

(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2011-237439

(P2011-237439A)

(43) 公開日 平成23年11月24日(2011.11.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 F	2 G 0 4 3
GO 1 N 21/13 (2006.01)	GO 1 N 21/13	2 G 0 5 7
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M	2 G 0 5 8
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 O 1	4 B 0 2 4
GO 1 N 35/02 (2006.01)	GO 1 N 35/02 C	4 B 0 2 9
審査請求 有 請求項の数 14 O L (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-139302 (P2011-139302)	(71) 出願人	000001007
(22) 出願日	平成23年6月23日 (2011. 6. 23)		キヤノン株式会社
(62) 分割の表示	特願2005-192087 (P2005-192087) の分割	(74) 代理人	100123788
原出願日	平成17年6月30日 (2005. 6. 30)		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	横山 大輔
			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 EA01 GA02 GA03 GB03 HA01 HA02 HA09 JA03 KA09 LA02
			最終頁に続く

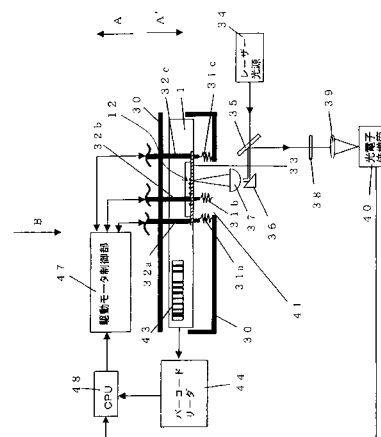
(54) 【発明の名称】 サンプル検出装置とそれを含む検体分析装置

(57) 【要約】

【課題】光学的オートフォーカス動作を必要とせず、容易に精度よくサンプルを光学的に検出可能なサンプル検出装置と、それを含む検体分析装置を提供する。

【解決手段】基板上のサンプルを光学的に検出するサンプル検出装置が、基板33に光を照射する光学系34～40と、予め求められている基板33に関する情報に基づいて、基板33上のサンプルを検出する領域外の3点を、それぞれ個別に光軸方向あるいは光軸方向を基準線としたチルト方向に沿って移動させ、基板上に合焦させるためのチルト動作を行う手段と、を有する。

【選択図】図7



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基板上のサンプルを光学的に検出するサンプル検出装置において、
前記基板に光を照射する光学系と、
予め求められている前記基板に関する情報に基づいて、前記基板上の前記サンプルを検出する領域外の 3 点を、それぞれ個別に光軸方向あるいは光軸方向を基準線としたチルト方向に沿って移動させ、前記基板上に合焦させるためのチルト動作を行う手段と、を有することを特徴とするサンプル検出装置。

【請求項 2】

前記チルト動作を行う手段は、前記基板上の前記 3 点にそれぞれ当接し、前記光軸方向にそれぞれ移動させる 3 本のロッドを有する請求項 1 に記載のサンプル検出装置。

10

【請求項 3】

前記基板は透光性を有するものであり、
前記光学系は、前記基板の、サンプルが存在する可能性のある面と反対側の面に対向するように配置されている、請求項 1 または 2 に記載のサンプル検出装置。

【請求項 4】

前記基板に関する情報を入力するための入力部を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【請求項 5】

前記基板に関する情報が記録された記録部を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

20

【請求項 6】

前記記録部はバーコードである、請求項 5 に記載のサンプル検出装置。

【請求項 7】

前記記録部は I C タグである、請求項 5 に記載のサンプル検出装置。

【請求項 8】

前記記録部に記録されている前記基板に関する情報を読み取るための読み取り部を有する、請求項 5 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【請求項 9】

前記基板に関する情報は該基板の厚さを含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

30

【請求項 10】

前記基板を含む生化学反応カートリッジを有し、

前記基板に関する情報は、該基板の基準平面から、前記生化学反応カートリッジと前記移動手段との接点までの距離を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【請求項 11】

前記基板には複数の D N A プローブが設けられており、該 D N A プローブに捕捉された前記サンプルを光学的に検出する、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

40

【請求項 12】

請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置と、

前記サンプル検出装置による前記サンプルの検出結果に基づいて、前記サンプル検出装置に供給される検体の生化学反応の有無および / または生化学反応状態を知ることによって、前記検体を分析する処理装置と

を含む、検体分析装置

【請求項 13】

前記サンプル検出装置の、前記検体が供給される生化学反応カートリッジをセットして、前記検体の生化学反応を行わせるための実験装置をさらに含む、請求項 12 に記載の検体分析装置。

50

【請求項 14】

前記チルト動作を行う手段と対向して前記基板を付勢するための設置部をさらに有する請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【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サンプル検出装置と、それを含む検体分析装置に関する。

【背景技術】

10

【0002】

血液等の検体を分析する検体分析装置には、抗原抗体反応を利用した免疫学的方法、例えば、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ものや、核酸ハイブリダイゼーションを利用した方法、例えば、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ものがある。これらは、酵素、蛍光性物質、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て、抗原抗体化合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（サンプル）の有無の検出やその定量を行うものである。

20

【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。

30

【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し、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な生化学反応カートリッジが開示されている。

【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 にはダイヤフラムポンプ、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。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】米国特許第 5,445,934 号明細書

【特許文献 2】特表平 11-509094 号公報

50

【特許文献 3】特許第 2 8 3 2 1 1 7 号明細書

【特許文献 4】特開 2 0 0 0 - 2 7 4 3 7 5 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)、1 9 9 9 年 5 月 1 5 日、p.103 ~ 111

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

10

前記した種類の生化学反応カートリッジを含む検体分析装置においてプローブ検出を行なう際に、被検出物質 (サンプル) が生化学反応カートリッジのチャンバの内部に存在するため、生化学反応カートリッジを構成する基板の外側から、この基板を介して被検出物質の検出を行なわなければならない場合がある。例えば、励起レーザー光等の光を被検出物質に照射して光学的な検出を行う場合には、基板の厚さのばらつき (公差) によって、被検出物質に照射される励起レーザー光の合焦位置や、検出器 (ディテクター) である光電子増倍管における蛍光の合焦位置がずれることがある。したがって、被検出物質と光学系 (特に対物レンズ) の相対位置を、例えば光学的オートフォーカス機構によって適宜に調整する必要がある。

【0009】

20

ところが、被検出物質が蛍光物質を含む場合には、オートフォーカス動作において照射される励起レーザー光によってこの蛍光物質が褪色してしまい、正確な輝度測定 of 障害となる。また、オートフォーカス動作、具体的には読み取り、演算、フィードバック等の動作に時間を要するという問題があった。

【0010】

本発明の目的は、光学的オートフォーカス動作を必要とせず、容易に精度よくサンプルを光学的に検出可能なサンプル検出装置と、それを含む検体分析装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

30

本発明は、基板上のサンプルを光学的に検出するサンプル検出装置において、基板に光を照射する光学系と、予め求められている基板に関する情報に基づいて、基板上のサンプルを検出する領域外の 3 点を、それぞれ個別に光軸方向あるいは光軸方向を基準線としたチルト方向に沿って移動させ、基板上に合焦させるためのチルト動作を行う手段と、を有することを特徴とする。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、光学的オートフォーカス動作が不要であるため、オートフォーカス動作時のレーザー照射によるサンプル中の蛍光物質の褪色を防止でき、それによって光学的なサンプル検出の精度が向上する。また、光学的オートフォーカス動作のための読み取り、演算、フィードバックの各処理を省略できるため、動作時間を削減できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図 1】本発明の生化学反応カートリッジ内で反応を生じさせるための実験装置の構成を示すブロック図である。

【図 2】本発明の生化学反応カートリッジの斜視図である。

【図 3】図 2 に示す生化学反応カートリッジの平面断面図である。

【図 4】図 1 に示す実験装置における処理工程を示すフローチャートである。

【図 5】図 2 , 3 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。

50

【図 6】図 2, 3 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 7】本発明の第 1 の実施形態のサンプル検出装置を示す概略図である。

【図 8】図 7 に示すサンプル検出装置の要部の平面図である。

【図 9】図 7 に示すサンプル検出装置のロッドおよびその駆動系を示す正面図である。

【図 10】図 7 に示すサンプル検出装置における検出工程を示すフローチャートである。

【図 11】本発明の第 2 の実施形態のサンプル検出装置を示す概略図である。

【図 12】本発明の第 3 の実施形態のサンプル検出装置を示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

【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。

10

【0015】

[第 1 の実施形態]

図 1 は、本発明の第 1 の実施形態における検体分析装置のうち、検体の生化学反応を行わせるための実験装置を概略的に示している。この実験装置は、本実施形態において反応場となる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。このテーブル 13 上には、生化学反応カートリッジ 1 内に電磁力を作用させるための電磁石 14 と、生化学反応カートリッジ 1 の温度を制御するためのペルチェ素子 15, 16 が配置されており、これらは実験装置全体を制御する制御部 17 に接続されている。

【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。

20

【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。

30

【0018】

次に、この実験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。

【0019】

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透明または半透明の合成樹脂から構成されている。なお、生化学反応カートリッジ 1 内の反応物について、光学的な測定を必要としない場合には、本体の材質は透明でなくてもよい。

40

【0020】

図 2 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。

【0021】

図 3 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

50

3 k ~ 3 t が設けられている。各ノズル入口 3 a ~ 3 t のほとんどは、それぞれの空気が流れる空気流路 4 a ~ 4 t 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 5 a ~ 5 t に連通している。つまり、ノズル入口 3 a ~ 3 j は流路 4 a ~ 4 j を介してチャンバ 5 a ~ 5 j に連通し、反対側のノズル入口 3 k , 3 l , 3 m , 3 o , 3 r , 3 t は、それぞれ流路 4 k , 4 l , 4 m , 4 o , 4 r , 4 t を介してチャンバ 5 k , 5 l , 5 m , 5 o , 5 r , 5 t に連通している。ただし、本実施形態では、ノズル入口 3 n , 3 p , 3 q , 3 s 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。

【 0 0 2 2 】

検体入口 2 はチャンバ 7 に連通し、チャンバ 7 は流路 6 a , 6 b , 6 c , 6 k を介してチャンバ 5 a , 5 b , 5 c , 5 k に連通しているとともに、流路 1 0 を介してチャンバ 8 に連通している。チャンバ 8 は流路 6 g , 6 o を介してチャンバ 5 g , 5 o に連通しているとともに、流路 1 1 を介してチャンバ 9 に連通している。チャンバ 9 は流路 6 h , 6 i , 6 j , 6 r , 6 t を介してチャンバ 5 h , 5 i , 5 j , 5 r , 5 t に連通している。また、流路 1 0 は流路 6 d , 6 e , 6 f , 6 l , 6 m を介してチャンバ 5 d , 5 e , 5 f , 5 l , 5 m に連通している。

【 0 0 2 3 】

また、チャンバ 9 の底面には角孔が開けられ、この角孔に DNA マイクロアレイ 1 2 が、プローブ面を上にして貼り付けられている。DNA マイクロアレイ 1 2 は、1 平方インチ (約 6 4 5 mm²) 程度の大きさを持つガラス板 (図 7 に示す基板 3 3) の固相表面に、数十 ~ 数十万種類の異なる DNA プローブ (図 8 参照) 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 マイクロアレイ 1 2 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ものである。これらの DNA プローブ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。

【 0 0 2 4 】

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 5 a ~ 5 t のセッティングの一例を示す。チャンバ 5 a 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 5 b 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 5 c 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 5 l 、チャンバ 5 m 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 の抽出洗浄剤が収容されている。

【 0 0 2 5 】

チャンバ 5 d 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 5 g には、PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) に必要な薬剤、すなわち、プライマ、ポリメラーゼ、d N T P 溶液、バッファ、蛍光剤を含む Cy 3 - d U T P (アマシャム 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 5 h , 5 j には、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 と蛍光標識とを洗浄するための界面活性剤を含む洗浄剤が、チャンバ 5 i には、DNA マイクロアレイ 1 2 を含むチャンバ 9 内を乾燥させるためのアルコールがそれぞれ収容されている。

【 0 0 2 6 】

なお、チャンバ 5 e 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 5 f は、チャンバ 5 l , 5 m 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 5 r 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 5 k , 5 o , 5 t 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。

【 0 0 2 7 】

10

20

30

40

50

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、前記した実験装置（図 1 参照）にセットすることによって、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 マイクロアレイ 12 の DNA プローブとの間でハイブリダイゼーションを行わせ、さらに、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 と蛍光標識の洗浄とを行うことができる。

【0028】

このような実験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。

10

【0029】

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 2 を塞いでいるゴムキャップを貫通させて、注射器内の血液を検体入口 2 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。

【0030】

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 4 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。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ことによって、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 内に流れ込む様子が、チャンバ 5a, 7, 5k を通る断面図である図 5 に示されている。

20

【0031】

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と、流れる溶液の先頭で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。

30

【0032】

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。

40

【0033】

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。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。ステップ S2, S3 のいずれにおいても、ステップ S1 と同様の攪拌を行う。ステップ S3 によって、ステップ S1, S

50

2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。

【0034】

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。

10

【0035】

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。

【0036】

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。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回往復させることによって、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。

20

【0037】

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と同様の工程を行い、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。

【0038】

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ことにより、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。このようにして、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。

30

【0039】

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から空気を吸引して、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し、チャンバ8の溶液を流路11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15を制御して、チャンバ8内の溶液を96の温度に10分保持した後に、96・10秒、55・10秒、72・1分のサイクルを30回繰り返してPCRを行い、溶出されたDNAを増幅する。

40

【0040】

ステップS9でノズル入口3g, 3tのみを開にし、電動シリンジポンプ18から空気

50

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 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 16 を制御して、チャンバ 9 内の溶液を 45 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 18, 19 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。

【0041】

次にステップ S 10 において、同じく 45 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 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 20 を挿入して空気を噴出して加圧し、ノズル入口 3 r 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 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 内に流れ込む様子が、チャンバ 5 h, 9, 5 r を通る断面図である図 6 に示されている。電動シリンジポンプ 18, 19 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。

【0042】

さらに、ステップ S 11 において、同じく 45 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 10 と同様の工程を行い、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 の洗浄をさらにに行い、最後に溶液をチャンバ 5 j に戻す。このように本実施形態では、第 1、第 2 の洗浄液を収容するチャンバ 5 h, 5 j と、洗浄後の廃液を溜めるためのチャンバ 5 r が用意されているので、生化学反応カートリッジ 1 内で DNA マイクロアレイ 12 の洗浄を行うことが可能である。

【0043】

ステップ S 12 で、ノズル入口 3 i, 3 r 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 5 i 内のアルコールを、チャンバ 9 を通してチャンバ 5 r に移動させる。その後、ノズル入口 3 i, 3 t 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。

【0044】

以上述べたステップ S 1 ~ S 12 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。

【0045】

なお、本実施形態では、ノズル入口 3 a ~ 3 t 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、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 3 a ~ 3 t 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 3 a ~ 3 t に接続される流路 4 a ~ 4 t の高さは全て同じになり、流路 4 a ~ 4 t の作製が容易になる。

【0046】

また、図 1 に示す実験装置において、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れば、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。

【 0 0 4 7 】

以上述べたステップ S 1 ~ S 1 2 を行って、生化学反応カートリッジ 1 内で生化学反応を生じさせた後に、検査者が図示しないレバーを操作して、ポンプブロック 2 2 , 2 3 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、ポンプノズル 2 0 , 2 1 を生化学反応カートリッジ 1 のノズル入口 3 a ~ 3 t から外す。そして、検査者はこの生化学反応カートリッジ 1 を、図 7 に示すサンプル検出装置にセットして、生化学反応の測定および解析を行う。

【 0 0 4 8 】

図 7 は本実施形態のサンプル検出装置の概略図を表したものである。ここでは、図 1 に示す実験装置と、図 7 に示すサンプル検出装置を含めて、検体分析装置と総称する。

10

【 0 0 4 9 】

このサンプル検出装置のカートリッジ設置部 3 0 にはばね 3 1 が設けられており、生化学反応カートリッジ 1 を図 7 の矢印 A 方向に付勢している。なお、図 7 においては、ばね 3 1 は、生化学反応カートリッジ 1 の基板 (D N A マイクロアレイ 1 2 の基板) 3 3 に直接接しているが、生化学反応カートリッジ 1 内のどこに接していても構わない。そして、矢印 A , A ' 方向に移動可能なロッド 3 2 a ~ 3 2 c の先端が基板 3 3 に接触し、ばね 3 1 からの力と相まって生化学反応カートリッジ 1 (基板 3 3) を矢印 A , A ' 方向に移動可能にしている。3本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c が存在するため、生化学反応カートリッジ 1 (基板 3 3) の姿勢は一義的に決定する。ロッド 3 2 の先端は表面粗さが小さく、かつ半球状であり、基板 3 3 を点支持し、基板 3 3 に傷を付け難いようになっている。なお、図 7 の矢印 B 方向に生化学反応カートリッジ 1 を見た図である図 8 に示されているように、ロッド 3 2 が基板 3 3 を加圧できるように、生化学反応カートリッジ 1 には、D N A マイクロアレイ 1 2 の領域外かつ基板 3 3 の領域内に、ロッド 3 2 が挿入されるための穴 4 2 が設けられている。

20

【 0 0 5 0 】

図 9 にロッド 3 2 の駆動系の詳細を示す。カートリッジ設置部 3 0 またはその近傍に駆動モータ 4 5 が設けられている。後述するようにロッド 3 2 を正確に位置決めするために、駆動モータ 4 5 はサーボモータあるいはエンコーダを伴ったステップモータであり、駆動モータ制御部 4 7 (図 7 参照) に接続されている。一方、ロッド 3 2 にはギア 4 6 に噛み合うためのギアが形成されており、駆動モータ 4 5 の駆動力は、ギア 4 6 を介してロッド 3 2 に伝えられる。また、ロッド 3 2 には雄ネジが切っており、カートリッジ設置部 3 0 にはロッド 3 2 が回転しながら矢印 A , A ' 方向に移動するための雌ネジが切っている。そして、駆動モータ 4 5 およびギア 4 6 は 3 本のロッド 3 2 のそれぞれに対して独立して存在しており、生化学反応カートリッジ 1 (基板 3 3) のチルト動作および矢印 A , A ' 方向への移動を可能にしている。

30

【 0 0 5 1 】

図 7 に示すように、駆動モータ制御部 4 7 が接続されている C P U 4 8 にバーコードリーダー 4 4 が接続されている。このバーコードリーダー 4 4 は、生化学反応カートリッジ 1 に記載されているバーコード 4 3 からの情報を読み取り C P U 4 8 に伝達する。C P U (処理装置) 4 8 は、バーコードリーダー 4 4 からの情報をもとに駆動モータ 4 5 の回転量を決定し、それを駆動モータ制御部 4 7 に伝えて駆動モータ 4 5 を制御させている。

40

【 0 0 5 2 】

このサンプル検出装置には、基板 3 3 に対向する対物レンズ 3 7 と、生化学反応カートリッジ 1 内のサンプル (検体) 中の蛍光物質を励起するためのレーザー光源 3 4 と、レーザー光源 3 4 からのレーザー光およびサンプルからの蛍光を透過および反射するハーフミラー 3 5 と、レーザー光を対物レンズに導く反射鏡 3 6 と、レーザー光によって励起され、ハーフミラー 3 5 にて反射された蛍光のうちの特定の周波数帯のみを透過させるフィルター 3 8 と、フィルター 3 8 を透過した光を集光するレンズ 3 9 と、レンズ 3 9 により集光された光が入射され、その入射光を検出する光電子倍增管 4 0 が設けられている。光電子倍增管 4 0 は C P U 4 8 に接続されている。

50

【 0 0 5 3 】

カートリッジ設置部 3 0 には、基板 3 3 上にマトリックス状に配列された DNA プローブ (DNA マイクロアレイ 1 2) と同じかそれよりも大きい検出窓 4 1 が設けられており、反射鏡 3 6 および対物レンズ 3 7 は、この基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 全体をスキャンできるように、不図示の駆動機構によって駆動可能である。

【 0 0 5 4 】

このような構成であるため、レーザー光源 3 4 からハーフミラー 3 5 および反射鏡 3 6 を介して対物レンズ 3 7 に入射した平行光 (レーザー光) が、対物レンズによって基板 3 3 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が、対物レンズ 3 7 によって平行光にされた後、反射鏡 3 6 およびハーフミラー 3 5 を介してフィルター 3 8 に入射し、フィルター 3 8 を透過して光電子倍增管 4 0 に入射した特定の周波数帯の光が、光電子倍增管 4 0 によって検出される。

10

【 0 0 5 5 】

ここで、バーコード 4 3 に記録される情報について詳説する。本実施形態のように、ロッド 3 2 がガラス基板 3 3 に直接接する構成の場合には、以下のいずれかの情報をバーコード 4 3 に記録することが考えられる。

【 0 0 5 6 】

1 . 基板 3 3 の厚さ (サンプル検出装置にセットされる生化学反応カートリッジ 1 の基板 3 3 の材質が常に一定の場合)

2 . 基板 3 3 の厚さと基板 3 3 の材質の屈折率 (サンプル検出装置にセットされる生化学反応カートリッジ 1 の基板 3 3 の材質が一定でない場合)

20

3 . レーザー光が基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 に合焦するために必要な、3 本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c の矢印 A , A ' 方向への移動量

レーザー光が基板 3 3 上のマトリックス状の DNA マイクロアレイ 1 2 に合焦するために必要な、3 本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c の矢印 A , A ' 方向への移動量は、基板 3 3 の厚さと基板 3 3 の材質の屈折率とから計算される。例えば、基板 3 3 の厚さの称呼寸法 (予備寸法) が 1 . 0 0 0 (mm) で、その実測値が 1 . 0 1 5 (mm) であり、基板 3 3 の材質の屈折率が 1 . 4 6 である場合には、ロッド 3 2 a ~ 3 2 c の位置は、称呼寸法の場合よりも $(1 . 0 1 5 - 1 . 0 0 0) / 1 . 4 6 = \text{約} 0 . 0 1 (\text{mm})$ だけ A ' 方向に移動させる必要がある。なお、この計算例は対物レンズ 3 7 が平凸レンズの場合であるが、平凸レンズに限定するものではない。基板 3 3 の光学系に対する相対移動は、対物レンズ 3 7 から基板 3 3 へ照射されるレーザー光の光軸方向に沿って行われても、この光軸方向を基準線として所定角度だけ傾いたチルト方向に沿って行われてもよい。

30

【 0 0 5 7 】

本実施形態では、前記した情報のいずれかがバーコード 4 3 に記録されている。バーコード 4 3 に、基板 3 3 の厚さ、または基板 3 3 の厚さと基板 3 3 の材質の屈折率が記録されている場合には、前記した移動量の計算は CPU 4 8 において行なわれる。もちろん、この計算を予め行って求めた移動量をバーコード 4 3 に記録しておいても構わない。

【 0 0 5 8 】

このような本実施形態のサンプル検出装置を用いた検出工程について、図 1 0 のフローチャートを参照して説明する。生化学反応カートリッジ 1 をカートリッジ設置部 3 0 に設置し、不図示の入力部から動作開始命令を入力すると、ステップ S 1 3 において、バーコードリーダ 4 4 がバーコード 4 3 を読み取り、そのバーコード 4 3 に記録されている情報を CPU 4 8 に伝える。そして、ステップ S 1 4 において、バーコード 4 3 に記録されている情報に基づいて CPU 4 8 が駆動モータ 4 5 の回転量を決定する。前記したように、バーコード 4 3 に基板 3 3 の厚さ、または基板 3 3 の厚さと基板 3 3 の材質の屈折率が記録されている場合には、CPU 4 8 がロッド 3 2 a ~ 3 2 c の移動量を計算して、それに基づいて駆動モータ 4 5 の回転量を決定する。また、バーコード 4 3 にロッド 3 2 a ~ 3 2 c の移動量が記録されている場合には、それに基づいて CPU 4 8 が駆動モータ 4 5 の回転量を決定する。そして、ステップ S 1 5 において、駆動モータ 4 5 を駆動させる。そ

40

50

れにより、基板 33 上の DNA マイクロアレイ 12 が、対物レンズ 37 によるレーザー光の合焦位置に移動する。そこで、S 16 において、反射鏡 36 および対物レンズ 37 が DNA マイクロアレイ 12 を網羅する領域においてスキャンを行いながら、前記した通りレーザー光源 34 からのレーザー光の照射と、それに基づく蛍光の、光電子倍增管 40 による検出とを行うことによって、蛍光物質が付着している DNA プローブの検出が完了する。

【0059】

光電子倍增管 40 が、DNA マイクロアレイ 12 を構成する、マトリックス状に並んだ様々な DNA プローブのうちのいずれかに蛍光標識が付着していることを検出すると、その検出データが CPU 48 に送られる。CPU 48 は、光電子倍增管 40 からの検出データに基づいて、ステップ S 1 ~ S 12 の処理工程で行われた生化学反応の結果を推定し、その結果を分析することによって、検体中の感染症ウィルス、細菌、疾患関連遺伝子、遺伝子多型等を検出することができる。すなわち、本実施形態では、CPU 48 が、合焦動作のための基板 33 と光学系 34 ~ 40 (特に対物レンズ 37) の相対位置の調整のための演算処理を行うのみならず、サンプル検出結果に基づいて検体の分析を行う処理装置としても機能する。ただし、合焦動作のための基板 33 と光学系 34 ~ 40 (特に対物レンズ 37) の相対位置の調整のための演算処理を行う CPU と、サンプル検出結果に基づく検体分析を行う処理装置とを別々に設けてもよい。

10

【0060】

本実施形態によれば、予め求められている基板に関する情報(例えば、基板の厚さ、基板の材質の屈折率、ロッドの移動量)にしたがって対物レンズ 37 と基板 33 との相対位置を調節することによって、合焦動作が行える。このことは、従来の光学的なオートフォーカス動作が不要であることを意味する。それによって、オートフォーカス動作のためのレーザー光照射によって、DNA プローブに付着した蛍光物質の褪色を防止できる。また、オートフォーカス動作のための読み取り、演算、フィードバックの各処理を省略でき、動作時間を削減できる。さらに、基板 33 の、DNA マイクロアレイ 12 の反対側において蛍光を検出する構成の場合にも、基板の厚さの公差による輝度のばらつきを無くすることができる。

20

【0061】

なお、本実施形態では、前記した情報のいずれかをバーコード 43 に記録し、それをバーコードリーダ 44 によって読み取る構成であるが、バーコード 43 およびバーコードリーダ 44 は 2 次元バーコードおよびそのリーダでもよい。また、バーコード 43 およびバーコードリーダ 44 の代わりに IC タグとその読取装置を設けても構わない。さらに、このような情報を、検査者が不図示の入力部から分析の都度入力する構成にしても構わない。

30

【0062】

[第2の実施形態]

次に、本発明の第2の実施形態を詳細に説明する。

【0063】

本実施形態は、図 11 に示すように、ロッド 32a ~ 32c が生化学反応カートリッジ 1 の基板 33 以外の部位に接する点が、第1の実施形態と異なる。それ以外の点については第1の実施形態と同様であるので説明を省略する。

40

【0064】

本実施形態は、例えば生化学反応カートリッジ 1 に穴が空いており、内部のチャンバや流路を構成できない場合に有効である。

【0065】

本実施形態においては、以下の情報のいずれかがバーコード 33 に記録される。

【0066】

1. 基板 33 の厚さと、基板 33 の表面または裏面を基準平面とした時の、生化学反応カートリッジ 1 におけるロッド 32 が接する 3 点の Z 座標(サンプル検出装置にセットさ

50

れる生化学反応カートリッジ 1 の基板 3 3 の材質が常に一定の場合)

2. 基板 3 3 の厚さと、基板 3 3 の材質の屈折率と、基板 3 3 の表面または裏面を基準平面とした時の、生化学反応カートリッジ 1 におけるロッド 3 2 が接する 3 点の Z 座標 (サンプル検出装置にセットされる生化学反応カートリッジ 1 の基板 3 3 の材質が一定でない場合)

3. レーザー光が基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 に合焦するために必要な、3 本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c の矢印 A, A' 方向への移動量

レーザー光が基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 に合焦するために必要な、3 本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c の矢印 A, A' 方向への移動量は、基板 3 3 の厚さと、基板 3 3 の材質の屈折率と、基板 3 3 の表面または裏面を基準平面とした時の、生化学反応カートリッジ 1 におけるロッド 3 2 が接する 3 点の Z 座標とから計算される。例えば、基板 3 3 の厚さの称呼寸法 (予備寸法) が 1.000 (mm) で、その実測値が 1.015 (mm) であり、基板 3 3 の材質の屈折率が 1.46 であり、基準平面の Z 座標を 4.000 mm とした時のロッド 3 2 a が接する点の Z 座標を 4.152 mm、ロッド 3 2 b が接する点の Z 座標を 3.983 mm、ロッド 3 2 c が接する点の Z 座標を 4.021 mm とすると、

$$\text{ロッド 3 2 a を } (4.152 - 4.000) - (1.015 - 1.000) / 1.46 = 0.094 \text{ (mm) だけ A 方向に移動させ、}$$

$$\text{ロッド 3 2 b を } (3.983 - 4.000) - (1.015 - 1.000) / 1.46 = -0.022 \text{ (mm) だけ A 方向に、すなわち}$$

$$0.022 \text{ (mm) だけ A' 方向に移動させ、}$$

$$\text{ロッド 3 2 c を } (4.021 - 4.000) - (1.015 - 1.000) / 1.46 = 0.004 \text{ (mm) だけ A 方向に移動させる必要がある。}$$

【0067】

説明を繰り返さないが、本実施形態では、第 1 の実施形態 (図 10 参照) と全く同様の工程を行うことによって、第 1 の実施形態と同様な効果を得ることができる。

【0068】

[第 3 の実施形態]

次に、本発明の第 3 の実施形態を詳細に説明する。

【0069】

本実施形態は、光学系 3 4 ~ 4 0 と基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 との相対位置関係が第 1, 2 の実施形態とは異なる。すなわち、第 1, 2 の実施形態では基板 3 3 の DNA マイクロアレイ 1 2 と反対側の面からレーザー光 (励起光) を照射する構成であるが、本実施形態では、図 12 に示すように基板 3 3 の DNA マイクロアレイ 1 2 と対向する位置に配置されている光学系 3 4 ~ 4 0 からレーザー光を照射する構成であり、検出窓 4 1 の位置が第 1, 2 の実施形態とは異なる。また、生化学反応カートリッジ 1 の DNA マイクロアレイ 1 2 側の筐体は、少なくとも DNA プローブが配列されている範囲において入射光をある程度透過可能な材質、例えばアクリルや石英ガラスによって構成されている。本実施形態は、装置構成の都合上光学系 (特に対物レンズ 3 7) を DNA マイクロアレイ 1 2 と同じ側に配置することが好ましい場合に有効である。前記した以外の点については第 1, 2 の実施形態と同様であるので説明を省略する。

【0070】

本実施形態においては、以下の情報のいずれかがバーコード 3 3 に記録される。

【0071】

1. チャンバ 4 9 内の媒質の厚さと、生化学反応カートリッジ 1 の DNA プローブが配列された領域の筐体の厚さと、基板 3 3 の表面または裏面を基準平面とした時の、生化学反応カートリッジ 1 におけるロッド 3 2 が接する 3 点の Z 座標 (サンプル検出装置にセットされる生化学反応カートリッジ 1 の基板 3 3 の材質、チャンバ 4 9 内の媒質、生化学反応カートリッジ 1 の DNA プローブが配列された領域の筐体の材質が常に一定である場合)

2. チャンバ 4 9 内の媒質の屈折率および厚さと、基板 3 3 の材質の屈折率と、生化学反応カートリッジ 1 の DNA プローブが配列された領域の筐体の屈折率および厚さと、基

10

20

30

40

50

板 3 3 の表面または裏面を基準平面とした時の、生化学反応カートリッジ 1 におけるロッド 3 2 が接する 3 点の Z 座標 (サンプル検出装置にセットされる生化学反応カートリッジ 1 の基板 3 3 の材質、チャンバ 4 9 内の媒質、生化学反応カートリッジ 1 の DNA プローブが配列された領域の筐体の材質が一定でない場合)

3 . レーザー光が基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 に合焦するために必要な、3 本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c の矢印 A , A ' 方向への移動量

レーザー光が基板 3 3 上の DNA マイクロアレイ 1 2 に合焦するために必要な、3 本のロッド 3 2 a ~ 3 2 c の矢印 A , A ' 方向への移動量は、基板 3 3 の厚さと、基板 3 3 の材質の屈折率と、基板 3 3 の表面または裏面を基準平面とした時の、生化学反応カートリッジ 1 におけるロッド 3 2 が接する 3 点の Z 座標とから計算される。例えば、チャンバ 4 9 内の媒質の厚さの称呼寸法 (予備寸法) が 1 . 0 0 0 (mm) で、その実測値が 1 . 0 5 0 (mm) で、その屈折率が 1 . 3 3 であり、生化学反応カートリッジ 1 の DNA プローブが配列された領域の筐体の称呼寸法 (予備寸法) が 3 . 0 0 0 (mm) で、その実測値が 2 . 9 9 8 (mm) で、その屈折率が 1 . 4 9 であり、基準平面の Z 座標を 4 . 0 0 0 mm とした時のロッド 3 2 a が接する点の Z 座標を 4 . 1 5 2 mm、ロッド 3 2 b が接する点の Z 座標を 3 . 9 8 3 mm、ロッド 3 2 c が接する点の Z 座標を 4 . 0 2 1 mm とすると、ロッド 3 2 a を $(4.152 - 4.000) + (1.050 - 1.000) / 1.33 + (2.998 - 3.000) / 1.49 = 0.188$ (mm) だけ A 方向に移動させ、ロッド 3 2 b を $(3.983 - 4.000) + (1.050 - 1.000) / 1.33 + (2.998 - 3.000) / 1.49 = 0.019$ (mm) だけ A 方向に移動させ、ロッド 3 2 c を $(4.021 - 4.000) + (1.050 - 1.000) / 1.33 + (2.998 - 3.000) / 1.49 = 0.057$ (mm) だけ A 方向に移動させる必要がある。

【 0 0 7 2 】

説明を繰り返さないが、本実施形態では、第 1、2 の実施形態 (図 1 0 , 1 1 参照) と全く同様の工程を行うことによって、装置構成上の都合により基板 3 3 の DNA マイクロアレイ 1 2 と対向する位置に光学系 (特に対物レンズ 3 7) が構成されている場合においても、第 1 , 2 の実施形態と同様な効果を得ることができる。

【 符号の説明 】

【 0 0 7 3 】

- 1 生化学反応カートリッジ
- 1 2 DNA マイクロアレイ
- 3 1 バネ (移動手段)
- 3 2 ロッド (移動手段)
- 3 3 基板
- 3 4 レーザー光源 (光学系)
- 3 5 ハーフミラー (光学系)
- 3 6 反射鏡 (光学系)
- 3 7 対物レンズ (光学系)
- 3 8 フィルター (光学系)
- 3 9 レンズ (光学系)
- 4 0 光電子倍增管 (光学系)
- 4 3 バーコード (記録部)
- 4 4 バーコードリーダ (読み取り部)
- 4 5 駆動モータ (移動手段)
- 4 6 ギア (移動手段)
- 4 7 駆動モータ制御部 (移動手段)
- 4 8 C P U (処理装置)

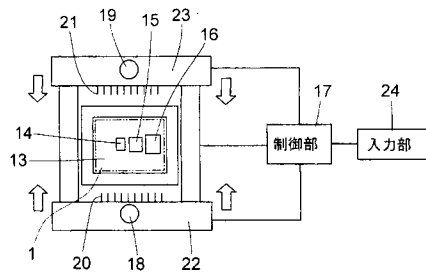
10

20

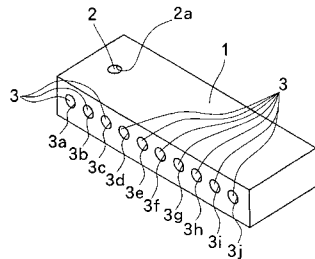
30

40

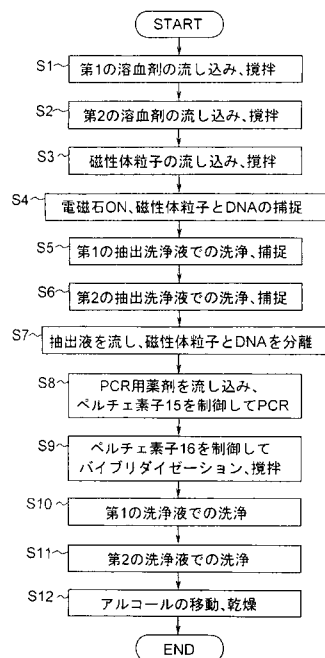
【図 1】



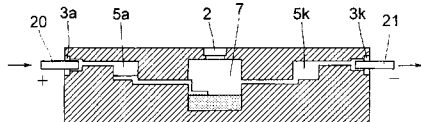
【図 2】



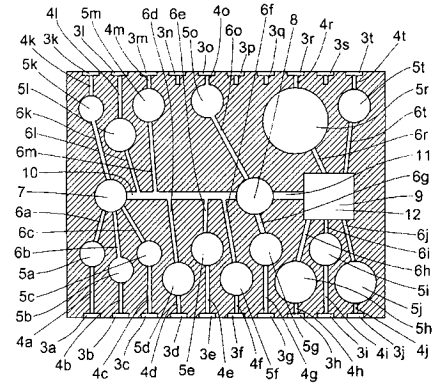
【図 4】



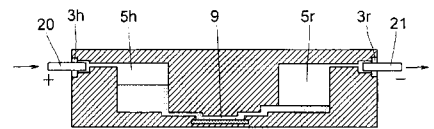
【図 5】



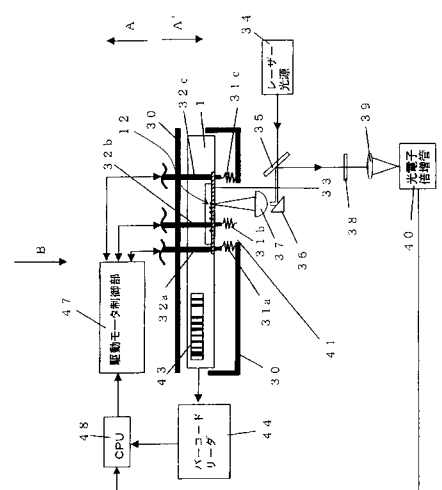
【図 3】



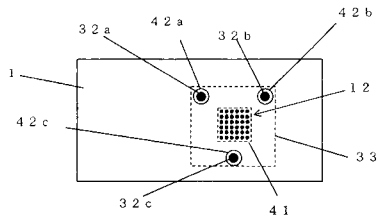
【図 6】



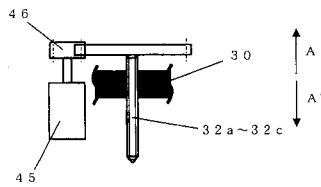
【図 7】



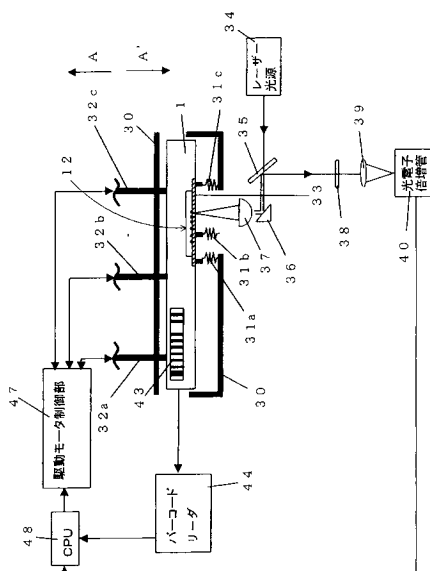
【図 8】



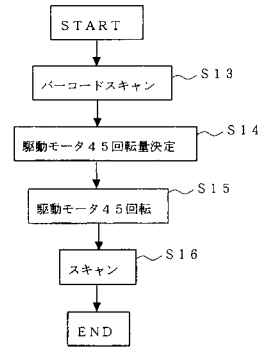
【図 9】



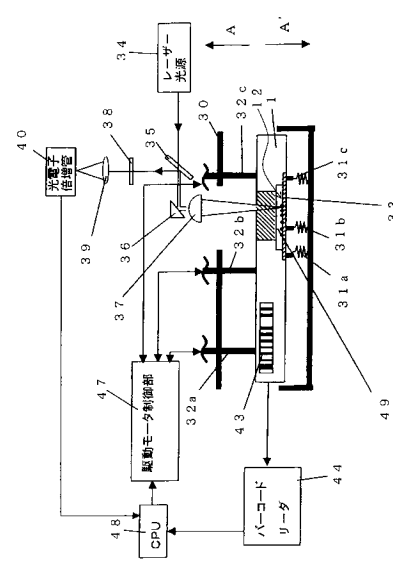
【図 11】



【図 10】



【図 12】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00	A
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	F

F ターム(参考) 2G057 AA04 AB04 AC01 BA05 BB01 BB06 EA06 HA01 HA03
2G058 GC05
4B024 AA11 BA80 CA01 HA12
4B029 AA07 AA23 FA01 FA09 FA12

专利名称(译)	样品检测装置和包括其的样品分析装置		
公开(公告)号	JP2011237439A	公开(公告)日	2011-11-24
申请号	JP2011139302	申请日	2011-06-23
[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	横山大輔		
发明人	横山 大輔		
IPC分类号	G01N21/64 G01N21/13 G01N33/53 G01N37/00 G01N35/02 C12M1/00 C12N15/09		
FI分类号	G01N21/64.F G01N21/13 G01N33/53.M G01N37/00.101 G01N35/02.C C12M1/00.A C12N15/00.F C12N15/09.200		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA04 2G043/EA01 2G043/GA02 2G043/GA03 2G043/GB03 2G043/HA01 2G043/HA02 2G043/HA09 2G043/JA03 2G043/KA09 2G043/LA02 2G057/AA04 2G057/AB04 2G057/AC01 2G057/BA05 2G057/BB01 2G057/BB06 2G057/EA06 2G057/HA01 2G057/HA03 2G058/GC05 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA01 4B024/HA12 4B029/AA07 4B029/AA23 4B029/FA01 4B029/FA09 4B029/FA12		
代理人(译)	宫崎昭雄 绪方明		
其他公开文献	JP5295317B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种能够在不需要光学自动聚焦操作的情况下容易且准确地检测样品的样品检测设备和包括该样品检测设备的样品分析设备。 解决方案：用于光学检测基板上的样品的样品检测装置设置有光学系统34至40，用于利用光和基板33在先前获得的基板33上照射基板33，并且用于将三个点移动到区域外以沿着倾斜方向单独地以光轴方向或光轴方向作为参考线来检测样本并且执行用于聚焦在基板上的倾斜操作的装置一。 点域7

