

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-515192
(P2009-515192A)

(43) 公表日 平成21年4月9日(2009.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/03 (2006.01)	GO 1 N 21/03 Z	2 G O 5 4
GO 1 N 35/02 (2006.01)	GO 1 N 35/02 A	2 G O 5 7
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 O 2	2 G O 5 8
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-540174 (P2008-540174)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月8日 (2006.11.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月4日 (2008.7.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/043571
 (87) 国際公開番号 W02007/056490
 (87) 国際公開日 平成19年5月18日 (2007.5.18)
 (31) 優先権主張番号 60/734,597
 (32) 優先日 平成17年11月8日 (2005.11.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506253159
 インコム, インコーポレイテッド
 INCOM, INC.
 アメリカ合衆国 01507 マサチュー
 セッツ州, チャールトン, サウスブリッジ
 ロード 294
 294 Southbridge Road,
 Charlton, MA 01507
 (US)

(74) 代理人 100062225
 弁理士 秋元 輝雄
 (72) 発明者 マイノット, マイケル, ジュー.
 アメリカ合衆国 01810 マサチュー
 セッツ州, アンドーバー, オーチャード
 ストリート 1

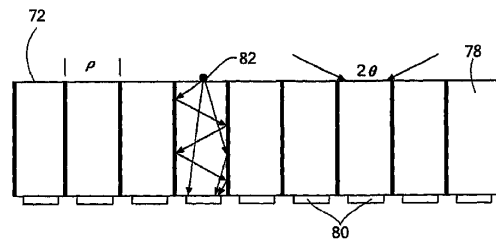
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光ファイバ探査型マイクロスライド、マイクロスライドキット、およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、基板の厚みを通して光学的に探査する際、従来の顕微鏡スライド、マイクロアレイ、またはマイクロタイタープレートの性能限界を克服する基板を提供する。従来の顕微鏡スライドでは、ガラスの厚みを通じた画像化により導入される歪みの結果として、画質および解像度が悪化する。光ファイバ探査型マイクロスライド (FOI) は、共に融合されている多くの光ファイバからなる。顕微鏡スライドを形成するためスライスし研磨したとき、ファイバはマイクロスライドの片面から他面へと、光画像を効率的に移行する。完成したマイクロスライドは、厚みゼロのウィンドウに相当する光量である。上面にある対象物の画像は、スライドの厚みを通して焦点を合わせることなく、観察することが可能な底部表面に移行する。改善された画質の提供に加え、FOIマイクロスライドにより、複合的で高価な集束レンズなしで、対象物を直接画像化することができる。

【選択図】 図 1 2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

厚みゼロの光当量を有する光ファイバ探査型マイクロスライドであって、
上部表面および下部表面を備える基板と、
前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバであって、前記複数の光ファイバが、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合し、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合することにより、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する光ファイバと、
を備える、マイクロスライド。

【請求項 2】

前記基板上部および下部表面が実質的に平行である、請求項 1 に記載のマイクロスライド。

【請求項 3】

前記ファイバが基本的に互いに平行である、請求項 1 に記載のマイクロスライド。

【請求項 4】

前記ファイバが基本的に前記基板の前記上部および下部表面に垂直である、請求項 1 に記載のマイクロスライド。

【請求項 5】

前記ファイバがテーパまたはインバータを形成する、請求項 1 に記載のマイクロスライド。

【請求項 6】

前記基板の化学修飾した表面をさらに備える、請求項 1 に記載のマイクロスライド。

【請求項 7】

前記化学修飾はアミノ基、エポキシ基、またはアルデヒド基の共有結合付加である、請求項 6 に記載のマイクロスライド。

【請求項 8】

共有結合的に結合したペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、またはポリヌクレオチドをさらに備える、請求項 7 に記載のマイクロスライド。

【請求項 9】

前記ポリペプチドが免疫グロブリンまたはその断片である、請求項 8 に記載のマイクロスライド。

【請求項 10】

細胞または生物から単離されたゲノム DNA の代表配列を有する、共有結合的に結合したオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのアレイを備える、請求項 8 に記載のマイクロスライド。

【請求項 11】

核酸配列決定における使用に適する、共有結合的に結合したオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドのアレイを備える、請求項 8 に記載のマイクロスライド。

【請求項 12】

前記基板の少なくとも 1 つの表面が不動態化されている、請求項 1 に記載のマイクロスライド。

【請求項 13】

前記不動態化は真空蒸着、スパッタリング、レーザー溶着、反応性イオンプレーティング、プラズマ堆積法、有機金属浸漬、噴霧、またはその組み合わせにより堆積されたコーティングによる、請求項 12 に記載のマイクロスライド。

【請求項 14】

試料の厚みゼロの光学的探査のためのシステムであって、
請求項 1 に記載の光ファイバ探査型マイクロスライドと、
前記マイクロスライドの前記基板の表面上に配置される試料であって、反対面から前記試料を観察するための手段により、前記試料の実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する

10

20

30

40

50

前記基板の前記表面の光結合を経験する試料と、
を備えるシステム。

【請求項 15】

前記試料を観察するための画像装置をさらに備える、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 16】

前記画像装置が顕微鏡、カメラ、およびセンサアレイからなる群から選択される、請求項 15 に記載のシステム。

【請求項 17】

前記マイクロスライドが電荷結合素子カメラ用の前面プレートとして機能する、請求項 16 に記載のシステム。

【請求項 18】

前記マイクロスライドがテーパまたはインバータである、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記マイクロスライドが、倒立顕微鏡との併用に適する細胞培養容器の基部を形成する、請求項 16 に記載のシステム。

【請求項 20】

前記マイクロスライドが、板ガラス基板の使用と比較し、前記試料を光学的に探査するため、より大きな光収集効率を提供する、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記マイクロスライドが、板ガラス基板の使用と比較し、前記試料を光学的に探査するため、より大きな解像度を提供する、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記マイクロスライドが、板ガラス基板の使用と比較し、前記試料を光学的に探査するため、より少ない色分散を提供する、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 23】

前記試料における化学反応を監視することができる、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 24】

前記化学反応により、結果として化学発光を発生する、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 25】

前記化学反応により、結果として標識化部分が前記基板に結合する、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 26】

前記標識化部分が蛍光性か放射性であるか、または酵素活性を有する、請求項 25 に記載のシステム。

【請求項 27】

スプリットペンプリントティング装置をさらに備える、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 28】

請求項 1 に記載のマイクロスライドと、
前記基板の表面上に配置される試薬と、
を備えるキット。

【請求項 29】

前記試薬が医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘテロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテートブチレート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレインイミド、ポリアミド

10

20

30

40

50

イミド、ポリエステルイミド、ポリエチレンイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリー
 ルスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン6, 6、ポリカプロ
 ラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラ
 ミン樹脂、エポキシ樹脂、アリール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリアク
 リロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニル
 モノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、
 エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニル
 メチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチ
 レンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンスチレンコポリマー、スチレンブタジエン
 スチレンコポリマー、スチレンイソブチレンスチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリ
 ビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリ
 ベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレンオキ
 シド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエ
 ステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロ
 キシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1, 4
 ジオキセパン 2 オン、1, 5 ジオキセパン 2 オン、6, 6 ジメチル 1,
 4 ジオキサン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリールエーテル、ポリフェニ
 レンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサル
 ファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィン ポリマー、ポリアルキレン、ポリプロ
 ピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ
 4 メチル ペン 1 エネス、エチレン オレフィンコポリマー、エチレン メチ
 ルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマ
 ー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロ
 プロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン
 、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリ
 イミノカーボネート、コポリマー(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド ポリ乳
 酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリ
 オキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチ
 ド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、
 コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒア
 ルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、
 特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA、
 cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファ
 ージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カチ
 オン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒
 子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送
 タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオ
 リゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、
 遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感
 染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNA
 またはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝
 子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれら
 の組み合わせを備える、請求項28に記載のキット。

【請求項30】

請求項1に記載のマイクロスライドと、
 前記マイクロスライドの前記基板の少なくとも1つの表面でのコーティングのための機
 能剤と、
 を備えるキット。

【請求項31】

前記機能剤がアミノシラン、エポキシ、アルデヒド、またはこれらの組み合わせを備え

10

20

30

40

50

る、請求項 1 2 に記載のキット。

【請求項 3 2】

前記機能剤が、医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、
 ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘ
 テロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー
 、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロ
 ースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテートブチ
 レート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボ
 キシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー
 、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレイニイミド、ポリア
 ミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリア
 リールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン 6, 6、ポリカ
 プロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、
 メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリアル樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリ
 アクリロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビ
 ニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニ
 ル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビ
 ニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリル
 スチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンスチレンコポリマー、スチレンブタジ
 エンスチレンコポリマー、スチレンイソブチレンスチレンコポリマー、ポリビニルケトン
 、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、
 ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレン
 オキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポ
 リエステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒ
 ドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1
 , 4 ジオキセパン 2 オン、1, 5 ジオキセパン 2 オン、6, 6 ジメチル
 1, 4 ジオキサソ 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリアルエーテル、ポリフェ
 ニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレン
 サルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィンポリマー、ポリアルキレン、ポリ
 プロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ
 4 メチル ペン 1 エネス、エチレン オレフィンコポリマー、エチレン メ
 チルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリ
 マー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオ
 ロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリ
 デン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、
 ポリイミノカーボネート、コポリマー(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド ポリ
 乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポ
 リオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペ
 プチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン
 、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒ
 アルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド
 、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA
 、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、
 ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カ
 チオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス
 粒子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸
 送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンス
 オリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド
 、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非
 感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRN

A または R N A、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれらの組み合わせを備える、請求項 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 3】

試料の厚みゼロの光学的探査のための方法であって、
請求項 1 に記載の前記マイクロスライドと前記試料を提供するステップと、
前記マイクロスライドの前記基板の表面上に、前記試料を配置させるステップと、
前記基板の反対面から前記試料を光学的に探査するステップと、
を備える方法。

【請求項 3 4】

現象の厚みゼロの光学的探査のための方法であって、
請求項 1 5 に記載のシステムを提供するステップと、
前記基板の表面上に配置される前記試料における現象を惹起するステップと、
前記試料における前記現象を、前記基板の反対面から、前記画像装置で光学的に探査するステップと、
を備える方法。

【請求項 3 5】

前記画像装置が顕微鏡、カメラ、およびセンサアレイからなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記基板の表面から探査する前記ステップが、マイクロタイタプレート、顕微鏡スライド、マイクロアレイプレート、またはこれらの組み合わせの表面から探査するステップを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記マイクロスライドの前記基板の片面または両面を、機能剤でコーティングするステップをさらに備える、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記機能剤がアミノシラン、エポキシ、アルデヒド、またはこれらの組み合わせを備える、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記機能剤が、医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘテロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテートブチレート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレインイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン 6, 6、ポリカプロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンコポリマー、スチレンブタジエンコポリマー、スチレンイソブチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレン

10

20

30

40

50

オキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1,4 ジオキセパン 2 オン、1,5 ジオキセパン 2 オン、6,6 ジメチル 1,4 ジオキサン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリーールエーテル、ポリフェニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィン ポリマー、ポリアルキレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ 4 メチル ペン 1 エネス、エチレン オレフィンコポリマー、エチレンメチルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリイミノカーボネート、コポリ(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド ポリ乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA 20、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、または 30これらの組み合わせを備える、請求項 37 に記載の方法

【請求項 40】

前記機能剤を使用し、前記基板の表面上の材料を固定化するステップをさらに備える、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 41】

前記材料が生体起源の成分、合成成分、金属成分、またはこれらの組み合わせを備える、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記材料が医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘテロ 40ポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレイニイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリーールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン 6,6、ポリカプロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリーール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル 50

、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンスチレンコポリマー、スチレンブタジエンスチレンコポリマー、スチレンイソブチレンスチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1,4 ジオキセパン 2 オン、1,5 ジオキセパン 2 オン、6,6 ジメチル 1,4 ジオキサ ン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリーールエーテル、ポリフェニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィンポリマー、ポリアルキレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ 4 メチル ペン 1 エネス、エチレン オレフィンコポリマー、エチレン メチルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリイミノカーボネート、コポリー(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド ポリ乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒子、ペプチドターゲット配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれらの組み合わせを備える、請求項 4 1 に記載の方法。

10

20

30

40

【請求項 4 3】

固定化が共有結合、化学的相互作用、物理的相互作用、静電相互作用、機械的相互作用、ハイブリダイゼーション、またはこれらの組み合わせによる、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

マイクロアレイを前記基板の表面上に形成するステップを含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 5】

スプリットピンプリンティング、スポットティング、またはそれらの組み合わせにより、前記マイクロアレイを形成するステップを含む、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

50

前記光学的探査により、遺伝子発現モニタリング、変異検出、変異分析、遺伝子型同定、ゲノム地図作成、クローン地図作成、タンパク質検出、タンパク質量化、タンパク質発現モニタリング、酵素活性検定、受容体結合検定、またはそれらの組み合わせの1つあるいはそれ以上を提供する、請求項34に記載の方法。

【請求項47】

検体支持基板を有する画像装置であって、前記基板は前記画像装置の観察面の空間的移行を提供し、前記基板は、

第1および第2の表面をもち、そのうちの1つが前記観察面に対応している面と、

前記観察面の移行を提供する、前記第1および第2の表面の間の複数の光マイクロチャンネルと、

前記検体の支持を提供する、前記表面の他表面と、
を備える、画像装置。

【請求項48】

前記マイクロチャンネルが光ファイバを備える、請求項47に記載の画像装置。

【請求項49】

検体支持基板であって、前記基板は画像装置の観察面の空間的移行を提供し、前記基板は、

第1および第2の表面をもち、そのうちの1つが前記観察面に対応している面と、

前記観察面の移行を提供する、前記第1および第2の表面の間の複数の光マイクロチャンネルと、

を備える、前記基板。

【請求項50】

前記マイクロチャンネルが光ファイバを備える、請求項49に記載の基板。

【請求項51】

検体支持基板であって、前記基板は観察面の空間的移行を提供し、前記基板は、

第1および第2の表面をもち、そのうちの1つが前記観察面に対応している面と、

前記観察面に対応する表面と他方の表面の間で、前記観察面の移行を提供する、複数の光マイクロチャンネルと、

前記観察面に対応する前記表面上のセンサレイと、

前記検体の支持を提供する、前記表面の他表面と、
を備える、検体支持基板。

【請求項52】

前記基板が互いに隣接して置かれることができる、物理的に分離できる構成要素を備え、前記構成要素が隣接するとき、単一で繋がる複数の光マイクロチャンネルを提供し、それぞれが分離した複数の光マイクロチャンネルを有する、請求項51に記載の前記基板。

【請求項53】

前記マイクロチャンネルが光ファイバを備える、請求項51または52に記載の基板。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連特許]

本出願は、2005年11月8日に申請された米国仮出願第60/734,597号の利益を請求するものである。その出願の内容全ては、参照することにより本願に含まれる。

【0002】

[発明の属する分野]

本発明は、マイクロアレイ、マイクロタイタープレート、または底部読み取りに関するようなその他応用のための基板として使用することができる、FOIマイクロスライドに関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

最初の有益な顕微鏡は、1590年から1608年の間に、オランダで開発された。歴史の400年以上の間、通常ガラスから作られる顕微鏡スライドは、対象物を研究するのを支持するため使用されてきた。従来の顕微鏡観察法では、顕微鏡底部の光源により、試料台の穴を通して光を投射し、顕微鏡スライドおよび対象物を観察する(上から)。倒立顕微鏡には、光源およびコンデンサーレンズが、下を向いて試料台の上方の先端にある。対物レンズおよびターレットは、上を向いて試料台の下にある。検体(重量の法則が命令するように)は、試料台の先端に置かれる。検体を保持するスライド底部を通して、試料を観察する。この開発期間中を通じて、簡素な顕微鏡スライドは実質的に同じままであり、透明で矩形の均一ガラスプレートを、顕微鏡の下で検査のため検体を保持するために使用する。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

倒立顕微鏡またはその他底部読み取り機器では、試料は顕微鏡スライドの厚みを通して、または様々な厚みおよび様々な光学特性を持つ異なる容器(例えば、マイクロタイタープレート)底部を通して観察できる。標準の簡素な顕微鏡スライドは、通常1~2mmの厚さがある。従来の高倍率顕微鏡対物レンズは、通常非常に短い作動距離を有し、焦点を合わせるため対象物に非常に近づかなくてはならない。顕微鏡スライド、ガラス底マイクロタイタープレート、または容器底部の有限の厚さのため、より高倍率の標準対物レンズは、焦点を合わせるため対象物に十分近づくことができない。したがって、倒立顕微鏡のより高倍率の対物レンズを、さらにより長い作動距離のために補正しなくてはならない。これらの補正全てを行ってさえも、画像の質は同程度の対物レンズを持つ従来の(トップダウン)顕微鏡で見るほど良くはない。さらに、ガラス顕微鏡スライド、またはガラス底マイクロタイタープレートの厚みを通して焦点を合わせるのは困難となる。

20

【 0 0 0 5 】

基板の厚みを通して観察することによる光学的効果を最小限にするため採用される1つの戦略は、非常に薄い基板を生成することである。例えば、ガラス底がわずかに150ミクロン(0.006")以下の厚さである、確実なガラス底マイクロタイタープレートが利用できる。厚み問題を最小化する一方で、これら底部は強剛性(rigidity)に欠け、平坦度に関連する問題を作り出す。例えば、幾つかのプラスチックマイクロタイタープレートは、ガラス底で製作される。非常に薄いシート(150ミクロン以下)を、厚み関係の歪みを最小化するために使用する。ガラスおよびプラスチックが膨張して整合せず、ガラスが1つの領域から別の領域へ曲がる原因を引き起こすという事実の結果として、その他の歪みが生じる。

30

【 0 0 0 6 】

2003年にヒトゲノムプロジェクトが成功裏に終結したことにより、ゲノムの迅速な配列決定を可能とする新規技術および機器システムの継続的開発および商業化のための財団法人が構築された。ナノテクノロジー、独自の化学、および新規の顕微溶液バイオチップを利用し、革新的企業が競って、従来のテクニックより数百倍速く診断分析(配列決定)を可能とする方法および機器を開発している。DNAマイクロアレイなどのバイオチップは、通常、遺伝子研究を促進する目的のため設計される、ガラスまたはシリコンウエハである。また、防御策を講じうるため、バイオチップは、細菌戦において使用される化学薬品を迅速に検出できる。

40

【 0 0 0 7 】

生物化学における進歩は、マイクロアレイ技術の出現により、促進されてきた。2Dマイクロアレイでは、通常(限定されないが)ゲノムまたはプロテオミクス断片である生物試料を、予定される空間秩序において、基板上へ堆積または合成し、ハイスループットの対応する様式で、診断プローブとして利用できるようにする。基板は一般に従来の簡素な

50

顕微鏡スライドであるが、シリコンウエハまたはフィルター支持マトリクスなどのその他材料であることもできる。マイクロアレイにより、何百およびさらに何千もの反応を、標準顕微鏡スライドの型式を有する単一プレート上で分析することができる。幾つかの応用に対し、マイクロアレイの表面は、試料で満たすことができるマイクロウェルから成ることもある。

【0008】

専用の読み取りまたはスキャナー機器だけでなく、従来の顕微鏡観察法、倒立顕微鏡観察法をも含むマイクロアレイを観察するまたは読み取るために、様々な図式も使用される。マイクロアレイ読み取り機は、通常「上部」読み取り機または「底部」読み取り機である。光情報を、（追加の集束レンズを持つまたは持たない）CCDアレイ上へ直接画像化することができるか、あるいは光電子増倍管検出器と連結したレーザースキャナーを使用し検出することができる。どちらの場合でも、読み取り機はマイクロアレイ上の試料への明確な光アクセスを有していなくてはならない。上面から観察することにより、全ての状況下でアクセスできるようになるが、レンズが必要とする集束深度（多ミリメートル）により、および液体を通してマイクロアレイを探查する困難さ（例えば、液滴）により、複雑化される。プレートの下にまで上がり、透明な基部を通して光を通過させることで、これらの欠点をなくすことができるが、しかしながら、（簡素な顕微鏡スライドの）厚みを通す観察のため前述した問題は明白となる。両構造に共通する問題は、マイクロアレイの基部および焦点平面が走査の間中一致し、光信号を発生しなくてはならないことである。これを保証できる1つの方法は、基板の基部をその全領域に渡り数ミクロンにまで平坦にすることである。代替の方法は、スキャナー内に有効な集束機構を組み入れ、プレート中に亘り走査ビームの高さを追跡することであるが、基部内の波動に対処、および標的に焦点を合わせるために、しかしながら、自動集束レンズはスキャナー機器の費用を相当に追加する。

10

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の実施形態では、従来の簡素な顕微鏡スライドまたはマイクロアレイ、あるいはマイクロタイタープレートの観察に関連する問題（例えば、基板の厚み）を除去する基板材を提供する。

30

【0010】

本発明の別の実施形態では、厚み（例えば、1,000ミクロン 0.039 以上の厚み）に関係なく基板を製作でき、基板の厚みの有害な光学的効果を除去する薄い（150ミクロン 0.006）基板材を提供することによって、従来の基板のもつ典型的な歪みの影響を除去することができる。

【0011】

別の実施形態では、CCD読み取り機へ直接画像化でき、高価なレンズの必要性を最小化する本発明の顕微鏡スライド、マイクロアレイ、またはマイクロタイタープレート基板材を提供する。

【0012】

本発明の別の実施形態では、基板を通して観察する際、従来の顕微鏡スライド、マイクロアレイ基板、またはマイクロタイタープレートと比較し、著しく改良された解像度をもたらす基板材を提供する。

40

【0013】

本発明の別の実施形態では、従来の顕微鏡スライド、マイクロアレイ基板、またはマイクロタイタープレート底部より、はるかに大きな（例えば、10,000X）光収集効率をもたらす基板材を提供する。

【0014】

本発明の別の実施形態では、従来の顕微鏡スライド、マイクロアレイ基板、またはマイクロタイタープレートと比較し、色分散の影響を著しく減少させる基板材を提供する。

【0015】

50

本発明の別の実施形態では、空気より大きいが基板材の指標よりは小さい屈折率を有する培養液に浸された対象を観察する際、強化された解像度を提供する基板材を提供する。

【0016】

別の実施形態では、観察される品目（例えば、テーパ）の画像の大きさを拡大または縮小する能力を組み込んだ顕微鏡スライド、マイクロアレイ基板、またはマイクロタイタープレート底部のための、本発明の基板材を提供する。

【0017】

別の実施形態では、顕微鏡スライド、マイクロアレイ基板、マイクロタイタープレート底部を観察する底部として機能することができる、本発明の基板材を提供する。例えば、この実施形態は、非常に厚い探査プレートを必要とする応用において使用することができる。本発明のかかるプレートにより、複合レンズを必要とすることなく、および解像度を犠牲にすることなく、改良された強度(strength)、硬直性(stiffness)、強剛性(rigidity)などをもたらすことができる。

【0018】

別の実施形態では、いずれの特別な表面コーティング（空白マイクロスライド）なしで、あるいはDNAおよびタンパク質マイクロアレイ化またはその他専門的応用のための完全な機能コーティング化学を用いて提供することができる、顕微鏡スライド、マイクロアレイ基板、マイクロタイタープレート底部として機能する、本発明の基板を提供する。

【0019】

本発明の別の実施形態では、マイクロアレイ化などの専門的応用に適する成分の統合キットを提供する。例えば、本発明のマイクロアレイ化キットには、以下の幾つかを含みうる。1つ以上のマイクロスライド、マイクロアレイ試料をマイクロスライド上へ堆積させる溶液およびハードウェア、マイクロアレイ分析用の試薬、スポットティングマイクロアレイ用の手順書、ならびに結果分析用のソフトウェア。

【0020】

本発明の1つの実施形態では、光ファイバ探査型マイクロスライドは、従来の顕微鏡スライド、マイクロアレイ、またはマイクロタイタープレートの性能限界を克服する基板として開発されている。光ファイバ探査型マイクロスライドは、共に融合された何百万もの微小光ファイバからなっている。プレートを形成するためスライスし研磨したとき、ファイバは、スライドの厚みに関係なく、マイクロスライドの片表面から他表面へと光画像を効率的に移動する。本発明のマイクロスライドは、厚みゼロのウィンドウに相当する光量である。

【0021】

さらに、本発明の例示的实施形態は以下の通りである。

【0022】

1. 厚みゼロの光学的探査を可能にする光ファイバ探査型マイクロスライドであって、上部および下部表面を備える基板と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバであって、前記光ファイバの少なくとも1つが、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合し、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合することにより、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する光ファイバと、を備える、マイクロスライド。

【0023】

2. 厚みゼロの光当量を可能にする光ファイバ探査型マイクロスライドであって、上部および下部表面を備える基板と、前記基板の前記上部または下部表面に配置される試料と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバであって、前記光ファイバの少なくとも1つが、前記試料および前記基板の前記上部または下部表面を光学的に結合し、前記試料および前記基板の前記上部または下部表面を光学的に結合することにより、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する光ファイバと、

10

20

30

40

50

を備えるマイクロスライド。

【0024】

3. その表面に配置される試料および前記試料を観察するための画像装置を有する基板であって、前記基板内に一体化して配置される少なくとも1つの光ファイバを介して、前記試料を前記画像装置に光学的に結合することによって、より大きな光収集効率を提供する基板。

【0025】

4. その表面に配置される試料および前記試料を観察するための画像装置を有する基板であって、前記基板内に一体化して配列された少なくとも1つの光ファイバを介し、前記試料を前記画像装置に光学的に結合することによって、より大きな分解能を提供する基板。

10

【0026】

5. その表面に配置される試料および前記試料を観察するための画像装置を有する基板であって、前記基板内に一体化して配列された少なくとも1つの光ファイバを介し、前記試料を前記画像装置に光学的に結合することによって色分散を減少させる基板。

【0027】

6. その表面に配置される試料および前記試料を観察するための画像装置を有する基板であって、前記画像装置が顕微鏡あるいは荷電結合装置読み取り機またはカメラであって、前記基板が前記基質内に一体化して配列された少なくとも1つの光ファイバを介し、前記試料を前記画像装置に光学的に結合させ、少なくとも1つの光ファイバが実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する基板。

20

【0028】

7. その表面に配置される試料および前記試料を観察するための画像装置を有する基板であって、前記基板が、前記基板内に一体化して配列された少なくとも1つの光ファイバを介し、前記試料を前記画像装置に光学的に結合することを可能し、少なくとも1つの光ファイバが実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する基板。

【0029】

8. 厚みゼロの光学的探査を可能にする光ファイバ探査型マイクロスライドであって、上部および下部表面を備える基板と、前記基板の前記上部および下部表面に近接して発生する現象と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバであって、少なくとも1つの光ファイバが、前記現象および前記基板の前記上部または下部表面を光学的に結合し、前記現象および前記基板の前記上部または下部表面を光学的に結合することにより、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する光ファイバと、を備える、マイクロスライド。

30

【0030】

9. 前記現象が生物学的、化学的、または物理的現象である、実施形態6に記載のマイクロスライド。

【0031】

10. 前記現象が化学発光反応である、実施形態6に記載のマイクロスライド。

40

【0032】

11. 厚みゼロの光学的探査を可能にする光ファイバ探査型マイクロスライドであって、上部および下部表面を備える基板と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバであって、少なくとも1つの光ファイバが、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合し、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合することにより、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する光ファイバと、基板前記と接触する同程部材と、を備える、マイクロスライド。

50

【 0 0 3 3 】

1 2 . 厚みゼロの光学的探査を可能にする光ファイバ探査型マイクロスライドであって、
 上部および下部表面を備える基板であって、前記基板の前記上部、下部、または両表面が不動態化される基板と、
 前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバであって、少なくとも1つの光ファイバが、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合し、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合することにより、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供する光ファイバと、
 を備える、マイクロスライド。

10

【 0 0 3 4 】

1 3 . 前記上部、下部、または両表面が、真空蒸着、スパッタリング、レーザー溶着、反応性イオンプレーティング、プラズマ堆積、有機金属浸漬、噴霧、またはそれらの組み合わせにより堆積されるコーティングによって不動態化される、実施形態12に記載のマイクロスライド。

【 0 0 3 5 】

1 4 . 上部および下部表面を備える基板と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバと、
 少なくとも1つの光ファイバを介し、実質的に厚みゼロの光学的探査のため、前記基板の前記上部または下部表面に配置される試料と、
 を備えるキット。

20

【 0 0 3 6 】

1 5 . 少なくとも1つの光ファイバが前記試料に光学的に結合される、実施形態14に記載のキット。

【 0 0 3 7 】

1 6 . 前記試料が医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘテロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテートブチレート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレインイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリーールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン6, 6、ポリカプロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリーール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンコポリマー、スチレンブタジエンコポリマー、スチレンイソブチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、
 1, 4 ジオキセパン 2 オン、1, 5 ジオキセパン 2 オン、6, 6 ジメチル
 1, 4 ジオキサン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリーールエーテル、ポリ

30

40

50

フェニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィン ポリマー、ポリアルキレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ 4 メチル ペン 1 エン、エチレン オレフィンコポリマー、エチレンメチルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリイミノカーボネート、コポリー(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド ポリ乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNAまたはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれらの組み合わせを備える、実施形態 14 に記載のキット。

10

20

【0038】

17. 上部および下部表面を備える基板と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバと、
前記基板の前記上部または下部表面に近接して発生する現象と関連することを可能とする材料であって、少なくとも1つの光ファイバが、前記現象の實質的に厚みゼロの光学的探査を提供する材料と、
を備えるキット。

30

【0039】

18. 少なくとも1つの光ファイバが前記現象に光学的に結合される、実施形態 17 に記載のキット。

【0040】

19. 上部および下部表面を備える基板と、前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバと、
前記基板をコーティングするための機能剤と、
を備えるキット。

40

【0041】

20. 前記機能剤がアミノシラン、エポキシ、アルデヒドコーティング、またはそれらの組み合わせを備える、実施形態 19 に記載のキット。

【0042】

21. 前記機能剤が、医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘテロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテ-

50

トブチレート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレインイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン6, 6、ポリカプロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンスチレンコポリマー、スチレンブタジエンスチレンコポリマー、スチレンイソブチレンスチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1, 4 ジオキセパン 2 オン、1, 5 ジオキセパン 2 オン、6, 6 ジメチル 1, 4 ジオキサン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリールエーテル、ポリフェニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィンポリマー、ポリアルキレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ 4 メチル ペン 1 エン、エチレン オレフィンコポリマー、エチレン メチルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリイミノカーボネート、コポリー(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシドポリ乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNAまたはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれらの組み合わせを備える、実施形態16に記載のキット。

【0043】

22. 厚みゼロの光学的探査のための方法であって、上部および下部表面を備える基板、および前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、

10

20

30

40

50

実質的に厚みゼロの光学的探査のため、少なくとも1つの光ファイバを介し、前記基板の前記上部および下部表面を光学的に結合するステップと、
を備える方法。

【0044】

23. 試料の厚みゼロの光学的探査のための方法であって、
上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、
前記基板の前記上部および下部表面に試料を配置するステップと、
実質的に厚みゼロの光学的探査のため、少なくとも1つの光ファイバを介し、前記試料および前記基板の前記上部または下部表面を光学的に結合するステップと、
を備える方法。

10

【0045】

24. 現象の厚みゼロの光学的探査のための方法であって、
上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、
前記基板の前記上部あるいは下部表面に近接して現象を惹起するステップと、
実質的に厚みゼロの光学的探査のため、少なくとも1つの光ファイバを介し、前記現象および前記基板の前記上部または下部表面を光学的に結合するステップと、
を備える方法。

20

【0046】

25. 厚みゼロの光学的探査のための方法であって、
上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、
前記基板の前記上部または下部表面に近接して、試料を配置または現象を惹起するステップと、
実質的に厚みゼロの光学的探査のため、少なくとも1つの光ファイバを介し、前記試料または現象を画像装置に光学的に結合するステップと、
を備える方法。

【0047】

26. 前記画像装置が顕微鏡あるいは荷電結合装置読み取り機またはカメラである、実施形態25に記載の方法。

30

【0048】

27. 厚みゼロの光学的探査のための方法であって、
上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、
マイクロタイタプレート、顕微鏡スライド、マイクロアレイプレート、またはこれらの組み合わせとして、前記基板を使用するステップと、
を備える方法。

【0049】

28. 上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、
機能剤で、前記基板の前記上部、下部、または両表面を、部分的、実質的、または完全にコーティングするステップと、
を備える方法。

40

【0050】

29. 前記機能剤がアミノシラン、エポキシ、アルデヒドコーティング、またはそれらの組み合わせを備える、実施形態28に記載の方法。

【0051】

30. 前記機能剤が医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー

50

、ヘテロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテートブチレート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレイニイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン6,6、ポリカプロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、
 10
 ポリアクリロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンスチレンコポリマー、スチレンブタジエンスチレンコポリマー、スチレンイソブチレンスチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエステル、ラクチドのポリマー、
 20
 カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1,4 ジオキセパン 2 オン、1,5 ジオキセパン 2 オン、6,6 ジメチル 1,4 ジオキサン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリールエーテル、ポリフェニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィンポリマー、ポリアルキレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ 4 メチル ペン 1 エン、エチレン
 30
 オレフィンコポリマー、エチレンメチルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリイミノカーボネート、コポリー(エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド
 40
 ポリ乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、
 50
 カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNAまたはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれらの組み合わせを備える、実施形態24に記載の方法。

【0052】

31. 上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配置された複数の光ファイバを提供するステップと、
機能剤で、前記基板の前記上部、下部、または両表面を部分的、実質的、または完全にコーティングするステップと、
機能剤を介し、少なくとも材料の部分を部分的、実質的、または完全に固定化するステップと、
を備える方法。

【0053】

32. 前記材料が生体、合成、金属成分、またはそれらの組み合わせを備える、実施形態31に記載の方法。

【0054】

33. 前記材料が医薬化合物、ゲノム成分、金属成分、金属、ポリマー成分、ポリマー、ポリエーテル、エーテル、ケトン、ポリイミド、エポキシ、ナイロン、ホモポリマー、ヘテロポリマー、ポリカーボネート、ガラス、アセタールポリマー、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、コポリマー、ターポリマー、セルロースポリマー、セルロースアセテート、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースアセテートブチレート、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ヒドキシアルキルセルロース、ポリメチレンオキサイドポリマー、ポリイミドポリマー、ポリエーテルブロックイミド、ポリビスマレインイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、ポリエーテルイミド、ポリスルホンポリマー、ポリアリールスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドポリマー、ナイロン6, 6、ポリカプロラクタム、ポリアクリルアミド、樹脂、アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリール樹脂、エポキシド樹脂、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル、ポリビニルピロリドン、無水ポリマー、無水マレイン酸ポリマー、ビニルモノマーのポリマー、ポリビニルアルコール、ハロゲン化ポリビニル、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルエーテル、ポリビニルメチルエーテル、ポリスチレン、スチレンブタジエンコポリマー、アクリロニトリルスチレンコポリマー、アクリロニトリルブタジエンスチレンコポリマー、スチレンブタジエンコポリマー、スチレンイソブチレンスチレンコポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ポリビニルエステル、ポリビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリベンゾイミダゾール、アイオノマー、ポリアルキルオキシドポリマー、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、ポリエステル、テレフタル酸ポリエチレン、脂肪族ポリエステル、ラクチドのポリマー、カプロラクトン、グリコリド、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸塩、ヒドロキシ吉草酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、1, 4 ジオキセパン 2 オン、1, 5 ジオキセパン 2 オン、6, 6 ジメチル 1, 4 ジオキサン 2 オン、ポリエーテルポリマー、ポリアリールエーテル、ポリフェニレンエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、ポリイソシアネート、ポリオレフィンポリマー、ポリアルキレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブチレン、ポリブタ 1 エン、ポリイソブチレン、ポリ 4 メチル ペン 1 エン、エチレン オレフィンコポリマー、エチレン メチルメタクリル酸コポリマー、エチレン ビニル アセテートコポリマー、フッ素化ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ(テトラフルオロエチレン コ ヘキサフルオロプロペン)、変性エチレン テトラフルオロエチレンコポリマー、フッ化ポリビニリデン、シリコンポリマー、ポリウレタン、ポリウレタン分散液、p キシリレンポリマー、ポリイミノカーボネート、コポリ (エーテルエステル)、ポリエチレンオキシド ポリ乳酸コポリマー、ポリホスファージン、シュウ酸ポリアルキレン、ポリオキサアミド、ポリオキサエステル、アミン、アミノ基、ポリオルトエステル、バイオポリマー、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、脂肪酸、脂肪酸のエステル、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、デンプン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸、治療薬、オリゴヌクレオチド、タンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド

10

20

30

40

50

、特定の生成物に対するコード化ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え成分、核酸、DNA、cDNA、mRNA、tRNA、RNA、ポリヌクレオチド、ウイルス、バクテリア、ファージ、ヒストン、非感染性ベクター、ベクター、プラスミド、脂質、リボソーム、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ウイルス様粒子、合成ウイルス粒子、ペプチドターゲティング配列、アンチセンス核酸、ゲノム配列、DNAキメラ、輸送タンパク質をコード化する遺伝子配列、膜移行配列、細胞、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNA充填剤、遺伝子またはベクターシステム、ポリヌクレオチド、遺伝子組み換え核酸、裸のDNA、cDNA、mRNA、tRNA、またはRNA、非感染性ベクターまたはウイルスベクター内のゲノムDNA、cDNA、mRNA、tRNAまたはRNA、ヒト由来細胞、自己細胞、同種異系細胞、動物由来細胞、異種細胞、遺伝子操作されたタンパク質、ポリマー鎖反応成分、血液、血清、体液、組織、またはこれらの組み合わせを備える、実施形態31に記載の方法。

10

【0055】

34. 固定化が共有結合、化学的相互作用、物理的相互作用、静電相互作用、機械的相互作用、ハイブリダイゼーション、およびこれらの組み合わせによる、実施形態33に記載の方法。

【0056】

35. 上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、前記基板の前記上部および下部表面にマイクロアレイを形成するステップと、を備える方法。

20

【0057】

36. 前記マイクロアレイが、スプリットピンプリント、スポッティング、またはこれらの組み合わせにより形成される、実施形態35に記載の方法。

【0058】

37. 上部および下部表面を備える基板、ならびに前記基板に一体化して配列された複数の光ファイバを提供するステップと、遺伝子発現モニタリング、変異検出、変異分析、遺伝子型同定、ゲノム地図作成、クローン地図作成、タンパク質検出、タンパク質数量化、検定、マイクロアレイ化、またはこれらの組み合わせのため、前記基板の少なくとも1つの光ファイバを使用するステップと、を備える方法。

30

【図面の簡単な説明】

【0059】

[図の簡単な説明]

本発明のその他の特徴および利点は、添付の図と連動する、以下の本発明の詳細な説明から明白となるであろう。

【0060】

図1は、レーザー読み取り機において使用される、3つの共通走査モードを示す。

【0061】

図2は、マイクロアレイ基板のトップダウン検査および/または本発明の実施形態のため、共通して使用される図式を示す。レーザービームは、集束対物レンズを介し検出される蛍光反応を励起させるために使用される。

40

【0062】

図3は、マイクロアレイ基板のトップダウン走査および/または本発明の実施形態(例えば、FOIマイクロスライド)のためのCCDカメラの使用を示す。

【0063】

図4は、マイクロアレイプレートの底部走査および/または本発明の実施形態(例えば、FOIマイクロスライド)のため、高速検流計鏡と共に使用される手法を示す。

【0064】

図5Aは、プレート底を通して焦点を合わせる単レンズにより、光学的に探查されるマ

50

マイクロタイタープレートを示す。図 5 B は、上方からの全プレートの画像化を示す。図 5 C は、複数のマイクロレンズが、マイクロタイター（または、マイクロアレイ）プレートの底の厚みを通して、焦点を合わせるために使用される概要を示す。

【 0 0 6 5 】

図 6 は、CCDカメラをテーパで結合した大型光ファイバを示す。光高感度センサは白い箱に収容される。黒い円錐形部分は光ファイバテーパである。光ファイバテーパは直径 200 mm である。カメラの不可欠な部分であり、CCDチップに直接結合されている。

【 0 0 6 6 】

図 7 は、カメラ前面プレート（下方）と直接接触するマイクロスライド底部を保持する試料固定具に挿入され、表面上に配置される任意の試料を持つ、本発明の一実施形態であるマイクロアレイ F O I マイクロスライドを示す。マイクロスライド底部は、CCDカメラの前面プレートーの真上および直接接触して置かれる。本発明のマイクロアレイのマイクロスライド基板表面に発生する光生成反応（蛍光性または冷光性）は、基板底部を通して CCDカメラにより同時にモニターされる。

10

【 0 0 6 7 】

図 8 A は、複数の光ファイバから一体化してなる、本発明の F O I マイクロスライド基板の部分表示である。図 8 B は、1つを他方に積み重ねた 2 つの F O I マイクロスライドを有し、光ファイバの位置をずれないように、第 2 の基板の表面に隣接し接触する第 1 の基板の表面を持つ、1つを他方に積み重ねた 2 つの F O I マイクロスライドを有する実施形態を表す。

20

【 0 0 6 8 】

図 9 は、本発明の F O I マイクロスライドを製造するための、1つの手法の表示である。

【 0 0 6 9 】

図 10 は、厚み「T」を有する従来の顕微鏡スライドを示す。スライド底部と接触するセンサまたは検出器は、スライドの下方に示される（緑）。かかるセンサまたは検出器は、本発明の実施形態と共に使用することができる。

【 0 0 7 0 】

図 11 は、従来の顕微鏡スライドでの色分散の効果を示す。多くのガラスの屈折率は、光の波長により異なる。異なる波長に対する屈折の差は、従来の顕微鏡スライドでの歪んだ画像の原因となり、時にはハロー効果として見られる。

30

【 0 0 7 1 】

図 12 は、光ファイバ探査型マイクロスライドの光学性能を示す。

【 0 0 7 2 】

図 13 は、 $NA < 1$ （許容角度は 90° 未満）であるファイバ（本発明の実施形態のために使用されるような）に対する等方線点源からの照射の捕獲を図示する。

【 0 0 7 3 】

図 14 は、光源（検出されている対象）を、F O I マイクロスライドの表面上方にある媒体（空気、液体、など）内に吊す概要を示す。

【 0 0 7 4 】

図 15 は、F O I マイクロスライドが、半径 R の許容円を照射する点光源から発する光を、どのように収集しその後伝達するかを示す。

40

【 0 0 7 5 】

図 16 は、本発明のマイクロスライドの上方へ、高さ「d」で位置する全光パワー P 0 の等方線点源を示す。第 1 の点源から横方向距離「x」を離れた第 2 の光源も示される。

【 0 0 7 6 】

図 17 A の区画は、 $NA = 1$ である本発明のマイクロスライド上方の等方線点源に対してさえ、ファイバごとの受け取った光パワーは、点源の真下で最大を有し、それから点源からのファイバの角度が増加するにつれ減少することを示す。図 17 B の区画は、点源の上昇がファイバのコア直径の 2 倍であり、点源の距離がファイバのコア直径の 5 倍であ

50

る場合に対し、達成される解像度を示す。点源の距離が本発明のマイクロスライドの上方の高さより、約2.5倍大きい場合、明瞭なピークが観察される（解像される）ことが分かった。

【0077】

図18は、本発明のマイクロスライドおよびその他表面のマイクロアレイの高速作成を可能にするための、スプリットピンプリンティングの使用を示す。スプリットピンは、書くために使用される年代物のディップペン先と同じ原理で働く。スプリットピンは、平らな先および区劃された取り込みチャンネルを有し、それにより液体試料の薄い(25 μ m)層が、ピンの先端に形成することができ、プリンティングは柔らかい表面接触により開始することができる。スプリットピンプリントは、以下のような3段階「インクスタンピング」としてできる。(a)上から下への動き、(b)接触、および(c)下から上への動き。ピン先およびチャンネルは、幅広い種別の直径において利用可能であり、使用者はスポット直径および積載ごとのスポットの数を特定することができる。

10

【0078】

図19は、液滴が表面上へスポットされたマイクロスライドを示す。液滴はマイクロアレイスポットング技術により適用され、液滴内で生物学的研究を行うのに十分なほど大きい。スポット内での蛍光または冷光反応は、各液滴を探查する、1つまたは多くのマイクロスライドファイバを通して、光学的にモニターされる。

【0079】

図20は、NA、許容角度、および解像度への充填液の効果を図示する。図では、計算値NA=1.010であるマイクロスライドに対する場合を図示する。空気中では、90°以下の角度(灰色および黄色の領域)で下向きに放射される全ての光が、受容ファイバにより伝達される。1.33の指標を持つ充填液を加えるとき、許容角度は49°に下がる。灰色の領域の中へ放射される全ての光は、中心から離れているファイバによってはもはや捕獲されないが、黄色の中へ放射される全ての光は、捕獲および伝達され続ける。したがって、液体を追加することで、中心から離れているファイバが光を伝達し、システムの解像度が低下するのを防ぐことができる。

20

【0080】

図21は、マイクロスライドの表面に配置される様々な多機能アミノシランコーティングを備える、本発明の一実施形態を示す。例えば、これらのコーティングにより、静電気引力を強化し、cDNA分子およびPCR製品の改良された結合および固定化を提供する。

30

【0081】

図22は、アミノで修飾または非修飾されたオリゴヌクレオチドの共有結合を固定化するため、マイクロスライドの表面を強化するのに使用される、エポキシコーティングを備える、本発明の一実施形態を示す。核酸は、安定した共有結合を形成するため、エポキシで修飾された表面に反応する。

【0082】

図23は、アミノで修飾された核酸、またはペプチドなどタンパク質の小断片に対し、マイクロスライドの表面を強化するのに使用される、アルデヒド基コーティングを備える、本発明の一実施形態を示す。本発明は、またマイクロスライドに適用されるいずれの型のコーティングをも熟慮する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0083】

[発明の詳細な説明]

本発明の光ファイバ探查型(FOI)マイクロスライドは、上部表面および下部表面を有する基板を含む。基板は基板内で一体化して配列して基板の上部および下部表面を光学的に結合し、複数の光ファイバを包含する基板の上部または下部表面上または近くに静止する対象物または試料の実質的な厚みゼロの光学的探查を提供する。

【0084】

50

幾つかの実施形態では、光ファイバは基本的に互いに平行であることが必須である（すなわち、縦軸は互いに10度以内、ある実施形態では、互いに1度）。光ファイバの長軸は基板の上部または下部表面のいずれか、あるいは両方に垂直であることが必須であり、そのように光ファイバを並べることができる。しかしながら、光ファイバのその他の配置も可能である。例えば、本発明のマイクロスライドは、テーパまたはインバータとして機能を果たすことができ、その場合基板は、互いに対し光ファイバを曲げられる少なくとも幾つかの領域を包含する。

【0085】

F O Iマイクロスライドの基板の上部および下部表面は、実質的に平行であることができるが、必ずしも平行である必要はない。顕微鏡観察法などの直立読み合わせ応用では、基板の上部および下部表面はしばしばマイクロスライドがその上部表面の対象物を画像化するよう機能し、マイクロスライドがC C Dカメラ用の表面プレートとして機能し、実質的に平行でなくてはならず、上部および下部表面により画定される平面は10度以内で、およびある実施形態では1度以下以内で平行であることを意味する。その他の実施形態では、基板の上部および下部表面は平行ではない。例えば、基板の一表面での探査からの光は、他表面に対し180度異なる角度で伝達され、所与の装置または計測機器使用の幾何的要求に従い、光を受け取りそして処理するか、または分析する。

10

【0086】

本発明のF O Iマイクロスライドは、実質的に厚みゼロの光学的探査を提供することを可能とする。すなわち、本発明のF O Iマイクロスライドにより、従来のガラスプレートと比較すると、マイクロスライドの一面から他面へ光ファイバの通路に沿って移動する光の実質的に光学的歪み、光の広がりによる光度の喪失、または光の色分散を減少する。これは、検出可能な歪みの量、光度の喪失、または色分散は、もしある場合は、光ファイバの通路の長さ、すなわちマイクロスライドの厚みとは基本的に無関係であることを意味する。例えば、マイクロスライドの厚みの1mmから1cmへの増加は、接触画像化応用における従来のガラスプレート性能と比較すると、結果的に実質的な歪み、光の広がりによる光度の喪失、または色分散を減少させる。表面の蛍光(fluorescent)または冷光(luminescent)を、追加の光学部品なしでC C D装置に結合することができるように、F O Iマイクロスライドは厚みゼロの基板として働き、光信号を上部から底部へ広がることなく伝達する。この工程は、「画像平面移動(image plane transfer)」とも呼ばれる。

20

30

【0087】

本発明のマイクロスライドを介し、探査されることができる試料には、分子、細胞、プロテオミクス、またはゲノム材料またはアッセイ(assays)を含むが、それらに限定されない。かかる材料または検定に関連するいずれの生物学的、化学的、または物理的現象も、本発明のマイクロスライドにより探査できる。マイクロスライドの光ファイバにより、多数の試料または現象を同時に探査するために、マイクロスライドを使用することができる。

【0088】

本発明のマイクロスライドの光ファイバを、例えば、少なくとも1つの荷電結合装置(C C D)、あるいはその他のセンサアレイ装置、フィルムカメラ、顕微鏡、分光光度計、蛍光光度計、または光検出器を含む、標準検出機器に結合することができる。従来の検出機器は、しばしば光学的探査に適するハードウェアおよびソフトウェアを備える。

40

【0089】

用語「探査」は、試料の観察、分析、または検査のいずれをも指すことができる。いずれの観察、分析、または検査は、少なくとも1つの光ファイバ、または光ファイバプローブなどの関連機器部品を使用することにより、促進する。観察、分析、または検査は、荷電結合装置(C C D)、または自動焦点顕微鏡など、従来の検出機器により、さらに援助できる。

【0090】

50

用語「マイクロアレイ」または「マイクロアレイプレート」は、概して、特徴的なアレイを備えるプレートを指す。例えば、プレートは複数の均一に分布したウェルを備えることができ、各ウェルは直径約1マイクロメートル(μm)から250 μm までで、材料またはアセイなど試料を物理的に包含するか、保持することが可能である。

【0091】

用語「許容誤差」または「ガラスの許容誤差」は、概して、限定または減少した光解像度、感度、および観察、分析、探査、または検査を行うか実施するときガラスなど、光ファイバ以外の実質的に半透明な材料の厚みを通して、観察、分析、探査、または検査を行うか実施した結果を指す。例えば、下方から光学的探査を行うガラスカバーライドの許容誤差は、ガラスの厚みで増加する、固有のガラスの許容誤差を有する。本発明のマイクロスライドは、固有の許容誤差は本来なく、厚みゼロの光学的探査を提供できる。例えば、本発明のマイクロスライドは、少なくとも1つの光ファイバまたは光ファイバプローブを通過する光をその一面から他方のマイクロスライド表面に伝達することができ、それにより、光解像度、感度、および観察、分析、探査、または検査を行うか実施するときの結果を制限または減少することはない。

10

【0092】

用語「現象」は、概して、限定するものではないが、分子、細胞、プロテオミクス、ゲノム、ガス状材料またはアセイ、およびこれらのいずれかの組み合わせにおいて観察されるような、生物学的、化学的、または物理的発生または活性の型を指す。かかる生物学的、化学的、または物理的発生または活性は、反応、化学発光、有糸分裂、蛍光、劣化、または増殖を含むことができるが、それらに限定されない。

20

【0093】

本発明のマイクロスライドは、固有のガラスの許容誤差をもたないため、少なくとも1つの自動焦点顕微鏡と使用するのに、特によく適する。固有のガラスの許容誤差がなく、いずれの種類も探査は、光ファイバを持たないガラスまたはプラスチックカバーリップ、あるいはいずれのその他の半透明のプラットフォームを通して行なわれる必要はない。従来の自動焦点顕微鏡に対し、光ファイバをもたないカバーライドまたはその他の半透明プラットフォームは、探査または観察が行われるウィンドウとして働くことができる。ウィンドウを通して行われる観察は、このような顕微鏡に対して有意の焦点の問題を提起する。本発明の例示的マイクロスライドは、探査が上方または下方から行われる光ファイバを持たないガラスまたはプラスチックカバーリップ、あるいはその他の半透明プラットフォームを必要としないことにより、いずれの焦点問題も克服できる。かかるガラスまたはプラスチックカバーリップ、あるいは半透明プラットフォームなしでも、その他の事柄の中でも、試料探査の質、解像度、および速度は、改善する傾向にある。Cookら、「Fiber optics for displays」、情報表示pp. 14~16(1991年)。

30

【0094】

図8は、また光ファイバがクラッドガラスにより囲まれるコアガラス区域を備えることを示す。光ファイバは上部末端を通して光を受け取り、従来の検出機器を使用して検出するため、低部末端を通して光を放射するような方向に向ける。かかる検出機器の例には、光学的探査に適するハードウェアおよびソフトウェアを含んでいる。ファイバは、マイクロスライドの上部表面からその下部表面へ、延在するよう方向付けることができる。ファイバも、マイクロスライドの上部表面からその下部表面へ、縦方向に延在するよう方向付けられる。例えば、各ファイバの縦軸は、マイクロスライドの上部および下部表面を通過することができる。好ましくは、ファイバはマイクロスライドの上部および下部表面に直交して位置づけられる。本発明の実施形態は、少なくとも1つのCCDを含む、標準検出機器を備える。CCDは、少なくとも1つの光ファイバに結合し、ファイバからデータまたは信号を受け取り、それらを電子工学的に画像へと変換する。得られた画像は、マイクロスライドを備える複数の光ファイバから、少なくとも1つの光ファイバにより行われた探査を表す。標準検出機器の構成部品、材料、および組立体、ならびに光ファイバに結合

40

50

される少なくとも1つのCCDの例は、Schemppら、「Large area CCD fiber optic imager assembly」、Proc. SPIE、1901巻、pp. 142~45(1993年)に記載されている。

【0095】

本発明のマイクロスライドは、さらにいずれの適した材料から成る。材料は、光学的探査に干渉せず、堆積された試料または機能剤をよく接着させる材料を含んでいる。マイクロスライドは、また、生物材、バイオポリマー合成材、金属、ポリマー、または非金属材料により囲まれる光ファイバを一体化して備えている。例えば、マイクロスライドは、プラスチックのマトリクス内に置かれた光ファイバを一体化して備えることが可能である。上記のように、光ファイバは、溶融したクラッドガラスに囲まれた中央コアガラス区域を有することができる。好ましい実施形態では、コアガラスは、マイクロスライドを構成する各光ファイバの中央区域を備えている。

10

【0096】

本発明のマイクロスライドは、空洞コア区域を有し、部分的にまたは全体的にプラスチックである光ファイバをも備える。実施形態では、本発明に従い、マイクロスライドは、多くの型の探査または診断機器部品を一体化して備えている。これらの機器部品は、光ファイバプローブ、あるいはマイクロ化され、そして分子、細胞、プロテオミクス、ゲノム、あるいはガス状の材料やアセイを探査したり分析することが可能で、マイクロスライドの表面に沿うかその近くで発生する生物学的、化学的、または物理的現象を探査したり分析することが可能である装置をさらに備えることができる。かかる診断機器部品は、実質的にガラスまたはプラスチックである光ファイバに関連している。

20

【0097】

従来の製造実践は、図8に示すようなマイクロスライド製作のために使用することができる。典型的な製造工程は、クラッドガラス管内に適合する大きさのコアガラス棒から始める。それからコアガラス棒およびクラッドガラス管を、加熱炉へ仕込み、棒および管を融合させ、およそ2.5ミリメートル(mm)の標準直径を有する杖の全長へ引き入れる。幾つかの全長の杖を、再び引き入れ多構造体を造ることができるピレット内へ組み立てる。多構造体はそれから、同様に引き入れられ重複した多構造体を形成する第2のピレット内へ組み立てる。これらのピレット多構造体は、それから望ましい全長に切断され、組み立て金型を形成するプレス材料固定具に積み重ねる。それから組み立てた金型をプレス加熱炉内に置く。

30

【0098】

荷重を金型に適合するよう、プレス加熱炉により、杖全長を熱し柔らかくする。それから、その結果得られた塊を焼鈍し、融合したクラッドガラスにより囲まれたコアガラス光ファイバを一体化して備えるマイクロスライドに製作する。マイクロスライドは、特定の応用または使用を意図した呼び厚を有する矩形のプレートに、切断する。それから、マイクロスライドは、1つあるいはそれ以上のガラスを仕上げるスラリーおよび詰め物を使用し、特定の寸法に研磨し表面をなめらかにする。本発明に従ったマイクロスライドの製作に関係するその他の変更や修正は、当業者には明白である。

【0099】

マイクロスライドの製作は、Krans、「An introduction to fiber optic imaging」、第1版、Schott Fiber Optics社に記載される、一般的な様式にて実施することができる。参考文献はさらに、探査用の本発明の光ファイバで使用することが可能なCCDなどの検出機器について述べている。参考文献は、とりわけ、マイクロスライドを一体化して使用される光ファイバのための配置、構造、組合体、材料、またはいずれかのその他変形物についても記載されている。本発明によるマイクロスライド製作は、米国特許第4,778,501および4,925,473号にさらに開示され記載され、それらは参照することで本願に含まれる。

40

【0100】

本発明のマイクロスライドは、かかる記載の従来の製造実践により製作することができ

50

る。これらの標準的な実践により製作されるマイクロスライドは、通常、マイクロスライドの光ファイバの軸が光入力および出力表面に直角であるように、互いに配置され並べられた光ファイバから成る。言及したように、入力表面に作用する光を直接出力表面に伝達するため、かかるマイクロスライドは本質的な相対誤差を有さない。この結果により、いずれの光学的歪みの程度を限定する傾向があり、探査解像度も改善することができる。本発明によるマイクロスライドは、より効率的な光収集のため先が細くなっている光ファイバをも備えてもよい。本発明のマイクロスライドはさらに、例えば、光ファイバのないガラスまたはプラスチックカバースライド、あるいはいずれのその他半透明のプラットフォームを通した光ファイバ探査が発生することはない。これらのスライドまたはプラットフォームは光が集められ伝達されるウィンドウとして働き、光学的歪みの程度を増加させるだけでなく、光解像度および質にも影響する。

10

【0101】

マイクロスライドの光ファイバ用のクラッドおよびコアガラスの選択は、化学的および物理的特性が適合するように遂行される。光ファイバの全領域に対するコアガラス領域の割合は、ある特定の応用により、異なる。全領域に対するコアガラス領域の典型的パーセンテージは、およそ70パーセント(%)から90%である。所与の光ファイバの光学特性は、同様にコアおよびクラッドガラス間の相対的屈折率に依存する。実施形態の1つの型では、入射光が光ファイバのコアに拘束され、クラッドガラスに漏れ出ないように、コアガラスの屈折率がクラッドガラスの屈折率より大きいことが好ましい。

20

【0102】

本発明では、さらに、域外吸収(extra mural absorption, EMA)ガラスの使用を熟慮する。EMAガラスは、吸収率が高く、マイクロスライドのクラッドガラスを一体化し、光ファイバのコアガラスから漏れる光を吸収することができるガラスの型である。光ファイバのコアガラスから漏れる光の吸収は、光信号および画質を改善する傾向がある。記載したように、本発明のマイクロスライドを一体化して備える光ファイバは、マイクロスライドの表面に対し、実質的には(例えば、水平ではなく)直交または直角である。直交のマイクロスライドの表面に対し実質的に直交あるいは直角であることで、マイクロスライドの一端から他方へ通過しないが、むしろマイクロスライドの表面(例えば、上部および下部)に通じるファイバを説明することができる。本発明は、いずれの種類の探査を強化するのに使用できるその他の光ファイバの形式をも期待している。

30

【0103】

本発明のマイクロスライドにより、探査中に発生する可能性がある光の損失および光学的歪みを最小化するか、または防止する。光ファイバを一体化して備えるマイクロスライドは、例えば、ガラスまたはプラスチックウィンドウを通して、生物学的、化学的、および物理的現象を観察する探査用の典型的システムと比較し、優れた解像度および光の伝達をも有する。一実施形態では、ファイバは探査型マイクロスライド表面、および少なくとも1つのCCDなどの標準の検出機器の間に、光リンクを提供する。この配置により、標準の検出機器を直接観察のために使用する際や、または光ファイバなしで光学レンズまたは半透明のプラットフォームを通して探査が発生する際に遭遇するような通常の探査の問題または限界を克服することができる。例えば、直接観察用の少なくとも1つのCCDの使用により、探査される表面は平らであることが必要とされる。少なくとも1つのCCDに結合する本発明の光ファイバを介する探査は、探査用に平坦な表面を必要としない。

40

【0104】

本発明によるマイクロスライドおよびその光ファイバは、米国特許第4,693,552号、第4,669,813号、第4,647,152号、第4,591,232号、および第4,533,210号内に開示され記載される配列、構造、集合体、材料、またはいずれのその他変形物をも備えることができ、それらに限定されず、これら特許は参照することで本願に含まれる。本出願内で言及した資料、特許、または出版された応用参考文献の各々も、参照することで本願に含まれる。

50

【0105】

本発明は、本発明により製作されたマイクロスライドを介し、同時にまたは個別に多数の試料を探索する方法をさらに提供する。かかる探索は、上記のいずれか、あるいは期待するその他の探索、分析、または診断を含んでいる。

【0106】

上記の実施形態は、従来のマイクロアレイまたはマイクロタイタープレート応用のいずれかにおいて、使用することができる。本発明によるマイクロスライドは、さらに、特別な装薬特異性 (loading features) および増幅チェンバ (amplification chambers) を通常採用する、バイオセンサまたはバイオチップに關与する応用のために使用できる。一実施形態では、マイクロスライドを、特定のデオキシリボ核酸 (DNA) 配列におけるわずかな変化を検出するため使用することができる。マイクロスライドは、さらに単一ヌクレオチド多型 (SNP) を検出するため使用でき、疾病素因が示されることもある。本発明のマイクロスライドは、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 増幅用のプラットフォームまたは構造としても使用される。

10

【0107】

別の実施形態では、マイクロスライドは、価格およびハイスループット遺伝子型同定両方の効率化を可能とするため、アレイ技術と連結しても使用できる。本発明のマイクロスライドと連結して使用される同様のアレイ型技術は、組み換え型核酸 (RNA) プロファイリングに対し効果的である。バクテリア、ウイルス、細胞、およびその他もまた、開示されるマイクロスライドにより培養しモニターすることができる。本発明のマイクロスライドは、さらに、従来の自動化機器により、試料をマイクロスライドに堆積し、または試料をマイクロスライドから取り除けるように製作できる。

20

【0108】

本発明のマイクロスライドおよび方法は、限定なしに、最大で何千までの材料または検定試料を、同時にまたは個別に便利に調査するために使用できる。これらの材料または検定試料は、例えば、様々な分子、細胞、プロテオミクス、ゲノム、またはガス状の材料、あるいはアセイを含むことができる。本発明によるマイクロスライドはマイクロスライドを横断して流れるか、または例えば機能剤を使用しそこへ添付される試料試薬を探索するためにも、使用することができる。本発明による実施形態は、その他の光学を基礎とする工程または技術と比較すると、光学的探索解像度を強化する方向にある。

30

【0109】

本発明のFOIマイクロスライドは、図1から6までを参照し、以下に記載する各応用において使用することができる。例えば、FOIマイクロスライドは、従来の基板、マイクロタイタープレート、マイクロアレイ、マイクロアレイ基板、顕微鏡スライド、マイクロアレイプレート、または同様のものの代替として、またはそれらと併用し、いずれの応用においても使用することができる。

【0110】

図1は、レーザー読み取り機において使用される、3つの共通する走査モードを示す。(Julian White、Genapta社、英国ケンブリッジ、Pharmaceutical Discovery 2004年10月号、参照)。パネル(a)は、回転検流計(図示せず)に乗せられた折り畳み鏡18を使用する装置を図示し、偏向したビームを、対物レンズを形成するテレセントリックレンズ16により、マイクロアレイ10に焦点を合わせる。テレセントリックレンズにより、ビームを鏡により大きな角度で偏向し、アレイの表面の数十ミクロンの厚さの平面に集中することができる。1つの欠点は、テレセントリックレンズは比較的大きく、数百グラムの重さがあり、1つおよそ2,000~3,000ドルの価格であることである。パネル(b)は、折り畳み鏡および対物レンズ両方を、より小さい面積のアレイの上方を前後に動かす、代替の手法を示す。パネル(c)は、アレイを二軸方向に走査するシナリオを示す。

40

【0111】

図2は、マイクロアレイ基質10のトップダウン検査のため、共通して使用される図式

50

を示す。(ScanArray™ Microarray ScannersのPerformance Advantage of a Geometric Beamsplitter、ScanArray™ Technical Note 500、Packard BioChip Technologies、40 Linnell Circle Billerica、MA 01821 USA、ウェブサイト：www.packardbioscience.com、array@packardbioscience.comを参照。)レーザービーム32は、集束対物レンズ28を介し検出される蛍光反応を励起させるために使用する。二色性(dichroic)ビームスプリッター30を、検出器へと通過する励起ビームを蛍光信号34から分離するために使用する。

【0112】

図3は、マイクロアレイ基板10をトップダウン走査するための、CCDカメラ46の使用を示す。(LaVision BioTec GmbH n Hofeweg 74 n D-33619 Bielefeld www.LaVisionBioTec.com参照)。蛍光反応は、光源36をフィルタした40により励起波長46を単離し、惹起される。CCDカメラも、励起波長を除外し、蛍光性の放射波長のみが通過できるように、48でフィルターされる。

【0113】

図4は、マイクロアレイプレートの底部走査に使用される手法を示す。(Cynlect社、6199 Cornerstone Court, Suite 111、カリフォルニア州サンディエゴ、92121-4740、ウェブサイト、www.Cynlect.com参照)。細胞野54は非常に薄い顕微鏡スライド56の先端に位置して示される。高速走査検流計鏡58は細胞を照射するために使用する。このシナリオでは、光60は顕微鏡スライド基板の厚みを通して通過しなければならず、結果としていずれかの歪みまたは光学的効果として現れる。

【0114】

図5aは、プレート底部65を通して光66の焦点を合わせる単レンズ64により、光学的に探査されるマイクロタイタープレート62を示す。(Evotec Technologies GmbH、Schnackenburgallee 114、D-22525ドイツ、ハンブルク、www.evotec-technologies.com参照)。個々のウェルを示しているが、図は、マイクロアレイ基板の表面で、個々の液滴を表すためにも使用することができる。この検査シナリオは、何千もの個々の液滴による、多ウェルプレートまたはマイクロアレイプレートの低速読み取りにより制限される。真ん中の枠(図5B)は、データの質を劣化させる、背景および各ウェル間(各液滴の間)のクロストーク問題を被る、上からの全プレートの画像化を示す。下の枠(図5C)は、マイクロレンズ64a~cを、マイクロタイター(またはマイクロアレイ)プレートの底部厚みを通して焦点を合わせるために使用するシナリオを示す。各ウェルまたはマイクロアレイスポットが、各ウェルまたはスポットを探査するために合わせられた専用の小型レンズを必要とするため、この手法は非常に高価である。これらのレンズの大きさは有限であるため、手法をより高密度のマイクロタイター(またはマイクロアレイ)プレートに対し測定可能とするのは簡単ではない。

【0115】

図6は、大型光ファイバテーパ結合型CCDカメラを示す。感光性CCDチップセンサは、白い箱68に収容される。黒円錐形部分70は、CCDチップに直接結合されている光ファイバテーパである。光ファイバテーパは直径が200mmで、カメラの不可欠な部分である。

【0116】

本発明による光ファイバ探査型マイクロスライドは、光ファイバの全長を束ね、その全長に沿って融合することにより製作することができる。融合されたファイバの束または塊は、それから各ウエハの対向する表面が、光ファイバの近位および遠位の末端から成るように、薄いウエハにスライスされる。図8Aは、クラッドガラスにより囲まれる中央コア

10

20

30

40

50

ガラス区域を備える光ファイバ78から一体化して成る、FOIマイクロスライド72の部分的な表示である。図8Bは、スライドが他方の上に積み重なる、2つのFOIマイクロスライド72を有する実施形態を表す。好ましくは、各マイクロスライドの光ファイバは、他方の光ファイバに一致するように合わさる。第1のマイクロスライド基板の表面は、第2のマイクロスライド基板の表面に隣接し接触している。各マイクロスライドが厚みゼロの光当量であるので、本発明のマイクロスライドを、好ましくは直接物理的に接触して積み重ね、それから光学的通路を合わせ結合させることができる。マイクロスライドを積み重ねることは、例えば画像装置またはセンサアレイに対して試料を光学的に結合する際に有益である。

【0117】

複数の光ファイバは、クラッドガラスにより束ねられ、融合されて示される。ファイバは、標準製造実践において使用される技術など、いずれかの適した技術により束ねられ、そして融合される。複数の光ファイバは、少なくとも1つの荷電結合装置(CCD)を含む従来の検出機器にも結合される。

【0118】

図9は、光ファイバ探査型マイクロスライドを生産するために使用される、製造工程を図で示した表示である。起点はコアガラス棒であり、クラッドガラス管内に密接に適合する大きさとなっている。一緒に加熱炉に積み入れられ、通常約2.5mm直径の長い全長の杖に沿って、融合し引き入れる。長い杖は第一の「多数」を形成するよう、ビレット内に再び引き入れられ、組み立てられる。「多数」を第2のビレット内に組み立て、工程を繰り返し、「多数 多数」杖を形成するため、再び引き入れる。「型どり」の段階で「多数 多数」は望ましい塊の長さに切断され、プレス材料固定具へ積み重ねられる(通常、約パン一塊の大きさ)。組み立てられた型をプレス加熱炉へ置く。「プレス」の間、荷重をかけながら、加熱炉によりファイバアレイを熱し柔らかくする。それから塊を焼鈍し、完成品に製作される。本発明の光ファイバアレイプレートのため、塊材料を望ましい呼び厚を有する矩形のプレートに切断する。プレートを、ガラスを仕上げるスラリーおよびパッド材料を使用して、目標寸法まで研磨し表面をなめらかにする。

【0119】

図9に記載された工程は、ガラス材料に限定されない。プラスチック材料を使用し製造された光ファイバを、図9に記載される技術と同様の加工技術を使用し、光ファイバ探査型マイクロスライドに形成することができる。最終プレートは、マイクロスライドの一表面から他方へ光画像を効率的に移送する、光ファイバを備える。本発明の完成した表面プレートは、フィールド平坦化、歪み補正、およびコントラスト強調のためにも使用することができる厚みゼロウィンドウの光当量である。

【0120】

(本発明の光ファイバ探査型マイクロスライドの光学特性)

【0121】

本項の目的は、光ファイバ探査型マイクロスライドの光学性能を説明し、その性能が従来の(ガラスまたはプラスチック)基板、マイクロタイタプレート、マイクロアレイ、マイクロアレイ基板、顕微鏡スライド、マイクロアレイプレート、または同様のものとのように区別されるかを示すことである。第1に、従来の顕微鏡スライドの光学性能は、従来の顕微鏡スライドの表面上にある対象または光源を、顕微鏡スライド底部に接触しているセンサまたは検出器にいかにか画像化するかであると特にみなされている。図10は、厚み「T」を有する従来の顕微鏡スライドを示す。スライドの底部に接触するセンサまたは検出器80が、スライドの下に描かれている(矩形)。このセンサまたは検出器は、代替的に本発明の実施形態で使用される、CCDアレイ、あるいは感光性膜またはその他の適する材料である。顕微鏡スライドの表面にある光源82(点で示される)が、全方向(360度)に照射する場合、光の半分はスライドの反対方向に照射し失われる。その他半分(=180度)は、スライドの方向に照射し、ガラスおよび周囲の媒体の屈折率により、伝達されるか、界面で後ろに反射されるかのいずれかである。スライドに入る光は、

10

20

30

40

50

図に示すように、ガラスを通して伝達され、全角度()で広まる。スライドの厚み(通常、1~2mm)により、光は他方側まで通過するにつれ広がる。2つの隣接する光源を考えると、2つを解像する能力は、それぞれからの光の伝播により他方に重なる範囲による。

【0122】

この伝播の範囲は、参照で利用される方程式1を使用して計算することができる。実際経験だけでなく、この分析の結果は、密集した光源からの光の広がりや重なり、解像度を破壊することを実証する。顕微鏡スライドは、レンズを介入させることなく光源をCCDアレイ上へ画像化するには、非効率的な手段である。洗練され、適切に設計されたレンズシステムが、ガラススライドを通して焦点を合わせるよう利用できれば、光源の画像を再構成することができる。洗練されたレンズ(例えば、倒立顕微鏡)で装備された従来のシステムは利用可能であるが、しかしながら、非常に高額である。加えて、従来のレンズは色収差などその他の歪みを引き起こす。図11は色分散の効果を示す。多くのガラスの屈折率は、光の波長により変わる。異なる波長に対する屈折の差により、歪んだ画像が生み出され、時にはハロー効果として見られる。ホウケイ酸ガラス顕微鏡スライド84では、結果として起こる赤および青のビーム間の位置のずれは、通常、数ミクロンである。例えば、図11に示すように、位置のずれは2.78μmである。高分解能レンズシステムに対して、この効果は有害であり、結果として画像の外側周辺の赤色ハローおよび解像度の損失となる。

10

【0123】

図12は、本発明の光ファイバ探査型マイクロスライド72の光学性能を示し、従来の顕微鏡スライドからどのように区別されるかを示す。光ファイバ探査型マイクロスライドは、一表面の入射光を対向面へ伝達する個別の光ファイバから成る。各構成ファイバは、その結果得られる多モードファイバが光を導くように、より低い指標の光学クラッドにより囲まれる高指標ガラスコアを備える。図では、より高い屈折率のコアガラスを持ち、囲まれるクラッドガラス(黒線)により分離される、個別のファイバ78の平行アレイを図示する。光源82(点で示される)は、個別の光ファイバコアの近位末端に接して、スライドの表面に示される。スライドの底面に接するセンサまたは検出器80は、スライドの下に、個別の光ファイバコアの遠位末端に直接接して示される(矩形)。このセンサまたは検出器はCCDアレイ、あるいは感光性膜またはその他の適する材料である。

20

30

【0124】

光ファイバ探査型マイクロスライドの光学的性質は、それぞれの材料の屈折率の性質だけでなく、ファイバ寸法(コアおよびクラッド寸法)に依存する。同時に、これらのパラメータにより、マイクロスライドの開口数(集光)および形式上の性質(導光)が決定する。

【0125】

各構成ファイバは、多モードファイバにより光を導くように、より低い指標の光学クラッドにより囲まれる高指標ガラスコアから成る。経線の波に対する光線近似を用いて、ファイバの許容角度が以下により与えられ、：

40

$$\text{方程式 1: } n_3 \sin(\theta) = \sqrt{n_{\text{コア}}^2 - n_{\text{クラッド}}^2}$$

はマイクロスライドの許容角度であり、 $n_{\text{コア}}$ はファイバコアの屈折率であり、 $n_{\text{クラッド}}$ はクラッドの屈折率であり、 n_3 はファイバの入力側を覆う材料の屈折率である。空気に対し、 $n_3 = 1$ である。ファイバの開口数(NA)は、以下のように定義される。

：

$$\text{方程式 2: } NA = \sqrt{n_{\text{コア}}^2 - n_{\text{クラッド}}^2}$$

【0126】

幾つかの例では、方程式1の左辺を開口数として定義し、ラジカルが1より大きい場合、解釈はあいまいとなる。本文脈において、方程式2はファイバの材料の性質と関連する明白な数であるため使用される。この形により、種々の外部の屈折率への簡易な外挿が可能となる。NAの値を、マイクロスライドで使用される幾つかの共通ガラス材料に対して表1に示す。NA > 1およびn₃ = 1 (空気) に対し、方程式1はsin() > 1に対する数学的な真の解を有さないため、90°という最大可能許容角度を、ファイバの外部から接近する光に対し一覽化した。NA > 1で計算される際には、ファイバ内部に広がる光は、ファイバの外側からの輝く光により励起されることが可能である場合よりも大きな角度で跳ね返る(導かれる)可能性があることを単に意味する。X26、X15、C5、M1、およびC1Sは、本発明のマイクロスライドを製作するのに使用できる異なるガラス成分を指す。

10

【0127】

表1 コアおよびクラッド屈折率に基づき計算された典型的NA

コア組成 (指標)	クラッド組成 (指標)	特定 NA	計算 NA	許容角度(θ) (空气中)	コア直径 ρ
X26 (1.87)	C5 (1.49)	1.0	1.130	90°	9, 6, 12 μ
X14 (1.80)	C5 (1.49)	1.0	1.010	90°	3 - 10 μ
X26 (1.87)	C1S (1.48)	1.0	1.143	90°	3 - 10 μ
M1 (1.625)	C1S (1.48)	0.66	0.671	42.1°	6 - 8 μ

20

【0128】

(本発明のマイクロスライドによる光検出)

図13は、NA < 1 (受光角90°以下)であるファイバの等方点光源からの放射光の捕獲を示す。頂角2 (図13の86)を持つ錐体内に下方に放射された唯一の光は、マイクロスライド72の導波モードで捕獲される。(また僅かな比率の光も空気およびガラス間の界面で反射される。)

【0129】

角度の扇形に放射された光はマイクロスライドに当たるが、ファイバのNAを上回り、クラッドファイバおよびマイクロスライド内のEMAガラスにより吸収されるか、または表面から反射される。EMAガラスは、「域外吸収」ガラスである。これは高度に吸収するガラスであり、多様な枠組みのうちの一つとしてフェイスプレートに組み込まれる。EMAガラスは、各ファイバを光学的に隔離するため、光源が、ファイバのNAを超える角度でファイバに入射する際、混ざり合いは生じない。かかる光はファイバにより誘導される代わりにクラディング内に伝達する。EMAガラスがないと、この光は、隣接するファイバの伝達モードに拡散し、混ざり合いを生じる可能性がある。EMAガラスは、光が隣接ファイバに到達する前にクラディング内に広がる光を吸収する。Xで示される領域に放射された光は放散して失われ、マイクロスライドに到達することはない。

40

【0130】

マイクロスライドのNAが増加する場合、角度は増加し、より高い比率の光が捕獲される。しかし、が増加すると、光源がマイクロスライドに直接接触しない限り、光は本

50

発明のマイクロスライドのさらに多くのファイバに広がり、解像度を悪化させる（この場合、解像度とは、光源の横位置をマイクロスライドを通して観察することにより測定する能力をいう。光源からの光がより多くのファイバに広がると、画像が局所化して、解像度はより乏しくなる）。点光源がマイクロスライド内のファイバに接触すると、下方に放射された全ての光は、そのファイバにより捕獲される。

【0131】

マイクロスライドがテーパーを有する際に追加的に考慮すべき点がある。マイクロスライドのテーパーは、拡大機または縮小機として作用する。この特性はFOIマイクロスライドにも組み込まれる。

【0132】

ファイバのNA内で下方に放射された全ての光は、そのファイバにより完全に捕獲され、それが検出されるファイバの先端から末端面に伝わる（感光性フィルム、CCDアレイなど）。この構造の利点は、付加的な介在する集光装置の必要がなく、光を検出できるように、光が伝達することである。例えば、CCDのピクセルがファイバの直径 p について適切なサイズである場合、CCDアレイは、直接接触画像化に使用することができる。この能力は、マイクロスライドが持つ最大の特性のうちの1つである。

【0133】

本発明のFOIマイクロスライドで得た画像解像度は、スライドを構成する各ファイバ、検出器の解像度、さらには、ファイバおよび検出器の寸法に関連して観察される対象物の寸法に部分的に左右される。本項では、解像度は、マイクロスライドを通して対象物を観察した際に解像することができる最も小さい構成要素または分離として考えられる。したがって、より微小または微細な解像度がより好ましい。それ故、より小さな構成要素を解像する能力を意味する、「高」解像度といわれる場合があるため、システムに時々混乱が生じる場合がある。ファイバの直径（図中 p で示される）は、詳細な製造過程により制御することができ、3ミクロン以下から2、000ミクロン以上までの範囲である。CCD検出器のピクセルサイズは、6～30ミクロンと異なるが、一般的には約9～10ミクロンである。感光性フィルムは、粒度分布を有するが、平均は、0.8～3ミクロン間である。本発明のほとんどのFOIマイクロスライドの応用において、ファイバは、フィルムまたはCCD検出器の大きさに合致する直径3ミクロンまたは6ミクロンのどちらかである。多くの生物学的応用では、観察される対象物の寸法も、ファイバのサイズおよびセンサーピクセルまたは粒径により決まってくる解像度の限界によく合致する。例えば、一般的な哺乳類の細胞の直径は、 >2 から <10 ミクロンの範囲である。本発明のマイクロスライドの多くの生物学的用途において、対象物を画像化するだけでなく、蛍光または冷光反応の結果として放出される光を検出することを目的とする。

【0134】

本発明のマイクロスライドの解像度は、一般的なCCDデバイスで得られる解像度に好都合に合致するため、多くの応用に最適である。例えば、図12は、探査型ファイバの直径よりも相当小さいと考えられる光源（観察される対象物）を示す。その場合、光源から放出された光は、矢印で示されたとおりファイバを満たし、光源の「画像」はファイバそれ自身と同じサイズである。ファイバの直径は3ミクロン以下であり、典型的なCCDピクセルサイズは9～10ミクロンであるため、マイクロスライドは、この場合では、CCDのピクセルサイズで決定される全体のシステムの解像度を保護し、損なわない。

【0135】

図14は、光源82（検出される対象物）が、マイクロスライド72表面上方の媒体（空気、液体など）に浮遊するという異なったシナリオを示す。放出光は、蛍光または冷光反応の結果として生じ、分析または診断技術における指標として使用される。診断上の関心の対象である試料を含んだ液滴は、マイクロアレイを作るためにインクジェットプリンティング、スプリットペンまたは他の技術を用いて表面にスポットされた液滴の場合であり、マイクロスライドの表面に自由に位置して、表面張力で留まる。あるいは、マイクロスライドの界面は、マイクロウェルアレイの場合のように、診断上の関心の対象である試

10

20

30

40

50

料を含んだ液滴を保有するウェルを形成する。適切な反応物質に影響を受けた場合、診断上の関心の対象である試料は光信号を放出する。記載されたいずれかのシナリオにおいて（液滴またはマイクロウェル）、光源から放出された光は、光源からの半径方向の距離に依存して変化する強度およびファイバの開口数（受光角、図14参照）を持つ複数のファイバ78にわたって分配される。それから、この光信号は、マイクロスライドの下部に接触するセンサーまたは検出器80により検出することができる。適切に検出された、この光信号は、関心の対象である液滴またはウェル内に生じる反応状態の決定的な表示を提供する。常に当てはまるわけではないが、光源は液滴またはウェルの寸法と比較すると小さく、液滴またはウェルは1つ以上のファイバによりインタロゲートされていると想定される。

10

【0136】

（本発明のマイクロスライドによる画像化）

本発明の特定の他の応用は、光源を検出するよりむしろ画像化を含んでいる。前述のように、光源の対象物がマイクロスライドの表面と直接接触している場合で、対象物がファイバのサイズとほぼ同じまたは大きい寸法の場合、オブジェクトは解像度を損なわず画像化され、光源の対象物がマイクロスライドの表面上方に位置する場合、対象物はまた画像化することができる。多くの応用において、マイクロスライドを通した直接的なインタロゲーションは、もっと複雑な光学焦点装置と比較して、有意なコスト上の利点を提供する。

20

【0137】

「マイクロスライド上方の距離」の効果は、画像解像度に及ぼす影響を決定するために分析することができる。マイクロスライド上方、距離 d に位置する光源では、光が構成ファイバの受光角 θ 内に到達するマイクロスライド表面に半径 R の照射円が存在する。図15に示すとおり、マイクロスライド上の、この受光面の半径 R は：

$$\text{方程式 3: } R = d \tan(\theta)$$

【0138】

受光円の直径 $2R$ は、本発明のマイクロスライドを通して観察した光源をみるときの最小解像度を示す。実際のところ、ファイバの出口側がその全体の開口にわたり照射されているか、または全く照射されていないため、解像度はファイバの直径 p の数が増えた分に依りて減少する。光源82で分かるように、2つの平行線間にある横断線の対角が同じであるという周知のユークリッド幾何学定理により、受光角はファイバ面での受光角と同じである。

30

【0139】

図面から解かるように、 $R < p/2$ である場合、中心ファイバのみが照射される（この近似は、光源がファイバの中心にあるか、または境界近くに位置するかどうかの微妙なところは無視している）。これは、マイクロスライドの固有解像度を超える解像度の劣化を回避するために、表面上方の光源の高さ d を制限することにある：

40

$$\text{方程式 4: } R = d \tan(\theta) \leq p/2 \Rightarrow d \leq p/2 \tan(\theta)$$

【0140】

長さ p による R の各付加的増加のため、新しいファイバのリングが照射され、解像度を劣化し、CCDアレイのさらに多くのピクセルに単一点光源からの光を分散してしまう。ピクセルが部分的に照射される場合、ファイバ全体に束ねられた形で広がる結合モードのため、ファイバは横断面にわたり均一に照射されるが、CCDで検出されるファイバの明るさは比例して減少する。また、光源の明るさが放射角度 θ により変化するので、CCD

50

アレイで受光した明るさは、さらに修正する。特定の放射プロファイルは、光源がマイクロスライドの上方に位置する場合、解像度を算出するために積分する。しかし、一般的に、放射プロファイルが垂直から角度 θ で含まれる場合、同じ値の NA を持つマイクロスライドと同様の効果を有している。

【 0 1 4 1 】

表 2 は、いくつかのマイクロスライドパラメータにおける、解像度の著しい劣化を回避する光源の最大の高さを示す。コアおよびクラッドガラスのある組み合わせにおける効果的な NA が 1 で、かつ $\theta = 90^\circ$ によって $\tan(\theta) = \frac{d}{\rho}$ である。本発明のこれらのマイクロスライド (NA = 1) では、方程式 4 による解像度を維持するために、点光源は、表面と接触していなければならない。しかし、角度が θ について受光されたパワーの変動は、接触条件の重大性を僅かに減少する。

10

【 0 1 4 2 】

表 2 - 典型的なマイクロスライド設計の最良の解像度に対する最大光源の高さ

ファイバの直径 (ρ)	開口数 (NA)	受光角 (θ) (空气中)	最大の光源の高さ (d) (方程式 5)
3 μm	0.671	42.1°	1.7 μm
3 μm	1.010	90°	0 μm
6 μm	0.671	42.1°	3.3 μm
6 μm	1.143	90°	0 μm

20

【 0 1 4 3 】

図 1 6 は、マイクロスライド表面上方の高さ d に位置する全体の光パワー P 0 の等方線点源 8 2 a を示す。第 1 の光源から横方向距離 x に分離した第 2 の光源 8 2 b も、後述の参考を示される。任意のファイバで受光された単一光源からのパワーは：

$$\text{方程式 5: } P_f = I(s)\delta A_n = P_o \delta A_n / 4\pi s^2$$

式中、P f はファイバで受光された光パワーであり、P 0 は、等方線点源により放射された全体の光パワーであり、s は光源からファイバまでの距離であり、 δA_n はベクトル s に垂直なファイバの横断面の投影である：

30

$$\text{方程式 6: } \delta A_n = \pi \rho^2 \cos(\varphi) / 4$$

d = s cos(φ) であるため、方程式 3 および 4 は次のようになる：

$$\text{方程式 7: } P_f(\varphi) = P_o \rho^2 \cos^3(\varphi) / 16d^2 = \frac{P_o \rho^2 d}{16(R^2 + d^2)^{3/2}}$$

40

この方程式は、d のより小さな値では、角度 φ はファイバ開口 θ で顕著に変化するため d ρ のみ有効であり、正しい絶対パワーを与えるために適切に積分する必要がある。受信したパワー P N を角度 φ でファイバが受光したパワーとして定義するときは、以下に従う：

$$\text{方程式 8: } P_N(\varphi) = P_f(\varphi) / P_f(0) = \cos^3(\varphi)$$

【 0 1 4 4 】

この関係を図 1 7 A に図示する (上側)。このグラフは、NA = 1 である本発明のマイ

50

クロスライド上方の等分線点源においても、ファイバごとに受光した光パワーは方程式 8 で示すとおり、光源からのファイバの角度が増加すると減少する、光源の直下で最大量を有していることを示している。

【0145】

図 16 に示すとおり、間隔「x」で横方向に離れた 2 つの光源について、方程式 7 の分析は、以下に展開することができる：

$$\text{方程式 9: } P_{Tot} = \frac{P_o \rho^2 d}{16} \left(\frac{1}{((R-x/2)^2 + d^2)^{3/2}} + \frac{1}{((R+x/2)^2 + d^2)^{3/2}} \right)$$

10

【0146】

この減少は、マイクロスライド表面上方の光源の小さな高さが、複数のファイバの直径の二乗で示され、P f 1 および P f 2 は光源 1 および 2 からのファイバにより捕獲されるパワーであることを特徴としており、図 17 B (下側) の減少により示すことができる。各ファイバにより捕獲された光の比率は、高さとともに急激に減少する。強度プロファイルにより、2 つの分離した光源が特定の条件下で解像することが可能になる。光源の高さがファイバコアの直径の 2 倍あり、光源分離がファイバコアの直径の 5 倍である場合の方程式 9 の数値評価を、図 17 B (下側) に示す。光源分離が本発明のマイクロスライド上方の高さより約 2.5 倍高い場合、2 つの明確なピークが見られる (解像される)。

20

【0147】

一般的に、介在し満たされる液のない本発明の上面上方に位置する点光源では、光パワーの 2 乗則の勾配およびファイバ断面積の投影により、点光源を横方向に分解することができる。画像側では、点光源は双峰性の分布として出現する。双峰性の分布におけるこの状態は、以下によって介在されてもよい：距離「S」により分離した 2 つの点光源は、光源分離 $S > 2.5 d$ であり、 $d =$ 光源の高さであるならば、解像できる。

【0148】

(FOI マイクロスライドの用途)

FOI マイクロスライドは、ハイスピードな分析技術とともに使用することができ、今日の成長市場に貢献している。FOI マイクロスライドの市場には、製薬会社、バイオ企業、および農業会社、ならびに大学および研究所が含まれる。応用は、創薬、生命科学研究、体外診断、疾病管理、法医学、および薬物乱用試験を含む。

30

【0149】

FOI マイクロスライドは、シンプルな顕微鏡スライドの従来の設計からの根本的な決別を表す。シンプルな顕微鏡スライドは、顕微鏡下の試験用試料を入れるために使用する普通の透明な長方形で均一のガラス製プレートであり、カバーガラスは、試験中に保護目的で試料を覆うために顕微鏡スライドで使用する、さらに小さく、薄いガラスプレートである。シンプルな顕微鏡スライドおよびカバースリップは、本発明の FOI マイクロスライドでより多くの応用において置き換えることができる、プレートガラス基板の例である。FOI マイクロスライドは、自動倒位型顕微鏡の精度および分解能を向上させ、直接的な CCD 接触画像化を可能にする。従来のガラススライドに関連した歪みの影響は取り除かれ、従来の顕微鏡スライドでは実現できなかった一連の新しい特性および利点を提供する。FOI マイクロスライドは、倒位型顕微鏡の顕微鏡スライド、マイクロアレイの基板として、およびガラス底のマイクロタイタープレートでの用途を含む多くの応用において、従来の顕微鏡スライドを置き換えることができる。FOI マイクロスライドは、1) 単独の製品として、2) 生物学的およびその他の応用への特定の応用を可能にする特殊コーティングと組み合わせて、3) バイオテクノロジーおよびその他の応用を可能にするために設計されたキットの一部として、市場に売り出すことができる。その他の多数の用途は、この基板材の利点を活用して展開されることが期待されている。

40

【0150】

50

(本発明のマイクロアレイマイクロスライドの応用例)

本発明のマイクロアレイ基板上にサンプルを「プリント」または「スポット」するために、様々な技術が使用される。インクジェットプリンティングおよびスプリットピンプリンティングが一般的に使用されている。これらの技術は、基板表面にサンプルの液滴を堆積するために使用される。様々な基板コーティング(後述)は、生体サンプルを基板に確実に接着させるために使用することができる。その他のコーティングは、基板表面を疎水性にし、密集した液滴が離れたままであり、互いに流れ込まない、または広がらないことを確実にする。

【0151】

スプリットピンプリンティングは、本発明のマイクロスライド上および別のマイクロアレイ表面のマイクロアレイのハイスピードな製造を可能にする。スプリットピンは、筆記用の昔のつけペンの先端と同じ原理で機能する。図18に示すとおり、スプリットピン84は、平らなチップ86および明確な取り込みチャネル88を有し、液体試料の薄層(25 μm)がピンの先端に生じ、優しい表面接触によるプリンティングの進行を可能にする。図18に示すとおり、(a)ダウンストローク、(b)接触および(c)アップストロークのシンプルな3ステップ「インク・スタンピング」プロセスでプリンティングを行う。ピンの先端およびチャネルは幅広い種類のサイズがあり、利用者は、スポットの直径およびローディング当たりのスポット数の特定が可能になる。

10

【0152】

図19に記載のとおり、マイクロアレイ液滴90は、FOIマイクロスライド72の上部に形成する。液滴内の解像度を推定するために、満たした液の屈折率を考慮する必要がある。生物学的研究では、液滴は、水の屈折率1.33に近い屈折率を有する液体で満たされていることが推定される。空気中でNA=1のフェイスプレートでは、受光角は、方程式1に従い減少する。

20

【0153】

蛍光光源がスポットの深さ全体にわたる場合、スポット内の蛍光光源の横位置を解像する能力は、高さによって変化する。光源がマイクロスライド表面に接触して移動する場合、横方向の解像度はファイバの直径とほぼ同等である。しかし、光源が液滴の上部近くで移動する場合、解像度は低下する。

【0154】

液滴は、標準マイクロアレイスポット技術により塗布され、その生物学的研究を行うために十分な大きさである。スポット内の「蛍光」反応は、各液滴にインタロゲートする1つまたはそれ以上のマイクロスライドファイバを介して光学的にモニターすることができる。点光源から受光するマイクロスライド表面の典型的な算出直径(2R)を表3に示す。方程式4の結果は、様々な光源の高さおよび空気中の光源、および水で満たされた液滴で示される。受光円の半径Rは、図15に図式的に示されるものと同様である。前述のとおり、マイクロスライドは、受光角で規定されるコーン内の入射光を伝達することができる。光源の高さdが増大すると、受光角(<90°で仮定)内の光によって照射された半径Rは増大する。受光コーン内のさらに多くのファイバが照射されると、システムの解像度は低下する。

30

【0155】

表3 - 本発明のマイクロスライドによる受光円の直径

40

開口数 (NA)	受光角(θ) (空气中)	受光角(θ) (水中)	d	2R (空气中)	2R (水中)
0.671	42.1°	30.3	5 μm	9.0 μm	5.8 μm
0.671	42.1°	30.3	200 μm	362 μm	234 μm
1.010	90°	49.4°	5 μm	∞	11.7 μm
1.010	90°	49.4°	50 μm	4	117 μm
1.010	90°	49.4°	200 μm	4	467 μm
1.143	90°	59.3	5 μm	4	16.8 μm

【0156】

10

指数 n_3 の満たされる液が添加される場合、方程式 1 は、受光角が減少することを示す。この場合、半径 R または受光円錐は減少し、少量のファイバが、入射光を誘導することができる。受光角以上の角度での入射光は、ファイバで誘導される代わりに吸収される。液滴では、ごく僅かな光源エネルギーが満たされた液内のより小さな受光角へ放出される。光は、探査型システムの解像度を向上するために少量のファイバで誘導される。より多くの放出光は、液滴の存在下で拒否されるが、中央ファイバを通して観察された画像の明るさは同じである。この効果を、算出された $NA = 1.010$ のマイクロスライド用に図 20 に示す。空气中では、90°あるいはそれ以下の角度で、一般的に下方に放出された全ての光は（灰色および黄色の領域）、受光ファイバにより伝達する。指標 1.33 の液滴が添加される場合、受光角は 49°に下がる。灰色の領域に放出された全ての光は、もはや外側のファイバにより捕獲されないが、黄色領域に放出された全ての光は、継続して捕獲され伝達される。したがって、液体の添加は、伝達光およびシステム解像度の低下から、外側のファイバを保護するだけである。

20

【0157】

ファイバの直径と比較すると大きいマイクロスライドの液滴では、液滴上部近くに位置する光源は、受光角内の液滴下部の全体を照射する。通常、この場合、液滴内の光源の横位置に関する情報は得られない。

【0158】

光源が液滴下部に近くまたは接触している、または望ましくはマイクロスライド表面にあり、液滴の直径がマイクロスライド表面の受光円の直径より 2 から 10 倍の大きさの場合、液滴内の蛍光光源の場所または動きに関する有用情報を決定することができる。この能力は、例えば液体内の細胞遊走の研究において有用である。

30

【0159】

（本発明のマイクロスライドマイクロアレイの直接接触観察）

本発明のマイクロスライドマイクロアレイの直接接触観察は、基本的に写真の密着焼き付けに類似する。写真の密着焼き付けにおいて、ネガは、印画紙に直接密着して配置され、露光される。ネガの画像は、複合集束レンズ（拡大で使用されるものなど）の必要なく、印画紙に取り込まれる。さらに、ネガの全体の画像は、スキャンをせずに同時に取り込まれる。顕微鏡スライドに生じたマイクロアレイの直接接触観察は、前述のとおり、スライドの厚さを通り抜ける光が受け入れられないため、解像度低下により不可能である。光ファイバマイクロスライドは、厚さゼロの基板のように光学的に機能する。マイクロスライド表面上部の光シグナルまたは画像は、ファイバの直径に依存する一定の解像度で低部表面に伝達する。直接接触観察は、a) 写真用フィルムなどの感光性の媒体との光マイクロスライドマイクロアレイの直接接触（写真の密着焼き付けに類似）、b) 電荷結合素子（CCD）などの感光性電子センサーへのマイクロスライドマイクロアレイの直接接触のシナリオを使用してマイクロアレイの画像化に使用することができる。基本的に CCD チップは小さく、環境に敏感なため、保護的光ファイバマイクロスライドまたはテーパに接着した CCD チップを組み入れた CCD カメラを伴った配置にする。

40

【0160】

図 1 ~ 5 は、従来のマイクロアレイおよび/または本発明の実施態様を観察するために

50

使用することができる、様々な「間接」戦略を示す。これらの技術は、全ての場合において、マイクロアレイは、光を検出器に伝達するために走査または焦点を合わせることができる様々な組み合わせの鏡およびレンズを使用して、センサーまたはCCDなどの検知器、または光電子倍增管上に画像化されるため、間接的としてみなされる。あるマイクロアレイに使用する従来のガラススライドを通して観察した下部は、歪みおよび厚いガラスを通して観察することにより生じる解像度の低下により処理しにくくなる。その結果、複雑なメカニズムが、マイクロアレイからの光を集光し、それを適切に密集したスポットになるように使用されなければならない。記載したシナリオの中には、蛍光励起および発光波長を分離するための光学的フィルター戦略が含まれる。前記のように、これらの同じ「間接観察」技術は、本発明の光ファイバマイクロスライドを観察するために使用することもできる。しかし、ほとんどの場合において、メカニズムは、マイクロスライドの底部表面に焦点が当てられるため基本的に簡易化することができる。

10

20

30

40

50

【0161】

図6は、レンズシステムの代わりとして光ファイバマイクロスライド/テーパーを取り入れるCCDカメラを示す。感光性センサーは白いボックスに格納される。黒い円錐型部分は、光ファイバテーパーである。光ファイバマイクロスライド/テーパーは、精度の高いCCDチップに環境からの保護を提供し、光をその表面に誘導する。本発明の光ファイバマイクロスライドは、レンズと比較して画像の解像度を大幅に向上するために、CCDまたはCMOS撮像装置に直接接着する。大判CCDカメラは、より小型のCCDチップで検出されるよう広い範囲にわたる画像の収集を可能にするファイバテーパーを取り入れる。域外吸収(EMA)ファイバを取り入れたファイバ・バンドルは、ファイバ間の光の混ざり合いを最小限にし、コントラストを向上する。ファイバ・バンドルは、1:1ファイバマイクロスライドから大きな6:1ファイバテーパーの大きさであり、最大200mmの直径である。図6に示される光ファイバテーパーは、直径200mmである。それは、カメラの不可欠な部分であり、直接CCDチップに接着される。

【0162】

図7は、CCDカメラの前面プレートに直接接触する本発明の光ファイバマイクロスライド基板72の使用により可能になるマイクロアレイの直接接触観察を示す。CCDカメラの前面プレートは、マイクロスライドの製造に使用する同じ光ファイバ構造で作られる。CCDカメラの前面プレートは、カメラの常設部分である。マイクロスライドは取り外し可能、交換可能であり、ある用途においては使い捨て可能な「サンプルキャリア」である。さらに、マイクロスライドは、表面に堆積された試料とのマイクロスライドの相互作用を強化するために、ある表面にコーティングを特別に塗布する場合がある。

【0163】

本発明に記載されるマイクロスライド基板には、CCDカメラの前面プレートへ直接画像化を可能にし、顕微鏡またはマイクロアレイ読み取り機によく関連する高価な光学装置の必要性を最小限にするという利点がある。本発明のFOIマイクロスライドは、それだけでCCDカメラの前面プレートとしても機能する。インテグラル・光ファイバ・バンドルテーパーを持つCCDカメラは、広範囲にわたり画像化することができ、標準顕微鏡スライドのサイズまたはそれ以上のサイズのマイクロスライド、あるいは光ファイバマイクロスライドガラスの底を有するマイクロタイタープレートと直接同時にインタロゲートすることが可能になる。

【0164】

一実施態様において、本発明は、マイクロスライド基板と一体となった画像装置を提供する。本発明のマイクロスライド基板の光ファイバコンポーネントは、基板の第1および第2の表面間の光を捕獲する複数のマイクロチャネルを提供し、付属の画像装置への観察面の移行を提供する。基板の一面上の試料は、基板の他面へ移行する光学的性質を有し、画像装置と相互作用し、またはその中に組み込まれる。

【0165】

蛍光反応がマイクロスライドの表面に生じる場合、光は、マイクロスライドのファイバ

を通り、反対面に伝達する。機械的固定部品は、その後CCDカメラの前面プレートの外面に直接接触するようにマイクロスライドの底部を押圧するために使用する。光は、マイクロスライドの表面からカメラの前面プレートを通して伝達され、CCDセンサーに直接当たる。

【0166】

蛍光反応は同様の方法で観察することができる。例えば、マイクロスライドの表面に塗布された適切に標識された試料は、励起波長に露光される。これは多くの戦略で行うことができる。例えば、励起波長は、関心の対象である励起波長を単離するために適切にフィルターされた様々な白色光源から発する。レーザー、LEDまたはレーザーダイオードも使用することができる。励起光をマイクロアレイの表面に伝達するために、例えば、参照することにより本書に組み込まれ、米国特許第6、620、623号に記載されるような光ファイバガイドなどに含まれる様々な戦略を用いることができる。励起光に露光すると、試料は蛍光シグナルを放射する。測定への感度を強化するために、励起信号からの放射信号を単離することが望ましい場合がある。これは、マイクロスライドの底面を、特定の波長を阻止し、別の波長を通過させるように設計されたマルチプライヤー 2色性(dichroic)フィルターでコーティングすることで行うことができる。あるいは、CCDカメラが専用の蛍光測定を目的とする場合、2色性フィルターは、光ファイバケーブルカメラの前面プレートに取り付けられ、任意に、カメラの常設部分とすることができる。光ファイバマイクロスライドの光学的特性の利点を活用した、さらに別の戦略を使用することができる。例えば、試料は、励起波長がマイクロスライドを通して確実に伝達されないように、試料の励起を可能にするために選択されたマイクロスライドのNAに基づく角度で、励起波長にさらす。

10

20

【0167】

(本発明のマイクロスライドによるマイクロアレイ応用の機能的表面加工およびコーティング)

マイクロアレイ応用における本発明の実施態様の用途を最適化するために様々な表面加工およびコーティングを用いることができる。これらの応用には、遺伝子発現モニタリング、変異検出及び分析、真核生物、微生物およびウイルスの遺伝子型同定、ゲノムおよびクローンマッピング、タンパク質検出および数量化、機能タンパク質およびペプチド分析、および細胞/組織マイクロアレイが含まれるがこれらに限定されない。以下の表面加工およびコーティングは本発明で意図される例である：

30

【0168】

(光学的フラット)

マイクロスライドは、スライド内の厚みの偏差およびスライド間の厚みのばらつきをなくし、厳しい精度にするために、磨きをかけ研磨する。さらに、マイクロスライドは光学的効果に関連した厚みに影響されないため、一般的にスライドは、光学的効果に関連した厚みを最小限にするために非常に薄く(例：150ミクロン)製造される従来の顕微鏡スライドに影響を及ぼす凹タイプまたは凸タイプの歪みには影響されない。

【0169】

(事前洗浄)

マイクロスライド基板は、以下に記載するような様々なレベルの清浄度およびマイクロアレイング応用に適した独自の梱包で提供することができる。

40

【0170】

(非洗浄)

マイクロスライドは、利用者の必要に応じて洗浄できるように、製造時のまま販売することができる。

【0171】

(超音波洗浄)

超音波洗浄の過程は、マイクロスライド製造で生じる可能性がある、全ての粒子、破片、および表面汚染物を取り除くために使用される。

50

【0172】

(プラズマ洗浄)

スパッタエッチング(Ar)および反応性イオンエッチング(RIE)(O₂、CF₄)により、最適な接着のため基板表面の洗浄および活性化が可能になる。

【0173】

(クリーンルーム洗浄)

超音波洗浄後、クリーンルーム環境クラス100の不活性雰囲気下でマイクロライドは保護ホイルパウチに密封される。破損、外部汚染からマイクロライドを保護するため、ならびに光および湿度効果からガラス表面および特別コーティングを隔離するために、特別な梱包を使用することができる。

10

【0174】

(表面保護)

特定の応用において、基礎のガラスがコアガラス、クラッドガラスまたはEMAガラスかどうかにより成分が異なるものではなく、均一の化学成分を有することはマイクロライド表面に有利となる場合がある。コア、クラッドまたはEMAガラスの特性である、いくつかのガラス成分で特徴付けられるものではなく、受動成分を有することもマイクロライド表面に有利となる場合がある。薄く、しっかりと付着した透明のコーティングは、真空蒸着、スパッタリング、レーザー溶着、反応性イオンプレーティング、ピンホールのないプラズマ成長法、有機金属浸漬コーティング、噴霧技術などを含む(これらに限定されない)、様々な堆積技術によりマイクロライドの表面に塗布することができる。例えば、二酸化ケイ素(SiO₂)の均一、等角、ピンホールのない、しっかりと付着したコーティングは、反応性イオンプレーティングによりマイクロライド表面に塗布することができる。

20

【0175】

(アミノDNAカップリング層)

様々な多機能のアミノシランコーティングは、マイクロライド表面をコーティングするために使用することができる。これらのコーティングは、静電気引力を強化し、cDNA分子およびPCR製品の向上した結合と固定化を提供することができる。図21は、アミンでコーティングが施された表面を示す。

30

【0176】

(エポキシカップリング層)

図22に示すようなエポキシコーティングは、アミノ修飾または非修飾オリゴヌクレオチドの共有結合固定化のためにマイクロライド表面を強化することができる。オリゴヌクレオチドは、2個から約100個のヌクレオチドのポリマーである、短い核酸(DNAまたはRNA)であり、より長い核酸はポリヌクレオチドである。核酸は、修飾された表面などエポキシに反応し、安定した共有結合を形成する。

【0177】

(アルデヒド基カップリング層)

図23に示すようなアルデヒドコーティングは、アミノ修飾核酸またはペプチドなどの小さなタンパク小片の共有結合固定化のためにマイクロライド表面を強化することができる。

40

【0178】

(透過性の3Dヒドロゲルコーティング)

これらのコーティングは、ペプチドおよび抗体、抗体フラグメント、酵素または受容体などのタンパク質の共有結合固定化を強化することができる。3Dヒドロゲルコーティングは、固定された試料の3次元立体構造を保護する。

【0179】

疎水性または親水性特性を強化するために使用するコーティングを含む、その他のコーティングは、マイクロライド表面に適用することができる。

【0180】

50

コーティングが施されたマイクロスライドは、確実にマイクロアレイのみがコーティングされた面に堆積（スポット）されるような方法で加工することができる。例えば、スライドの1つの角を、切り欠きすることができ、その場所のみが、マイクロアレイ堆積のためのコーティングされた面とスライドホルダーと合致する。

【0181】

本発明に記載されるマイクロスライドは、識別バーコード、製品ID、会社のロゴ、またはその他の識別情報でレーザスクライプすることができる。この種のバーコードは、一般的なマイクロアレイスキャナーで読み取ることができ、標準マイクロアレイハイブリダイゼーションおよび洗浄過程に十分耐えることができる頑丈さである。

【0182】

（マイクロアレイおよびその他の応用の本発明の完全に統合されたマイクロスライドキット）

本発明の実施態様は、1つあるいはそれ以上のマイクロスライド、マイクロアレイ試料をマイクロスライドに堆積するための溶液およびハードウェア、ラベル染料、マイクロアレイ分析用の試薬および結果分析用のソフトウェアを含むキットの一部として統合することができる。スポットティング、ブロックング、ハイブリダイゼーション、および洗浄といった、主要なマイクロアレイプロセスステップで使用される溶液および試薬を提供することができる。

【0183】

標準化予混合バッファおよび溶液は、マイクロアレイ作製中にスポットの堆積を向上するために使用することもできる。これらの溶液は、一般的に準備時間および実行ごとのばらつきを減少し、非特異的バックグラウンドを減らしながら、スポット形態を強化することができる。

【0184】

マイクロアレイ反応は、一般的に、蛍光ラベルされたタンパク質およびDNA分子を用いて追跡記録することもできる。これらの染料は本発明の実施形態の完全なキット構成部品として、または本発明の実施形態として提供することができる。Cy3およびCy5（Amersham Biosciences社）またはAlex Fluor 647およびAlex Fluor 555（Molecular Probes社）などの様々な蛍光染料が市販され利用できる。その他の染料を、生体分子に結合した際の強い吸収力、高蛍光量子収率、高い光安定性、優れた水溶性、および増加した強度（したがって、非結合の染料の影響を減少する）の特性を保証するために特注生産することができる。

【0185】

本書の実施例は、今まで記載されていなかった本発明の利点を示し、本発明によるマイクロスライド装置の製造とともに技術分野における当業者にさらに役立つように提供される。実施例は、上記に記載される本発明の変更態様または実施態様のいずれかを含む、または組み込むことができる。また、上記に記載される実施態様は、本発明の別の実施態様のいずれか、または全ての変更態様をそれぞれ含む、または組み込んでよい。以下の実施例は、開示の範囲を決して限定する目的ではない。

【0186】

（実施例I）

（タンパク質のマイクロアレイ分析）

この実施例では、蛍光ラベルされた抗原への結合親和性に対して免疫グロブリン（抗体）サンプルが分析される。第一に、免疫グロブリンサンプルは、 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g} / \mu\text{L}$ でプリンティングバッファ内に希釈される。それから、免疫グロブリンサンプルは、スプリットペンプリンティング装置を使用して、マイクロアレイとしてエポキシで処理されたマイクロスライド上にプリントされる。ブロックング溶液は、それからマイクロスライド表面の未反応エポキシ基を中和するために使用される。処理されたマイクロアレイは、蛍光ラベルされた抗原を含む溶液に反応し、結合平衡を得るために培養することが可能になる。それから、マイクロアレイは未反応の蛍光物質を取り除くために洗浄される。マイ

10

20

30

40

50

クロアレイは、マイクロアレイの蛍光画像を取り出すために、CCDカメラの前面に直接配置して画像化される。それから、蛍光データは、抗原用マイクロアレイ内の免疫グロブリンの関連結合親和力を評価するために分析される。

【0187】

(実施例II)

(DNAのマイクロアレイ分析)

この実施例は、バクテリアからゲノムDNAの配列を解明するために本発明のマイクロスライド上に形成されたマイクロアレイの用途を示す。バクテリアのゲノムDNAの代表的なフラグメントを含む一連のDNAサンプルは、スポッティング溶液中に希釈される。DNAサンプルはマイクロアレイとして、エポキシでコーティングされたマイクロスライド基板の表面にプリントされる。未反応エポキシ基はブロックされる。配列分析用のバクテリア性ゲノムDNAの蛍光ラベルされたサンプルは、マイクロアレイのサンプルとハイブリダイズされる。非結合ラベルは洗い流される。マイクロスライドは、レーザー走査型マイクロアレイ読み取り機で走査され、マイクロアレイ内の各スポットの蛍光発光が決定され、それによりコンピューターで決定する試料のヌクレオチド配列の決定が可能になる。

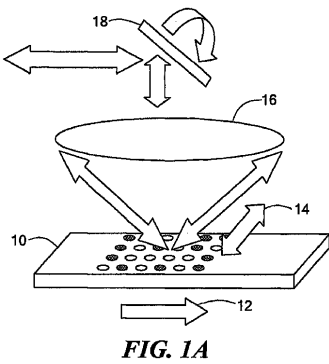
10

【0188】

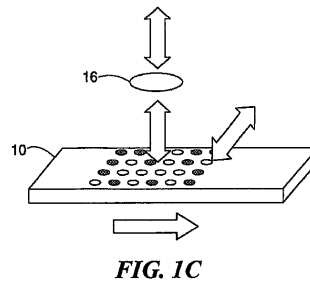
本発明が、望ましい実施態様とともに本書に記載される一方で、前記を読んだ後に、当業者は、本書に定めるとおり、変化、同等物の置換、および別の種類の修正を本発明にもたらしすることができる。本書に記載される各実施態様は、その他の実施態様のいずれかまたは全てに関して開示される通り、そのような変更態様と共に含むかまたは組み込むことができる。

20

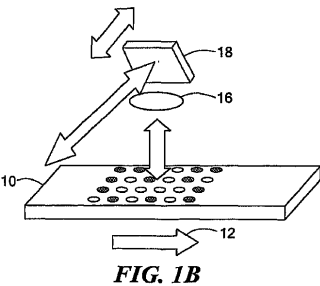
【図1A】



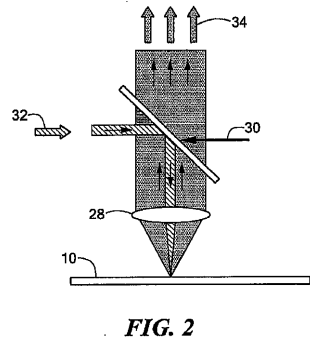
【図1C】



【図1B】



【図2】



【 図 3 】

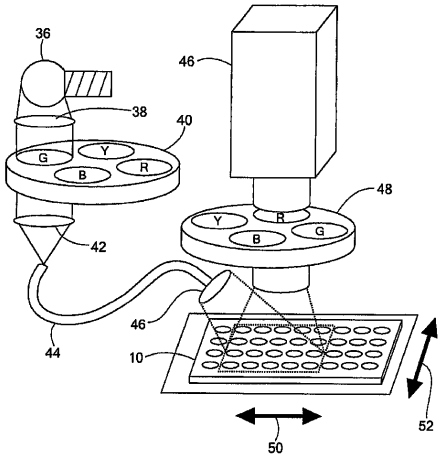


FIG. 3

【 図 4 A 】

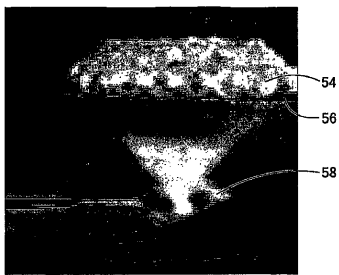


FIG. 4A

【 図 4 B 】

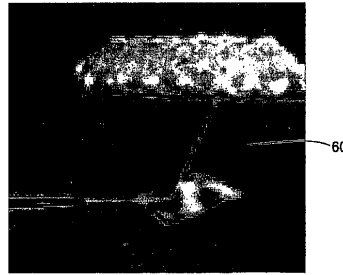


FIG. 4B

【 図 5 A 】

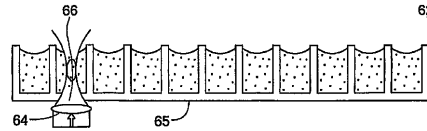


FIG. 5A

【 図 5 B 】

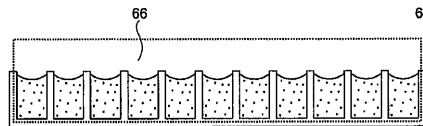


FIG. 5B

【 図 5 C 】

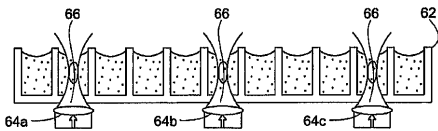


FIG. 5C

【 図 6 】

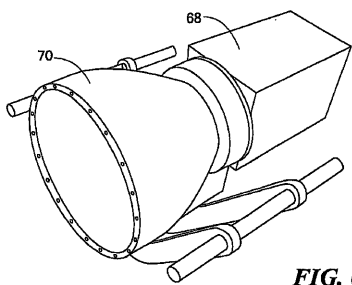


FIG. 6

【 図 7 】

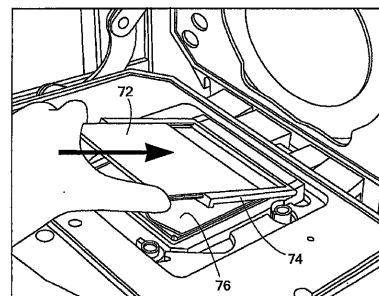


FIG. 7

【 図 8 A 】

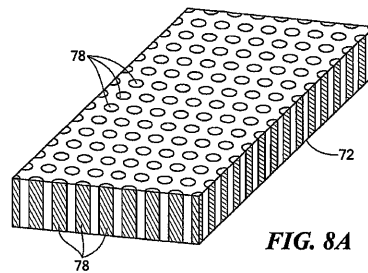


FIG. 8A

【 図 8 B 】

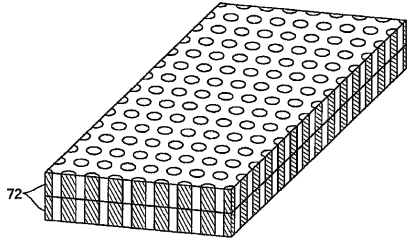


FIG. 8B

【 図 9 】

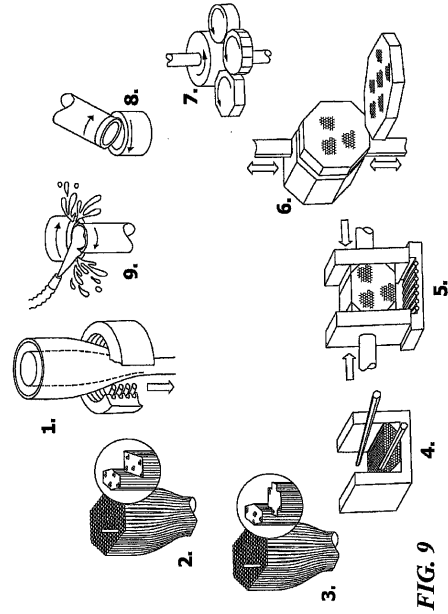


FIG. 9

【 図 1 0 】

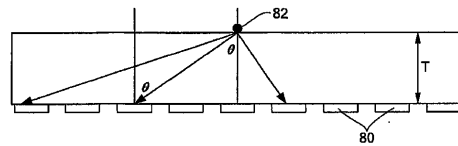
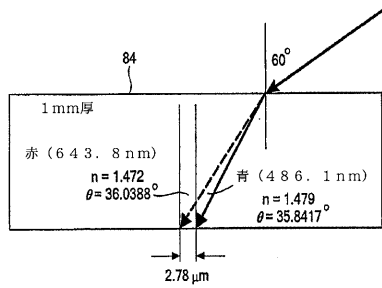


FIG. 10

【 図 1 1 】



【 図 1 3 】

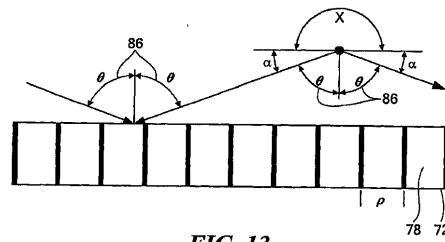


FIG. 13

【 図 1 2 】

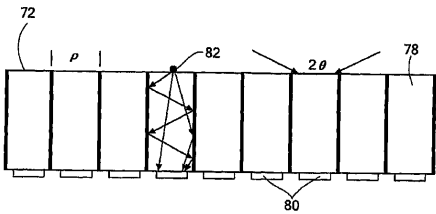


FIG. 12

【 図 1 4 】

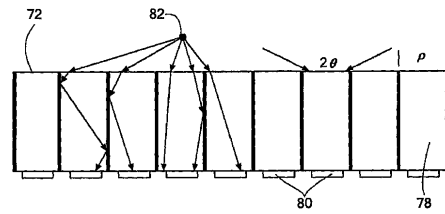


FIG. 14

【 図 2 1 】

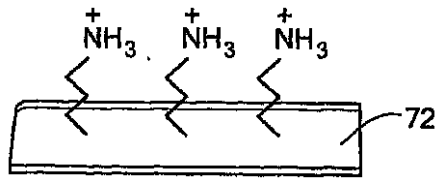


FIG. 21

【 図 2 3 】

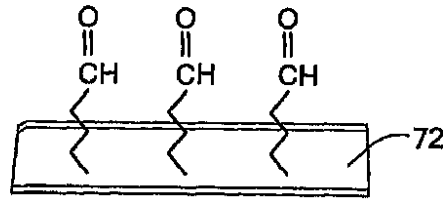


FIG. 23

【 図 2 2 】

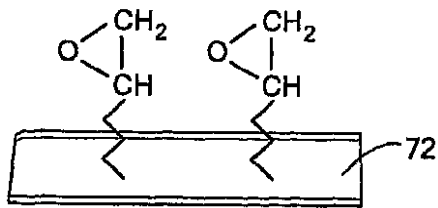
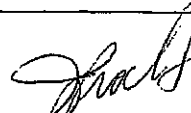


FIG. 22

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/43571
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C12M 1/34(2006.01);C12Q 1/68(2006.01) USPC: 435/6,287.2 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) U.S. : 435/6, 287.2, 288.4, 288.7, 808; 422/82.11; 385/120 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 88/04045 A1 (RUSHBROOK et al.) 02 June 1988 (02.06.1988), see entire document	1-4, 14-17, 19-26, 28, 29, 33-36, 46-53
X	US 2005/0130173 A1 (LEAMON et al.) 16 June 2005 (16.06.2005), see entire document.	6-13, 27, 30-32, 37-45 1-4, 6-17, 19-53
X	US 5,347,122 A (ANSORGE et al.) 13 September 1994 (13.09.1994), see entire document.	5, 18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 03 May 2007 (03.05.2007)		Date of mailing of the international search report 23 MAY 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer William H. Beisner Telephone No. 571-272-1700 

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 21/76 (2006.01) G 0 1 N 33/543 5 9 5
 G 0 1 N 21/76

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

(72)発明者 ストウ, デイビッド, ダブリュー .

アメリカ合衆国 0 1 7 5 7 マサチューセッツ州 ミルフォード, プライアー ドライブ 3 3

Fターム(参考) 2G054 AA06 CA22 CA23 CE02 EA01 EA03 FA16 FA33 GA04 GE03

2G057 AA04 AB06 AB07 AC01 BA03 BB06 BD01 BD04 DA20

2G058 CC02 CC14 GA02

专利名称(译)	微纤维载玻片微载玻片，微载玻片试剂盒及其用途		
公开(公告)号	JP2009515192A	公开(公告)日	2009-04-09
申请号	JP2008540174	申请日	2006-11-08
[标]申请(专利权)人(译)	INCOM		
申请(专利权)人(译)	印康公司		
[标]发明人	マイノットマイケルジェー ストウデイビッドダブリュー		
发明人	マイノット,マイケル,ジェー. ストウ,デイビッド,ダブリュー.		
IPC分类号	G01N21/03 G01N35/02 G01N37/00 G01N33/53 G01N33/543 G01N21/76		
CPC分类号	G02B21/34 G02B6/06		
FI分类号	G01N21/03.Z G01N35/02.A G01N37/00.102 G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/543.595 G01N21/76		
F-TERM分类号	2G054/AA06 2G054/CA22 2G054/CA23 2G054/CE02 2G054/EA01 2G054/EA03 2G054/FA16 2G054/FA33 2G054/GA04 2G054/GE03 2G057/AA04 2G057/AB06 2G057/AB07 2G057/AC01 2G057/BA03 2G057/BB06 2G057/BD01 2G057/BD04 2G057/DA20 2G058/CC02 2G058/CC14 2G058/GA02		
代理人(译)	秋本照雄		
优先权	60/734597 2005-11-08 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种基质，当光学探测基质的厚度时，该基质克服了常规显微镜载玻片，微阵列或微量滴定板的性能限制。对于传统的显微镜载玻片，由于通过玻璃厚度成像引入的失真，图像质量和分辨率变差。光纤探针型微滑块 (FOI) 由许多熔合在一起的光纤组成。当切片和抛光以形成显微镜载玻片时，光纤有效地将光图像从微载玻片的一侧转移到另一侧。完成的微滑动是对应于厚度为零的窗口的光量。上表面上的物体的图像移动到可以在不聚焦滑块厚度的情况下观察的底部表面。除了提供改善的图像质量之外，FOI微型载玻片还允许物体的直接成像，而无需复杂且昂贵的聚焦透镜。

