

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3927129号
(P3927129)

(45) 発行日 平成19年6月6日(2007.6.6)

(24) 登録日 平成19年3月9日(2007.3.9)

(51) Int. Cl.	F I	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	M
GO 1 N 21/03 (2006.01)	GO 1 N 21/03	Z
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64	F
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543	5 4 1 B
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 33/543	5 7 5

請求項の数 7 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-24827 (P2003-24827)	(73) 特許権者	306037311
(22) 出願日	平成15年1月31日(2003.1.31)		富士フイルム株式会社
(65) 公開番号	特開2003-294745 (P2003-294745A)		東京都港区西麻布2丁目26番30号
(43) 公開日	平成15年10月15日(2003.10.15)	(74) 代理人	100075281
審査請求日	平成17年2月21日(2005.2.21)		弁理士 小林 和憲
(31) 優先権主張番号	特願2002-24233 (P2002-24233)	(74) 代理人	100095234
(32) 優先日	平成14年1月31日(2002.1.31)		弁理士 飯嶋 茂
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100117536
			弁理士 小林 英了
		(72) 発明者	嘉藤 彰史
			神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写
			真フイルム株式会社内
		(72) 発明者	中島 賢二
			神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写
			真フイルム株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生化学解析用ユニットの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

放射線および/または光が透過しないか減衰する材料から形成された基板であって、前記基板に複数の孔が設けられ、さらに前記複数の孔に吸着性材料が充填されてなる生化学解析用ユニットの製造方法において、
 帯状の孔開き基板と帯状の吸着性材料とを連続的に搬送しながら、前記基板と前記吸着性材料とを重ねて加圧し、
 前記基板の孔内に前記吸着性材料を連続的に充填することを特徴とする生化学解析用ユニットの製造方法。

【請求項2】

放射線および/または光が透過しないか減衰する材料から形成された基板であって、前記基板に複数の孔が設けられ、さらに前記複数の孔に吸着性材料が充填されてなる生化学解析用ユニットの製造方法において、
 孔開き基板と前記吸着性材料とを間欠的に搬送し、
 この間欠搬送の停止中に前記基板と前記吸着性材料とを重ねて加圧し、
 前記基板の孔内に前記吸着性材料を充填することを特徴とする生化学解析用ユニットの製造方法。

【請求項3】

前記孔開き基板の一方の面に、スチレンブタジエンゴム、アクリロニトリルブタジエンゴムのうちのいずれかからなるゴム状接着剤を塗工したことを特徴とする請求項1または2

記載の生化学解析用ユニットの製造方法。

【請求項 4】

前記加圧を加圧部材により行ない、この加圧部材の前記基板と接する面の温度を、前記接着剤のガラス転移温度以上で、かつ前記接着剤、前記基板、前記吸着性材料の全てのものの融点以下にすることを特徴とする請求項 3 に記載の生化学解析用ユニットの製造方法。

【請求項 5】

前記加圧を加圧部材により行い、前記加圧部材の前記吸着性材料と接する面の算術平均粗さ R_a は、 $0.3 \mu\text{m}$ 以上であることを特徴とする請求項 1 ないし 3 いずれか 1 項に記載の生化学解析用ユニットの製造方法。

10

【請求項 6】

前記加圧を加圧部材により行い、前記加圧部材の前記吸着性材料と接する面は、疎水性樹脂がコーティングされていることを特徴とする請求項 1 ないし 3 いずれか 1 項に記載の生化学解析用ユニットの製造方法。

【請求項 7】

前記加圧を加圧部材により行い、前記加圧部材の前記吸着性材料と接する面は、疎水性樹脂を含浸させたクロムメッキまたはニッケルメッキ処理が施されていることを特徴とする請求項 1 ないし 3 いずれか 1 項に記載の生化学解析用ユニットの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

【発明の属する技術分野】

本発明は、生化学解析用ユニット（以下、生化学分析ユニットと称する場合がある）の製造方法に関するものである。さらに詳しくは、標識物質又は蛍光物質が、放射線又は蛍光を放射するときに、ノイズの発生を防止する生化学解析用ユニットに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

放射線が照射されると、放射線のエネルギーを吸収して、蓄積、記録し、その後、特定の波長域の電磁波を用いて励起すると、照射された放射線のエネルギーの量に応じた光量の輝尽光を発する特性を有する輝尽性蛍光体が知られており、これを放射線の検出材料として用いる。放射性標識を付与した物質を、生物体に投与した後、その生物体あるいはその生物体の組織の一部を試料とし、この試料を、輝尽性蛍光体層が設けられた蓄積性蛍光体シートと一定時間重ね合わせる。これにより、放射線エネルギーを輝尽性蛍光体に、蓄積、記録することができる。その後、輝尽性蛍光体層上に電磁波を走査して、輝尽性蛍光体を励起し、輝尽性蛍光体から放出された輝尽光を光電的に検出する。そして、デジタル画像信号を生成し、画像処理を施して、CRT などの表示手段上あるいは写真フィルムなどの記録材料上に、画像を再生するように構成されたオートラジオグラフィ画像検出システムが知られている（例えば、特許文献 1 ないし 3 参照。）。

30

【0003】

蓄積性蛍光体シートを画像の検出材料として使用するオートラジオグラフィ画像検出システムは、写真フィルムを用いる場合とは異なり、現像処理という化学的処理が不必要であるだけでなく、得られた画像データに画像処理を施すことにより、所望のように、画像を再生し、あるいは、コンピュータによる定量解析が可能になるという利点を有している。

40

【0004】

他方、オートラジオグラフィ画像検出システムにおける放射性標識物質に代えて、蛍光色素を標識物質として使用した蛍光（fluorescence）画像検出システムが知られている。この蛍光画像検出システムによれば、蛍光画像を読み取ることによって、遺伝子配列、遺伝子の発現レベル、実験用マウスにおける投与物質の代謝、吸収、排泄の経路、状態、蛋白質の分離、同定、あるいは、分子量、特性の評価などをおこなうことができる。例えば、電気泳動されるべき複数種の蛋白質分子を含む溶液を、ゲル支持体上で、電気泳動させた後に、ゲル支持体を蛍光色素を含んだ溶液に浸すなどして、電気泳動された蛋白質を染色

50

し、励起光によって、蛍光色素を励起して、生じた蛍光を検出することによって、画像を生成し、ゲル支持体上の蛋白質分子の位置および量的分布を検出したりすることができる。あるいは、ウェスタン・ブロッティング法により、ニトロセルロースなどの転写支持体上に、電気泳動された蛋白質分子の少なくとも一部を転写し、目的とする蛋白質に特異的に反応する抗体を蛍光色素で標識して調製したプローブと蛋白質分子とを会合させる。さらに、特異的に反応する抗体にのみ結合する蛋白質分子を選択的に標識し、励起光によって、蛍光色素を励起して、生じた蛍光を検出する。それから、画像を生成し、転写支持体上の蛋白質分子の位置および量的分布を検出したりすることができる。また、電気泳動させるべき複数のDNA断片を含む溶液中に、蛍光色素を加えた後に、複数のDNA断片をゲル支持体上で電気泳動させる。あるいは、蛍光色素を含有させたゲル支持体上で、複数のDNA断片を電気泳動させる。または、複数のDNA断片を、ゲル支持体上で、電気泳動させた後に、ゲル支持体を、蛍光色素を含んだ溶液に浸すなどして、電気泳動されたDNA断片を標識し、励起光により、蛍光色素を励起して、生じた蛍光を検出することにより、画像を生成し、ゲル支持体上のDNAの分布を検出することができる。また、複数のDNA断片をゲル支持体上で電気泳動させた後に、DNAを変性(de naturation)し、次いで、サザン・ブロッティング法により、ニトロセルロースなどの転写支持体上に、変性DNA断片の少なくとも一部を転写し、目的とするDNAと相補的なDNAもしくはRNAを蛍光色素で標識して調製したプローブと変性DNA断片とをハイブリダイズさせる。その後、プローブDNAもしくはプローブRNAと相補的なDNA断片のみを選択的に標識し、励起光によって、蛍光色素を励起して、生じた蛍光を検出することにより、画像を生成し、転写支持体上の目的とするDNAの分布を検出したりすることができる。さらに、標識物質によって標識した目的とする遺伝子を含むDNAと相補的なDNAプローブを調製して、転写支持体上のDNAとハイブリダイズさせ、酵素を、標識物質により標識された相補的なDNAと結合させた後、蛍光基質と接触させて、蛍光基質を蛍光を発する蛍光物質に変化させ、励起光によって、生成された蛍光物質を励起して、生じた蛍光を検出することにより、画像を生成し、転写支持体上の目的とするDNAの分布を検出したりすることもできる。この蛍光画像検出システムは、放射性物質を使用することなく、簡易に、遺伝子配列などを検出することができるという利点がある。

【0005】

また、同様に、蛋白質や核酸などの生体由来の物質を支持体に固定し、化学発光基質と接触させることによって化学発光を生じさせる標識物質により、選択的に標識し、標識物質によって選択的に標識された生体由来の物質と化学発光基質とを接触させる。化学発光基質と標識物質との接触によって生ずる可視光波長域の化学発光を、光電的に検出して、デジタル画像信号を生成し、画像処理を施して、CRTなどの表示手段あるいは写真フィルムなどの記録材料上に化学発光画像を再生して、遺伝子情報などの生体由来の物質に関する情報を得るようにした化学発光検出システムも知られている。

【0006】

さらに、近年、スライドガラス板や多孔質膜などのユニット表面上の異なる位置に、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA(mRNAを鋳型にして合成した相補的DNA)、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質を、スポッター装置を用いて、滴下して、多数の独立したスポットを形成する。次いで、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、mRNAなど、抽出、単離などによって、生体から採取され、あるいは、さらに、化学的処理、化学修飾などの処理が施された生体由来の物質であって、蛍光物質、色素などの標識物質によって標識された物質をハイブリダイズさせたマイクロアレイを作製する。そのマイクロアレイに、励起光を照射して、蛍光物質、色素などの標識物質から発せられた蛍光などの光を光電的に検出して、生体由来の物質を解析するマイクロアレイ画像検出システムが開発されている。このマイクロアレイ画像検出システムによれば、ガラス板や多孔質フィルムなどの支持体上に複数種類の物質を検出するため

10

20

30

40

50

の多数のスポットからなるマイクロアレイを形成した生化学分析ユニットが用いられる。生化学分析ユニット表面上の異なる位置に、数多くの特異的結合物質のスポットを高密度に形成して、標識物質によって標識された生体由来の物質をハイブリダイズさせることによって、短時間に、生体由来の物質を解析することが可能になるという利点がある。

【0007】

また、多孔質膜などのユニット表面上の異なる位置に、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質を、スポット装置を用いて、滴下して、多数の独立したスポットを形成する。次いで、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、mRNAなど、抽出、単離などによって、生体から採取され、あるいは、さらに、化学的処理、化学修飾などの処理が施された生体由来の物質であって、放射性標識物質によって標識された物質をハイブリダイズさせたマイクロアレイを作製する。そのマイクロアレイを輝尽性蛍光体を含む輝尽性蛍光体層が形成された蓄積性蛍光体シートと密着させて、輝尽性蛍光体層を露光し、しかる後に、輝尽性蛍光体層に励起光を照射し、輝尽性蛍光体層から発せられた輝尽光を光電的に検出して、生体由来の物質を解析する放射性標識物質を用いたマイクロアレイ画像検出システムも開発されている。

10

【0008】

【特許文献1】

特公平1-60782号公報 (第10-13頁、第2図)

20

【特許文献2】

特公平1-60784号公報 (第9-12頁、第1図)

【特許文献3】

特公平4-3952号公報 (第10-13頁、第2図)

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、放射性標識物質を用いたマイクロアレイ画像検出システムにあっては、輝尽性蛍光体層を露光する際、多孔質膜などのユニット表面上に形成されたスポットに含まれた放射性標識物質の放射線エネルギーが非常に大きいため、放射性標識物質から発せられる電子線が多孔質膜などのユニット内部で散乱し、隣接するスポットに含まれた放射性標識物質によって露光されるべき輝尽性蛍光体層の領域に入射し、あるいは、放射性標識物質から発せられた電子線が散乱し、隣接するスポットに含まれた放射性標識物質から発せられた電子線が混ざり合って、輝尽性蛍光体層の領域に入射し、その結果、輝尽光を光電的に検出して生成された放射線画像中にノイズを生成し、各スポットの放射線量を定量して、生体由来の物質を解析する際、定量性が悪化するという問題があり、スポットを隣接して形成して高密度化しようとする場合には、特に著しい定量性の悪化が認められた。

30

【0010】

隣接するスポットに含まれた放射性標識物質から発せられる電子線の散乱に起因するノイズを防止して、かかる問題を解消するためには、必然的に、隣接するスポット間の距離を大きくすることが必要になり、スポットの密度が低下し、検査効率を低下させるという問題があった。

40

【0011】

さらに、生化学解析の分野においては、多孔質膜などのユニット表面上の異なる位置に、スポット状に形成されたホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質に、放射性標識物質に加えて、化学発光基質と接触させることによって化学発光を生じさせる標識物質および/または蛍光物質によって標識された生体由来の物質をハイブリダイズさせて、選択的に標識し、放射性標識物質によって、輝尽性蛍光体層を露光した後、あるいは、放射

50

性標識物質による輝尽性蛍光体層の露光に先立って、化学発光基質とを接触させて、化学発光基質と標識物質との接触によって生ずる可視光波長域の化学発光を光電的に検出し、および/または、励起光を照射して、蛍光物質から発せられる蛍光を光電的に検出して、生体由来の物質を解析することも要求されている。かかる場合にも、スポットから発せられた化学発光や蛍光が多孔質膜などのユニット内で散乱し、あるいは、スポットから発せられた化学発光や蛍光が散乱して、隣接するスポットから発せられた化学発光や蛍光と混ざり合い、その結果、化学発光を光電的に検出して生成した化学発光画像および/または蛍光を光電的に検出して生成した蛍光画像中にノイズを生成するという問題があった。

【0012】

また、生化学分析の費用を安くするために、生化学分析ユニットを効率良く製造することが望まれている。 10

【0013】

本発明は上記課題を解決するためのものであり、ノイズの発生を抑えて精度の高い生化学解析が可能な生化学解析用ユニットを効率よく製造する方法を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、請求項1記載の発明では、放射線および/または光が透過しないか減衰する材料から形成された基板であって、前記基板に複数の孔が設けられ、さらに前記複数の孔に吸着性材料が充填されてなる生化学解析用ユニットの製造方法において、 20
 帯状の孔開き基板と帯状の吸着性材料とを連続的に搬送しながら、前記基板と前記吸着性材料とを重ねて加圧し、前記基板の孔内に前記吸着性材料を連続的に充填している。

【0015】

また、請求項2記載の発明では、放射線および/または光が透過しないか減衰する材料から形成された基板であって、前記基板に複数の孔が設けられ、さらに前記複数の孔に吸着性材料が充填されてなる生化学解析用ユニットの製造方法において、孔開き基板と前記吸着性材料とを間欠的に搬送し、この間欠搬送の停止中に前記基板と前記吸着性材料とを重ねて加圧し、前記基板の孔内に前記吸着性材料を充填している。

【0016】

前記孔開き基板の一方の面に、スチレンブタジエンゴム、アクリロニトリルブタジエンゴムのうちのいずれかからなるゴム状接着剤を塗工することが好ましい。前記加圧を加圧部材により行ない、この加圧部材の前記基板と接する面の温度を、前記接着剤のガラス転移温度以上で、かつ前記接着剤、前記基板、前記吸着性材料の全てのものの融点以下にすることがより好ましい。 30

【0017】

前記加圧を加圧部材により行ない、前記加圧部材の前記吸着性材料と接する面の算術平均粗さRaは、 $0.3\mu\text{m}$ 以上であることが好ましい。あるいは、前記加圧を加圧部材により行ない前記加圧部材の前記吸着性材料と接する面は、疎水性樹脂がコーティングされていることが好ましい。あるいは、前記加圧を加圧部材により行ない前記加圧部材の前記吸着性材料と接する面は、疎水性樹脂を含浸させたクロムメッキまたはニッケルメッキ処理を施され 40
 ていることが好ましい。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を説明するが、本発明はこれらに限定されない。また、以下の説明に用いる用語などは、本発明の好ましい例を示すものであって、本発明の用語の意義や技術的な範囲を示すものではない。

【0019】

図1の長尺生化学分析シート1は、孔3が複数設けられている基板2と、多孔質材料4とから形成されている。この多孔質材料4は、長尺吸収シートとして用いられ、その一部は多孔質材料として孔3に充填され、吸着性領域5を形成する。各吸着性領域5には、構造 50

または特性が既知の特異的結合物質が滴下され、その後の処理により固定化されている。この長尺生化学分析シート1は、所定サイズに切断され、生化学分析ユニット（生化学解析用ユニット）となり、所定個数の吸着性領域5を有する。生化学分析ユニットを検査に使う場合は、マイクロアレイを構成する各吸着性領域5に生体由来の物質が点着される。標識物質としては、放射性物質又は蛍光物質又は化学発光物質を用いることができる。

【0020】

前記基板2の材質としては、例えば、金属、セラミックのように、放射線または光を透過させないか、減衰させる材質が好ましい。また、孔を開ける加工が容易であるプラスチックを前記基板として用いる場合は、放射線または光をより一層減衰させるために、粒子をプラスチック内部に分散させることが好ましい。

10

【0021】

前記金属としては、銅、銀、金、亜鉛、鉛、アルミニウム、チタン、錫、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、タンタルあるいは、ステンレス鋼や黄銅などの合金があげられるが、必ずしもこれらに限定されない。

【0022】

前記プラスチックとしては、ポリエチレンやポリプロピレンなどのポリオレフィン、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレートなどのアクリル樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリフッ化ビニリデン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレン、ポリカーボネート、ポリエチレンナフタレートやポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル、ナイロン-6やナイロン-66などの脂肪族ポリアミド、ポリイミド、ポリスルホン、ポリフェニレンサルファイド、ポリジフェニルシロキサンなどのケイ素樹脂、ノボラックなどのフェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリウレタン、酢酸セルロースやニトロセルロースなどのセルロース類、ブタジエン-スチレン共重合体などのコポリマー、さらには前記プラスチックをブレンドすることがあげられるが、必ずしもこれらに限定されない。

20

【0023】

放射線または光を減衰させるために、前記のプラスチックに金属酸化物粒子やガラス繊維などを充填することが好ましく、金属酸化物粒子としては、二酸化ケイ素、アルミナ、二酸化チタン、酸化鉄、酸化銅などがあげられるが、必ずしもこれらに限定されない。

【0024】

前記セラミック材料としては、アルミナ、ジルコニア、マグネシア、石英等があげられるが、必ずしもこれらに限定されない。

30

【0025】

放射線または光を減衰させるという意味は、生化学解析ユニットの吸着性領域5の標識物質から発する放射線または光が、隣接する吸着性領域5に到達する強度が弱くなることをいい、その強度の低下は1/5以下になることが好ましく、1/10以下になることがより好ましい。

【0026】

放射性標識した試料からの電子線などの放射線を効果的に遮蔽するためには、基板2の平均密度は、一般には 0.6 g/cm^3 以上であり、好ましくは $1 \sim 20 \text{ g/cm}^3$ の範囲にあり、特に好ましくは $2 \sim 10 \text{ g/cm}^3$ の範囲にある。電子線の透過距離は密度に反比例するので、放射性物質が、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{14}C などのような一般的な放射性同位元素（RI）であれば、基板2の平均密度をこの範囲とすることにより、各吸着性領域5内に固定されることになる試料のRIからの電子線を基板2の隔壁で遮蔽して、電子線の透過、散乱による放射線画像の分解能の低下を防ぐことができる。

40

【0027】

前記基板2の厚みは、一般には $50 \sim 1000 \mu\text{m}$ の範囲にあり、好ましくは $100 \sim 500 \mu\text{m}$ の範囲にある。

【0028】

前記基板2に開ける孔3は、吸着性領域5の密度を高めるために、孔3の開口部の面積（

50

サイズ)は一般には 5 mm^2 未満であり、好ましくは 1 mm^2 未満であり、 0.3 mm^2 未満がより好ましく、 0.01 mm^2 未満がさらに好ましい。そして、好ましくは 0.001 mm^2 以上である。

【0029】

孔3のピッチ(隣接する二つの孔の中心から中心までの距離)P1は一般には $0.05\sim 3\text{ mm}$ の範囲にあり、孔3の間隔(隣接する二つの孔の端部から端部までの最短距離)L1は、一般には $0.01\sim 1.5\text{ mm}$ の範囲にある。孔3の数(密度)は、一般には $10\text{ 個}/\text{cm}^2$ 以上であり、好ましくは $100\text{ 個}/\text{cm}^2$ 以上、より好ましくは $500\text{ 個}/\text{cm}^2$ 以上、更に好ましくは $1000\text{ 個}/\text{cm}^2$ 以上である。そして、好ましくは $10000\text{ 個}/\text{cm}^2$ 以下、そして特に好ましくは $10000\text{ 個}/\text{cm}^2$ 以下である。なお、これらは全て、必ずしも、図1に示したように等間隔で設けられている必要はなく、幾つかのブロック(単位)に別れてブロック毎に複数の孔3が設けられていてもよい。

10

【0030】

前記基板2に複数の孔3を開ける方法として、ピンで打ちぬくパンチングがあげられる。効率を高めるために、図2に示すように、複数のピン9を配置して孔同士の間隔の整数倍の距離だけ離して配置して1回のパンチで複数の孔3を開けることが好ましい。

【0031】

前記基板2に複数の孔3を開ける方法として、電極の配列パターンが孔のパターンと同一である放電電極を、油や空気などの電氣的絶縁流体中で、接地された基板に接近させ、前記放電電極に高電圧をパルス状に印加することで、引き起こされる放電に伴う熱により、基板を揮発する放電加工が上げられる。

20

【0032】

前記基板2の複数の孔3は、フォトリソグラフィとエッチングによって設けても良い。図3(a)に示すように、長尺サポート10の上に、光又は紫外線感光性樹脂を塗布して形成したコート層8がある。このコート層8の上にホールパターン7aを有するマスク7が重ねられる。光又は紫外線6をマスク7を通してコート層8に照射して、ホールパターン7a周囲のコート層8を硬化させる。この後に、コート層8を有機溶剤中に浸漬し、光未照射部を有機溶剤中に溶出させて除去するエッチングによって、コート層8に複数の孔を設けた後に、長尺サポート10から剥離すると、図3(b)に示すようなコート層8には、多数の孔3が形成され、これを基板に用いる。長尺サポート10としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリテトラフルオロエチレンなどが挙げられるが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

30

【0033】

前記コート層8の材料としては、紫外線硬化性組成物が好ましく用いられる。該紫外線硬化性組成物は、光重合開始剤と紫外線硬化性樹脂原料から成る。光重合開始剤は、光重合を開始させる源を含む任意の物質であってよい。例えば、水素引き抜き型開始剤(例、ベンゾフェノン系開始剤)またはラジカル開裂型開始剤(例、アセトフェノン系開始剤、トリアジン系開始剤)を用いることができる。また、本発明で用いる紫外線硬化性樹脂原料の例としては、アクリル酸エステル類(例、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシル)、メタクリル酸エステル類(例、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、エチレングリコールジメタクリレート)多価アルコールと(メタ)アクリル酸とのエステル(例、エチレングリコールジ(メタ)アクリレート、1,4-ジクロロヘキサジエチレンジ(メタ)アクリレート、ペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレート)、ペンタエリスリトールトリ(メタ)アクリレート、トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレート、トリメチロールエタントリ(メタ)アクリレート、ジペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレート、ジペンタエリスリトールペンタ(メタ)アクリレート、ジペンタエリスリトールヘキサ(メタ)アクリレート、1,2,3-シクロヘキサントラメタクリレート、ポリウレタンポリアクリレート、ポリエステルポリアクリレート)が挙げられるがこれらに限定されるわけではない。これらは、単独で用いても良いし、複数種類用いても良い。

40

50

【0034】

前記エッチング用の有機溶剤としては、前記紫外線硬化性組成物を溶解する任意の有機溶剤が用いられる。例えば、アセトンやエチルメチルケトンなどのケトン類が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0035】

エッチングによる光未照射部の除去を容易に行うため、エッチング液中で前記長尺サポート10に超音波を照射させながらエッチングを行うことが好ましい。

【0036】

基板2に金属を用いる場合、電解エッチングによって複数の孔3を設けても良い。まず、金属板上に塗布されたレジストに、作製したい孔パターンが描かれたフォトマスクパターンを露光し、現像する。例えば硫酸、ふっ酸、リン酸などの強酸溶液中で、前記金属板を陽極、白金を陰極にして電気分解を行う電解エッチングによって金属板に孔を開けた後、金属板表面に残るレジストを剥離する。

10

【0037】

前記基板2に複数の孔3を開ける別の方法として、エキシマレーザー、YAGレーザーなどの高出力レーザービームを、前記基板に照射して、照射部分の基板を加熱して揮発させる方法があげられる。前記基板の面に沿って、レーザービームをスキャンすることで、孔の配列が形成される。

【0038】

本発明において、多孔質材料4は、多孔質材料あるいは繊維材料から形成される。また、多孔質材料と繊維材料とを併用して、多孔質材料4を形成することもできる。本発明において、多孔質材料4を形成するために使用される多孔質材料は、有機材料、無機材料のいずれでもよく、有機/無機複合体でもよい。

20

【0039】

本発明において、多孔質材料4を形成するために使用される有機多孔質材料は、特に限定されるものではないが、活性炭などの炭素多孔質材料あるいはメンブレンフィルタを形成可能な多孔質材料が、好ましく用いられる。メンブレンフィルタを形成可能な多孔質材料としては、溶媒に溶解可能なポリマーが好ましく用いられる。そのポリマーとしては、セルロース誘導体（例えば、ニトロセルロース、再生セルロース、セルロースアセテート、酢酸セルロース、酪酸酢酸セルロースなど）、脂肪族ポリアミド類（例えば、ナイロン-6、ナイロン-66、ナイロン4,10など）、ポリオレフィン類（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレンなど）、含塩素ポリマー類（例えば、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンなど）、フッ素樹脂類（例えば、ポリフッ化ビニリデン、ポリテトラフルオライドなど）、ポリカーボネート、ポリスルホン、アルギン酸及びその誘導体（例えば、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、アルギン酸/ポリリシンポリイオンコンプレックスなど）、コラーゲンなどがあげられ、これらポリマーの共重合体や複合体（混合体）も用いることができる。

30

【0040】

また、多孔質材料4を形成するための繊維材料も特に限定されるものではないが、好ましくは前述したセルロース誘導体類、脂肪族ポリアミド類などが挙げられる。

40

【0041】

本発明において、多孔質材料4を形成するために使用される無機多孔質材料は、特に限定されるものではないが、好ましくは、金属（例えば、白金、金、鉄、銀、ニッケル、アルミニウムなど）、金属等の酸化物（例えば、アルミナ、シリカ、チタニア、ゼオライトなど）、金属塩（例えば、ヒドロキシアパタイト、硫酸カルシウムなど）及びこれらの複合体などが挙げられる。

【0042】

また、前記多孔質材料4の強度を高めるため、前記多孔質材料には、多孔質材料の溶媒に不溶な繊維状材料を混合させても良い。前記繊維状材料としては、多孔質材料の溶媒に不溶な材料であれば任意の材料で良い。例えば、セルロース、ガラス繊維、金属繊維が用い

50

られる。これらは単独で用いても良いし、複数種類を用いても良い。

【0043】

前記多孔質材料4は、ドープ（前記多孔質材料を含有している溶液）を支持体上に流延または塗布後、多孔質材料のポリマーの貧溶媒、もしくは良溶媒と貧溶媒の混合液に、浸漬した後、水洗乾燥するか、またはドープを支持体上に流延または塗布後、徐々に乾燥することにより別途作成される。なお、多孔質材料を主に構成する化合物は、ナイロン-6や、ナイロン-66などのポリアミド樹脂が好ましいが、これらに限定されるものではない。

【0044】

図4及び図5において、基板2と多孔質材料4とは、それぞれのベースシートロール11と多孔質シートロール12から搬送装置（図示しない）により、連続搬送されて、プレスステーションであるローラ22とローラ23の間に送りこまれる。そして、ローラ22とローラ23とが、連続的にプレスすることにより、前記基板2と前記多孔質材料4とから長尺生化学分析シート1を作製する。そして、搬送装置により搬送して、生化学分析シートロール13として巻き取る。

10

【0045】

長尺生化学分析シート1には、孔3に多孔質材料4の一部が入り込んでいる吸着性領域5が多数形成されている。これらの吸着性領域5内には、標識物質で標識される多種類の特異的結合物質が注入される。なお、孔3内に充填されずに基板2の下面に重なっている多孔質材料4の部分は、特異的結合物質の注入前又は注入後に公知の方法で取り去っても良い。

20

【0046】

図6(a)に示すようにローラ22にはヒータ26が取り付けられている。この場合、多孔質材料4は、軟化して、吸着性領域5を形成する孔3への圧入が容易に可能になる。

【0047】

また、多孔質材料（例えば、ナイロンから形成されているものなど）4に温度をかけて加圧すると、ローラ23に付着し多孔質材料4が破れ、連続的に加圧することができない問題がある。そこで、ローラ23にその表面粗さ（算術平均粗さ）Raが0.3μm以上のものを用いたり、ローラ23の表面に疎水性樹脂をコーティングしたり、疎水性樹脂を含浸させたクロムメッキ処理及びニッケルメッキ処理を行ったりすることが好ましい。

30

【0048】

図5において、2点鎖線で囲んだ部分は、長尺生化学分析シート1に加工した後に切断されて、1個の生化学分析ユニットとなるものである。この生化学分析ユニットは、例えば、10×10個の吸着性領域を有し、100個の生体物質の検査に用いられている。なお、長尺生化学分析シート1の切断は、特異的結合物質の注入前又は注入後に行われる。

【0049】

図7に示すように、基板2と多孔質材料4とを間欠的にプレスしても良い。基板2と多孔質材料4とは、間欠的にプレスステーションに送られる。このプレスステーションにおいて、上下に移動するプレス板24, 25で基板2と多孔質材料4とが間欠的にプレスされる。なお、プレス板を用いた場合にも、多孔質材料4に温度をかけて加圧すると、プレス板25に付着し多孔質材料4が破れ、連続的に加圧することができない問題がある。そこで、プレス板25にその表面粗さ（算術平均粗さ）Raが0.3μm以上のものを用いたり、プレス板25の表面に疎水性樹脂をコーティングしたり、疎水性樹脂を含浸させたクロムメッキ処理及びニッケルメッキ処理を行ったりすることが好ましい。プレス板24はヒータ27によって加熱される。なお、大サイズの四角形のベースシートと大サイズの四角形の多孔質シートとを用い、プレスステーションにセットしてからプレスすることで、大サイズの生化学分析シートを作っても良い。

40

【0050】

また、間欠プレスの場合に、基板2と、多孔質材料4とが、幅方向において同時にプレスされるが、所定エリア、例えば図5において、2点鎖線で囲んだエリア毎にプレスしても

50

良い。この場合は、多孔質材料 4 の孔 3 への充填を均一にすることができる。

【 0 0 5 1 】

図 8 では、基板 2 の片面に予め接着剤層 3 0 が形成されている。この接着剤層 3 0 は、多孔質材料を孔 3 に強く固定する。接着剤層 3 0 は、スチレンブタジエンゴム、アクリロニトリルブタジエンゴムなどの接着剤から形成することが好ましいが、前述したものに限定されるものではない。基板 2 への接着剤層 3 0 の形成方法は、ディップ塗布、エアナイフ塗布、ブレード塗布などのコーティング方法が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらに、長尺接着剤シートを用い、これを基板 2 と多孔質材料 4 との間に入れ、これらをプレスしても良い。また、接着剤層を塗工する前に、基板 2 の表面を酸化処理などして、塗工が容易に行なえるようにしてもよい。前記基板 2 が金属の場合は、まず、陽極酸化処理などにより、金属酸化物を表面に形成する。陽極酸化処理とは、硫酸、リン酸、クロム酸液中で、前記基板である金属を陽極とし、直流電流を流すことで、酸化物を表面に形成する方法である。前記基板 2 がプラスチックの場合は前述のように金属酸化物粒子を分散しておく。前記基板 2 がセラミックの場合は、前述のような金属酸化物であればよい。

10

【 0 0 5 2 】

基板 2 に接着剤層 3 0 を形成したものをを用いて、ローラ 2 2 とローラ 2 3 とにより多孔質材料 4 をプレスすると、孔 3 に充填された多孔質材料 4 が剥がれることが抑制される。なお、この際に、基板 2 と接しているローラ 2 2、プレス板 2 4 をそれぞれヒータ 2 6、2 7 により加熱すると、接着剤層 3 0 の接着能力が向上するために好ましい。これらの機器の温度は、前記接着剤のガラス転移温度以上、かつ前記接着剤層、基板、多孔質材料を形成する全てのものの融点以下にすることがより好ましい。すなわち、接着剤のガラス転移温度より低いと、接着剤の接着能力を向上させる目的が達せられない場合が生じる。また、前記接着剤などの融点より高い温度まで加熱すると、基板などの部材の成分が変化したり、部材の形状が変形するおそれが生じるからである。なお、前記ヒータ 2 6、2 7 には、公知のいずれのものをも用いることができる。

20

【 0 0 5 3 】

また、前記多孔質材料 4 は一般に、空隙率（体積比）が 1 0 ~ 9 0 % の範囲にあり、その空隙を構成する微細孔の平均孔径は 0 . 1 ~ 5 0 μ m の範囲にある。

【 0 0 5 4 】

前記多孔質材料への前記特異的結合物質の浸透を速めるため、放電処理によって多孔質材料表面を親水的にすることが好ましい。前記基板 2 が金属などの導電性材料の場合、基板 2 を接地して、交流高電圧を印加した電極を前記基板 2 に対向させる方法が挙げられる。前記基板 2 がプラスチックやセラミックなどの絶縁性材料の場合、接地された導電性材料の上に基板 2 を置き、交流高電圧を印加した電極を前記基板 2 に対向させる方法が挙げられる。

30

【 0 0 5 5 】

また、前記多孔質材料への前記特異的結合物質の浸透を速めるため、前記多孔質材料に界面活性剤を含浸させることが好ましい。界面活性剤としては、アニオン系、カチオン系、フッ素系のいずれの界面活性剤を用いても良い。具体的には、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、サポニン、p - t e r t - オクチルフェノキシエトキシエチルスルホン酸ナトリウム、ノニルフェノキシポリエトキシエタノール、特開昭 6 2 - 1 7 0 9 5 0 号公報、米国特許 5 , 3 8 0 , 6 4 4 号公報、特開昭 6 3 - 1 8 8 1 3 5 号公報、などに記載のフッ素系界面活性剤、特開平 6 - 3 0 1 1 4 0 号公報などに記載のポリアルキレンオキサイドやアニオン系界面活性剤などが挙げられる。

40

【 0 0 5 6 】

前記多孔質材料への前記特異的結合物質の浸透を速める方法によって、表面の水の静的接触角が 6 0 ° 以下にすることが好ましく、より好ましくは 5 0 ° 以下である。

【 0 0 5 7 】

図 6 (b) に示す長尺生化学分析シート 2 8 のように吸着性領域 5 は、多孔質材料 4 の表

50

面と裏面のうちの少なくとも一方は、基板 2 の表面または裏面よりも基板 2 の内部に向かって後退していることが望ましい。このような構成とすることにより、吸着性領域 5 の多孔質材料 4 への特異的結合物質溶液の点着が容易となり、また一旦点着された特異的結合物質溶液の基板 2 の表面への流出や他の吸着性領域 5 への流出を防ぐことができるとともに、その吸着性領域 5 中の多孔質材料 4 に結合固定された特異的結合物質からの放射線の散乱を効果的に防止することができる。

【 0 0 5 8 】

基板 2 の孔 3 の配列および孔 3 の開口部の形状は、図 1 に示したような格子状の配列と円形の開口部に限定されるものではなく、孔 3 の配列や形状などは適宜変更することができる。例えば、孔 3 が隣接する列で互いに位置をずらして配置されたものでも良い。さらに、孔 3 の開口部の形状も図 1 に示したものに限定されるものではない。例えば、孔 3 の開口部が三角形、四角形、六角形、その他の多角形、楕円形、その他の各種の形状であってもよい。この他にも、孔はランダムに配置されていてもよいし、さらに、細長い長方形の孔をストライプ状に設けて、一次元方向にのみ区画化することも可能である。

10

【 0 0 5 9 】

前記吸着性領域 5 に固定可能な特異的結合物質としては、従来よりマイクロアレイの特異的結合物質として使用可能な各種のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドを用いることができる。例えば、cDNA、cDNAの一部、ESTなどのPCR法によって増幅して調製したポリヌクレオチド(「PCR産物」)、および合成したオリゴヌクレオチドを挙げることができる。また、DNAのホスホジエステル結合をペプチド結合に変換した人工核酸、すなわちペプチド核酸(PNA)、もしくはそれらの誘導体であってもよい。さらに、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質はすべて、本発明の特異的結合物質として使用することができる。

20

【 0 0 6 0 】

前記特異的結合物質を前記吸着性領域 5 に滴下する方法としては、米国特許 5 8 0 7 5 2 2 号明細書のように、ピンに付着させた特異的結合物質を含む液体を、吸着性領域 5 に移すスポッティング方式や、特異的結合物質を含む液滴を吐出して吸着性領域 5 に移すインクジェット方式があげられるが、必ずしもこれらに限定されない。

30

【 0 0 6 1 】

前記特異的結合物質を吸着性領域 5 に固定する方法としては、多孔質材料 4 の細孔表面での物理的吸着によっても可能だが、より好ましくは化学反応または加熱または紫外線照射などの方法により化学的に結合させることが好ましい。

【 0 0 6 2 】

前記吸着性領域 5 に固定された、前記特異的結合物質と結合する特異的結合物質は、たとえば、 ^{33}P などの放射性標識物質、または、蛍光色素などの蛍光標識物質、化学発光基質と接触すると化学発光を生じる標識物質よりなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上の標識物質によって標識されていればよい。前記特異的結合物質と、標識された生体由来の物質との特異的結合は、たとえば、cDNA 同士のハイブリダイゼーション、抗原抗体反応、リセプター・リガンド等の反応があげられるが、必ずしもこれらに限定されない。

40

【 0 0 6 3 】

本発明における、放射性標識物質から発する放射線を、蓄積する輝尽性蛍光体としては、放射線のエネルギーを蓄積可能で、電磁波によって励起され、蓄積している放射線のエネルギーを光の形で放出可能なものであればよく、特に限定されるものではないが、可視光波長域の光により励起可能であるものが好ましい。具体的には、たとえば、特開昭 5 5 - 1 2 1 4 5 号公報に開示されたアルカリ土類金属弗化ハロゲン化物系蛍光体 ($\text{Ba}_{1-x}\text{M}^{2+}_x$)FX : yA (ここに、 M^{2+} は Mg、Ca、Sr、Zn および Cd からなる群より選ばれる少なくとも一種のアルカリ土類金属元素、X は Cl、Br および I からなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲン、A は Eu、Tb、Ce、Tm、Dy、Pr、He、

50

Nd、YbおよびErからなる群より選ばれる少なくとも一種の三価金属元素、 x は $0 < x < 0.6$ 、 y は $0 < y < 0.2$ である。)の特開平2-276997号公報に開示されたアルカリ土類金属弗化ハロゲン化物系蛍光体 $SrFX:Z$ (ここに、 X はCl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲン、 Z はEuまたはCeである。)、特開昭59-56479号公報に開示されたユーロピウム付活複合ハロゲン物系蛍光体 $BaFX \cdot xNaX'$: aEu^{2+} (ここに、 X および X' はいずれも、Cl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲンであり、 x は $0 < x < 2$ 、 a は $0 < a < 0.2$ である。)、特開昭58-69281号公報に開示されたセリウム付活三価金属オキシハロゲン物系蛍光体である $MOX:xCe$ (ここに、 M はPr、Nd、Pm、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、YbおよびBiからなる群より選ばれる少なくとも一種の三価金属元素、 X はBrおよびIのうち的一方あるいは双方、 x は、 $0 < x < 0.1$ である。)、特開昭60-101179号公報および同60-90288号公報に開示されたセリウム付活希土類オキシハロゲン物系蛍光体である $LnOX:xCe$ (ここに、 Ln はY、La、GdおよびLuからなる群より選ばれる少なくとも一種の希土類元素、 X はCl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲン、 x は、 $0 < x < 0.1$ である。)および特開昭59-75200号公報に開示されたユーロピウム付活複合ハロゲン物系蛍光体 $M^{II}FX \cdot aM^I X' \cdot bM^{III} X''_2 \cdot cM^{III} X''_3 \cdot xA:yEu^{2+}$ (ここに、 M^{II} はBa、SrおよびCaからなる群より選ばれる少なくとも一種のアルカリ土類金属元素、 M^I はLi、Na、K、RbおよびCsからなる群より選ばれる少なくとも一種のアルカリ金属元素、 M^{III} はBeおよびMgからなる群より選ばれる少なくとも一種の二価金属元素、 M^{III} はAl、Ga、InおよびTlからなる群より選ばれる少なくとも一種の三価金属元素、 A は少なくとも一種の金属酸化物、 X はCl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲン、 X' 、 X'' および X''' はF、Cl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲンであり、 a は、 $0 < a < 2$ 、 b は、 $0 < b < 10^{-2}$ 、 c は、 $0 < c < 10^{-2}$ で、かつ、 $a + b + c < 10^{-2}$ であり、 x は、 $0 < x < 0.5$ で、 y は、 $0 < y < 0.2$ である。)が、好ましく使用し得る。

【0064】

多孔質材料に固定された生体由来の物質と、放射性標識物質により標識された特異的結合物質とを結合させた後、蓄積性蛍光体シートを生化学分析ユニットに重ね合わせる。これによって、放射性標識物質からの放射線を蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層に蓄積(以下は露光と称する)する。

【0065】

生体由来物質が放射性標識物質で標識された場合には、図9(a)に示す蓄積性蛍光体シート36を用いて分析が行われる。蓄積性蛍光体シート36は、輝尽性蛍光体から形成された輝尽性蛍光体層34と生化学分析ユニットと同じ間隔で孔38が設けられたベース35とからなる。孔38には輝尽性蛍光体層34の一部が充填され蛍光体スポット領域39を形成している。また、蓄積性蛍光体シート36としては、蛍光体スポット領域39に輝尽性蛍光体を一様に塗布したものも用いることができる。さらに、シート状の輝尽性蛍光体層とそれを支持するベースとからなる蓄積性蛍光体シートを用いることもできる。

【0066】

図9(b)に示すように、前記蓄積性蛍光体シート36上に生化学分析ユニット1aが積層している。この生化学分析ユニット1aは、長尺生化学分析シート1をチップに切断したものであり、ベースシート2aと多孔質シート4aとを持っている。この生化学分析ユニット1aの吸着性領域5は、蓄積性蛍光体シート36の蛍光体スポット領域39と対向している。それにより蛍光体スポット領域39は、放射性標識物質から放射された放射線により露光される。このように放射線のエネルギーは、蛍光体スポット領域39に蓄積される。

【0067】

その後、蓄積性蛍光体シート36は、画像読み取り装置(図10参照)40にセットさ

れ、可視光で照射される。そのとき輝尽性蛍光体は、蓄積エネルギーに対応した波長の光を放出する。

【0068】

蓄積性蛍光体シート36の輝尽性蛍光体層34に記録された放射性標識物質の信号(以下は画像と称する)を検出する方法を以下に示すが、必ずしもこの方法に限定されない。

【0069】

図10は、輝尽性蛍光体層34に記録された放射性標識物質の画像を読み取って、画像データを生成する画像読み取り装置40の一例を示す略斜視図である。生化学分析をするときには、事前に生化学分析ユニット1aに蓄積性蛍光体シート36を一定時間重ねて、蓄積性蛍光体シート36を露光する。この露光済みの蓄積性蛍光体シート36をステージ60のガラスプレート61の上にセットする。この際に、蛍光体スポット領域39がガラスプレート61に対向するようにする。

10

【0070】

この画像読み取り装置40は、640nmの波長のレーザー光44aを発する第1のレーザー励起光源41と、532nmの波長のレーザー光44bを発する第2のレーザー励起光源42と、473nmの波長のレーザー光44cを発する第3のレーザー励起光源43とを備えている。本実施態様においては、第1のレーザー励起光源41は、半導体レーザー光源によって構成され、第2のレーザー励起光源42および第3のレーザー励起光源43は、第二高調波生成(Second Harmonic Generation)素子によって構成されている。

【0071】

第1のレーザー励起光源41により発生されたレーザー光44aは、コリメータレンズ45により平行光とされた後に、光軸La上を進みミラー46によって反射される。第1のレーザー励起光源41から発せられ、ミラー46によって反射されたレーザー光44aの光路には、640nmのレーザー光を透過し、532nmの波長の光を反射する第1のダイクロイックミラー47および532nm以上の波長の光を透過し、473nmの波長の光を反射する第2のダイクロイックミラー48が設けられており、第1のレーザー励起光源41により発生されたレーザー光44aは、第1のダイクロイックミラー47および第2のダイクロイックミラー48を透過して、ミラー49、52、53により方向が変えられた光軸L上を進んで光学ヘッド55に入射する。

20

【0072】

他方、第2のレーザー励起光源42より発生されたレーザー光44bは、コリメータレンズ50により平行光とされた後に、光軸Lb上を進み第1のダイクロイックミラー47によって反射されて、その向きが90度変えられて、第2のダイクロイックミラー48を透過し、光軸L上を進んで光学ヘッド55に入射する。また、第3のレーザー励起光源43から発生されたレーザー光44cは、コリメータレンズ51によって平行光とされた後に、光軸Lc上を進み第2のダイクロイックミラー48により反射されて、その向きが90度変えられた後に、光軸L上を進み光学ヘッド55に入射する。

30

【0073】

光学ヘッド55は、ミラー56と、その中央部に孔57が形成された孔開きミラー58と、凸レンズ59とを備えており、光学ヘッド55に入射したレーザー光44は、ミラー56によって反射され、孔開きミラー58に形成された孔57および凸レンズ59を通過して、ステージ60のガラスプレート61上に載置された蛍光画像を担持している蛍光体スポット領域39に入射する。図10においては、蛍光体スポット領域39が、下方を向くように、ステージ60のガラスプレート61上に載置されている。

40

【0074】

蛍光体スポット領域39から発せられた蛍光65は、凸レンズ59により、平行な光にされ、孔開きミラー58によって反射されて、凹面ミラー66に入射する。凹面ミラー66は、入射した蛍光65を集光して、フィルターユニット68に入射する。フィルターユニット68により所定の波長の光がカットされて、フォトマルチプライヤー69に入射し、光電的に検出される。フォトマルチプライヤー69によって光電的に検出されて、生成さ

50

れたアナログ画像データは、A/D変換器70によって、デジタル画像データに変換され、画像データ処理装置71に送られる。図10には図示されていないが、光学ヘッド55は、走査機構によって、蓄積性蛍光体シート36の平面全体を走査することができるように移動可能に構成され、蓄積性蛍光体シート36の全面の各蛍光体スポット領域39が、レーザ光によって走査される。

【0075】

【実施例】

(1)貫通孔を有する基板の作製

幅80mm、厚み100 μ mの長尺SUS304シート(基板)を用いた。孔径0.2mmの円形の開口部の微細孔を、エッチングによって孔ピッチP1は0.3mm、孔間隔L1は0.1mmで形成した。 10

【0076】

(2)多孔質材料の作製

ナイロン-66(Aldrich Chemical Company製) 14部
 ギ酸 66部
 水 20部

【0077】

上記材料を均一に溶解して多孔質材料作製の溶液を調製した。この溶液を安定した溶液状態で、乾燥膜の厚みが160 μ mになるように、キャストイングコーターによりコート層が形成されたポリエステルシート上に流延した。次に、直ちに、ギ酸40%水溶液を満たした凝固槽にこのポリエステルシートを浸漬して、膜中に多数の微細孔を形成した。その後、ポリエステルシートを水洗、乾燥した。次にポリエステルシートからコート層を剥いで、多孔質材料とした。多孔質材料の微細孔の平均孔径は0.5 μ mであった。 20

【0078】

(3)生化学分析ユニット(生化学解析用ユニット)の作製

(2)で得た多孔質材料と(1)で得た基板とを重ねて、ローラ対に連続して供給した。ローラは、150に加熱した。そして、基板と多孔質材料とを40MPa(400kgf/cm²)の圧力でプレスすることにより、連続的に長尺生化学分析シートを得た。次に長尺生化学分析シートの各吸着性領域に、一本鎖核酸断片(特異的結合物質)を点着して、固定した。その後、長尺生化学分析シートを所定サイズ(80 \times 70mm)のチップに切断し、多数の生化学分析ユニット(生化学解析用ユニット)を得た。 30

【0079】

(4)生化学解析用ユニットの評価

生化学解析用ユニットを水溶液に浸漬してハイブリダイズした。この水溶液は、特異的結合物質に相補性がある一本鎖核酸断片を放射性物質で標識されたものが含まれている。生化学解析用ユニットを水溶液から取り出し、水洗し、乾燥した。次に、蓄積性蛍光体シートと前記生化学解析用ユニットを重ね合わせ、室温でオートラジオグラフィ操作を行った。この蓄積性蛍光体シートについて、放射線画像情報読取装置を用いて放射線画像の読み取りを行ったところ、生化学解析用ユニットの吸着性領域(特異的結合物質に放射性標識特異的結合物質がハイブリダイゼーションにより結合固定された領域)の放射線画像が、高分解能かつ高感度にて得られた。 40

【0080】

【発明の効果】

本発明の生化学解析用ユニットの製造方法によれば、放射線および/または光が透過しないうか減衰する材料から形成された基板であって、前記基板に複数の孔が設けられ、さらに前記複数の孔に吸着性材料が充填されてなる生化学解析用ユニットの製造方法において、帯状の孔開き基板と帯状の吸着性材料とを連続的に搬送しながら、前記基板と前記吸着性材料とを重ねて加圧し、前記基板の孔内に前記吸着性材料を連続的に充填したから、生化学解析用のユニットを連続的に効率よく作成することができる。これにより、特異的結合物質と、生体由来でかつ標識された物質とが結合することで発する、放射線または光を検 50

出して、生化学解析を行うための場合に、放射線または光の散乱などによるノイズを防止して、解析の精度を高めることができる生化学解析用ユニットが得られる。また、本発明によれば、長尺生化学分析シートを連続的に製造できるので、そのシートから効率良く生化学解析用ユニットを製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明に係る生化学解析用ユニットの製造方法により製造された長尺生化学分析シートの概略を示す斜視図である。

【図 2】複数のピンを用いたパンチングにより基板に孔を作成する方法を示す斜視図である。

【図 3】フォトリソグラフとエッチングにより孔が形成された基板の作成方法を示す斜視図である。 10

【図 4】本発明に係る生化学解析用ユニットの製造方法の一実施形態を説明するための製造ラインの概略図である。

【図 5】図 4 に示した製造ラインの要部斜視図である。

【図 6】図 4 に示した製造ラインの要部断面図及び長尺生化学分析シートの断面図である。

【図 7】本発明に係る生化学解析用ユニットの製造方法の他の実施形態を説明するための要部を示す概略図である。

【図 8】基板に接着剤層を貼付した断面図である。

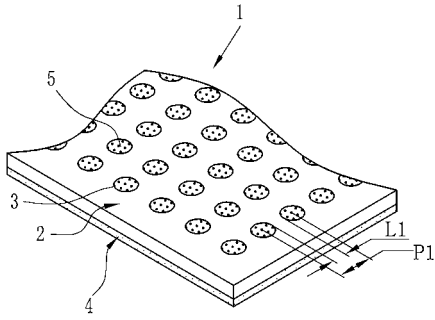
【図 9】(a) は蓄積性蛍光体シートの構成の概略を示す斜視図であり、(b) はそのシート上に本発明に係る生化学解析用ユニットを配置した断面図である。 20

【図 10】輝尽性蛍光体層に記録された放射性標識物質の信号を読み取って、画像データを生成する画像読取り装置の一例を示す概略図である。

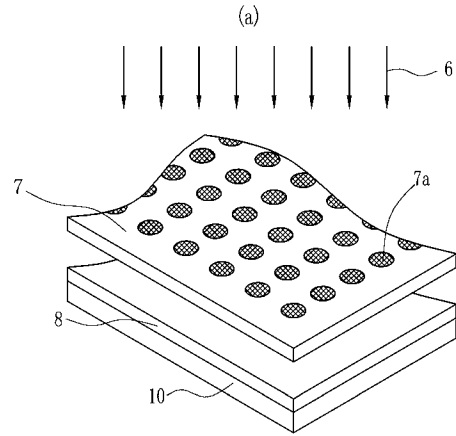
【符号の説明】

- 1 a 生化学分析ユニット
- 2 基板
- 4 多孔質材料
- 1 1 ベースシートロール
- 1 2 多孔質シートロール
- 1 3 生化学分析シートロール
- 2 2 , 2 3 ローラ
- 2 4 , 2 5 プレス板
- 2 6 , 2 7 ヒータ
- 3 0 接着剤層

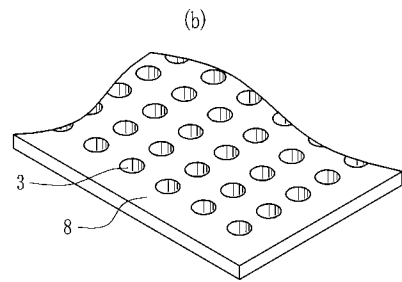
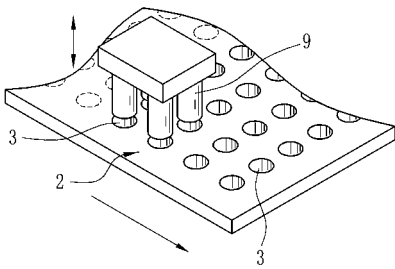
【 図 1 】



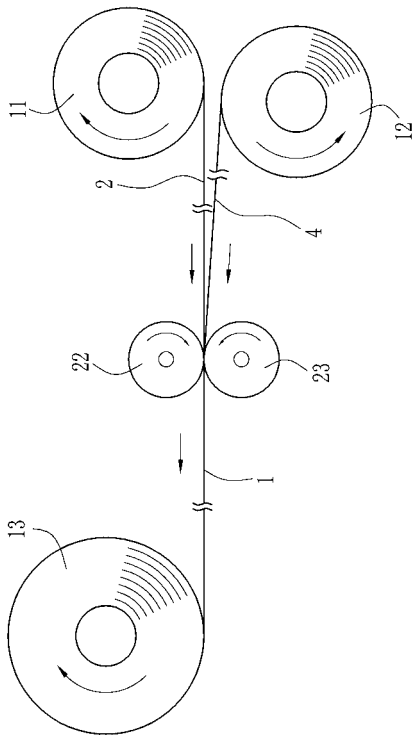
【 図 3 】



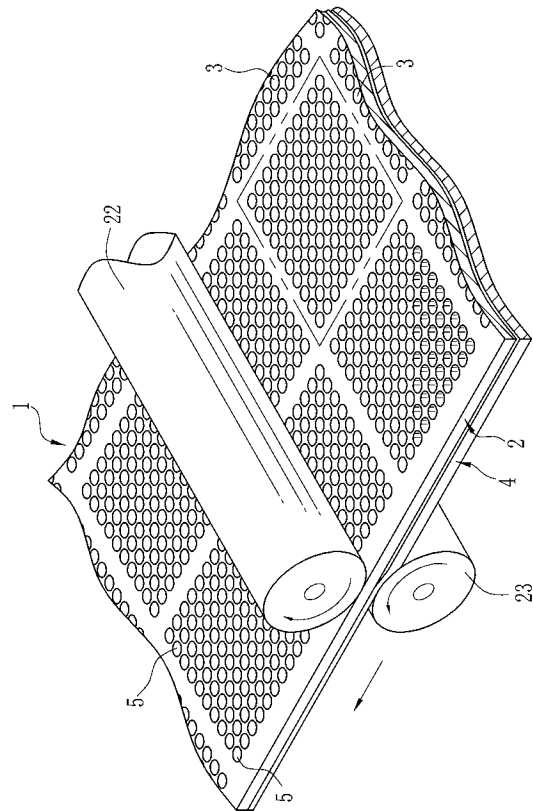
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

G 0 1 N 37/00 1 0 2

審査官 竹中 靖典

(56) 参考文献 特開平 0 4 - 3 1 5 1 0 0 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 1 8 3 3 7 2 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 2 9 2 5 9 5 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 1 2 4 7 6 9 (J P , A)
国際公開第 0 0 / 0 1 5 1 0 8 (W O , A 1)
特開 2 0 0 0 - 1 0 5 2 9 9 (J P , A)

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

G01N 33/53
G01N 21/03
G01N 21/64
G01N 33/543
G01N 37/00

专利名称(译)	生化分析单元的制造方法		
公开(公告)号	JP3927129B2	公开(公告)日	2007-06-06
申请号	JP2003024827	申请日	2003-01-31
[标]申请(专利权)人(译)	富士胶片株式会社		
申请(专利权)人(译)	富士胶片有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	富士胶片株式会社		
[标]发明人	嘉藤彰史 中崙賢二		
发明人	嘉藤 彰史 中崙 賢二		
IPC分类号	G01N33/53 G01N21/03 G01N21/64 G01N33/543 G01N37/00		
FI分类号	G01N33/53.M G01N21/03.Z G01N21/64.F G01N33/543.541.B G01N33/543.575 G01N37/00.102		
F-TERM分类号	2G043/AA01 2G043/BA16 2G043/CA03 2G043/DA02 2G043/EA01 2G043/FA06 2G043/GA07 2G043/GB01 2G043/GB16 2G043/HA01 2G043/HA02 2G043/JA02 2G043/KA02 2G043/KA05 2G043/KA09 2G043/LA02 2G043/NA05 2G057/AA04 2G057/AB01 2G057/AB04 2G057/AC01 2G057/BA03 2G057/BB07 2G057/BC01 2G057/BD03 2G057/BD04 2G057/CB01		
代理人(译)	小林和典 饭岛茂		
优先权	2002024233 2002-01-31 JP		
其他公开文献	JP2003294745A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：有效地准备一个生化分析单元。ZSOLUTION：将基材2和多孔材料4连续进料到压制站并由辊22和23连续压制。将多孔材料4的一部分填充到在基材2中形成的多个孔中以制备生化分析单元。将该片材1切成规定的碎片，得到多个生化分析单元。用于生化分析的单元可以由长条形基底2和多孔材料4有效地制备

【图5】

