パターンよりなる撮像データをクライアント端末からコンピュータに送信し、コンピュータから受信する判定結果を前記クライアント端末の情報表示手段に表示するシステムとすれば、前記判定用のプログラムを備えるコンピュータを現場に携帯することなく、汎用のクライアント端末が現場或いは近くにあれば当該クライアント端末から遠隔の前記コンピュータに撮像データを送信し、判定結果をその場で即座に得ることができる。

[0015] また、前記クライアント端末が通信制御手段として無線通信制御部を有す

る携帯端末であり、無線通信網を介して前記コンピュータに通信接続されるものであれば、例えばカメラ、通信制御手段及び情報表示手段を備える携帯電話やスマートホン、タブレット型コンピュータ、PDA、ノートパソコン等の携帯端末を上記検査装置とともに現場に携帯し、遠隔の前記コンピュータに撮像データを送信し、判定結果を現場で即座に得ることができる。

### 図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明の代表的実施形態に係る検査システムに用いる検査装置を示す概略図。

[図2]同じく代表的実施形態に係る検査方法の撮像データを取得するまでの手順を示す説明図。

[図3]同じく代表的実施形態に係る検査方法の撮像データ取得以降の手順を示す説明図。

[図4]同じく検査システムに用いるコンピュータの構成を示すブロック図。

[図5]本発明の実施形態の変形例を示す説明図。

[図6]検査システムによる検査手順を示すフロー図。

[図7]変形例の検査システムに用いるコンピュータの構成を示すブロック図。

[図8]同じく変形例の検査システムによる検査手順を示すフロー図。

### 発明を実施するための形態

[0017] 本発明に係る検査システムは、被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査するものであり、図2に示すように、被検査物Aを所定量ずつアプライする複数の凹部10を有する検査装置1と、撮像手段2、記憶手段及び判定手段を備えるコンピュータ3とを少なくとも備えている。本発明を適用しうる検査の目的としては、核酸を対象とした遺伝子検査やタンパク質を対象とした免疫検査の他、土壌や空気、水質の検査といった環境分析、食品の分析等が含まれるが、これらに限定されるものではない。遺伝子検査としては、例えば一塩基多型や感染症診断などが挙げられる。

[0018] 被検査物は、これら目的に応じた種々の被検査物を使用でき、固体・液体を問わない。例えば人体や家畜等から採取された排泄物、喀痰、咽頭ぬぐい



液、血液、血漿、血清、尿、組織、細胞などの臨床、非臨床検体や水質検査の検水、食品、土壌などが挙げられるが、これらに限定されない。これらの被検査物に含まれる検出対象が極微量である場合、例えば検出対象が細菌やウイルスなどの微生物であれば、恒温槽やCO<sub>2</sub>インキュベータに検査装置を入れて増殖を促したり、核酸であれば、各種の核酸増幅手段により核酸の増幅を促したりしてもよい。

[0019] 被検査物が核酸である場合の核酸増幅手段は、例えばPCR (Polymerase Chain Reaction) 法などの公知の核酸増幅手段を広く使用することができる。但し、簡便に行うことができる点で、等温条件下で核酸増幅をおこなえる等温核酸増幅手段を利用することが好ましく、例えばLAMP法やICAN (Isothermal and Chimeric primer-initiated Amplification of Nucleic acids) 法、PALSAR (Probe Alternation Link Self-Assembly Reaction) 法、SmartAmp (Smart Amplification Process) 法があげられるが、これらに限定されない。

[0020] 検出対象は、例えば、核酸、タンパク質、微生物（細菌、ウイルス等）、寄生虫、生理活性物質、脂質、医薬品、血液細胞、遺伝子、土壌や水中又は大気中の各種物質（残留塩素、亜硝酸イオン亜硝酸性窒素、COD、アンモニウム、リン酸、カリウム等）、重金属、食品添加物、残留農薬等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0021] 以下の実施形態においては、コンピュータ3とクライアント端末4である携帯型のコンピュータ端末（携帯端末5）との間で遠隔通信を行うシステムについて説明するが、クライアント端末4を省略し、撮像手段、記憶手段、判定手段、その他、表示手段などを有するコンピュータにて撮像から判定結果の表示まで行うものでも勿論よい（後述する変形例）。この場合、コンピュータを携帯型として現場に持ち込むことも可能である。また、クライアント端末4は携帯型のコンピュータ（携帯端末5）ではなく設置型のコンピュ

ータ端末としても勿論よい。また、コンピュータ3をクライアント端末4と同じく携帯型のコンピュータとすることもできる。撮像手段はクライアント端末4やコンピュータ3に接続できる別体のカメラ装置を使用しても勿論よい。

[0022] 検査装置1の代表的実施形態は、図1(a)に示すように、板状本体12の上面12aに開口する複数の有底の凹部10を縦横に複数設けたものである。板状本体12の色は、色素剤による呈色又は変色パターンが明確に出るように、被検査物や試薬、色素剤の種類に応じて設定され、透明乃至半透明色、白色又は黒色の何れかによる単一色などが好ましいが、特に限定されない。板状本体12の上面12aから下面にかけての厚みについても、特に限定はない。検査装置1の材質も特に限定はなく、各種合成樹脂やセラミックス、ガラス等、被検査物や試薬に応じて選択すればよい。但し、検査装置1を加熱したり冷却したりすることが想定される場合には、これらの温度変化に適応できる材料が選択される。

[0023] 凹部10の数や配列方法は特に限定はなく、2つ以上の複数であれば一列でもよい。また、生命科学研究領域において汎用される、いわゆる96穴や384穴プレート、多連型チューブを検査装置として使用してもよい。各凹部10の形状は、本例では底部が曲面の円柱形状の収納空間が形成されたものを例示しているが、このような形状に何ら限定されず、底部に向かって縮径する略逆円錐形状の空間など種々の形状としうる。それ以外にも、壁又は仕切りにより、セル又は区域を設けたような形状としてもよい。また、核酸やタンパク質などの抽出や精製を行う区画、核酸増幅をおこなう区画、被検査物を凹部10に送り届ける流路を設けてもよい。呈色又は変色パターンを判別するためには各凹部10の形状はすべて同じ形状、寸法であることが好ましいが、判定時の基準点を認識させるために、一つ又は二つ以上の凹部の形状、特に開口形状、寸法を他と異なるものとするのも好ましい。また、被検査物や試薬の蒸発や他の凹部からの混入を防ぐため、被検査物をアプライする前後で蓋ができるような構造を成していてもよい。このような構造と

しては、例えば、粘着力をもつシールで蓋をするといった態様があげられる。その他の実施態様としては、例えば培養液や環境分析等の検査等で、より大容量の検体を要する場合には、図1(b)に示したような、複数の検体を個別に保持可能なチューブ13使用し、チューブラック14にチューブ13をセットするような態様であってもよい。それ以外にも、例えば図1(c)に示すように、検査装置1として専用の検査チップ15を用意してもよい。このような検査チップ15の大きさとしては、後述する撮像手段により撮像可能な大きさであれば特に限定はない。この際の凹部10の深さとしても、撮像可能であれば特に限定はないが、あまり深すぎると影の影響により解析精度に悪影響を及ぼすので、10cm以下が好ましい。また、何れの実施形態においても、検査装置1上面の基準マーク16や基準となる凹部(例えば、陽性コントロール等)を、これを基に検体の配置や後述する撮像データの回転角度や傾き、距離(大きさ)を公知の手段で補正するために一つ又は二つ以上設定しておいてもよい。被検査物の情報や分析・調査の種類等を簡便に取得する等の目的で、検査装置1にバーコード17やQRコード(登録商標)等を印刷したり貼付したりしておいてもよい。

[0024] 被検査物を各凹部10にアプライするに当たっては、各凹部10にアプライする被検査物の量や凹部10のサイズに応じて、適したアプライ用器具60を使用するとよい。具体的にはマイクロピペットやメスピペット、注射器、スポイト等が挙げられるが、基本的には被検査物を正確にアプライできる器具であればよく、これらに限定されない。但し、例えば、被検査物Aが1種類で、各凹部に保持させた試薬が混じり合うおそれが殆ど無かったり多少混じり合っても検査精度に大きな影響を及ぼさなかったりする場合、更には各凹部にアプライする被検査物Aの分量に高度な正確性が要求されない場合には、例えば極小の検査装置1を準備し、アプライ用器具60により、一度に纏めて全凹部に被検査物Aをアプライするような態様であってもよい。それ以外にも、アプライする被検査物の分量に高度な正確性が要求されない場合には、アプライ用器具60を用いずとも、被検査物をデカンテーション等

により簡便にアプライするような態様であってもよいし、アプライする被検査物 A の分量に高度な正確性が要求される場合であっても、マルチチャンネルのマイクロピペットを使用するなどして作業の効率化を図ってもよく、各反応の性質や検査装置 1 の形態に応じて種々のアプライの方法が可能であるが、これらに限定されず、各被検査物や検査装置の態様に応じて、種々の方法を選択するとよい。

[0025] 凹部 10 の大きさは、検査装置 1 自体の大きさや、アプライする被検査物の量に応じて、適宜設定すればよい。基本的には、被検査物が凹部 10 から溢れても隣り合う凹部 10 の間で試薬及び被検査物が混じり合いにくい程度の離間距離があることが好ましい。この点、凹部から被検査物が仮に溢れても隣接する凹部内に入り混み難いように、各凹部の縁部に上方に突出する突起や吸収パッドを設けたり、凹部間に溝を設けておくことも好ましい。但し前述したような、アプライする被検査物 A が多少混じり合っても検査精度に大きな影響がなく、例えば図 2 (b') に示すように、アプライ用器具 60 により、一度に纏めて検査装置の各凹部に被検査物 A をアプライするような場合には、こうした凹部間の距離は短い方が好ましく、各凹部の縁部に上方に突出する突起や吸収パッドや溝はない方が好ましい。

[0026] 各凹部 10 の内部には、それぞれ検出対象に応じた試薬であって該検出対象の存在に起因して呈色又は変色する色素剤を含む試薬 11 が予め保持されている。試薬 11 は、前記色素剤以外に反応促進物質などを含むことも好ましい。

[0027] 色素剤は、少なくとも、検出対象が存在することにより呈色又は変色するものであれば特に限定はなく、検出対象そのものとの直接的な反応をすることにより呈色又は変色するものであっても良いし、後述する反応促進物質を介して呈色又は変色するものであっても良い。色素剤としては、例えば被検査物の酸解離定数等に応じて呈色又は変色するような酸塩基指示薬や、検出対象と反応して呈色又は変色するようなロイコ型色素、その他の検出用の試薬が挙げられる。

- [0028] 基本的にはこのような呈色又は変色を、可視光下で検出できるような色素剤を選択するのが、簡便であるという点で好ましいが、微量の検出対象に対して検出感度を高める必要がある等、種々の事情に応じては、その呈色又は変色を、励起光下で放出される蛍光により検出できるような蛍光標識試薬を、色素剤として使用しても良い。
- [0029] 酸塩基指示薬としては、例えば、ピクリン酸、メチルバイオレット、オークレゾールレッド、チモールブルー、2, 4-ジニトロフェノール、コンゴレッド、メチルオレンジ、メチルイエロー、ブロモフェノールブルー、ブロモクレゾールグリーン、メチルレッド、リトマス、メチルパープル、ブロモクレゾールパープル、クロロフェノールレッド、ブロモチノールブルー、p-ニトロフェノール、ニュートラルレッド、フェノールレッド、p-ナフトールフタレイン、クレゾールレッド、チモールブルー、フェノールフタレイン、チモールフタレイン、アリザリンイエローR、1, 3, 5-トリニトロベンゼン等が挙げられる。
- [0030] 本発明において、ロイコ型色素とは無色または淡色の色素であり、顕色剤との反応や、光等の物理刺激によりその構造を変化し呈色を示す色素を意味する。例えば多重鎖核酸を検出する際に使用するロイコ型色素は、多重鎖核酸に発色性のロイコ型色素を添加し、その相互作用により呈色することを検出原理としたものである。このようなロイコ型色素としては、核酸との相互作用により実質的に呈色するものであれば特に限定はないが、トリアリールメタン系色素、キサンテン系色素、キノリン系色素、フェノチアジン系色素、フェノキサジン系色素およびこれらの混合物が挙げられる。更にその具体例として、トリアリールメタン系色素であるメチルグリーン、マラカイトグリーン、クリスタルバイオレット、パラロザニリン、ゲンチアナバイオレットB、ゲンチアナバイオレットR、ナイトブルー、ビクトリアブルーB、ビクトリアブルーR、キノリン系の4-(p-ジメチルアミノスチリル)キノリン、フェノチアジン系のフェノチアジン、ベンゾイルロイコメチレンブルー、フェノキサジン系のフェノキサジンなどのロイコ型誘導体が挙げられる。

が、核酸と接触し発色すればよく、これに限定されない。また、これらのロイコ型色素は単独で使用することもできるし、複数を組み合わせて使用することも可能である。

これらの中で、好ましいのはトリアリールメタン系色素であり、なかでもクリスタルバイオレット及びゲンチアナバイオレットBのロイコ型色素の誘導体が好ましい。更に本発明においては、ロイコ型色素は発色型色素から変換することも可能である。例えば、トリアリールメタン系の発色型色素に求核剤を反応させることで、ロイコ型色素に変換できる。この場合、単一のトリアリールメタン系色素を用いても、使用する求核剤を変えれば、異なる構造を有するロイコ型色素が得られる。このような例として、ゲンチアナバイオレット、クリスタルバイオレット、メチルグリーン、マラカイトグリーン、ビクトリアブルー、パラロザニンおよびそれらの誘導体からなる群より選ばれる1以上のトリアリールメタン系色素と、亜硫酸イオン、亜硫酸水素イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、シアニドイオン、ハロゲン化物イオン、窒素求核剤、硫黄求核剤、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物およびヒドリド求核剤からなる群より選ばれる1以上の求核剤との反応物が挙げられる。

[0031] 蛍光標識試薬としては、*fluorescein*誘導体、*rhodamine*誘導体、*Cy*色素やその他の公知のものを用いるとよく、特に限定されない。検出対象に対してこれらの蛍光標識試薬を結合させる方法としては特に限定はなく、例えば各検出対象の技術分野において公知の方法で行うとよい。具体的には、核酸に蛍光標識する場合には、インターカレーター法や蛍光標識プローブを用いるとよいが、これらに限定されるものではない。

[0032] その他、検出対象に応じて各種の検出用の試薬を使用でき、例えばデンプンに対してヨウ素溶液、マルトースやフルクトース、グルコースに対してフェーリング試薬やベネジクト液、塩化物イオンに対して硝酸銀水溶液、アンモニアに対してネスラー試薬、酸素に対してインジゴカーミン液、タンパク質に対してクマシーブルー試薬やプロモフェノールブルー試薬を使用すると

よい。

[0033] 検出に際して何らかの化学的反応や生物学的反応、生化学的反応等の反応過程において又は反応後に色素剤と反応させる必要がある場合には、前記化学的反応や生物学的反応、生化学的反応等に必要となる反応促進物質も試薬 11 に含まれる。例えば、検出対象が核酸の場合、反応促進物質としては各種プライマーやDNAポリメラーゼ、基質、バッファーといった反応促進物質が含まれる。

[0034] 試薬 11 は、個々の検出反応に応じて最適な状態、例えば固体や半固体（ジェル状等）、液体などの状態で凹部 10 内部に保持される。例えば粉体又は乾燥状態で保持された試薬を使用時に何らかのバッファーなどの溶媒で希釈して使用するような態様であっても良い。また、保持は凹部内壁面に担持された状態でもよいし、例えば使用時に取り外されるシートなどで開口部を塞いでおくようにして、単に内部に収納されている状態でもよいし、開孔部を塞いでいるシートに担持させてもよい。

[0035] 各凹部 10 に保持させる試薬 11 は、原則的には、それぞれ検出対象に応じて異なる種類のものとされており、各凹部に同じ被検査物をアプライすることで多種の検出対象を判別するものである。例えば、同じ被検査物中の種々の核酸を検出する場合、それぞれの検出対象とする核酸に応じて各凹部 10 にプライマーをそれに対応する核酸に適合させて試薬 11 として保持させておき、被検査物をアプライした後に核酸増幅を行い試薬 11 中の色素剤と反応させることにより、その呈色又は変色の有無から種々の核酸の有無を判別するものである。色素剤の呈色又は変色の度合いと、検出対象の量との関係が、線形性を有するなどして何らかの関連性が認められる場合には、検出対象の量や濃度を測定することも可能である。但し、諸般の事情により、検出対象の有無の解析に際し、同一の検出対象に対して複数の凹部 10 の呈色又は変色を確認する必要がある場合は、前記複数の凹部 10 ごとに同一の試薬を保持させても良い。

[0036] 撮像手段 2 は、少なくとも検査装置 1 の前記複数の凹部 10 の全体を一度

に撮像できる機能を有するものであれば、どのようなものでもよい。例えばデジタルカメラ等のカメラを使用すればよく、その他携帯電話やスマートフォン、タブレット型コンピュータ等の各種携帯端末に内蔵されたカメラやCCDカメラでも良い。また、クリアな撮像データを安定的に得るために照明手段を有するものも好ましい。照明手段は白熱電球、蛍光灯、LED照明等が挙げられる。これらの手段を適宜備えることにより、5000ルクス以下の屋内でも、100000ルクス以下の屋外でも、問題なく撮像データを取得することが可能である。また、色素剤として蛍光標識試薬を使用する場合は、水銀ランプ、キセノンランプ、紫外線照射装置、レーザー照射装置など励起光を発するものを用いることができ、撮像手段は蛍光を補足するための蛍光フィルタやミラーも備えればよい。

[0037] コンピュータ3は、単又は複数のコンピュータより構成され、図4に示すように、処理装置30を中心に、記憶手段31、通信制御部32よりなる従来から汎用されているコンピュータ装置を用いることができ、処理装置30は、マイクロプロセッサなどのCPUを主体に構成され、図示しないRAM、ROMからなる記憶部を有して各種処理動作の手順を規定するプログラムや処理データが記憶される。

[0038] 処理装置30は、機能的には、通信制御部32を通じてクライアント端末から受信した呈色又は変色パターンよりなる撮像データを撮像データ記憶部31aに記憶させる撮像データ記憶処理部30aと、撮像手段2により撮像される前記複数の凹部10全体の呈色又は変色パターン18と記憶手段31に記憶される凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する判定手段としての判定処理部30bと、判定結果をクライアント端末に返信するための文書を作成する判定結果作成処理部30cと、判定結果文書データを通信制御部32を通じてクライアント端末4に送信する判定結果送信処理部30dとを備えており、これら機能は上記プログラムにより実現される。

[0039] 記憶手段31は、コンピュータ3内外のハードディスク等からなり、クライアント端末4から受信した呈色又は変色パターンよりなる撮像データを記



憶する撮像データ記憶部 3 1 a と、検査装置 1 の前記複数の呈色又は変色パターン 1 8 の配列情報を記憶する配列情報記憶部 3 1 b と、前記複数の呈色又は変色パターン 1 8 の各凹部における検出対象について記憶する検出対象記憶部 3 1 c と、存在した検出対象の種類に応じて予想される判定結果文書を記憶する判定結果文書記憶部 3 1 d とを備えている。このような記憶手段 3 1 としては、上記ハードディスク等以外に、一時記憶領域に記憶するようなケースも勿論含まれる。

[0040] 判定処理部 3 0 b は、より詳しくは、撮像データの呈色又は変色パターン 1 8 と配列情報記憶部 3 1 b の配列情報とを比較し、呈色又は変色している単又は複数の凹部を抽出する凹部抽出処理部 3 3 a と、抽出された呈色又は変色した凹部の検出対象を検出対象記憶部 3 1 c の情報に基づき特定する検出対象特定処理部 3 3 b とを備える。

[0041] 凹部抽出処理部 3 3 a は、呈色又は変色していない凹部についてもその開口形状は撮像データに表れるため、まず撮像データ上のすべての凹部を前記配列情報と比較してそれぞれ特定したうえ、さらに呈色又は変色している凹部を特定することで行うことができる。これらの特定は公知の画像解析手法を用いて行うことができる。

[0042] 呈色又は変色の画像はカラー画像であってもグレースケール画像であっても良い。また、グレースケールで処理する際には、撮像時にグレースケール画像で撮像しても良いし、カラー画像で撮像後にグレースケールに変換するような処理を施しても良い。但し、各凹部で異なる色に呈色又は変色する試薬を用いる場合、カラー画像により検出対象の有無を判定することが望ましいが、可能であればグレースケール画像により判定してもよい。呈色又は変色の有無の判定は、例えば色濃度が一定の域値を超えているか否かで判定することができる。また、検出対象の量や濃度を測定する場合には、例えば E L I S A 法の如く、検量線作成用の凹部を 1 ~ 3 列用意し、その呈色又は変色の程度と比較して、被検査物 A の濃度を算出するといった方法でもよい。また、検査装置 1 の上面に、図 5 ( a ) に示すように、被検査物 A の濃度に

依存する呈色又は発色の程度に対応する濃淡パターン51を、印刷や貼付などの公知の方法で表示させた上で、被検査物Aの呈色又は変色の程度と比較し、その濃度を算出するといった方法も好適である。特に被検査物A中の核酸の濃度を測定するような場合、核酸検出用の色素剤としてロイコ型色素などのトリアリールメタン系色素を使用すれば、高精度に核酸の濃度を計測することが可能である。このような定量測定系においては、反応の再現性及び精度を確保するという観点から、前述したELISA法の如く、検量線作成用の凹部を何列か用意し被検査物A体と共に反応させ、得られた検量線データを利用して被検査物A中の測定対象物質の濃度を算出するというのが一般的である。しかしながら、ロイコ型色素は核酸量にほぼ比例して結合するという性質を有していることから、単に濃淡パターン51と比較するという簡便な手法により、再現性及び精度に関しても問題なく定量測定することが可能である。その他にも、ロイコ型色素ではなく、各技術分野において広く用いられているような色素を使用してもよい。この場合には、反応の再現性や精度の面で問題がないのであれば前述した濃淡パターンを使用して定量測定してもよいが、それ以外にも例えば、前記グレースケール画像内における各凹部の信号レベルにより算出したり、前記カラー画像内における各凹部のRGBのベクトルにより算出したりするとよい。

[0043] また、あらかじめ基準となる呈色又は変色パターンを複数用意して、これに一致又は近似するものを抽出するといった方法でもよい。撮像データは撮影姿勢により様々な向き、角度、距離から撮影されたものであるが、検査装置1上面の基準マークや基準となる凹部（例えば、陽性コントロール等による）を一つ又は二つ以上設定しておき、これを基に回転角度や傾き、距離（大きさ）を公知の手段で補正すればよい。

[0044] クライアント端末4は、カメラ、コンピュータとの間で情報を送受信する無線通信制御部、及び情報表示手段を備える携帯端末5である。例えば携帯電話、スマートフォン、PDA、ノートパソコンその他のモバイル端末を使用できる。これによりユーザは、例えば屋内外における種々の現場、車、飛行

機や列車等の内部などから簡便に撮像データをコンピュータに送り、判定結果を入手することができる。また端末内に適切な解析ソフトがあれば端末のみでの判定も可能である。尚、クライアント端末4（携帯端末5）では表示する判定結果などを記憶しないクラウドシステムとして構成することが好ましい実施態様例であるが、これに何ら限定されるものではない。

[0045] 図5は、検査装置1の凹部10に入れた被検査物Aと試薬11との反応を促進するための温度調節手段8を備えた例である。このような温度調節手段8を備えることで、検出対象が核酸である場合のように検出に際して増幅させたり、微生物の場合のように増殖させたりする工程が必要で、それらの際に温度調節が必須であるような場合に対応できる。本例では温度調節手段8を検査装置1とは別に用意した例を示しているが、検査装置1に一体構成したものでよい。特に核酸を増幅させる手段として温度調節手段8を用いる場合には、等温核酸増幅装置を使用できるLAMP法、ICAN法、PALSAR法、Smart Amp法などの増幅手法を適用すれば、例えば保温器、ホットプレート、スライドウォーマー、恒温槽等のような簡便且つ安価な温度調節装置を使用することができる。このような温度調節手段8は図示したように携帯端末5から電源供給できるように構成してもよいし、その他の公知の電源供給システムを接続したり、前記電源供給システムを温度調節手段8内に組み込んだりするように構成してもよい。また、屋外や携帯端末5の電力不足を考慮して携帯用の太陽光発電装置に接続可能に構成することも好ましい。

[0046] 以下、図2及び図6に基づき、検査方法の手順を説明する。

[0047] まず、図2(a)に示す検査装置1の各凹部10に対し、図中(b)に示すように同一の被検査物Aをアプライ用器具60で所定量ずつアプライする。ここで、アプライする被検査物Aの分量が正確でなくともよい場合には、例えば、図2(b')に示すように、極小の検査装置1を準備し、大きなアプライ用器具60により一度に纏めて全凹部にアプライするような態様であっても良い。各凹部10には、原則として、互いに異なる試薬11が保持さ

れており、アプライにより各凹部10内で被検査物Aが試薬11と反応することで、各試薬11に応じた検出対象が存在する場合に当該試薬11を有する凹部10が呈色又は変色し、検査装置1の上面に複数の凹部10の呈色又は変色パターン18が形成される。

[0048] この状態で、図2(c)に示すようにユーザの操作に基づき、クライアント端末4としての携帯端末5のカメラ(撮像手段2)ですべての凹部10が収まるように検査装置1の上方から凹部10全体の呈色又は変色パターン18を撮像する。次に携帯端末5は、図3(a)に示すようにユーザの操作に基づき呈色又は変色パターンよりなる撮像データ6をコンピュータ3に送信する。

[0049] そして、コンピュータ3は、携帯端末5から受信した撮像データ6の呈色又は変色パターンと記憶手段31の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定し、図3(b)に示すように判定結果文書データ7を携帯端末5に送信し、携帯端末5が、コンピュータ3から受信した判定結果文書19を情報表示手段50に表示する。

[0050] 撮像データの受信から判定結果文書の送信までのコンピュータ3による処理手順について、図4及び図6に基づき、より詳しく説明する。

[0051] 携帯端末5からコンピュータ3に撮像データが送信されると(S101)、コンピュータ3は、まず撮像データ記憶処理部30aが受信した撮像データを撮像データ記憶部31aに記憶する(S102)。次に、凹部抽出処理部33aが、撮像データ記憶部31aから取り出した撮像データの呈色又は変色パターンと配列情報記憶部31bの配列情報とを比較し、呈色又は変色している単又は複数の凹部を抽出し(S103)、検出対象特定処理部33bが、抽出された呈色又は変色した凹部の検出対象を検出対象記憶部31cの情報に基づき特定する(S104)。

[0052] 次に、判定結果作成処理部30cが、判定結果について携帯端末5に返信するための文書を作成し(S105)、判定結果送信処理部30dが、判定結果文書データを通信制御部32を通じて携帯端末5に送信する(S106)

）。判定結果文書データを受信した携帯端末5は、受信した判定結果文書を情報表示手段50に表示する（S107）。本発明により、現場で被検査物を解析できるとともに、専門的知識が無くても容易に且つ迅速に分析結果を正確に把握することができる検査システム及び検査方法を提供することができる。

[0053] なお、コンピュータ3で作成された判定結果などの情報はコンピュータ3又は他のコンピュータで蓄積し、それを情報処理に活用することが好ましい。例えば、クライアント端末4（携帯端末5）がGPS機能（自らの位置情報を取得する機能）又は無線通信基地局の位置情報を取得する機能を備えており、撮像データ6をコンピュータ3に送信する際にこの位置情報も送信すれば、コンピュータ3で判定結果を位置情報と関連付けて管理できる。また、同じくクライアント端末4からコンピュータ3に撮像データ6を送信する際にあわせて被検査物Aの由来となる被験者の個人情報も入力・送信するようになれば、いつ、世界中或いは日本国内のどの地域や場所で、どのような人が、どの疾患を、どのくらいの規模（人数）で発生させているかを、リアルタイムに把握することも可能である。それ以外にも、医療機関における院内感染のコントロールを目的として、院内感染マップを作成し、どの病室に対してどのような対応をして感染の封じ込めを行うか、計画を策定するのに役立つこともできる。同じことは疾患のみならず、環境汚染の広がり等の把握にも利用できる。近年の新型インフルエンザの流行は、この種の情報がいかに重要であったかを物語っており、これら情報を蓄積して分析・活用する場面では、地図上に疾患の件数を示すグラフ（国別、地域別、年齢別、性別等）を作成して提供することも好ましい。このような情報を分析することにより、的確な疾患や環境汚染等の予防対策を迅速に策定・実行することが可能となる。これら情報はクライアント端末で閲覧できるようにすることが好ましい。

[0054] 以下、携帯型のコンピュータ単独で構成する変形例について説明する。この場合、図7に示すように、携帯型のコンピュータ3Aに撮像手段、記憶手

段、判定手段、その他、表示手段などを備えさせ、撮像から判定結果の表示まで行う。具体的には、図7に示すように、処理装置30を中心に、記憶手段31、撮像手段2、情報表示手段50が設けられ、処理装置30は、マイクロプロセッサなどのCPUを主体に構成され、図示しないRAM、ROMからなる記憶部を有して各種処理動作の手順を規定するプログラムや処理データが記憶される。このようなコンピュータ3Aとしては、上述した代表的な実施形態における携帯端末5と同様、例えば携帯電話、スマートホン、PDA、ノートパソコンその他のモバイル端末を使用できる。この場合には、これらの処理装置30に検査対象情報、被験者情報（名前、性別、年齢、住所、電話番号、メールアドレス、カルテ番号、既往歴、血液型、遺伝子情報など）や検査の位置情報などを適宜入力できるようにしておいてもよい。また、セキュリティ機能として、パスワードによる管理機能を具備させてもよい。

[0055] 処理装置30は、機能的には、撮像手段2により撮像された前記複数の凹部10全体の呈色又は変色パターン18の撮像データを撮像データ記憶部31aに記憶させる撮像データ記憶処理部30aと、判定処理部30bと、情報表示手段50に表示するための文書を作成する判定結果作成処理部30cと、判定結果文書データを情報表示手段50に表示する処理を行う判定結果表示処理部30eとを備えており、これら機能は上記プログラムにより実現される。判定処理部30b、判定結果作成処理部30c、記憶手段31については上述した代表的な実施形態におけるコンピュータ3の構成と同様である。

[0056] 本変形例において、撮像から判定結果の表示までのコンピュータ3Aにおける処理手順については、図8に示すとおりである。すなわち、コンピュータ3Aの撮像手段2により複数の凹部10全体の呈色又は変色パターン18が撮像されると（S201）、撮像データ記憶処理部30aが取得した撮像データを撮像データ記憶部31aに記憶する（S202）。次に、凹部抽出処理部33aが、撮像データ記憶部31aから取り出した撮像データの呈色

又は変色パターンと配列情報記憶部 3 1 b の配列情報とを比較し、呈色又は変色している単又は複数の凹部を抽出し (S 2 0 3)、検出対象特定処理部 3 3 b が、抽出された呈色又は変色した凹部の検出対象を検出対象記憶部 3 1 c の情報に基づき特定する (S 2 0 4)。次に、判定結果作成処理部 3 0 c が、判定結果文書を作成し (S 2 0 5)、判定結果表示処理部 3 0 e が、判定結果文書を情報表示手段 5 0 に表示する (S 2 0 6)。

[0057] 以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明はこうした例に何ら限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において種々なる形態で実施し得ることは勿論である。

### 実施例

[0058] 以下、実施例に基づき、本発明の実施形態をより具体的に説明するが、本発明がこれらに限定されるものではない。

[0059] (実施例 1)

#### [病原菌検出試験]

1) 撮像解析装置：検査装置 I D を入力でき、撮画像の着色位置解析機能を組み込んだスマートフォン (ARROWS NX F-06E) を準備した。

2) 抽出 DNA：a～e 各型のインフルエンザ菌の培養液 100  $\mu$ L を 100°C で 10 分間熱処理し、10,000 rpm で 3 分間遠心分離して得られた上澄み液を抽出 DNA 溶液とした。

3) 検査チップ：切削により作製した直径 2 mm、深さ 3 mm の穴を縦 5 個×横 5 個並べた、ポリプロピレン製の検査チップ (図 1 (c) 参照) を作製し、検査装置とした。次に、全ての穴に 0.36  $\mu$ L の核酸検出試薬 (0.1% ゲンチアナバイオレット B、2.1% 亜硫酸ナトリウム、1.5%  $\beta$  シクロデキストリン) を添加した後、50°C で温風乾燥を行うことで、核酸検出試薬を各穴に保持させた。なお、穴の番号設定は、最上段の左から右にかけて 1～5、その下の段の左から右にかけて 6～10 という具合に設定した。

3-1) 検査チップを用いた撮像解析 (LAMP 反応バージョン)：図 1 (

c) に示したような検査チップに、穴番号1～5にはインフルエンザ菌a型（配列番号1～6）、穴番号6～10にはインフルエンザ菌b型（配列番号7～11）、穴番号11～15にはインフルエンザ菌c型（配列番号12～15）、穴番号16～20にはインフルエンザ菌d型（配列番号16～19）、穴番号21～25にはインフルエンザ菌e型（配列番号20～23）のプライマーミックスを添加した。各プライマーミックスは、終濃度で配列番号1、2、7、8、12、13、16、17、20、21は1.6  $\mu$ M、配列番号3、4、9、10、14、15、18、19、22、23は0.2  $\mu$ M、LF、配列番号5、6、11は0.8  $\mu$ Mとなるように予め混合したものを使用した。鋳型DNAは、穴番号1、3、5にインフルエンザ菌a型、穴番号7、9にインフルエンザ菌b型、穴番号11、13、15にインフルエンザ菌c型、穴番号17、19にインフルエンザ菌d型、穴番号21、23、25にインフルエンザ菌e型を2  $\mu$ Lアプライした。抽出DNAを添加していない穴には2  $\mu$ Lの滅菌水をアプライした。次に市販のLAMP反応キット（Loopamp DNA増幅キット、栄研化学製）から、4.5  $\mu$ Lの2 $\times$  Reaction Mix、0.5  $\mu$ LのBst DNA Polymeraseを全ての穴に添加した。

その後検査チップに、透明のプラスチック製の蓋をした後、加熱保温できるガラス板（ブラスト社製）にその検査チップを載せて、65 $^{\circ}$ Cで60分間保温し、遺伝子増幅を行った。その後、80 $^{\circ}$ Cで2分間熱処理して反応を停止させ室温にまで戻したところ、検出用プライマー及び鋳型となる抽出DNAが添加された13箇所（穴番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25）の穴の反応液が青色に着色した。

撮像解析装置に検査装置IDを入力し、その増幅産物が着色したチップの画像を屋内（500ルクス条件下）にて撮影したところ、穴番号1、3、5がインフルエンザ菌a型陽性、穴番号7、9がインフルエンザ菌b型陽性、穴番号11、13、15がインフルエンザ菌c型陽性、穴番号17、19がインフルエンザ菌d型陽性、穴番号21、23、25がインフルエンザ菌e



型陽性と画面表示され、増幅結果と一致し、増幅による着色が撮像認識されることが確認された。

[0060] (実施例2)

1) 撮像解析装置：地域（世界地図）・性別（男性または女性）・年齢・検査装置IDを入力でき、撮画像の着色位置解析機能を組み込んだスマートフォン（ARROWS NX F-06E）を準備した。

2) 抽出DNA：全血5 $\mu$ Lに50 $\mu$ Lの50mMの水酸化ナトリウム水溶液を添加後、100 $^{\circ}$ Cで10分間熱処理し、10,000rpmで3分間遠心分離して得られた上澄み液を抽出DNA溶液とした。

2-1) 検査チップを用いた撮像解析（Smart Amp反応バージョン）：実施例1の3)と同様に核酸検出試薬を仕込んだポリプロピレン製の検査チップの全ての穴に全血からの抽出DNA溶液2 $\mu$ Lをアプライした。次に、穴番号1、3、5及び11、13、15にALDH2（野生型）の検出プライマーセット（配列番号40、41、42、44、45）を、穴番号7、9、17、19にはALDH2（変異型）の検出プライマーセット（配列番号40、41、43、44、45）を各2 $\mu$ L添加した。プライマーを添加していない穴には2 $\mu$ Lの滅菌水を添加した。

次に市販のSmart Amp反応キット（DNAFORM製）から、4.5 $\mu$ Lの2 $\times$  Reaction Mix、0.5 $\mu$ LのAac DNA polymeraseを全ての穴に添加した。その後検査チップに透明のプラスチック製の蓋をした後、加熱保温できるガラス板にその検査チップを載せて、65 $^{\circ}$ Cで60分間保温し、遺伝子増幅を行った。その後、80 $^{\circ}$ Cで2分間熱処理して反応を停止させ室温にまで戻したところ、ALDH2（野生型）のプライマーセットが添加された穴番号1、3、5、11、13、15の6箇所の反応液が青色に着色した。

撮像解析装置に性別（男性）・年齢（40歳）・検査装置IDを入力し、その増幅産物が着色したチップの画像を屋内（500ルクス条件下）で撮影したところ、ALDH2（野生型）陽性、ALDH2（変異型）陰性と画面表示され、増幅結果と一致した。

## [0061] (実施例3)

実施例1の増幅着色後のプレートを用いて屋外(10,000ルクス条件下)で撮像解析を行った。その結果、屋内と同様に増幅結果と一致した解析結果が表示され、屋外においても正確に撮像解析できることが判明した。

## [0062] (実施例4)

## [定量評価試験1]

検査チップを用いた撮像解析：実施例1で使用したのと同様の検査チップの穴番号1~10に実施例1で使用したインフルエンザ菌b型検出プライマーセットを仕込み、さらに検査チップの端に、青色のグラジエント(白→青色)をつけたシールを貼り付けた。なお、画像解析時には、もっとも濃い青色を1とし、白色を0として認識するように設定した。

実施例1の2)で使用した抽出DNA溶液を、穴番号1と5には希釈なし、穴番号2と6には10倍、穴番号3と7には100倍、穴番号4と8には1000倍希釈して2 $\mu$ Lアプライした。なお、穴番号5と10には滅菌水を2 $\mu$ Lアプライした。実施例1と同様の反応系で遺伝子増幅を行ったところ、穴番号1、2、3、4の順番に青色の着色が薄くなっていた(抽出DNAを添加していない穴番号5及び10は無色)。これを、前述のシールと同時に撮像し、シールとの対比によりスマートフォンにて濃淡を自動数値化したところ、穴番号1および6は0.6、穴番号2及び7は0.4、穴番号3及び8は0.2、穴番号4及び9は0.1と表示された。これにより、着色の濃淡を撮像解析、表示できた。

## [0063] (実施例5)

## [定量評価試験2]

検査チップを用いた撮像解析：実施例2で使用したALDH2検出プライマーセットを仕込んだ検査チップを使用した以外は、実施例4と同様の操作を行った。

実施例2の2)で使用した抽出DNA溶液を、穴番号1と5には希釈なし、穴番号2と6には10倍、穴番号3と7には100倍、穴番号4と8には1

000倍希釈して2 $\mu$ Lアプライした。なお、穴番号5と10には滅菌水を2 $\mu$ Lアプライした。実施例2と同様な反応系で遺伝子増幅を行ったところ、穴番号1、2、3、4の順番に青色の着色が薄くなっていた（抽出DNAを添加していない穴番号5及び10は無色）。これを、前述のシールと同時に撮像し、シールとの対比によりスマートフォンにて濃淡を自動数値化したところ、穴番号1および6は0.6、穴番号2および7は0.4、穴番号3及び8は0.2、穴番号4及び9は0.1と表示された。これにより、着色の濃淡を撮像解析、表示できた。

[0064]（実施例6）

[定量評価試験3]

検査チップを用いた撮像解析：穴番号1～10にpUC18のマルチクローニングサイト増幅用プライマーセット（配列番号46、47）を仕込んだ検査チップの端に、青色のグラジエント（白→青色）をつけたシールを貼り付けた。なお、画像解析時には、もっとも濃い青色を1とし、白色を0として認識するように設定した。

鋳型DNAとしてpUC18の水溶液を、穴番号1と5には希釈なし、穴番号2と6には10倍、穴番号3と7には100倍、穴番号4と8には1000倍希釈して2 $\mu$ Lアプライした。なお、穴番号5と10には滅菌水を2 $\mu$ Lアプライした。次に市販のPCRキット（タカラバイオ製）から、0.9 $\mu$ Lの10 $\times$  buffer Mix、1.5 $\mu$ LのdNTP、0.1Taq DNA polymerase、4.5 $\mu$ Lの滅菌水を添加した。透明のプラスチック製の蓋をした後、加熱保温できるガラス板にそのチップを載せて、95 $^{\circ}$ Cで1分、60 $^{\circ}$ Cで30秒、72 $^{\circ}$ Cで30秒のサイクルを30回行い、遺伝子増幅を行った。その後、反応液を室温にまで戻したところ、穴番号1、2、3、4の順番に青色の着色が薄くなっていた（鋳型DNAを添加していない穴番号5及び10は無色）。これを、前述のシールと同時に撮像し、シールとの対比によりスマートフォンにて濃淡を自動数値化したところ、穴番号1および6は0.6、穴番号2及び7は0.4、穴番号3及び8は0.2、穴番号4及び9は0.1と表示された

。これにより、着色の濃淡を撮像解析、表示できた。

[0065] (実施例7)

[生体サンプル評価試験]

後鼻腔から滅菌済レーヨン製綿棒を用いて検体（鼻咽頭分泌液）を採取し、市販のDNA抽出キット（QIAamp DNA Micro Kit、QIAGEN社）にて抽出DNA溶液100 $\mu$ Lを得た。

6-1) 検査チップを用いた撮像解析：実施例1の3)と同様に核酸検出試薬を仕込んだプラスチックの全ての穴に鼻咽頭分泌液の抽出DNA溶液2 $\mu$ Lをアプライした。穴番号1~4にHaemophilus influenzaの検出プライマーセット（配列番号35~39）、穴番号6~9にはインフルエンザa型の検出プライマーセット、穴番号11~14にはインフルエンザ菌b型、穴番号16~19にはインフルエンザ菌c型、穴番号21~24にはインフルエンザd型の検出プライマーセットを添加した。プライマーを添加していない穴番号には滅菌水を添加した。

次に市販のLAMP反応キット（Loopamp DNA増幅キット、栄研化学製）から、4.5 $\mu$ Lの2x Reaction Mix、0.5 $\mu$ LのBst DNA polymeraseを全ての穴に添加した。透明のプラスチック製の蓋をした後、加熱保温できるガラス板にそのチップを載せて、65 $^{\circ}$ Cで60分間保温し、遺伝子増幅を行った。その後、80 $^{\circ}$ Cで2分間熱処理して反応を停止させ室温にまで戻したところ、菌のHaemophilus influenza検出プライマーセットが添加された穴番号1~4の4箇所の反応液が青色に着色した。

撮像解析装置に性別（男性）・年齢（40歳）・プレートID（Haemophilus influenza検査チップ）を入力し、その増幅産物が着色したチップの画像を室内（500ルクス条件下）で撮影したところ、Haemophilus influenza陽性と画面表示され、増幅結果と一致した。

[0066] (実施例8)

PCR用の96穴プレート（日本ジェネティクス社製）の96個全ての穴に実施例1と同様に核酸検出試薬を仕込んだ。穴番号1~11にはインフル

エンザ菌 a 型、穴番号 13～23 にはインフルエンザ菌 b 型、穴番号 25～35 にはインフルエンザ菌 c 型、穴番号 37～47 にはインフルエンザ菌 d 型、穴番号 49～59 にはインフルエンザ菌 e 型、穴番号 61～71 にはインフルエンザ菌 f 型（配列番号 24～29）、穴番号 73～83 には *Pneumococcus*（配列番号 30～34）、穴番号 85～95 には *Haemophilus influenza* のプライマーミックスを添加した。各プライマーミックスは、実施例 1、2 と同様となるように予め混合したものを使用した。鋳型 DNA は、全て奇数の穴番号のところに 2  $\mu$ L アプライした。なお、プライマーミックスを添加していない穴には 2  $\mu$ L の滅菌水をアプライした。次に市販の LAMP 反応キット（Loopamp DNA 増幅キット、栄研化学製）から、4.5  $\mu$ L の 2 $\times$  Reaction Mix、0.5  $\mu$ L の Bst DNA Polymerase を全ての穴に添加した。透明のプラスチック製の蓋をした後、加熱保温できるガラス板（ブラスト社製）にそのチップを載せて、65 $^{\circ}$ C で 60 分間保温することにより、遺伝子増幅を行った。その後、80 $^{\circ}$ C で 2 分間熱処理して反応を停止させ室温にまで戻したところ、検出用プライマー及び鋳型となる抽出 DNA が添加された 48 箇所の穴の反応液が青色に着色した。

撮像解析装置で、その増幅産物が着色した前記 96 穴プレートの画像を屋内（500ルクス条件下）にて撮影したところ、穴番号 1、3、5、7、9、11 がインフルエンザ菌 a 型陽性、穴番号 13、15、17、19、21、23 がインフルエンザ菌 b 型陽性、穴番号 25、27、29、31、33、35 がインフルエンザ菌 c 型陽性、穴番号 37、39、41、43、45、47 がインフルエンザ菌 d 型陽性、穴番号 49、51、53、55、57、59 がインフルエンザ菌 e 型陽性、穴番号 61、63、65、67、69、71 がインフルエンザ菌 f 型陽性、穴番号 73、75、77、79、81、83 が *Pneumococcus* 陽性、穴番号 85、87、89、91、93、95 が *Haemophilus influenza* 陽性と表示された。増幅結果と一致し、増幅による着色が撮像認識されることが確認された。

## 符号の説明

- [0067] 1 検査装置
- 2 撮像手段
- 3 コンピュータ
- 4 クライアント端末
- 5 携帯端末
- 6 撮像データ
- 7 判定結果文書データ
- 8 温度調節手段
- 10 凹部
- 11 試薬
- 12 板状本体
- 12 a 上面
- 13 チューブ
- 14 チューブラック
- 15 検査チップ
- 16 基準マーク
- 17 バーコード
- 18 呈色又は変色パターン
- 19 判定結果文書
- 30 処理装置
- 30 a 撮像データ記憶処理部
- 30 b 判定処理部
- 30 c 判定結果作成処理部
- 30 d 判定結果送信処理部
- 30 e 判定結果表示処理部
- 31 記憶手段
- 31 a 撮像データ記憶部
- 31 b 配列情報記憶部

- 3 1 c 検出対象記憶部
- 3 1 d 判定結果文書記憶部
- 3 2 通信制御部
- 3 3 a 凹部抽出処理部
- 3 3 b 検出対象特定処理部
- 5 0 情報表示手段
- 6 0 アプライ用器具
- A 被検査物

## 請求の範囲

- [請求項1] 被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査するための検査システムであって、
- 被検査物をアプライする複数の凹部を有するとともに、各凹部の内部に、それぞれ検出対象に応じた試薬であり且つ該検出対象の存在に起因して呈色又は変色する色素剤を含む試薬を予め保持してなる検査装置と、
- 前記検査装置の前記複数の凹部を撮像する撮像手段と、
- 前記検査装置の前記複数の凹部の配列と各凹部の検出対象を記憶する記憶手段、及び前記撮像手段により撮像される前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する判定手段を備えるコンピュータと、
- よりなることを特徴とする検査システム。
- [請求項2] 前記試薬が、前記検出対象を増幅又は増殖させる反応促進物質を含む請求項1記載の検査システム。
- [請求項3] 前記検出対象が核酸である請求項1又は2に記載の検査システム。
- [請求項4] 前記色素剤がロイコ型色素である請求項1～3のいずれか1項に記載の検査システム。
- [請求項5] 前記凹部にアプライされた前記被検査物と前記試薬との反応を促進するための温度調節手段を備える請求項1～4のいずれか1項に記載の検査システム。
- [請求項6] 前記撮像手段が、前記複数の凹部を撮像するカメラ、前記コンピュータとの間で情報を送受信する通信制御手段、及び情報表示手段を備えるクライアント端末よりなり、
- 前記カメラで撮像された前記呈色又は変色パターンよりなる撮像データを前記クライアント端末から前記コンピュータに送信し、前記コンピュータから受信する判定結果を前記クライアント端末の情報表示手段に表示する請求項1～5のいずれか1項に記載の検査システム。



[請求項7] 前記クライアント端末が前記通信制御手段として無線通信制御部を有する携帯端末であり、無線通信網を介して前記コンピュータに通信接続される請求項6記載の検査システム。

[請求項8] 被検査物について複数種の検出対象の有無を分析・調査する検査方法であって、

被検査物をアプライする複数の凹部を有するとともに、各凹部の内部に、それぞれ検出対象に応じた試薬であり且つ該検出対象の存在に起因して呈色又は変色する色素剤を含む試薬を予め保持してなる検査装置と、前記検査装置の前記複数の凹部を撮像する撮像手段と、前記検査装置の前記複数の凹部の配列と各凹部の検出対象を記憶する記憶手段、及び前記撮像手段により撮像される前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して検出対象の有無を判定する判定手段を備えるコンピュータとを設け、

前記検査装置の複数の凹部に、被検査物をアプライする手順と、

前記撮像手段により前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンを撮像する手順と、

前記コンピュータが、前記撮像手段により撮像された前記呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する手順と、

よりなる検査方法。

[請求項9] 前記撮像手段が、前記複数の凹部を撮像するカメラ、前記コンピュータとの間で情報を送受信する通信制御手段、及び情報表示手段を備えるクライアント端末よりなり、

前記検査装置の複数の凹部に、被検査物をアプライする手順と、

前記クライアント端末が、前記カメラにより前記複数の凹部全体の呈色又は変色パターンを撮像する手順と、

前記クライアント端末が、前記カメラで撮像された前記呈色又は変色パターンよりなる撮像データを前記コンピュータに送信する手順と

、

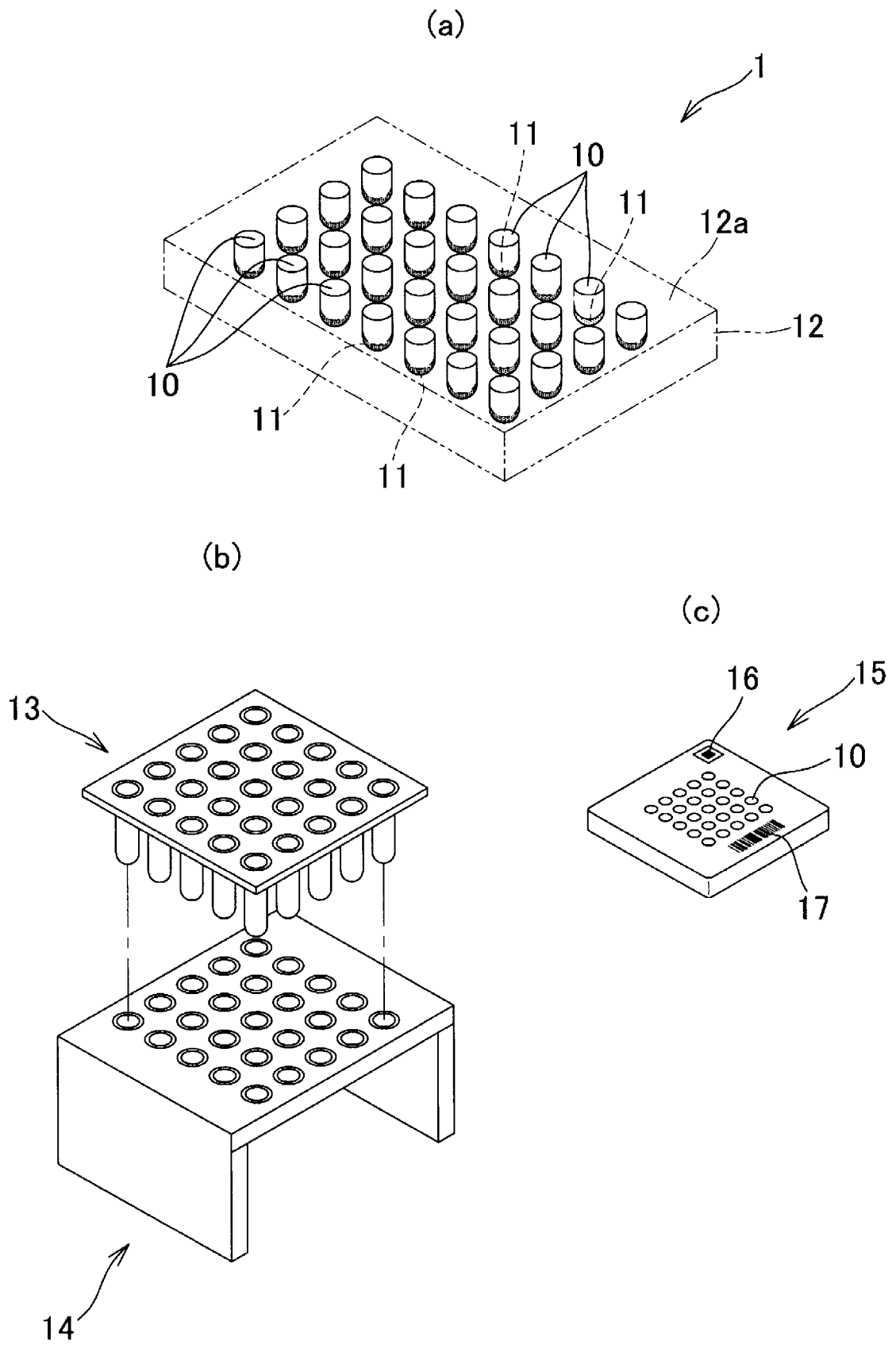
前記コンピュータが、前記クライアント端末から受信した前記撮像データの呈色又は変色パターンと前記記憶手段の凹部の配列とを比較して各検出対象の有無を判定する手順と、

前記コンピュータが、判定結果を前記クライアント端末に送信する手順と、

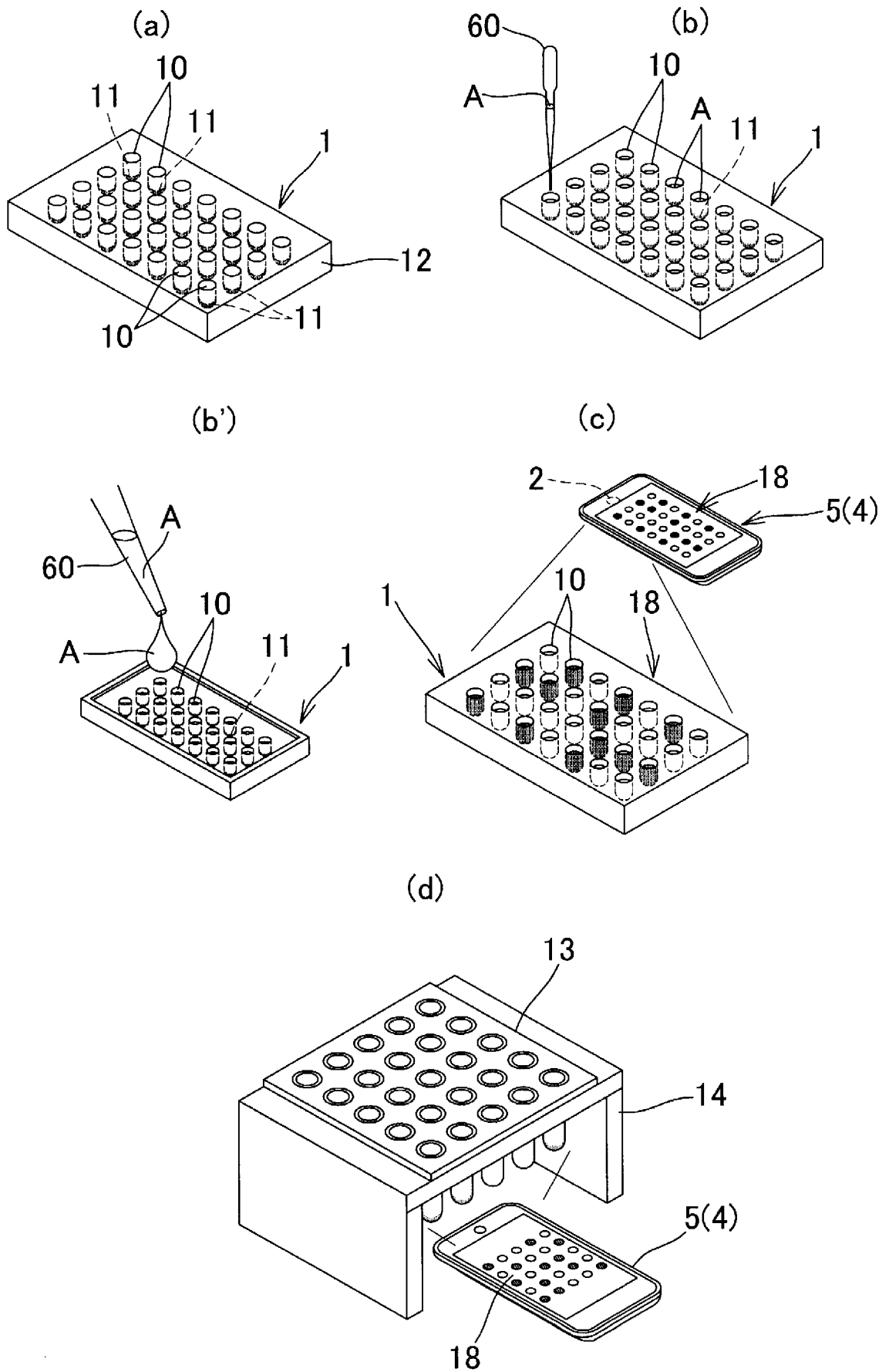
前記クライアント端末が、前記コンピュータから受信した判定結果を前記情報表示手段に表示する手順と、

よりなる請求項 8 記載の検査方法。

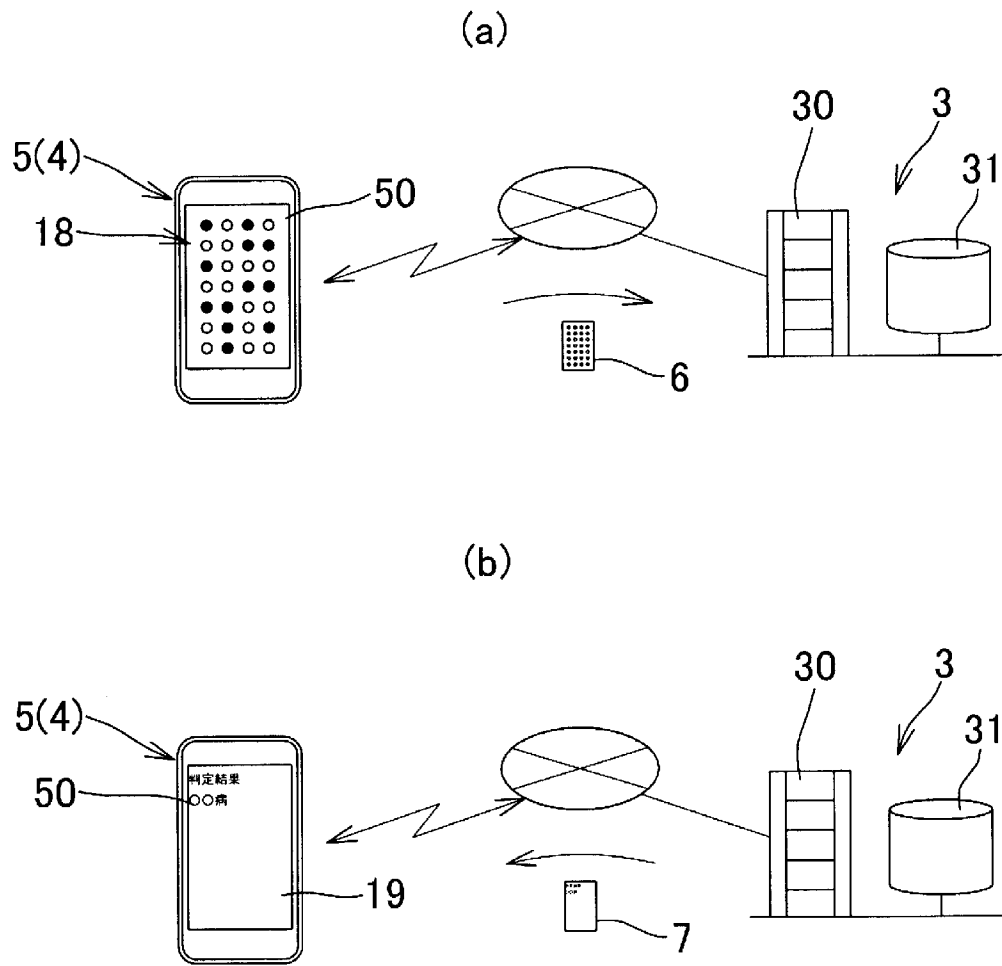
[図1]



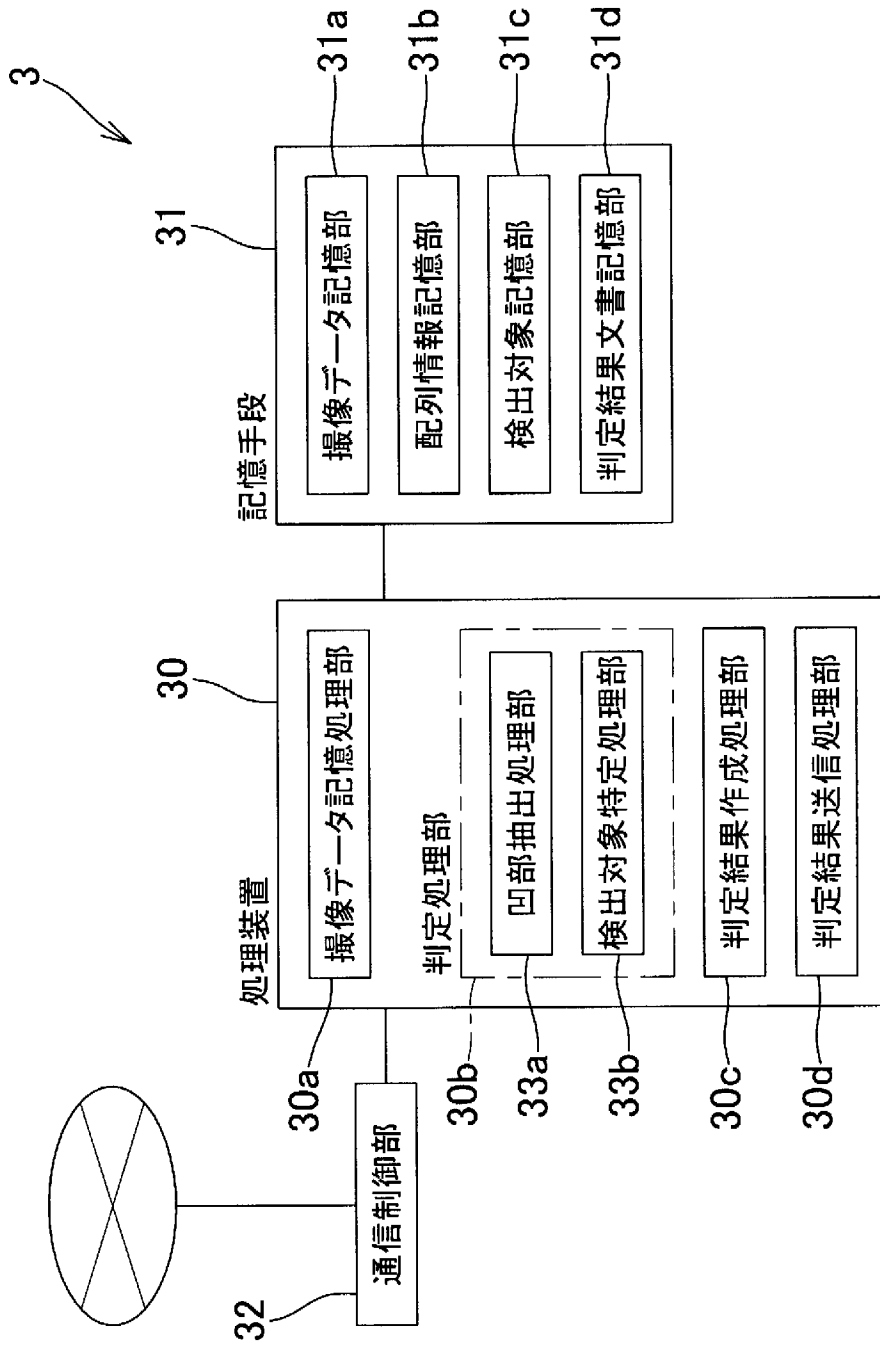
[図2]



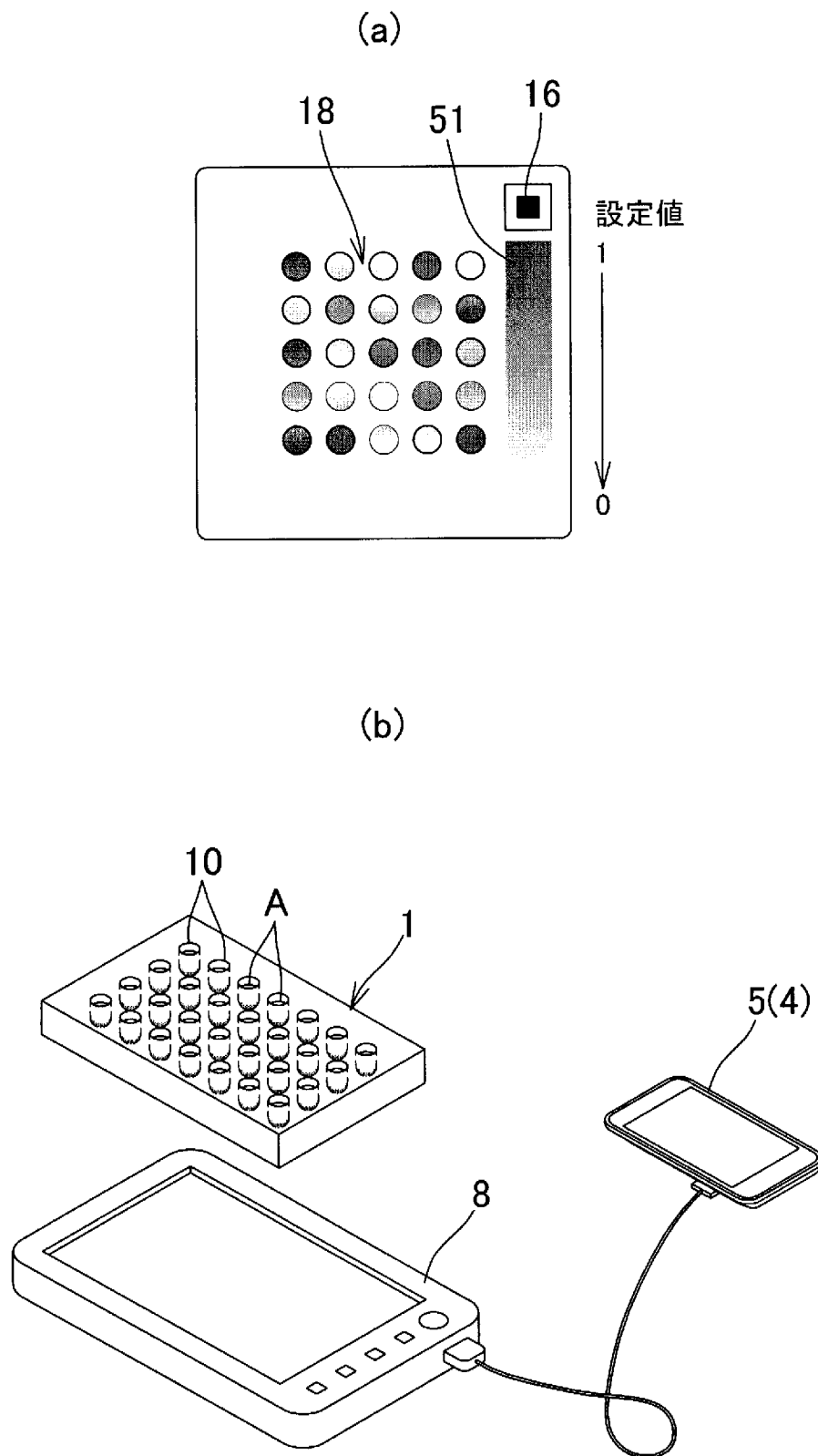
[図3]



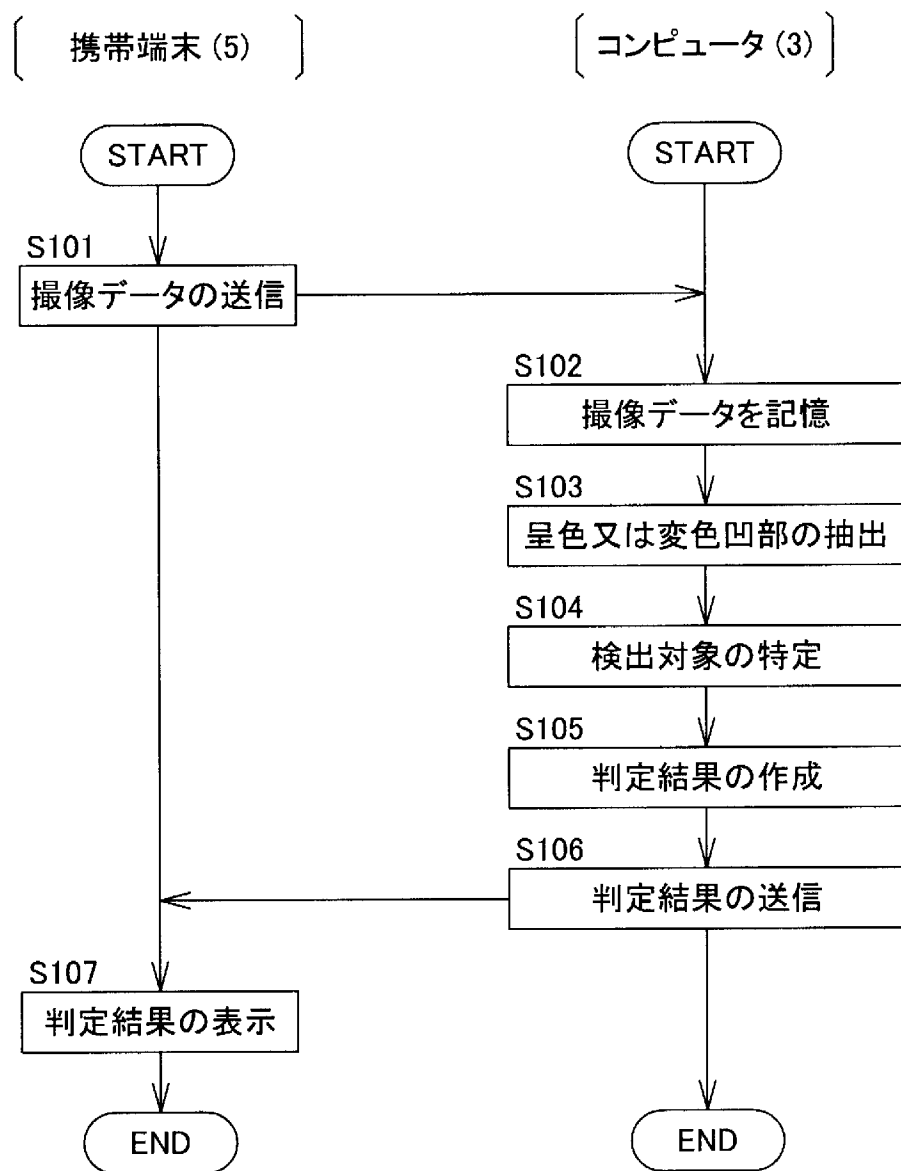
[図4]



[図5]

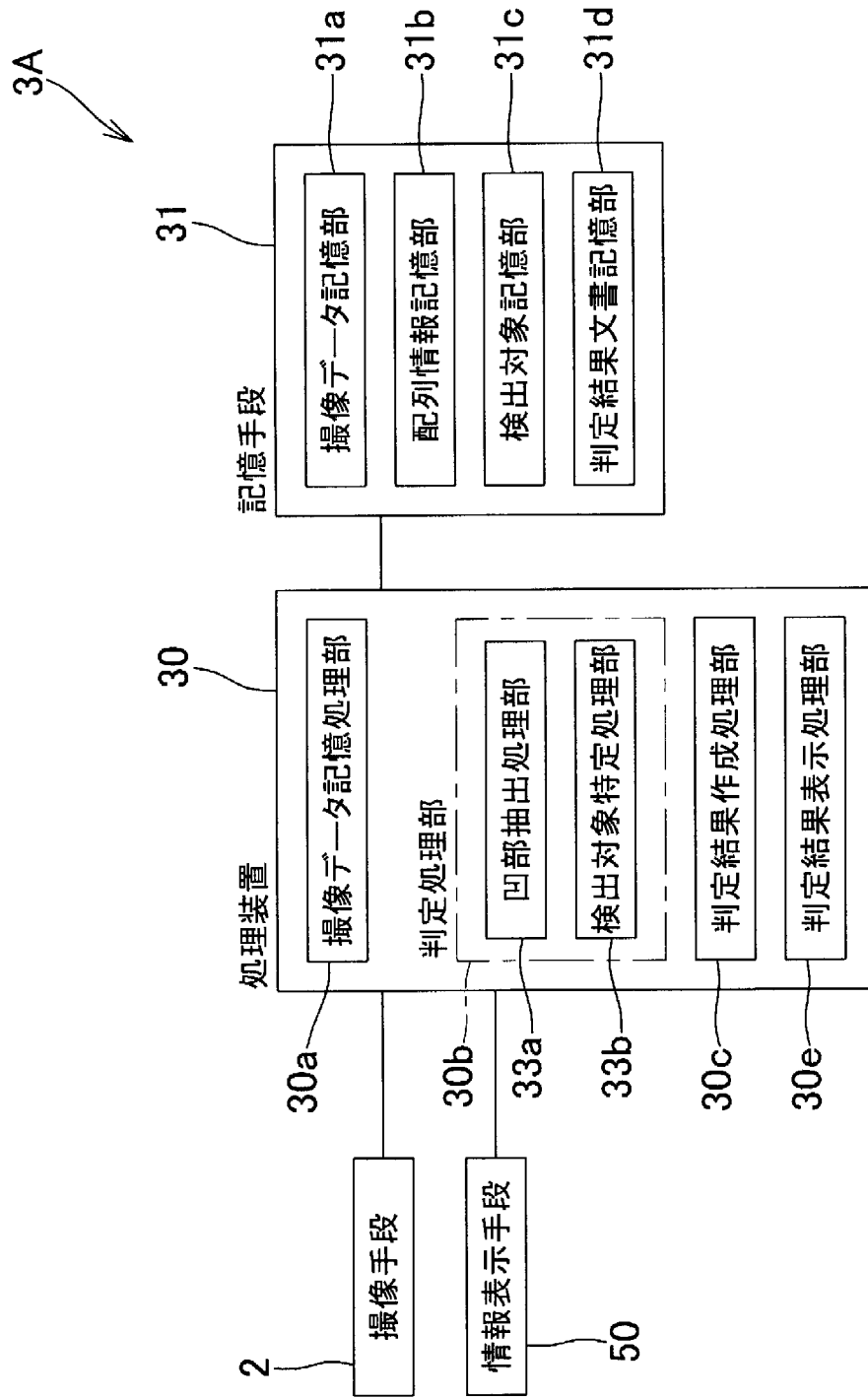


[図6]





[図7]



[図8]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/077811

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/78(2006.01)i, C12M1/00(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N1/00-G01N37/00, C12M1/00, C12Q1/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus (JDreamIII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/36681 A1 (THE PERKIN-ELMER CORP.), 09 October 1997 (09.10.1997), column 2, lines 27 to 28; column 16, lines 16 to 20; column 17, line 1 to column 18, line 17; column 18, lines 31 to 32; column 19, lines 25 to 32; column 23, lines 22 to 32; column 24, lines 22 to 26; column 25, lines 11 to 14; column 26, lines 3 to 5, 12 to 18; fig. 9	1-9
Y	JP 2009-204451 A (Yokogawa Electric Corp.), 10 September 2009 (10.09.2009), paragraphs [0002] to [0003], [0044] to [0046]	1-9
Y	WO 2012/121225 A1 (Kaneka Corp.), 13 September 2012 (13.09.2012), paragraphs [0009] to [0013]	4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 October, 2013 (25.10.13)Date of mailing of the international search report  
05 November, 2013 (05.11.13)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/077811

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-521802 A (ABBOTT LABORATORIES), 09 August 2007 (09.08.2007), paragraphs [0035] to [0036], [0173] to [0177]; fig. 32	6-7, 9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/JP2013/077811

WO 97/36681 A1	1997.10.09	AU 706862 B2	1999.06.24
		AU 2604897 A	1997.10.22
		CA 2250212 A1	1997.10.09
		CA 2250212 C	2010.02.09
		DE 69700499 T2	2000.03.23
		EP 889751 A1	1999.01.13
		EP 889751 B1	1999.09.08
		JP 2000-508528 A	2000.07.11
		JP 4912517 B2	2012.04.11
		JP 2009-025313 A	2009.02.05
		JP 2011-177179 A	2011.09.15
		US 6124138 A	2000.09.26
		US 6126899 A	2000.10.03
		US 6825047 B1	2004.11.30
		US 2003/152994 A1	2003.08.14
		US 7211443 B2	2007.05.01
		US 7235406 B1	2007.06.26
		US 2005/158781 A1	2005.07.21
		US 7244622 B2	2007.07.17
		US 2006/127939 A1	2006.06.15
		US 7381569 B2	2008.06.03
		US 2006/128007 A1	2006.06.15
		US 7381570 B2	2008.06.03
		US 2006/166352 A1	2006.07.27
		US 7381571 B2	2008.06.03
		US 2008/108068 A1	2008.05.08
		US 7687280 B2	2010.03.30
		US 2006/183151 A1	2006.08.17
		US 7833711 B2	2010.11.16
		US 2008/102461 A1	2008.05.01
		US 7888108 B2	2011.02.15
		US 2007/134710 A1	2007.06.14
		US 8062883 B2	2011.11.22
		US 2006/204401 A1	2006.09.14
		US 8067226 B2	2011.11.29
		US 2006/188917 A1	2006.08.24
		US 8119423 B2	2012.02.21
		US 2007/111300 A1	2007.05.17
		US 8163538 B2	2012.04.24
		US 2008/102462 A1	2008.05.01
		US 8247219 B2	2012.08.21
		US 2005/186684 A1	2005.08.25
		US 2006/210439 A1	2006.09.21
		US 2007/111299 A1	2007.05.17
		US 2011/003281 A1	2011.01.06
JP 2009-204451 A	2009.09.10	JP 4985980 B2	2012.07.25
WO 2012/121225 A1	2012.09.13	(Family: none)	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2013/077811

JP 2007-521802 A	2007.08.09	AT 496141 T	2011.02.15
		CA 2547998 A1	2005.07.07
		EP 1706836 A2	2006.10.04
		EP 1706836 B1	2011.01.19
		EP 2107482 A2	2009.10.07
		EP 2107482 A3	2009.10.21
		ES 2357956 T3	2011.05.04
		JP 5227515 B2	2013.07.03
		JP 2012-231791 A	2012.11.29
		US 2005/130211 A1	2005.06.16
		US 7565250 B2	2009.07.21
		US 2008/299583 A1	2008.12.04
		US 8005625 B2	2011.08.23
		US 2009/047679 A1	2009.02.19
		US 8099243 B2	2012.01.17
		US 2012/215457 A1	2012.08.23
		WO 2005/062040 A2	2005.07.07
		WO 2005/062040 A3	2006.03.30

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N21/78(2006.01)i, C12M1/00(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N 1/00 - G01N 37/00, C12M 1/00, C12Q 1/68		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 97/36681 A1 (THE PERKIN-ELMER CORPORATION) 1997.10.09 第2欄第27-28行, 第16欄第16-20行, 第17欄第1行-第18欄第17行, 第18欄第31-32行, 第19欄第25-32行, 第23欄第22-32行, 第24欄第22-26行, 第25欄第11-14行, 第26欄第3-5,12-18行, 図9	1-9
Y	JP 2009-204451 A (横河電機株式会社) 2009.09.10 [0002]-[0003], [0044]-[0046]	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 10. 2013	国際調査報告の発送日 05. 11. 2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高場 正光 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2W 2910

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2012/121225 A1 (株式会社カネカ) 2012.09.13 [0009]-[0013]	4
Y	JP 2007-521802 A (ABBOTT LABORATORIES) 2007.08.09 [0035]-[0036], [0173]-[0177], 図 32	6-7, 9



WO 97/36681 A1	1997.10.09	AU 706862 B2	1999.06.24
		AU 2604897 A	1997.10.22
		CA 2250212 A1	1997.10.09
		CA 2250212 C	2010.02.09
		DE 69700499 T2	2000.03.23
		EP 889751 A1	1999.01.13
		EP 889751 B1	1999.09.08
		JP 2000-508528 A	2000.07.11
		JP 4912517 B2	2012.04.11
		JP 2009-025313 A	2009.02.05
		JP 2011-177179 A	2011.09.15
		US 6124138 A	2000.09.26
		US 6126899 A	2000.10.03
		US 6825047 B1	2004.11.30
		US 2003/152994 A1	2003.08.14
		US 7211443 B2	2007.05.01
		US 7235406 B1	2007.06.26
		US 2005/158781 A1	2005.07.21
		US 7244622 B2	2007.07.17
		US 2006/127939 A1	2006.06.15
		US 7381569 B2	2008.06.03
		US 2006/128007 A1	2006.06.15
		US 7381570 B2	2008.06.03
		US 2006/166352 A1	2006.07.27
		US 7381571 B2	2008.06.03
		US 2008/108068 A1	2008.05.08
		US 7687280 B2	2010.03.30
		US 2006/183151 A1	2006.08.17
		US 7833711 B2	2010.11.16
		US 2008/102461 A1	2008.05.01
		US 7888108 B2	2011.02.15
		US 2007/134710 A1	2007.06.14
		US 8062883 B2	2011.11.22
		US 2006/204401 A1	2006.09.14
		US 8067226 B2	2011.11.29
		US 2006/188917 A1	2006.08.24
		US 8119423 B2	2012.02.21
		US 2007/111300 A1	2007.05.17
		US 8163538 B2	2012.04.24
		US 2008/102462 A1	2008.05.01
		US 8247219 B2	2012.08.21
		US 2005/186684 A1	2005.08.25
		US 2006/210439 A1	2006.09.21

		US 2007/111299 A1	2007. 05. 17
		US 2011/003281 A1	2011. 01. 06
-----	-----	-----	-----
JP 2009-204451 A	2009. 09. 10	JP 4985980 B2	2012. 07. 25
-----	-----	-----	-----
WO 2012/121225 A1	2012. 09. 13	(ファミリーなし)	
-----	-----	-----	-----
JP 2007-521802 A	2007. 08. 09	AT 496141 T	2011. 02. 15
		CA 2547998 A1	2005. 07. 07
		EP 1706836 A2	2006. 10. 04
		EP 1706836 B1	2011. 01. 19
		EP 2107482 A2	2009. 10. 07
		EP 2107482 A3	2009. 10. 21
		ES 2357956 T3	2011. 05. 04
		JP 5227515 B2	2013. 07. 03
		JP 2012-231791 A	2012. 11. 29
		US 2005/130211 A1	2005. 06. 16
		US 7565250 B2	2009. 07. 21
		US 2008/299583 A1	2008. 12. 04
		US 8005625 B2	2011. 08. 23
		US 2009/047679 A1	2009. 02. 19
		US 8099243 B2	2012. 01. 17
		US 2012/215457 A1	2012. 08. 23
		WO 2005/062040 A2	2005. 07. 07
		WO 2005/062040 A3	2006. 03. 30
-----	-----	-----	-----