

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-315772

(P2007-315772A)

(43) 公開日 平成19年12月6日(2007.12.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 21/64 (2006.01)</b>	GO 1 N 21/64	F 2G043
<b>GO 1 N 33/53 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/53	M 2G054
<b>GO 1 N 21/78 (2006.01)</b>	GO 1 N 21/78	C

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2006-142577 (P2006-142577)	(71) 出願人	000001007 キヤノン株式会社 東京都大田区下丸子3丁目30番2号
(22) 出願日	平成18年5月23日 (2006.5.23)	(74) 代理人	100123788 弁理士 宮崎 昭夫
		(74) 代理人	100106138 弁理士 石橋 政幸
		(74) 代理人	100127454 弁理士 緒方 雅昭
		(72) 発明者	相馬 恒範 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
		Fターム(参考)	2G043 AA03 BA16 CA04 DA02 EA01 HA01 HA09 KA09 LA02 2G054 AA06 BB13 CA22 CB02 CB03 CE02 EA03 GA04 GB02

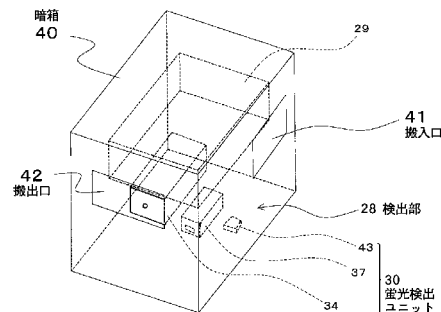
(54) 【発明の名称】 蛍光検出装置および生化学反応分析装置

(57) 【要約】

【課題】 外光の影響を受けることなく高精度の蛍光検出を行える蛍光検出装置を提供する。

【解決手段】 レーザ光発生器34と光電子増倍管37と照度センサ43とを有する蛍光検出ユニット30が暗箱40内に配置されている。生化学反応カートリッジが暗箱40内に挿入され、シャッタによって搬入口41および搬出口42が塞がれた状態で、レーザ光発生器34から生化学反応カートリッジにレーザ光を照射する。そして、生化学反応カートリッジのDNAプローブに捕捉されたDNAの蛍光標識がレーザ光を受けて発した蛍光を光電子増倍管37が検出する。この蛍光検出の間、照度センサ43は照度を検出し、予め設定された閾値以上の照度が検出されると、光電子増倍管37の動作停止、レーザ光発生器37の動作停止、レーザ光発生器37からの光路の遮断のうちの少なくとも1つによって蛍光検出動作を停止する。

【選択図】 図2



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

蛍光体を励起するための励起光を照射するレーザ光源と、前記励起光により励起された蛍光を検出する蛍光検出部と、照度を検出する照度検出手段とを有し、前記照度検出手段によって、予め設定された閾値以上の照度が検出されると、前記レーザ光源と前記蛍光検出部による前記蛍光検出動作を中止または中断する、蛍光検出装置。

## 【請求項 2】

前記蛍光検出部が、光電子増倍管である請求項 1 に記載の蛍光検出装置。

## 【請求項 3】

前記照度検出手段によって予め設定された閾値以上の照度が検出されると、前記光電子増倍管が動作停止する、請求項 2 に記載の蛍光検出装置。 10

## 【請求項 4】

前記照度検出手段によって予め設定された閾値以上の照度が検出されると、前記レーザ光源が動作停止する、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の蛍光検出装置。

## 【請求項 5】

前記照度検出手段によって予め設定された閾値以上の照度が検出されると、前記レーザ光源からの光路が遮断される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の蛍光検出装置。

## 【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の蛍光検出装置と、前記蛍光検出装置を覆う暗箱と、生化学反応の反応場となるチャンバを含む生化学反応カートリッジとを有し、 20  
前記照度検出手段は前記暗箱内の照度を検出し、  
前記生化学反応カートリッジは、前記暗箱内で、前記チャンバが前記レーザ光源からのレーザ光を受光する位置に配置可能である、生化学反応分析装置。

## 【請求項 7】

前記照度検出手段によって、予め設定された閾値以上の照度が検出されて、前記レーザ光源と前記光電子増倍管による前記蛍光検出動作を中断すると、前記暗箱の開口部分を閉じる処理を行い、前記照度検出手段によって検出された照度が前記閾値未満になると前記蛍光検出動作を開始し、前記照度検出手段によって検出された照度が再び前記閾値以上であると前記蛍光検出動作を中止する、請求項 6 に記載の生化学反応分析装置。

## 【請求項 8】

前記生化学反応カートリッジは、前記チャンバ内に、蛍光物質が標識された特定の DNA と結合可能な DNA プローブを有している、請求項 6 または 7 に記載の生化学反応分析装置。 30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、検体中の細胞、微生物、染色体、核酸等のサンプルを抗原抗体反応や核酸ハイブリダイゼーション反応等の生化学反応を利用して検出する、蛍光検出部を含む蛍光検出装置と、それを有する生化学反応分析装置に関する。 40

## 【背景技術】

## 【0002】

血液等の検体を分析する分析装置には、抗原抗体反応を利用した免疫学的方法や、核酸ハイブリダイゼーションを利用する方法がある。免疫学的方法の一例では、被検出物質と特異的に結合する抗体または抗原等のタンパク質をプローブとして用い、微粒子、ビーズ、またはガラス板等の固相表面に固定して、検体中の被検出物質との抗原抗体反応を行わせる。核酸ハイブリダイゼーションを利用する方法の一例では、一本鎖の核酸をプローブとして用い、微粒子、ビーズ、ガラス板等の固相表面に固定して、検体中の被検出物質と核酸ハイブリダイゼーションを行わせる。これらの方法は、酵素、蛍光物質、または発光性物質等の、検知感度の高い標識物質を担持した特異的な相互作用を有する標識化物質である標識化抗体、標識化抗原、または標識化核酸等を用いる。そして、抗原抗体化合 50

物またはハイブリダイズされた二本鎖の核酸を検出して、被検出物質（ターゲット）の有無の検出やその定量を行う。

【0003】

これらの技術を発展させたものとして、例えば特許文献1には、互いに異なる塩基配列を有する多数のDNA（デオキシリボ核酸）プローブを、基板上にアレイ状に並べた、いわゆるDNAアレイが開示されている。

【0004】

また、非特許文献1には、多種類のタンパク質をメンブレンフィルタ上に並べ、DNAアレイと同様な構成のタンパク質アレイを作製する方法が開示されている。このように、DNAアレイやタンパク質アレイ等を用いることによって、極めて多数の項目の検査を一度に行うことが可能になってきている。

10

【0005】

また、様々な検体分析における、検体による汚染の軽減、反応の効率化、装置の小型化、作業の簡便化等の目的で、内部で生化学反応を行わせる使い捨て可能な生化学反応カートリッジが提案されている。例えば、特許文献2においては、DNAアレイを含む生化学反応カートリッジ内に複数のチャンバを配設する構成が開示されている。この生化学反応カートリッジによると、圧力差を利用して溶液を各チャンバへ移動させることにより検体中のDNAの抽出、増幅、またはハイブリダイゼーション等の反応を内部で行わせることが可能である。

【0006】

そして、このような生化学反応カートリッジ内に外部から溶液を注入する方法としては、外部の電動シリンジポンプや真空ポンプを利用する方法がある。また、生化学反応カートリッジ内部で溶液を移動する方法としては、圧力差以外にも、重力や毛細管現象や電気泳動を利用する方法が知られている。さらに、生化学反応カートリッジの内部に配設できる小型のマイクロポンプとして、特許文献2にはダイアフラムポンプ、特許文献3には発熱素子を利用したポンプ、特許文献4には圧電素子を利用したポンプがそれぞれ開示されている。

20

【0007】

生化学反応カートリッジとして、またはその一部として用いられるDNAチップに、情報記憶用のICを設け、このICに記憶された同定情報を利用してDNAの同定を行う構成がある。具体的には、特許文献5に、DNAチップの塩基配列情報や検体の情報を情報記憶用ICに書き込むことが開示されている。

30

【0008】

また、DNAチップ上のサンプルのハイブリダイゼーション状態を検知するために、サンプルに付着した蛍光物質（蛍光標識）を読み取る方法がある。具体的には、特許文献6に、蛍光物質を読み取ってターゲットの検出を行うために、蛍光を発生させるようにDNAチップに照射する励起光を適宜に較正する方法が開示されている。そして、特許文献7には、蛍光検出用のデバイスとして光電子増倍管を用いることが開示されている。

【特許文献1】米国特許第5445934号明細書

【特許文献2】特表平11-509094号公報

40

【特許文献3】特許第2832117号明細書

【特許文献4】特開2000-274375号公報

【特許文献5】特開2001-147231号公報

【特許文献6】特表2002-538427号公報

【特許文献7】特開昭63-021556号公報

【非特許文献1】アンジェリカ ロイキング (Angelika Lueking) 他5名、「プロテインマイクロアレイズ フォー ジーン エクスプレッション アンド アンチボディ スクリーニング (Protein Microarrays for Gene Expression and Antibody Screening)」、アナリティカル バイオケミストリー (Analytical Biochemistry) Vol.270(1)、アカデミック プレス (Academic Press)、1999年5月15日、p.103~111

50

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

生化学反応を生じさせるために様々な溶液を内蔵し、検体が供給される生化学反応カートリッジは、二次感染や汚染の防止と、使い勝手の観点から、使い捨てにすることが好ましい。しかし、マイクロポンプを内蔵した生化学反応カートリッジは高価であるという問題がある。したがって、ポンプを内蔵せずに外部のポンプの作用で溶液を移動し、検体注入後は溶液を外部に流出させずに一連の生化学反応を進められる構造の、使い捨ての生化学反応カートリッジが一般に利用されている。

## 【0010】

個々のDNAチップは、ハイブリダイゼーションという単独の生化学反応のみを行うためのものである。しかし、DNAチップを内蔵する生化学反応カートリッジは、各種の生化学反応を連続的に行い、最後に検出工程を行う場合がある。この検出工程を行う検出部は、少なくとも測定時には暗箱の中に配置されるのが好ましい。暗箱は、生化学反応カートリッジの搬入口および搬出口を有している。したがって、搬入口または搬出口が開いている場合には検出部に外光が入ってくる。検出工程中に検出部に外光が入ってくると、蛍光検出精度が悪くなる。

10

## 【0011】

そこで本発明の目的は、外光の影響を受けずに精度良く検出を行うことができる蛍光検出装置と、それを含む生化学反応分析装置を提供することにある。

20

## 【課題を解決するための手段】

## 【0012】

本発明の蛍光検出装置は、蛍光体を励起するための励起光を照射するレーザ光源と、励起光により励起された蛍光を検出する蛍光検出部と、照度を検出する照度検出手段とを有している。そして、照度検出手段によって、予め設定された閾値以上の照度が検出されると、レーザ光源と蛍光検出部による蛍光検出動作を中止または中断することを特徴とする。

## 【発明の効果】

## 【0013】

本発明によると、レーザ光により励起された蛍光を検出する際に、検出部の照度を監視して、異常な値が観測されたときには蛍光検出動作を中止または一時中断することができる。従って、外光の影響を受ける可能性がある場合には蛍光検出動作を行わないことにより、検出不良を未然に防ぐことができる。

30

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

以下、本発明の実施の形態について図面を参照して説明する。

## 【0015】

図1には、本発明の一実施形態における生化学反応分析装置が概略的に示されている。この生化学反応分析装置の処理装置は、本実施形態において反応場となるチャンバを含む生化学反応カートリッジ1が載置されるテーブル13を有している。テーブル13上には、電磁石14と、ペルチェ素子15、16と、第1の通信部26が配置され、これらは、処理装置全体を制御する制御部17に接続されている。電磁石14は、生化学反応カートリッジ1内に電磁力を作用させるものである。ペルチェ素子15、16は、生化学反応カートリッジ1の温度を制御するものである。具体的には、ペルチェ素子15は、後述するPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）によるDNA増幅時に温度制御するためのものである。一方、ペルチェ素子16は、後述する、増幅した検体のDNAとDNAプローブ32とのハイブリダイゼーション時に温度制御するとともに、ハイブリダイゼーションしなかった検体DNAの洗浄時に温度制御するためのものである。第1の通信部26は、処理装置のデータを、後述する生化学反応カートリッジ1内のICチップ25に記憶させるために、ICチップ25に対して電力の送信や信号の送受信を行うものである。

40

50

## 【0016】

テーブル13の両側には、電動シリンジポンプ18, 19と、これらのポンプ18, 19によって空気を排出または吸引するための出入口であり、それぞれ10個ずつのポンプノズル20, 21を有するポンプブロック22, 23とが配置されている。電動シリンジポンプ18, 19とポンプノズル20, 21の間には、図示しない複数の電動切換バルブが配置されている。図示しない電動切換バルブとポンプ18, 19は制御部17に接続されている。

## 【0017】

制御部17は検査者が入力を行う入力部24に接続されている。この制御部17は、ポンプノズル20, 21を1個ずつ独立して開閉して電動シリンジポンプ18, 19に対する接続および遮断を制御したり、全てのポンプノズル20, 21を同時に開閉するなどの制御を行うことができる。また、制御部17は、電磁石14およびペルチェ素子15, 16を適宜に作動させることによって、生化学反応カートリッジ1内での生化学反応を実行させる。

10

## 【0018】

テーブル13およびポンプブロック22, 23の外部に、検出部28が設けられている。この検出部28は、生化学反応カートリッジ1のDNAチップ12のハイブリダイゼーション状態を検知するため、すなわち蛍光物質を検出するために設けられている。

## 【0019】

検出部28には、XYステージ29と、蛍光検出ユニット(蛍光検出装置)30と、第2の通信部31が設けられており、これらも制御部17に接続されている。XYステージ29は、生化学反応カートリッジ1のX方向への移動(主走査)と、Y方向への移動(副走査)を行うためのものである。副走査は、1回の主走査が行われる度に、その主走査のスキャン幅分だけ、主走査方向に交差する方向(本実施形態では直交する方向)に行われる。蛍光検出ユニット30の詳細な構成については後述するが、主に光学機器で構成され、蛍光体を励起させて発生させた蛍光の強度を測定可能なものである。また、蛍光検出ユニット30は、励起光の強度を適宜に調整することもできる。第2の通信部31は、生化学反応カートリッジ1内のICチップ25に対して、電力の送信や信号の送受信を行うものである。

20

## 【0020】

さらに、制御部17の指令によって生化学反応カートリッジ1をテーブル13上から検出部28へ搬送するカートリッジ搬送部27が設けられ、制御部17に接続されている。

30

## 【0021】

図2に示すように、検出部28は暗箱40内に配置され周囲を覆われた状態にある。暗箱40は、中空の箱状であり、生化学反応カートリッジ1を内部の検出部28へ搬入するための開口部分である搬入口41と、検出部28から外部へ搬出するための開口部分である搬出口42を有している。搬入口41と搬出口42にはそれぞれシャッタ(図示せず)が設けられており、シャッタを閉じることによって、暗箱40内の検出部28は外部から遮断され、光の出入りが絶たれる。暗箱の内部には、検出部28の照度を測定する照度センサ(照度検出手段)43が設けられている。照度センサ43は制御部17に接続されており、照度センサ43によって測定された照度は、適宜制御部17に通知される。なお、便宜上、図2には、検出部28の蛍光検出ユニット30のうち、レーザ光発生器(レーザ光源)34と蛍光検出部37(ここでは光電子増倍管)と照度センサ43のみが示されている。

40

## 【0022】

次に、蛍光検出ユニット30の構成について、図3を参照して説明する。蛍光検出ユニット30は、主に、レーザ光発生器34と、スプリッタ35と、対物レンズ36と、蛍光検出部37と、レンズ38と、フィルタ39と、照度センサ43を有している。

## 【0023】

レーザ光発生器34は、レーザ光(励起光)を照射して、生化学反応カートリッジ1の

50

DNAチップ12に位置する検体中の蛍光物質を励起して蛍光を発生させるためのレーザー光源であり、出力強度を調整可能である。スプリッタ35は、レーザー光発生器34からのレーザー光をDNAチップ12へ向けて90度屈曲させるとともに、DNAチップ12からの反射光や蛍光を透過させる。対物レンズ36は、DNAチップ12に対向し、制御部17および上下機構(図示せず)によって位置調整されてレーザー光をDNAチップ12に集光させる。レンズ38は、スプリッタ35を透過したDNAチップ12からの反射光や蛍光を光電子増倍管37に集光させる。光電子増倍管37は、レンズ38により集光された光が入射され、その入射光を検出するものである。フィルタ39は、制御部17および移動機構(図示せず)によって、DNAチップ12から光電子増倍管37へ至る光路上と光路外との間を移動可能である。このフィルタ39は、光路内に位置するとき、DNAチップ12からの蛍光を透過させるが、DNAチップ12からの反射光を遮断するものである。照度センサ43は光電子増倍管37に近接して設けられている。

10

**【0024】**

蛍光検出部37は、光電子増倍管、フォトダイオード(PD)、CCD、CMD等のいわゆる光電変換素子が挙げられる。本実施形態においては、素子に与えるダメージを極力減少させることができる構成のため、比較的耐久性の低い光電子増倍管を好適に利用できる。

**【0025】**

このような構成であるため、レーザー光発生器34からスプリッタ35を介して対物レンズ36に入射した平行光(レーザー光)が、対物レンズ36によってDNAチップ12上に合焦する。そして、レーザー光によって励起された蛍光物質から発せられる蛍光や、DNAチップ12に設けられた後述する反射板33からの反射光が、対物レンズ36によって平行光にされた後、スプリッタ35を透過する。スプリッタを透過した平行光は、フィルタ39が光路外にある場合にはそのままの状態、フィルタ39が光路上に位置する場合には蛍光のみが透過して、レンズ38を介して光電子増倍管37に入射する。光電子増倍管37は、入射した光を検出してその光強度を測定する。照度センサ43は、検出部28の照度を測定する。

20

**【0026】**

次に、この処理装置における反応場となる生化学反応カートリッジ1について詳細に説明する。

30

**【0027】**

生化学反応カートリッジ1の本体(筐体)は、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)、アクリルニトリル-ブタジエン-スチレン(ABS)共重合体、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリ塩化ビニル等の合成樹脂から構成されている。これらは透明または半透明である。

**【0028】**

図4に示すように、生化学反応カートリッジ1の上部には、注射器等を用いて血液等の検体を注入するための検体入口2aが設けられ、ゴムキャップ2により封止されている。また、生化学反応カートリッジ1の側面には、内部の溶液を移動させるためにノズルを挿入して加圧または減圧を行うための複数のノズル入口3a~3jが設けられ、ゴムキャップ3により封止されている。カートリッジ1の両面とも同様の構成になっている。

40

**【0029】**

生化学反応カートリッジ1にはICチップ25が設けられている。ICチップ25は、不揮発性の記憶部と、外部からの電力の受信と信号の送受信のための通信部を有している。ICチップ25の記憶部には、生化学反応カートリッジ1を識別するための識別情報(ID)が書き込まれている。さらに、この記憶部に、生化学反応カートリッジ1の種別や、処理工程の手順や、生化学反応の結果を分析するための分析用情報なども書き込まれることが好ましい。

**【0030】**

通常、処理装置またはそれに付属する装置には、生化学反応カートリッジ1の種別ごと

50

の処理工程の手順が記憶されている。前記したようにICチップ25に生化学反応カートリッジ1の種別が書き込まれている場合には、その種別を読み取ってそれに適合する処理工程の手順を選択し、その手順に則って処理を行う。しかし、生化学反応カートリッジ1の種別が、処理装置またはそれに付属する装置に記憶されていない種別であった場合には、ICチップ25に書き込まれている処理工程の手順を読み込んで、その手順に則って処理を行う。処理工程の手順として書き込まれるデータの中には、生化学反応を起こすために加えられる温度条件等も含まれていてもよい。

#### 【0031】

図5は生化学反応カートリッジ1の平面断面図を示している。前記したように片側の側面には10個のノズル入口3a~3jが設けられ、反対側の側面にも10個のノズル入口3k~3tが設けられている。各ノズル入口3a~3tのほとんどは、それぞれの空気が流れる空気流路4a~4tを介して、溶液を貯蔵する場所または反応を起こす場所であるチャンバ5a~5tに連通している。つまり、ノズル入口3a~3jは流路4a~4jを介してチャンバ5a~5jに連通している。反対側のノズル入口3k, 3l, 3m, 3o, 3r, 3tは、それぞれ流路4k, 4l, 4m, 4o, 4r, 4tを介してチャンバ5k, 5l, 5m, 5o, 5r, 5tに連通している。ただし、本実施形態では、ノズル入口3n, 3p, 3q, 3sはチャンバに連通しておらず予備になっており、使用されない。

10

#### 【0032】

検体入口2aはチャンバ7に連通し、チャンバ7は流路6a, 6b, 6c, 6kを介してチャンバ5a, 5b, 5c, 5kに連通しているとともに、流路10を介してチャンバ8に連通している。チャンバ8は流路6g, 6oを介してチャンバ5g, 5oに連通しているとともに、流路11を介してチャンバ9に連通している。チャンバ9は流路6h, 6i, 6j, 6r, 6tを介してチャンバ5h, 5i, 5j, 5r, 5tに連通している。また、流路10は流路6d, 6e, 6f, 6l, 6mを介してチャンバ5d, 5e, 5f, 5l, 5mに連通している。

20

#### 【0033】

チャンバ9の底面には角孔が開けられ、この角孔に、図3, 6に示すDNAチップ12が、プローブ面を上にして貼り付けられている。DNAチップ12は、1平方インチ(約645mm<sup>2</sup>)程度の大きさを持つガラス板の固相表面に、数十~数十万種類の異なるDNAプローブ32が高密度に並べられたものである。本実施形態では、このDNAチップ12を用いて、検体中のDNAとハイブリダイゼーション反応を行わせることによって、一度に数多くの遺伝子を検査できる。これらのDNAプローブ32はマトリックス状に規則正しく並べられており、それぞれのDNAプローブ32のアドレス(何行・何列と示される位置)を、情報として容易に取り出すことができる。なお、検査の対象となる遺伝子としては、感染症ウイルス、細菌、疾患関連遺伝子、各個人の遺伝子多型等がある。また、DNAチップ12には、DNAプローブ32がマトリックス状に配置された領域と並置して、反射板33が設けられている。この反射板33は、DNAチップ12の裏面からの励起光(図3に示すレーザー光)を反射するものである。

30

#### 【0034】

ここで、本実施形態において検体の処理を行うための、各チャンバ5a~5tのセッティングの一例を示す。チャンバ5aには、細胞壁を破壊するEDTA(エチレンジアミン四酢酸)を含む第1の溶血剤が、チャンバ5bには、界面活性剤等のタンパク質変性剤を含む第2の溶血剤がそれぞれ収容されている。チャンバ5cには、DNAが吸着するシリカコーティングされた磁性体粒子が収容されている。チャンバ5l、チャンバ5mには、DNAの抽出の際にDNAの精製を行うために用いられる第1、第2の抽出洗浄剤がそれぞれ収容されている。

40

#### 【0035】

チャンバ5dには、DNAを磁性体粒子から溶出する低濃度塩のバッファからなる溶出液が収容されている。チャンバ5gには、PCRに必要な薬剤、すなわち、プライマ、ポ

50

リメラーゼ、dNTP溶液、バッファ、蛍光剤を含むCy3-dUTP（アマシヤムバイオサイエンス株式会社製の蛍光標識）等の混合液が収容されている。チャンバ5h, 5jには、ハイブリダイゼーションしなかった蛍光物質（蛍光標識）付きの検体DNAと蛍光物質（蛍光標識）とを洗浄するための界面活性剤を含む洗浄剤が収容されている。チャンバ5iには、DNAチップ12を含むチャンバ9内を乾燥させるためのアルコールが収容されている。

【0036】

なお、チャンバ5eは血液のDNA以外の塵埃を溜めるためのチャンバである。チャンバ5fは、チャンバ5l, 5mからの第1、第2の抽出洗浄剤の廃液を溜めるためのチャンバである。チャンバ5rは第1、第2の洗浄剤の廃液を溜めるためのチャンバである。チャンバ5k, 5o, 5tは、溶液がノズル入口に流れ込まないようにするために設けられたブランクのチャンバである。

10

【0037】

本実施形態では、この生化学反応カートリッジ1に血液等の液体状の検体を注入して、前記した処理装置（図1参照）にセットする。そして、生化学反応カートリッジ1の内部で、DNA等の抽出および増幅を行わせ、増幅された検体DNAと生化学反応カートリッジ1の内部にあるDNAチップ12のDNAプローブ32との間で、ハイブリダイゼーションを行わせる。一方、ハイブリダイゼーションしなかった蛍光物質（蛍光標識）付きの検体DNAと蛍光物質（蛍光標識）の洗浄を行うことができる。

【0038】

このような処理装置および生化学反応カートリッジ1を用いて、本実施形態において検体の生化学反応を生化学反応カートリッジ1内にて生じさせる方法について具体的に説明する。

20

【0039】

まず、検査者が、検体である血液を収容した注射器の針（図示せず）を、生化学反応カートリッジ1の検体入口2aを塞いでいるゴムキャップ2を貫通させて、注射器内の血液を検体入口2aからチャンバ7に注入する。その後、検査者は生化学反応カートリッジ1をテーブル13上に置く。そして、検査者が、図示しないレバーを操作することにより、ポンプブロック22, 23を図1の矢印の方向に移動させる。すると、ポンプノズル20, 21が、生化学反応カートリッジ1の両側部のノズル入口3a~3tに、ゴムキャップ3を貫通して挿入される。

30

【0040】

検査者が、入力部24から実験開始の命令を入力すると処理が始まる。図7は生化学反応およびその後処理の手順を説明するフローチャートである。

【0041】

まず、ステップS1で、制御部17が、ポンプノズル20, 21を制御してノズル入口3a, 3kのみを開にし、電動シリンジポンプ18から空気を噴出し、電動シリンジポンプ19から空気を吸引する。それによって、チャンバ5a内の第1の溶血剤を、血液の入ったチャンバ7に流し込む。このように、ノズル入口3aにポンプノズル20を挿入して空気を噴出して加圧し、ノズル入口3kにポンプノズル21を挿入して空気を吸引して減圧することによって、チャンバ5a内の第1の溶血剤が血液の入ったチャンバ7内に流れ込む。この様子が、チャンバ5a, 7, 5kを通る断面図である図8に示されている。

40

【0042】

本実施形態では、空気の供給および吸引のタイミングをずらすことによって、各チャンバへの加圧および減圧を制御してカートリッジ1内を溶液を円滑に流すことができる。さらに、電動シリンジポンプ19による空気の吸引を、ポンプ18からの空気の開始時からリニアに増加させるなどの細かな制御を行って、溶液をより円滑に流すことも可能である。例えば、溶血剤の粘性や流路の抵抗にもよるが、ステップS1において、電動シリンジポンプ19からの空気の吸引を、電動シリンジポンプ18からの空気の噴出を開始してから10~200ミリ秒後に開始するように制御する。それによると、流れる溶液の先頭で

50

溶液が飛び出すことがなく、溶液が円滑に流れる。これは、以下の各工程における溶液の移動についても同様である。

【0043】

また、電動シリンジポンプ18, 19を用いて空気の供給を容易に制御しつつ、ノズル入口3a, 3oのみを開にして、電動シリンジポンプ18, 19によって空気の噴出および吸引を交互に繰り返す。こうして、チャンバ7の溶液を流路10に流し、その後に戻す動作を繰り返して攪拌を行う。あるいは、電動シリンジポンプ19から空気を連続して噴出することによって、気泡を発生させながら攪拌を行う。

【0044】

このようにして、第1の溶血剤の流動および攪拌の工程(ステップS1)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、第1の溶血剤の流動および攪拌の工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。 10

【0045】

次に、ステップS2において、ノズル入口3b, 3kのみを開にして、ステップS1と同様の原理でチャンバ5b内の第2の溶血剤をチャンバ7に流し込む。そして、ステップS1と同様の攪拌を行う。

【0046】

このようにして第2の溶血剤の流動および攪拌の工程(ステップS2)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、第2の溶血剤の流動および攪拌の工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。 20

【0047】

さらに、ステップS3において、ノズル入口3c, 3kのみを開にして、ステップS1, S2と同様の原理でチャンバ5c内の磁性体粒子をチャンバ7に流し込む。そして、ステップS1と同様の攪拌を行う。このステップS3によって、ステップS1, S2において細胞が溶解して得られたDNAが磁性体粒子に付着する。

【0048】

このようにして磁性体粒子の流動および攪拌の工程(ステップS3)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、磁性体粒子の流動および攪拌の工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。 30

【0049】

そして、ステップS4で電磁石14をオンにし、ノズル入口3e, 3kのみを開にし、電動シリンジポンプ19から空気を噴出し、電動シリンジポンプ18から空気を吸引して、チャンバ7内の溶液をチャンバ5eに移動させる。この移動の際に、磁性体粒子およびDNAを、流路10の電磁石14の上方位置で捕捉する。なお、電動シリンジポンプ18, 19による空気の吸引および噴出を交互に繰り返して、溶液をチャンバ7と5eの間を2回往復させることにより、DNAの捕捉効率を向上させている。さらに往復回数を増やせば、捕捉効率を一層高めることができる。ただし、処理時間が余分に掛かることになる。 40

【0050】

このように、ステップS1~S4にて、幅1~2mm程度で高さ0.2~1mm程度の小さい流路10上で、流動状態のDNAを、磁性体粒子を利用して極めて効率良く捕捉する。なお、仮に、捕捉ターゲット物質がDNAではなく、RNAまたはタンパク質の場合にも同様に効率の良い捕捉が行える。

【0051】

このようにして磁性体粒子およびDNAの捕捉工程(ステップS4)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、磁性体粒子およびDNAの捕捉工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻 50

とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。

【0052】

次に、ステップS5において電磁石14をオフにし、ノズル入口3f, 3lのみを開とする。そして、電動シリンジポンプ19から空気を噴出し、電動シリンジポンプ18から空気を吸引して、チャンバ5l内の第1の抽出洗浄液をチャンバ5fに移動させる。この際に、ステップS4で捕捉された磁性体粒子およびDNAが、抽出洗浄液と共に移動して洗浄が行われる。さらに、電磁石14をオンにして、ステップS4と同様の原理で磁性体粒子およびDNAと抽出洗浄液とをチャンバ5l内とチャンバ5fの間を2回往復させる。それによって、洗浄された磁性体粒子およびDNAを流路10の電磁石14の上方位置に回収し、第1の抽出洗浄液をチャンバ5lに戻す。

10

【0053】

このように、第1の抽出洗浄液により洗浄した後に磁性体粒子およびDNAを捕捉する工程(ステップS5)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、第1の抽出洗浄液により洗浄した後に磁性体粒子およびDNAを捕捉する工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。

【0054】

ステップS6において、ノズル入口3f, 3mのみを開いてステップS5と同様の工程を行う。すなわち、チャンバ5m内の第2の抽出洗浄液と、磁性体粒子およびDNAとを移動させて、磁性体粒子およびDNAをさらに洗浄してから電磁石14の上方位置に回収し、第2の抽出洗浄液をチャンバ5mに戻す。

20

【0055】

このように、第2の抽出洗浄液により洗浄した後に磁性体粒子およびDNAを捕捉する工程(ステップS6)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、第2の抽出洗浄液により洗浄した後に磁性体粒子およびDNAを捕捉する工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。

【0056】

続いて、ステップS7において電磁石14をオンにしたまま、ノズル入口3d, 3oのみを開にし、電動シリンジポンプ18から空気を噴出し、電動シリンジポンプ19から空気を吸引する。それによって、チャンバ5d内の溶出液をチャンバ8に移動させる。この溶出液の作用によって、磁性体粒子とDNAが分離し、DNAのみが溶出液とともにチャンバ8に移動し、磁性体粒子は流路10内に残る。

30

【0057】

このようにして、溶出液を流して磁性体粒子とDNAを分離させる工程(ステップS7)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、溶出液を流して磁性体粒子とDNAを分離させる工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。

【0058】

このステップS7において、DNAの抽出および精製が行われる。本実施形態では、抽出洗浄液を収容するチャンバ5l, 5mと、洗浄後の廃液を溜めるためのチャンバ5fが用意されているので、カートリッジ1内でDNAの抽出および精製を行うことが可能である。

40

【0059】

次に、ステップS8において、ノズル入口3g, 3oのみを開にし、電動シリンジポンプ18から空気を噴出し、電動シリンジポンプ19から空気を吸引する。それによって、チャンバ5g内のPCR用薬剤(例えば、プライマ、ポリメラーゼ、dNTP溶液、バッファ、蛍光標識等の混合液)をチャンバ8に流し込む。さらに、ノズル入口3g, 3tのみを開にし、電動シリンジポンプ18, 19による空気の噴出および吸引を交互に繰り返

50

し、チャンバ 8 の溶液を流路 1 1 に流して、その後に戻す動作を繰り返して攪拌を行う。そして、ペルチェ素子 1 5 を制御して、チャンバ 8 内の溶液を 9 6 の温度に 1 0 分保持した後に、9 6 ・ 1 0 秒、5 5 ・ 1 0 秒、7 2 ・ 1 分のサイクルを 3 0 回繰り返して PCR を行い、溶出された DNA を増幅する。

【 0 0 6 0 】

このようにして、溶出された DNA の増幅工程（ステップ S 8 ）を行ったら、第 1 の通信部 2 6 から、IC チップ 2 5 の通信部（図示せず）に向けて信号を送信する。この信号は、溶出された DNA の増幅工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、IC チップ 2 5 の記憶部（図示せず）に記憶される。

【 0 0 6 1 】

ステップ S 9 でノズル入口 3 g , 3 t のみを開にし、電動シリンジポンプ 1 8 から空気を噴出し、電動シリンジポンプ 1 9 から空気を吸引して、チャンバ 8 内の溶液をチャンバ 9 に移動させる。さらに、ペルチェ素子 1 6 を制御して、チャンバ 9 内の溶液を 4 5 で 2 時間保持し、ハイブリダイゼーションを行わせる。この時、電動シリンジポンプ 1 8 , 1 9 による空気の噴出および吸引を交互に繰り返して、チャンバ 9 内の溶液を流路 6 t に移動し、その後に戻す動作を繰り返して攪拌を行いながら、ハイブリダイゼーションを進める。

【 0 0 6 2 】

このようにして、ハイブリダイゼーション工程（ステップ S 9 ）を行ったら、第 1 の通信部 2 6 から、IC チップ 2 5 の通信部（図示せず）に向けて信号を送信する。この信号は、ハイブリダイゼーション工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、IC チップ 2 5 の記憶部（図示せず）に記憶される。この例では、チャンバ 9 がハイブリダイゼーションの反応場になっている。

【 0 0 6 3 】

次にステップ S 1 0 において、同じく 4 5 に保持したまま、今度はノズル入口 3 h , 3 r のみを開にし、電動シリンジポンプ 1 8 から空気を噴出し、電動シリンジポンプ 1 9 から空気を吸引する。それによって、チャンバ 9 内の溶液をチャンバ 5 r に移動させるとともに、チャンバ 5 h 内の第 1 の洗浄液を、チャンバ 9 を通してチャンバ 5 r に流し込む。このように、ノズル入口 3 h にポンプノズル 2 0 を挿入し空気を噴出して加圧し、ノズル入口 3 r にポンプノズル 2 1 を挿入し空気を吸引して減圧することによって、チャンバ 5 h 内の第 1 の洗浄液が、チャンバ 9 を通してチャンバ 5 r 内に流れ込む。この様子が、チャンバ 5 h , 9 , 5 r を通る断面図である図 9 に示されている。電動シリンジポンプ 1 8 , 1 9 の吸引および噴出を交互に繰り返して、この溶液をチャンバ 5 h , 9 , 5 r の間を 2 回往復させ、最後にチャンバ 5 h に戻す。このようにして、ハイブリダイゼーションしなかった蛍光標識付きの検体 DNA と蛍光標識とが洗浄される。

【 0 0 6 4 】

このようにして、第 1 の洗浄液による洗浄工程（ステップ S 1 0 ）を行ったら、第 1 の通信部 2 6 から、IC チップ 2 5 の通信部（図示せず）に向けて信号を送信する。この信号は、第 1 の洗浄工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、IC チップ 2 5 の記憶部（図示せず）に記憶される。

【 0 0 6 5 】

さらに、ステップ S 1 1 において、同じく 4 5 に保持したまま、ノズル入口 3 j , 3 r のみを開いて、ステップ S 1 0 と同様の工程を行う。すなわち、チャンバ 5 j 内の第 2 の洗浄液をチャンバ 9 を通してチャンバ 5 r に流し込んで DNA の洗浄をさらに行い、最後に溶液をチャンバ 5 j に戻す。

【 0 0 6 6 】

このようにして、第 2 の洗浄液による洗浄工程（ステップ S 1 1 ）を行ったら、第 1 の通信部 2 6 から、IC チップ 2 5 の通信部（図示せず）に向けて信号を送信する。この信号は、第 2 の洗浄液による洗浄工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、IC チップ 2 5 の記憶部（図示せず）に記憶される。

10

20

30

40

50

## 【0067】

本実施形態では、第1、第2の洗浄液を収容するチャンバ5h, 5jと、洗浄後の廃液を溜めるためのチャンバ5rが用意されているので、前記の通り生化学反応カートリッジ1内でDNAチップ12の洗浄を行うことが可能である。

## 【0068】

ステップS12で、ノズル入口3i, 3rのみを開にし、電動シリンジポンプ18から空気を噴出し、電動シリンジポンプ19から空気を吸引して、チャンバ5i内のアルコールを、チャンバ9を通してチャンバ5rに移動させる。その後、ノズル入口3i, 3tのみを開にし、電動シリンジポンプ18から空気を噴出し、電動シリンジポンプ19から空気を吸引してチャンバ9内を乾燥させる。

10

## 【0069】

このようにして、アルコールの流動および乾燥の工程(ステップS12)を行ったら、第1の通信部26から、ICチップ25の通信部(図示せず)に向けて信号を送信する。この信号は、アルコールの流動および乾燥の工程の完了と、その工程の各種条件と、終了時刻とを表すものであり、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。

## 【0070】

以上述べたステップS1~S12によって、検体の生化学反応(例えばDNAのハイブリダイゼーション)を生化学反応カートリッジ1内で行わせることができる。

## 【0071】

なお、本実施形態では、ノズル入口3a~3tがカートリッジ1の2つの面、つまり両側部に集中して設けられている。そのため、電動シリンジポンプ18, 19、電動切換バルブ、ポンプノズルを内蔵したポンプブロック22, 23等の形状や配置を単純化することができる。さらに、必要なチャンバや流路を確保しながら、ポンプブロック22, 23により生化学反応カートリッジ1を同時に挟み込むという単純な動作だけで、ポンプノズル20, 21を挿入することができる。それによって、ポンプブロック22, 23の構成も簡単にすることができる。また、ノズル入口3a~3tを全て同じ高さに直線的に並ぶように配置することによって、ノズル入口3a~3tに接続される流路4a~4tの高さは全て同じになり、流路4a~4tの作製が容易になる。

20

## 【0072】

また、図1に示す処理装置において、n個の生化学反応カートリッジ1を同時に使用できるようにポンプブロック22, 23をn倍に長くした構成にすることができる。その場合、n個の生化学反応カートリッジ1を直列に並べて、n個の生化学反応カートリッジ1のそれぞれに対して必要な工程を同時に行うことができる。したがって、構成は極めて簡単でありながら多数の生化学反応カートリッジにおいて同時に生化学反応を行わせることが可能である。

30

## 【0073】

以上説明した処理工程(ステップS1~S12)の後に、ステップS13において、検査者が図示しないレバーを操作して、ポンプブロック22, 23を生化学反応カートリッジ1から離れる方向に移動させる。それによって、ポンプノズル20, 21が生化学反応カートリッジ1のノズル入口3a~3tから外れる。そして、ステップS14において、カートリッジ搬送部27(図1参照)を用いて、生化学反応カートリッジ1をテーブル13から検出部28に搬送する。本実施形態では、図2に示すように検出部28は暗箱40内に配置されているので、暗箱40のシャッタを開いて搬入口41を開放させた状態で、カートリッジ搬送部27が生化学反応カートリッジ1を検出部28に搬送する。生化学反応カートリッジ1を検出部28に移動したら、暗箱40のシャッタを閉じて搬入口41を塞ぎ、暗室状態にする。

40

## 【0074】

このように、検出部28が外光から遮断された状態で、ステップS15において、DNAチップ12に捕捉された、ハイブリダイゼーションされたDNAを蛍光検出ユニット30によって検出する。検出結果は、第2の通信部31から、ICチップ25の通信部(図

50

示せず)に向けて送信され、ICチップ25の記憶部(図示せず)に記憶される。こうして、ステップS1~S12の各工程の(時間経過を含む)推移および各種条件と、その各工程を経たDNAチップ12の検出結果とが、生化学反応カートリッジ1のICチップ25に記憶される。この蛍光検出工程(ステップS15)の詳細については後述する。

【0075】

それから、ステップS16において、制御部17が、蛍光検出したパターンを分析する。なお、生化学反応カートリッジ1が、予め処理装置に記憶されていない種別である場合には、検出パターンの分析にあたって、ICチップ25に書き込まれている分析用情報を読み込み、その分析用情報に基づいて分析を行う。

【0076】

ここで、本実施形態における蛍光検出と分析の原理について説明する。例えば、生化学反応カートリッジ1およびDNAチップ12が感染症検出用のものである場合には、DNAプローブ32の設定の仕方によって、いくつかの感染症が一度に検出できる。DNAプローブ32が5×5のマトリクス状に配置されたDNAチップ12を例にとって考えると、感染症A~Eがそれぞれ単独で検出されたときのパターンが図10(a)~(e)に示す5通りとなるように設定できる。なお、図10(a)~(e)において、黒丸は、ターゲットがDNAプローブ32とハイブリダイゼーションして捕捉されており、ターゲットに付着した蛍光物質(蛍光標識)が蛍光を発している状態を示す。一方、白丸は、ターゲットがDNAプローブ32とハイブリダイゼーションせず捕捉されずに、蛍光標識が存在しない状態を示している。

【0077】

図10(a)~(e)に示す例では、同一列に含まれるDNAプローブ32は全て、同じ感染症に感染したときに存在するDNAとハイブリダイゼーションするように設定されている。そして、各列毎に異なる感染症のDNAに対応するように設定されている。従って、図10(a)のパターンの検出結果が得られた場合には、感染症Aへの感染が認められ、同様に、図10(b)~(e)のパターンの検出結果が得られた場合には、それぞれ感染症B~Eへの感染が認められる。このような検出パターンに基づく感染判断方法は、制御部17に予め記憶されている分析用情報に含まれている。

【0078】

このように、蛍光物質が付着したDNAプローブ32の配列パターンに基づいて、目的とする検体分析を精度良く行うためには、ステップS15において、蛍光検出を精度良く行うことが重要である。そこで、本実施形態の蛍光検出工程を、図11に示すフローチャートを参照して詳細に説明する。

【0079】

まず、ステップS101において、フィルタ39を、DNAチップ12から光電子増倍管37に至る光路から外す。そして、XYステージ29(図1参照)を動作させて、レーザ光発生器34からのレーザ光(励起光)がDNAチップの反射板33に入射するように生化学反応カートリッジ1を動かす。そこで、ステップS102において、レーザ光発生器34から反射板33に励起光を照射し、ステップS103において、光電子増倍管37により反射板33からの反射光の光強度測定を開始する。その状態で、ステップS104において、対物レンズ36を上下に移動させながら光電子増倍管37による光強度測定値が最大になる位置を探す。そして、光強度測定値が最大になる位置に対物レンズ36を固定する。それから、ステップS105において、最大となった光強度測定値を、予め記憶されている光強度基準値と比較してその割合を算出する。なお、光強度基準値は、予め基準の基板と基準の励起光とを用いて実験的に得られた反射光の強度である。

【0080】

それから、ステップS106において、ステップS105で求められた割合に基づいて、レーザ光発生器34の出力強度を調整する。すなわち、光強度測定値が光強度基準値よりも大きい場合には出力強度を弱くし、光強度測定値が光強度基準値よりも小さい場合には出力強度を強くして、光強度測定値が光強度基準値にできるだけ一致するようにする。

10

20

30

40

50

なお、図示しない調整手段がレーザ光発生器34の出力強度を調整してもよいが、レーザ光発生器34自体または制御部17が出力強度を調整する調整手段として作用してもよい。

#### 【0081】

以上のステップS101～S106によって準備作業を行ったら、ステップS107において、フィルタ39を、DNAチップ12から光電子増倍管37に至る光路上に移動する。そして、ステップS108において、XYステージ29を動作させて、レーザ光発生器34からのレーザ光(励起光)がDNAチップ12のDNAプローブ32群の検出開始位置に入射するように生化学反応カートリッジ1を動かす。そこで、ステップS109において、XYステージ29をX方向に主走査させながら、レーザ光発生器34からDNAチップ12の1ライン分の領域に励起光を照射する。励起光が照射された位置にあるDNAプローブ32に蛍光物質が存在していれば、すなわち蛍光物質(蛍光標識)が付着したDNAがハイブリダイゼーションしていれば、蛍光物質が蛍光を発生する。この蛍光は、フィルタ39を透過して光電子増倍管37によって検出される。こうして、1ライン分の蛍光の光強度を測定する。この測定結果によって、感染症Aへの感染の有無を知ることができる。なお、反射光など蛍光以外の光はフィルタ39によって遮断され、光電子増倍管37に入射しないため、検出ノイズが生じにくい。

10

#### 【0082】

また、本実施形態では、ステップS105において励起光の出力強度を調整しているため、予め記憶されている分析用情報に基づいて蛍光の光強度の測定を行っても検出誤差が小さい。

20

#### 【0083】

ただし、ステップS105において、光強度測定値と光強度基準値とを一致させることが困難である場合には、光強度基準値に換算するための補正式を求めておく。そして、ステップS110において、予め記憶されている分析用情報とこの補正式とを利用して、精度良く蛍光検出を行うことができる。例えば、ステップS105において調整しても光強度測定値が光強度基準値よりも大きくなる場合には、その差の1/2だけ測定値から減じる補正を行う。逆に、ステップS105において調整しても光強度測定値が光強度基準値よりも小さくなる場合には、その差の1/2だけ測定値に加える補正を行う。

#### 【0084】

このようにして1ラインの蛍光検出が完了したら、ステップS111においてXYステージ29を動作させて、1ライン分だけ生化学反応カートリッジ1をY方向に副走査させる。

30

#### 【0085】

ステップS112において、マトリクス状のDNAプローブ32の最終ラインの蛍光検出が完了したことが確認されるまで、主走査および蛍光検出(ステップS109～S110)と、副走査(ステップS111)を交互に繰り返す。ステップS112においてマトリクス状のDNAプローブ32の最終ラインの蛍光検出が完了したことが確認されると、ステップS113においてXYステージ29を動作させて、生化学反応カートリッジ1を初期位置へ移動させる。この時、図2に示す暗箱40のシャッタを開いて搬出口42を開放させてから、カートリッジ搬送部27が生化学反応カートリッジ1を検出部28から外部に搬送する。

40

#### 【0086】

本実施形態では、DNAチップ12の基板の材質や厚さや屈折率が異なるなど、様々な種類の生化学反応カートリッジ1を用いて蛍光物質の検出を行う上で、実際の光強度測定値が光強度基準値と一致するように調整することができる。こうして、内蔵するDNAチップ12の基板が異なる生化学反応カートリッジ1を測定する際にも、ほぼ同一の蛍光物質励起条件および蛍光検出条件の下で測定を行うことができる。従って、測定結果が安定していて、予め求められている分析用情報(例えば良否判定データ)との比較が簡単にできる。また、予め求められている分析用情報(例えば良否判定データ)を使用して分析を

50

行うことが容易にできるため、処理速度が速くなり、データ換算等の間違いが発生する要因が減り、迅速に正確な結果が得られるという効果がある。その結果、常に精度良く検体の分析が行える。

**【0087】**

このような蛍光検出工程を行う上で、本実施形態では、ステップS101～S112と並行して、制御部17が、照度センサ43の測定する照度の値を監視している。そして、異常な値を検出すると直ちに、制御部17は割り込み処理機能により蛍光検出動作を中断する。具体的には、光電子増倍管37の動作を停止させる。その上で、搬入口41および搬出口42のシャッタを再度閉じる動作を行わせる。その後、照度センサ43の測定値が正常になっていることが確認されると、蛍光検出動作を再開させる。照度センサ43の測定値が正常になっていなければ、何らかのトラブルでシャッタが閉じられない可能性がある

10

**【0088】**

前記したように本実施形態では、暗箱40のシャッタを閉じて搬入口41および搬出口42を塞ぎ、検出部28を暗室状態にすることによって、外光の影響を受けずに精度良く蛍光検出が行える。そして、例えば何らかの異常によってシャッタが閉じられずに搬入口41または搬出口42が開いたままになるなど、検出部28の明るさが正常でない場合には、照度センサ43がそれを検知する。そして、制御部17が蛍光検出動作を中断させることによって、検出不良を未然に防ぐことができる。さらに、照度が異常であった場合には回復処理を行って（シャッタを閉じる動作を再度行わせて）、異常発生時にも直ちに回復させて正確な蛍光検出結果を得ることができる。また、回復処理の成否についても確認されるので、万一、回復処理がうまくいかなかった場合には蛍光検出動作を中止してしまい、誤った検出結果を出すことはない。

20

**【0089】**

検出部28が、搬入口41または搬出口42からレーザー光が外に漏れる構造である場合には、蛍光検出動作中に照度センサ43が異常な値を観測したら、直ちにレーザー光発生器34の動作を停止するか、レーザーの光路を遮断する構成であることが好ましい。このような構成によると、レーザーが外部に漏れるのを防げるという効果がある。

**【0090】**

蛍光検出動作を中止または中断する方法としては、前記したように光電子増倍管37の動作を停止させることと、レーザー光発生器34の動作を停止させることと、レーザー光発生器34からの光路を遮断することなどが考えられる。本発明では、これらの方法のうちのいずれを採用してもよく、また、これらの方法を任意に組み合わせて実施してもよい。光電子増倍管37の動作を停止させる場合には、外光が光電子増倍管37に過剰な光として入り込むのを未然に防ぎ、光電子増倍管37のダメージを受けにくくするという効果がある。一方、レーザー光発生器34の動作を停止させたり、レーザー光発生器34からの光路を遮断する場合には、検出部28の外部にレーザーが漏れることを防ぎ、ユーザに対する安全性の向上が図れるという効果がある。さらには、蛍光色素への不要なダメージを抑制することができ、再検出の際の検出精度の向上が図れる。

30

**【0091】**

また、図示しないが、検出部28を覆う暗箱40を2重構造にし、一番内側に光電子増倍管37を配置し、その外側に照度センサ43を配置する構成にしてもよい。この場合、誤って搬入口41または搬出口42等から外光が入ってきたときに、外光が内箱内の光電子増倍管37に入射する前に、まず外箱内の照度センサ43が反応して制御部17が蛍光検出動作を中断させる。従って、外光の影響がない、または少ない段階で光電子増倍管37の動作を中断でき、光電子増倍管37のダメージをより確実に防げるという効果がある。

40

**【0092】**

以上説明した通り、本実施形態の生化学反応カートリッジ1は、検体の注入口と、検体が入るチャンバと、試薬が入ったチャンバと、検体・試薬の混合液・反応液が流れるチャ

50

ンバと、流路と、複数のノズル入口とを有する。ノズル入口はチャンバに連通しており、ノズル入口とチャンバの間の流路には空気が存在している。ノズル入口に加圧または減圧を行うノズルが挿入され、このノズルによって空気が加圧または減圧されると、検体や試薬が各チャンバ間を移動する。その結果、生化学反応カートリッジ 1 の内部で一連の生化学反応が行われる。前記したように蛍光物質が標識されている DNA を検体として用いると、生化学反応の結果は蛍光の強度を検出することで求められる。本実施形態では、励起光により励起された蛍光を検出する際に、照度センサ 43 が検出部 28 の照度を監視し、異常な値が観測されたときには、制御部 17 が、レーザ光発生器 34 および光電子増倍管 37 による蛍光検出動作を一時中断する。そして、搬入口 41 および搬出口 42 を一旦開き、再度閉じる処理を行って、暗室状態の回復を図る。照度センサ 43 の測定した照度が正常な範囲に入ると、暗室状態の回復が確認され、制御部 17 は蛍光検出動作を再開させる。このように、外光の影響がある場合にも、照度が正常な範囲内になるように回復処理を行うことにより、高精度の蛍光検出が可能になる。

10

#### 【0093】

ただし、照度センサ 43 が検出部 28 の照度を監視し、異常な値が観測されたときに、直ちに制御部 17 が蛍光検出動作を中止する構成にしてもよい。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0094】

【図 1】本発明の第 1 の実施形態の生化学反応分析装置の構成を示すブロック図である。

【図 2】図 1 に示す生化学反応分析装置の要部を示す斜視図である。

20

【図 3】図 1 に示す生化学反応分析装置の蛍光検出装置を示す概略側面図である。

【図 4】図 1 に示す生化学反応分析装置の生化学反応カートリッジの斜視図である。

【図 5】図 4 に示す生化学反応カートリッジの平面断面図である。

【図 6】図 4 に示す生化学反応カートリッジの DNA チップの平面図である。

【図 7】図 1 に示す生化学反応分析装置における処理工程を示すフローチャートである。

【図 8】図 4, 5 に示す生化学反応カートリッジのチャンバの一部を通る縦断面図である。

【図 9】図 4, 5 に示す生化学反応カートリッジの他のチャンバを通る縦断面図である。

【図 10】DNA チップの蛍光物質検出パターン of the example を示す模式図である。

【図 11】図 7 に示す処理工程の蛍光物質検出工程を示すフローチャートである。

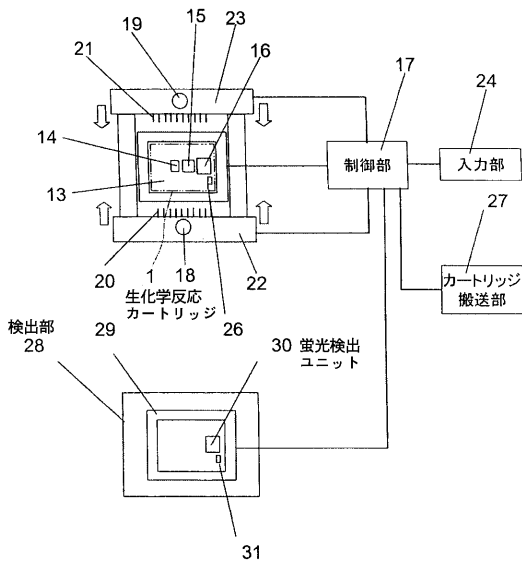
30

#### 【符号の説明】

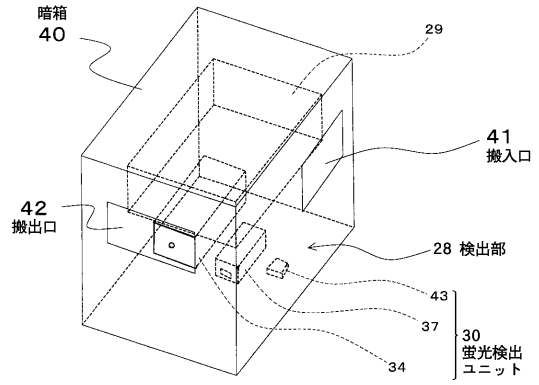
#### 【0095】

- 30 蛍光検出ユニット（蛍光検出装置）
- 34 レーザ光発生器（レーザ光源）
- 37 光電子増倍管
- 43 照度センサ（照度検出手段）

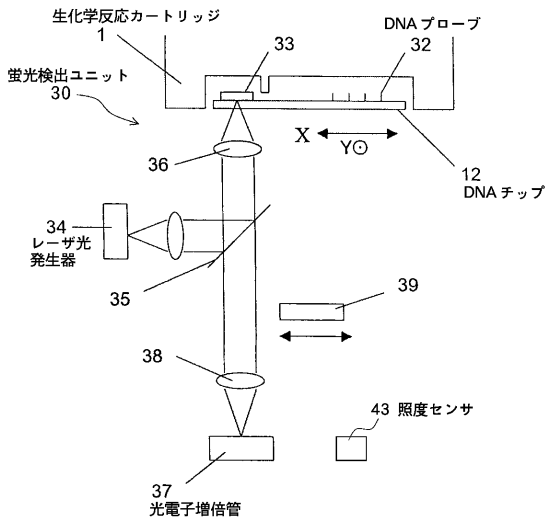
【 図 1 】



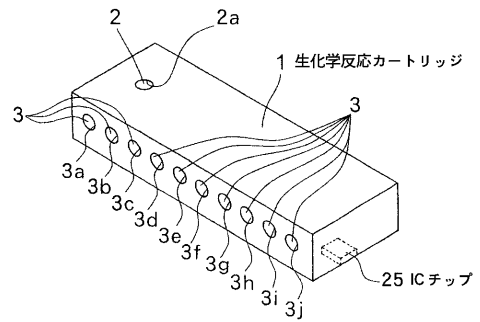
【 図 2 】



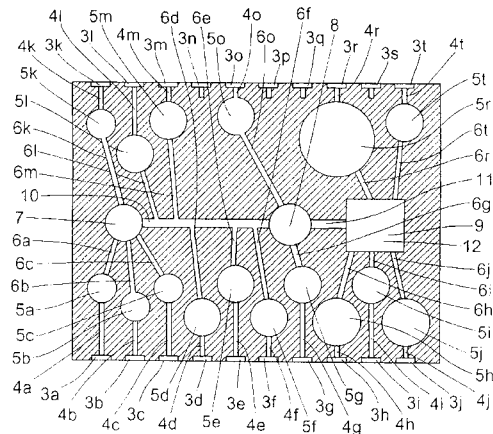
【 図 3 】



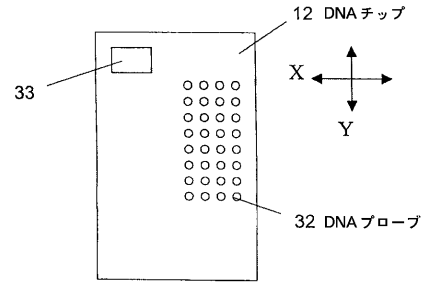
【 図 4 】



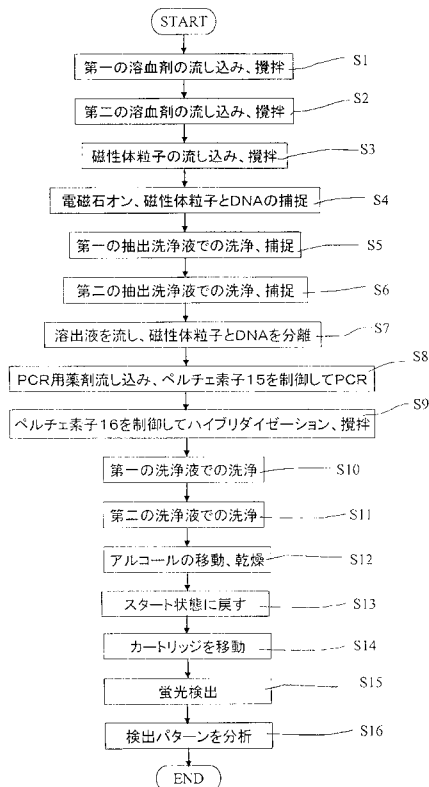
【 図 5 】



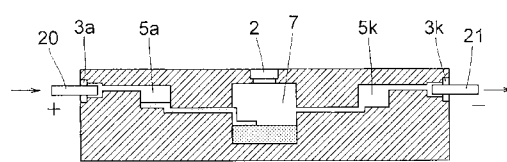
【 図 6 】



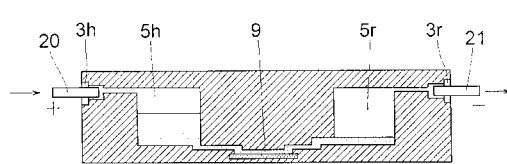
【 図 7 】



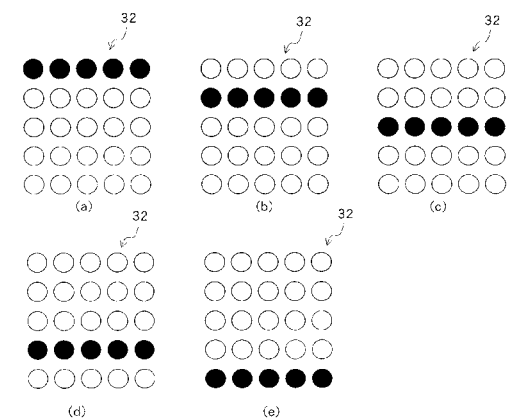
【 図 8 】



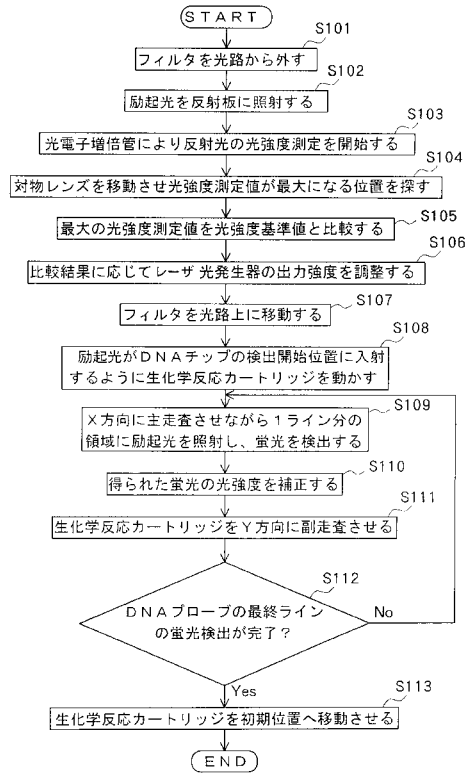
【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 1 1 】



专利名称(译)	荧光检测装置和生化反应分析装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP2007315772A</a>	公开(公告)日	2007-12-06
申请号	JP2006142577	申请日	2006-05-23
[标]申请(专利权)人(译)	佳能株式会社		
申请(专利权)人(译)	佳能公司		
[标]发明人	相馬恒範		
发明人	相馬 恒範		
IPC分类号	G01N21/64 G01N33/53 G01N21/78		
FI分类号	G01N21/64.F G01N33/53.M G01N21/78.C		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA04 2G043/DA02 2G043/EA01 2G043/HA01 2G043/HA09 2G043/KA09 2G043/LA02 2G054/AA06 2G054/BB13 2G054/CA22 2G054/CB02 2G054/CB03 2G054/CE02 2G054/EA03 2G054/GA04 2G054/GB02		
代理人(译)	宫崎昭雄 绪方明		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种能够高精度检测荧光的荧光检测器，不受外部光线的影响。解决方案：荧光检测单元30，具有激光束发生器34和光电倍增管37以及发光强度传感器43，布置在暗箱40内。生化反应盒插入暗箱40中并用来自激光束发生器34的激光束处于通过快门关闭馈入端口41和馈送端口42的状态。然后，当光电倍增管37检测到生化反应盒的DNA探针捕获的DNA的荧光标记接收到激光束时发出的荧光，并且发光强度传感器43检测检测期间的发光强度。荧光；当检测到预设阈值或更高的发光强度时，通过光电倍增管37的操作停止，激光束发生器34的操作停止和切断激光束发生器34中的至少一个来停止荧光检测操作。来自激光束发生器34的光路

