

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5295317号
(P5295317)

(45) 発行日 平成25年9月18日(2013.9.18)

(24) 登録日 平成25年6月21日(2013.6.21)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 F
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 I O I

請求項の数 12 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2011-139302 (P2011-139302)	(73) 特許権者	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		東京都大田区下丸子3丁目30番2号
原出願日	平成17年6月30日 (2005.6.30)	(74) 代理人	100123788
(65) 公開番号	特開2011-237439 (P2011-237439A)		弁理士 宮崎 昭夫
(43) 公開日	平成23年11月24日 (2011.11.24)	(74) 代理人	100106138
審査請求日	平成23年6月23日 (2011.6.23)		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
		審査官	廣田 健介

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) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

透光性を有する基板が生化学反応カートリッジ内に配置され、前記生化学反応カートリッジ内の前記基板上のサンプルを、該基板を介して光学的に検出するサンプル検出装置において、

前記基板の、前記サンプルが存在する可能性のある面の反対側の面に対向するように配置され、前記基板に光を照射し、前記基板を透過した前記生化学反応カートリッジ内の光の検出を行う光学系と、

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、前記基板上に光を合焦させるためのチルト動作を行う手段と、を有し、

前記3点は前記反対側の面にあり、

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3点を前記光軸方向または前記チルト方向に沿ってそれぞれ移動させる3本のロッドを有する

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に記載のサンプル検出装置。

【請求項 3】

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 に記載のサンプル検出装置。

【請求項 4】

前記記録部はバーコードである、請求項 3 に記載のサンプル検出装置。

【請求項 5】

前記記録部は I C タグである、請求項 3 に記載のサンプル検出装置。

【請求項 6】

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 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【請求項 7】

前記基板に関する情報は該基板の厚さを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【請求項 8】

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 ~ 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 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のサンプル検出装置。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 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と生化学反応状態とのいずれか一方または両方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 11】

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 10 に記載の検体分析装置。

【請求項 12】

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 ~ 9 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】

【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

10

20

30

40

50

(サンプル)の有無の検出やその定量を行うものである。

【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。

20

【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

30

【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

【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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

40

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)である光電子倍增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】

50

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、正確な輝度測定の障害となる。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】

本発明は、透光性を有する基板が生化学反応カートリッジ内に配置され、生化学反応カートリッジ内の基板上的サンプルを、基板を介して光学的に検出するサンプル検出装置において、基板の、サンプルが存在する可能性のある面の反対側の面に対向するように配置され、基板に光を照射し、基板を透過した生化学反応カートリッジ内の光の検出を行う光学系と、予め求められている基板に関する情報に基づいて、基板上的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、基板上に光を合焦させるためのチルト動作を行う手段と、を有し、前記3点は前記反対側の面にあり、チルト動作を行う手段は、基板上の前記3点にそれぞれ当接し、前記3点を光軸方向またはチルト方向に沿ってそれぞれ移動させる3本のロッド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。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

50

ル 1 3 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 1 4 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 1 5 , 1 6 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 1 7 に接続されている。

【 0 0 1 6 】

テーブル 1 3 の両側には、電動シリンジポンプ 1 8 , 1 9 と、これらのポンプ 1 8 , 1 9 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 1 0 個ずつのポンプノズル 2 0 , 2 1 を有するポンプブロック 2 2 , 2 3 とが配置されている。電動シリンジポンプ 1 8 , 1 9 とポンプノズル 2 0 , 2 1 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 1 8 , 1 9 は制御部 1 7 に接続されている。

10

【 0 0 1 7 】

制御部 1 7 は検査者が入力を行う入力部 2 4 に接続されている。この制御部 1 7 は、ポンプノズル 2 0 , 2 1 を 1 個ずつ独立して開閉して電動シリンジポンプ 1 8 , 1 9 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 2 0 , 2 1 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 1 7 は、電磁石 1 4 およびペルチェ素子 1 5 , 1 6 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。

【 0 0 1 8 】

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。

20

【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

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 2 a 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 3 a ~ 3 j 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。

30

【 0 0 2 1 】

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 1 0 個のノズル入口 3 a ~ 3 j が設けられ、反対側の側面にも 1 0 個のノズル入口 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。

40

【 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。

50

【 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に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 m m ²) 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、感染症ウィルス、細菌、疾患関連遺伝子、各個人の遺伝子多型等がある。

10

【 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。

20

【 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。

30

【 0 0 2 7 】

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 1 2 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。

40

【 0 0 2 8 】

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。

【 0 0 2 9 】

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。その後に、検査者は生化学反応カートリッジ 1 をテーブル 1 3 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

50

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。

10

【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。

20

【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。

【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, 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。

30

【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。

40

【0035】

このように、ステップ S1 ~ S4 にて、幅 1 ~ 2 mm 程度で高さ 0.2 ~ 1 mm 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。

50

【 0 0 3 6 】

次に、ステップ S 5 において電磁石 1 4 をオフにし、ノズル入口 3 f , 3 l のみを開とし、電動シリンジポンプ 1 9 から空気を噴出し、電動シリンジポンプ 1 8 から空気を吸引して、チャンバ 5 l 内の第 1 の抽出洗浄液をチャンバ 5 f に移動させる。この際に、ステップ S 4 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 1 4 をオンにして、ステップ S 4 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 5 l 内とチャンバ 5 f 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 1 0 の電磁石 1 4 の上方位置に回収し、第 1 の抽出洗浄液をチャンバ 5 l に戻す。

【 0 0 3 7 】

ステップ S 6 において、ノズル入口 3 f , 3 m のみを開いてステップ S 5 と同様の工程を行い、チャンバ 5 m 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 1 4 の上方位置に回収し、第 2 の抽出洗浄液をチャンバ 5 m に戻す。

【 0 0 3 8 】

続いて、ステップ S 7 において電磁石 1 4 をオンにしたまま、ノズル入口 3 d , 3 o 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ことにより、チャンバ 5 d 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 1 0 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 5 l , 5 m と、洗浄後の廃液を溜めるためのチャンバ 5 f 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。

【 0 0 3 9 】

次に、ステップ S 8 において、ノズル入口 3 g , 3 o 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 5 g 内の PCR 用薬剤（例えば、プライマ、ポリメラーゼ、d N T P 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 3 g , 3 t のみを開にし、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、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 4 0 】

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 4 1 】

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 2 0 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 2 1 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 1 8 , 1 9 の吸引お

10

20

30

40

50

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S11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S10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。

10

【0043】

ステップS12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。その後に、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。

【0045】

20

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】

30

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。

【0047】

以上述べたステップS1～S12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、ポンプノズル20、21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。

40

【0048】

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。

【0049】

このサンプル検出装置のカートリッジ設置部30にはばね31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31は、生化学反応カートリッジ1の基板（DNAマイクロアレイ12の基板）33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、

50

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、DNA 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。

【 0 0 5 0 】

10

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ピングモータであり、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。

20

【 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 CPU 4 8 にバーコードリーダ 4 4 が接続されている。このバーコードリーダ 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 CPU 4 8 に伝達する。CPU (処理装置) 4 8 は、バーコードリーダ 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。

【 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 CPU 4 8 に接続されている。

30

【 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。

40

【 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。

【 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

50

ード４３に記録することが考えられる。

【００５６】

１．基板３３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３３の材質が常に一定の場合）

２．基板３３の厚さと基板３３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３３の材質が一定でない場合）

３．レーザー光が基板３３上のＤＮＡマイクロアレイ１２に合焦するために必要な、３本のロッド３２ａ～３２ｃの矢印Ａ，Ａ'方向への移動量

レーザー光が基板３３上のマトリックス状のＤＮＡマイクロアレイ１２に合焦するために必要な、３本のロッド３２ａ～３２ｃの矢印Ａ，Ａ'方向への移動量は、基板３３の厚さと基板３３の材質の屈折率とから計算される。例えば、基板３３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３３の材質の屈折率が１．４６である場合には、ロッド３２ａ～３２ｃの位置は、称呼寸法の場合よりも（１．０１５－１．０００）／１．４６＝約０．０１（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３７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３３の光学系に対する相対移動は、対物レンズ３７から基板３３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。

【００５７】

本実施形態では、前記した情報のいずれかがバーコード４３に記録されている。バーコード４３に、基板３３の厚さ、または基板３３の厚さと基板３３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ＣＰＵ４８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４３に記録しておいても構わない。

【００５８】

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１０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３０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Ｓ１３において、バーコードリーダ４４がバーコード４３を読み取り、そのバーコード４３に記録されている情報をＣＰＵ４８に伝える。そして、ステップＳ１４において、バーコード４３に記録されている情報に基づいてＣＰＵ４８が駆動モータ４５の回転量を決定する。前記したように、バーコード４３に基板３３の厚さ、または基板３３の厚さと基板３３の材質の屈折率が記録されている場合には、ＣＰＵ４８がロッド３２ａ～３２ｃの移動量を計算して、それに基づいて駆動モータ４５の回転量を決定する。また、バーコード４３にロッド３２ａ～３２ｃの移動量が記録されている場合には、それに基づいてＣＰＵ４８が駆動モータ４５の回転量を決定する。そして、ステップＳ１５において、駆動モータ４５を駆動させる。それにより、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、Ｓ１６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ＣＰＵ４８に送られる。ＣＰＵ４８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Ｓ１～Ｓ１２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、ＣＰＵ４８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。

【 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ことができる。

10

【 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。

20

【 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。

【 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。

30

【 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れる生化学反応カートリッジ 1 の基板 33 の材質が常に一定の場合)

2. 基板 33 の厚さと、基板 33 の材質の屈折率と、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れる生化学反応カートリッジ 1 の基板 33 の材質が一定でない場合)

40

3. レーザー光が基板 33 上の DNA マイクロアレイ 12 に合焦するために必要な、3本のロッド 32a ~ 32c の矢印 A, A' 方向への移動量

レーザー光が基板 33 上の DNA マイクロアレイ 12 に合焦するために必要な、3本のロッド 32a ~ 32c の矢印 A, A' 方向への移動量は、基板 33 の厚さと、基板 33 の材質の屈折率と、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 座標とから計算される。例えば、基板 33 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 33 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 32a が接する点の Z 座標を 4.152 mm、ロッド 32b が接する点の Z 座標を 3.983 mm、ロッド 32c が接する点の Z 座標を 4.021 mm とすると、

50

ロッド 3 2 a を $(4.152 - 4.000) - (1.015 - 1.000) / 1.46 = 0.094$ (mm) だけ A 方向に移動させ、ロッド 3 2 b を $(3.983 - 4.000) - (1.015 - 1.000) / 1.46 = -0.022$ (mm) だけ A 方向に、すなわち 0.022 (mm) だけ A' 方向に移動させ、ロッド 3 2 c を $(4.021 - 4.000) - (1.015 - 1.000) / 1.46 = 0.004$ (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】

10

[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 1 2 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。

20

【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)

30

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

40

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 1.000 (mm) で、その実測値が 1.050 (mm) で、その屈折率が 1.33 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 3.000 (mm) で、その実測値が 2.998 (mm) で、その屈折率が 1.49 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

50

る点のZ座標を3.983mm、ロッド32cが接する点のZ座標を4.021mmとすると、ロッド32a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32b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32c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。

【0072】

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10, 11参照)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33のDNAマイクロアレイ12と対向する位置に光学系(特に対物レンズ37)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。

10

【符号の説明】

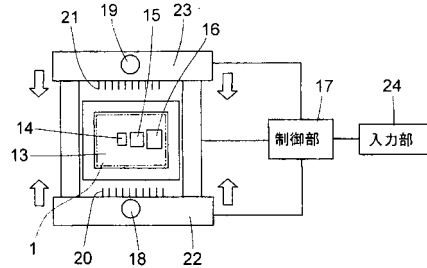
【0073】

- 1 生化学反応カートリッジ
- 12 DNAマイクロアレイ
- 31 バネ(移動手段)
- 32 ロッド(移動手段)
- 33 基板
- 34 レーザー光源(光学系)
- 35 ハーフミラー(光学系)
- 36 反射鏡(光学系)
- 37 対物レンズ(光学系)
- 38 フィルター(光学系)
- 39 レンズ(光学系)
- 40 光電子増倍管(光学系)
- 43 バーコード(記録部)
- 44 バーコードリーダ(読み取り部)
- 45 駆動モータ(移動手段)
- 46 ギア(移動手段)
- 47 駆動モータ制御部(移動手段)
- 48 CPU(処理装置)

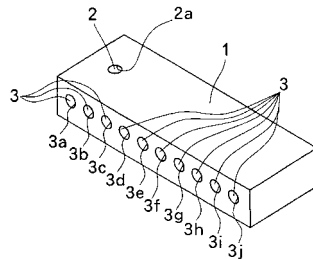
20

30

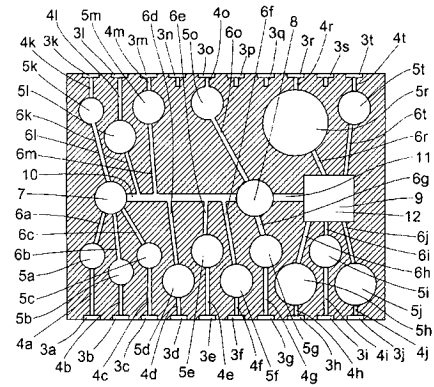
【図 1】



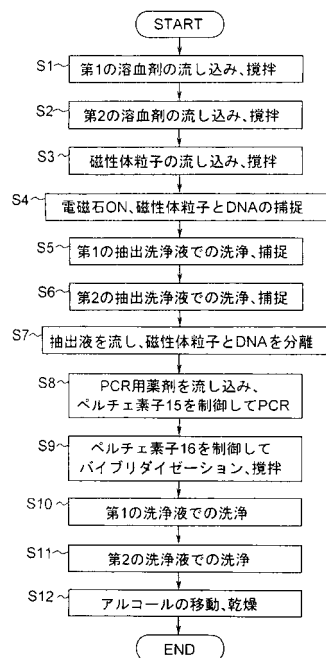
【図 2】



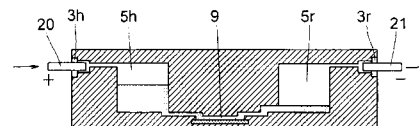
【図 3】



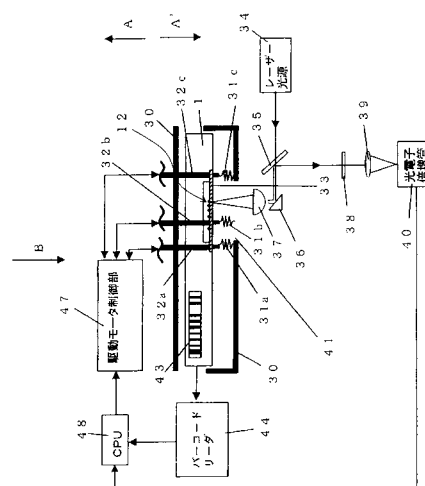
【図 4】



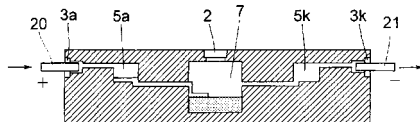
【図 6】



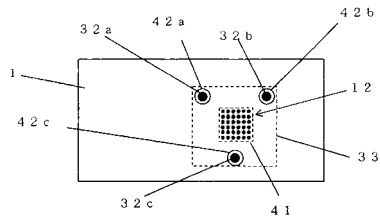
【図 7】



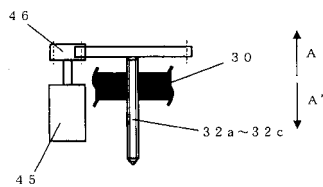
【図 5】



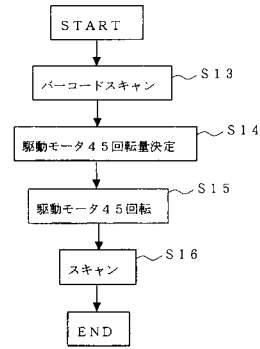
【図 8】



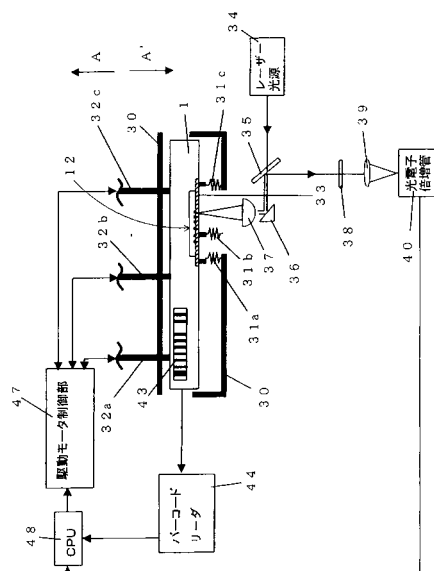
【図 9】



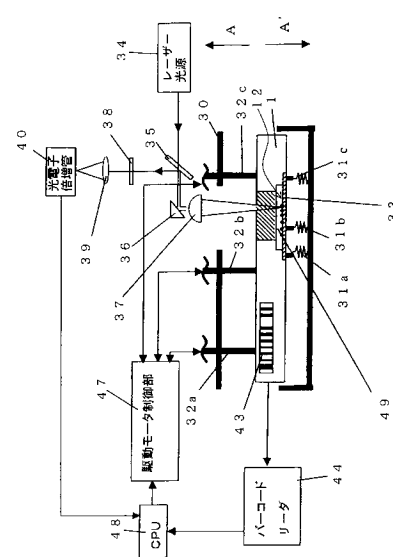
【図 10】



【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開平10-039199(JP,A)
特開2004-061942(JP,A)
特開2002-350914(JP,A)
特開2004-317498(JP,A)
特表平10-507284(JP,A)
特開平09-257700(JP,A)
特開平03-225278(JP,A)
特開2000-180729(JP,A)
特開2001-133464(JP,A)
特開2005-069778(JP,A)
特開2003-185660(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/83
G01N 33/48 - 33/98
G01N 37/00
G02B 21/00 - 21/36

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	JP5295317B2	公开(公告)日	2013-09-18
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		
当前申请(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 G01N33/53 G01N37/00		
FI分类号	G01N21/64.F G01N33/53.M G01N37/00.101 C12M1/00.A C12N15/00.F C12N15/09.200 G01N21/13 G01N35/02.C		
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	JP2011237439A		
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

【图 3】

