

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 14748

(P2003 - 14748A)

(43)公開日 平成15年1月15日(2003.1.15)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M 2 G 0 4 5
C 1 2 M 1/34		C 1 2 M 1/34	Z 2 G 0 5 4
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 Q 1/68	A 2 G 0 8 3
G 0 1 N 21/78		G 0 1 N 21/78	C 4 B 0 2 9
33/483		33/483	C 4 B 0 6 3

審査請求 未請求 請求項の数 22 O L (全 14数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 196089(P2001 - 196089)

(22)出願日 平成13年6月28日(2001.6.28)

(71)出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72)発明者 細井 雄一

神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士

写真フイルム株式会社内

(74)代理人 100074675

弁理士 柳川 泰男

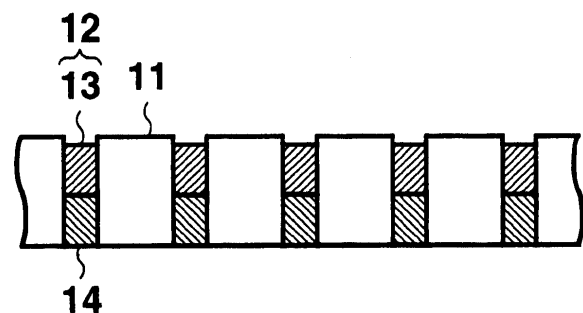
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体関連物質分析用の複合材料シート

(57)【要約】

【課題】 検出対象物質の高精度かつ高効率の検出を可能にする生体関連物質分析用の複合材料シートを提供する。

【解決手段】 シート平面を二次元方向に細分区画する隔壁と、該隔壁により区画された複数の領域とから構成され、かつ各領域内の上側の部分には吸着性材料が配置され、下側部分には蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層が配置されている複合材料シート。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 シート平面を二次元方向に細分区画する隔壁と、該隔壁により区画された複数の領域とから構成され、かつ各領域内の一方の表面側の部分には吸着性材料が配置され、他方の表面側の部分には蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層が配置されてなる複合材料シート。

【請求項2】 蛍光体層の片面もしくは両面に防水層が設けられている請求項1に記載の複合材料シート。

【請求項3】 隔壁の平均密度が 0.6 g/cm^3 以上であり、吸着性材料の平均密度が 1.0 g/cm^3 以下である（但し、隔壁の平均密度 $>$ 吸着性材料の平均密度の関係を満たす）請求項1または2に記載の複合材料シート。

【請求項4】 隔壁が、金属、有機物および/またはセラミックガラスから形成されている請求項3に記載の複合材料シート。

【請求項5】 吸着性材料が多孔性有機高分子物質構造体である請求項3に記載の複合材料シート。

【請求項6】 蛍光体層中の蓄積性蛍光体の単位面積当り重量が $10 \sim 140 \text{ g/m}^2$ の範囲にある請求項1乃至5のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項7】 隔壁により区画された領域の開口部の面積の平均値が $0.001 \sim 5 \text{ mm}^2$ の範囲にある請求項1乃至6のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項8】 シート中における隔壁により区画された領域の単位面積あたりの存在個数の平均値が $10 \sim 10000 \text{ 個/cm}^2$ の範囲にある請求項1乃至7のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項9】 蛍光体層とは反対側の吸着性材料の表面が当該表面に接する隔壁の表面よりもシート内部側に後退している請求項1乃至7のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項10】 シート平面を二次元方向に細分区画する隔壁と、該隔壁により区画された各領域内に配置された吸着性材料とから構成された複合材料シートの片面に、蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層が付設されてなる複合材料シート。

【請求項11】 蛍光体層の片面もしくは両面に防水層が設けられている請求項10に記載の複合材料シート。

【請求項12】 隔壁の平均密度が 0.6 g/cm^3 以上であり、吸着性材料の平均密度が 1.0 g/cm^3 以下である（但し、隔壁の平均密度 $>$ 吸着性材料の平均密度の関係を満たす）請求項10または11に記載の複合材料シート。

【請求項13】 隔壁が、金属、有機物および/またはセラミックガラスから形成されている請求項12に記載の複合材料シート。

【請求項14】 吸着性材料が多孔性有機高分子物質構造体である請求項12に記載の複合材料シート。

【請求項15】 隔壁により区画された領域の開口部の面積の平均値が $0.001 \sim 5 \text{ mm}^2$ の範囲にある請求項10乃至14のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項16】 シート中における隔壁により区画された領域の単位面積あたりの存在個数の平均値が $10 \sim 10000 \text{ 個/cm}^2$ の範囲にある請求項10乃至15のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項17】 蛍光体層表面とは反対側の吸着性材料の表面が、当該表面に接する隔壁の表面よりもシート内部側に後退している請求項10乃至16のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項18】 蛍光体層中の蓄積性蛍光体の単位面積当りの重量が $10 \sim 140 \text{ g/m}^2$ の範囲にある請求項10乃至17のうちのいずれかの項に記載の複合材料シート。

【請求項19】 請求項1乃至18のうちのいずれかの項に記載の複合材料シートの吸着性材料に多数のプロープ分子を付着固定したのち、これに、放射性物質で標識した試料の生体関連物質を液相にて接触させて、該プロープ分子に該放射性標識試料を生化学的特異的結合反応により固定する工程；該複合材料シートから未固定の放射性標識試料を除去処理する工程；該複合材料シートの蛍光体層表面に消去光を照射して、吸収蓄積されている放射線エネルギーを消去する工程；該複合材料シートの吸着性材料に結合固定された放射性標識試料から発せられる放射線エネルギーを、隣接する蛍光体層に吸収蓄積させる工程；放射線エネルギーを吸収蓄積した蛍光体層の表面に励起光を照射して蛍光体層から放出される発光光を集光し、光電変換して電氣的画像信号を得る工程；そして、該電氣的画像信号を処理して、プロープ分子に対する放射性標識試料の結合情報を検出する工程を有する生体関連物質の検出解析方法。

【請求項20】 請求項1乃至18のうちのいずれかの項に記載の複合材料シートの吸着性材料に多数の一本鎖のプロープ核酸断片を付着固定したのち、これに、放射性物質で標識した一本鎖の核酸もしくはその断片試料を液相にて接触させて、該プロープ核酸断片に該放射性標識した核酸もしくはその断片試料をハイブリダイゼーションにより結合固定する工程；該複合材料シートから未固定の核酸もしくはその断片試料を除去処理する工程；該複合材料シートの蛍光体層表面に消去光を照射して、吸収蓄積されている放射線エネルギーを消去する工程；該複合材料シートの吸着性材料に結合固定された放射性標識核酸もしくはその断片試料から発せられる放射線エネルギーを、隣接する蛍光体層に吸収蓄積させる工程；放射線エネルギーを吸収蓄積した蛍光体層の表面に励起光を照射して蛍光体層から放出される発光光を集光し、光電変換して電氣的画像信号を得る工程；そして、該電氣的画像信号を処理して、プロープ核酸断片に対する核

酸もしくはその断片試料の結合情報を検出する工程を有する相補性核酸の検出解析方法。

【請求項21】 請求項1乃至18のうちのいずれかの項に記載の複合材料シートの吸着性材料に結合固定された放射性標識試料からの放射線エネルギーが隣接する蛍光体層に吸収蓄積された複合材料シートを、その平面方向に移動させる搬送手段；該複合材料シートの蛍光体層表面に該移動方向と異なる方向に、該吸着性材料の領域に対応してスポット状に励起光を照射する光学系；および該蛍光体層の励起光照射部分から発せられる発光光を光電検出する光検出器を含む読取手段を備えた放射線画像情報読取装置。

【請求項22】 光検出器が、発光光を一次的に受光して光電変換を行なう、複数の光電変換素子を線状に配置してなるラインセンサであり、そして読取手段が、該ラインセンサからの出力を複合材料シートの移動に応じて順次読み取って、放射性標識試料の放射線エネルギー情報を電氣的画像信号として得るものである請求項21に記載の放射線画像情報読取装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生化学的特異的結合反応に基づく各種の生体関連物質の分析に有利に使用される複合材料シート、それをを用いた生体関連物質の検出解析方法、およびそれに利用される放射線画像情報読取装置に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、生物学や医学の分野において遺伝子解析を行うために、マクロアレイおよびマイクロアレイなどと呼ばれる分析用具が広範に用いられている。いずれも生化学的特異的結合反応の一種であるハイブリダイゼーションを利用して、DNA、RNAなどの核酸もしくはその断片あるいはそれらの複製物を検出して解析するための分析用具である。前者のマクロアレイは、ポリアミド樹脂などを材料とする多孔性のシートからなり、それをを用いた検出解析は、多数のDNA断片などの核酸断片（プローブ分子）を多孔性シートの細孔に絡ませるようにして固定し、解析対象（ターゲット分子）としてラジオアイソトープ（RI）などの放射性物質で標識した試料核酸断片を用いて行われている。一方、後者のマイクロアレイは、表面処理されたスライドガラスなどの固相担体からなり、その検出解析は通常、固相担体表面にプローブ分子を固定し、ターゲット分子として蛍光物質で標識した試料核酸断片を用いて行なわれる。ただし、マクロアレイなる名称とマイクロアレイなる名称との使い分けは、一般には、必ずしも厳密になされていないようである。

【0003】マクロアレイによる遺伝子解析は、従来のオートラジオグラフィ技術を利用して簡便に実施することができることに利点がある。

【0004】上記マクロアレイを用いるDNAなどの核酸の解析は通常、下記の方法により実施される。

(1) まず、複数種の核酸断片について、多数の一本鎖核酸断片（プローブ分子；通常は、その塩基配列が既知であるものを用いる）を用意し、それぞれを含む水溶液を、スポットを用いてマクロアレイ上に、高密度かつマトリックス状に順次点着することにより、プローブ分子を多孔性シートの点着位置の細孔に絡ませるように付着させ、ドット状の多数のプローブ分子スポットを形成させる。

(2) 次に、解析対象の核酸断片試料について放射性同位元素（RI：³²P、³³Pなど）で標識して調製した放射性標識一本鎖核酸断片試料を、このマクロアレイに液相にて接触させて（例えば、特定の容器を用いて放射性標識核酸断片試料の水溶液中にマクロアレイを浸漬する）、検出対象のターゲット分子をプローブ分子とハイブリダイゼーションさせて結合固定する。すなわち、核酸断片試料中の、プローブ分子と相補的な塩基配列をもつターゲット分子を、スポットのプローブ分子と相補的に結合（ハイブリダイズ）させる。

(3) 次に、マクロアレイから、ハイブリダイズしなかった放射性標識核酸断片試料を洗浄除去する。

(4) 洗浄したマクロアレイを放射線感受性写真フィルムと重ね合わせ、オートラジオグラフィを利用して、放射性標識ターゲット分子からの放射線を検出することにより、各プローブ分子に対するターゲット分子の結合情報（結合の有無や強度など）を得る。

(5) ターゲット分子が結合したプローブ分子の塩基配列が既知であれば、相補性の原理を利用することによりターゲット分子の少なくとも一部の塩基配列を決定することができる。あるいは、特定の遺伝子の発現、変異、多型性などを多数の遺伝子について同時に解析することができる。

【0005】これまでに、放射性標識した生物試料や生体高分子を対象とする一般的なオートラジオグラフィにおいて、放射線写真フィルムを用いる方法の代わりに、蓄積性蛍光体シート（イメージングプレート、あるいは放射線像変換パネルともいう）を用いる放射線画像記録再生方法が開発されている。この放射線画像記録再生方法は、X線などの放射線の照射を受けると放射線エネルギーの一部を吸収蓄積し、そののち可視光線や赤外線などの電磁波（励起光）の照射を受けると蓄積した放射線エネルギーに応じて発光を示す性質を有する蓄積性蛍光体（例、輝尽性蛍光体）を使用するものであり、蓄積性蛍光体を含有するシート状の蓄積性蛍光体シートに、被検体を透過したあるいは被検体から発せられた放射線を照射して被検体の放射線画像情報を一旦蓄積記録した後、該シートにレーザー光などの励起光を走査して順次発光光（輝尽発光光）として放出させ、そしてこの発光光を光電的に読み取って電氣的画像信号（デジタル信

号)を得、次いで得られたデジタル信号を、そのまま、あるいは種々の信号処理を施した後、可視画像化するなどして再生したり、適当な記録媒体に保存することからなる。

【0006】上記の蓄積性蛍光体シートを用いる放射線画像記録再生方法を利用するオートラジオグラフィーは、放射性物質標識試料からの放射線量が極微量であっても高感度でその放射線画像を得ることができる、画像情報がデジタル信号として得られるので画像処理や保存が容易となる、など数々の利点があるため、現在では重要なオートラジオグラフィー技術となっている。

【0007】放射性標識したターゲット分子からの放射線を測定する方法として、上記の蓄積性蛍光体シートを用いる方法が既に提案されている。例えば、Human Molecular Genetics, 1999, Vol.8, No.9, 1715-1722には、多孔性シートの表面にDNA断片(プローブ分子)を多数個のスポットとして固定し、このDNA断片と相補性を有する放射性標識DNA断片試料とを多孔性シートの上でハイブリダイズさせ、そののち、この多孔性シートと蓄積性蛍光体シートとを積層し、オートラジオグラフィーを行うことによって、ターゲット分子を検出できることが記載されている。

【0008】上記マクロアレイとして用いられる多孔性シートには、しかしながら、以下のような問題がある。多孔性シートにプローブ分子溶液を点着固定する際に、プローブ分子の付着領域(スポット)が多孔性シートの平面方向に広がりやすく、これによりプローブ分子にハイブリダイズしたターゲット分子の結合固定領域も同様に広がってしまう。また、ハイブリダイズしなかったターゲット分子が多孔性シートのスポット間に付着して残存していることも多い。これらはいずれも、その放射性標識ターゲット分子からの放射線を検出する作業においてノイズ発生の原因となっている。また、ターゲット分子からの放射線が散乱することもノイズを大きくしている。すなわち、隣接するスポット間の距離を短くすると、両者の影響が定量データ上無視できなくなり、結果として精度の高い解析を行うことができない。一方、ノイズを抑えて分解能を上げようとするれば、スポットの密度(単位面積当りの個数)を余り高くすることができない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】上記の複合材料シートと蓄積性蛍光体シートを組み合わせ用いてオートラジオグラフィーを実施する場合であっても、放射性標識試料が微量であってかつ試料から放出される電子線などの放射線が弱いために、そして放射線が散乱しやすいために、放射性標識試料が結合固定された複合材料シートと蓄積性蛍光体シートとをできる限り密着させて、露光する(放射線エネルギーを蓄積性蛍光体シートに吸収蓄積させる)ことが必要である。本出願人は、このオートラ

ジオグラフィーによって得られる放射線画像情報の精度を更に高めることについて検討した結果、複合材料シートの吸着性材料と蓄積性蛍光体シートの蛍光体層とを一体化させることにより、両者の密着性を高めて、分解能の更に向上した放射線画像情報を得ることができることを見出した。

【0010】本発明は、検出対象物質の高精度かつ高効率の検出を可能にする生体関連物質分析用の複合材料シートを提供することにある。また、本発明は、検出対象物質の高精度かつ高効率の検出を可能にする生体関連物質の検出解析方法を提供することにもある。さらに、本発明は、上記複合材料シートから放射線画像情報を高感度かつ高画質で得ることができる放射線画像情報読取装置を提供することにもある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、シート平面を二次元方向に細分区画する隔壁と、該隔壁により区画された複数の領域とから構成され、かつ各領域内の一方の表面側の部分には吸着性材料が配置され、他方の表面側の部分には蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層が配置されてなる複合材料シートにある。

【0012】本発明はまた、シート平面を二次元方向に細分区画する隔壁と、該隔壁により区画された各領域内に配置された吸着性材料とから構成された複合材料シートの片面に、蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層が付設されてなる複合材料シートにもある。

【0013】本発明はさらに、上記の複合材料シートの吸着性材料に多数のプローブ分子を付着固定したのち、これに、放射性物質で標識した試料の生体関連物質を液相にて接触させて、該プローブ分子に該放射性標識試料を生化学的特異的結合反応により固定する工程；該複合材料シートから未固定の放射性標識試料を除去処理する工程；該複合材料シートの蛍光体層表面に消去光を照射して、吸収蓄積されている放射線エネルギーを消去する工程；該複合材料シートの吸着性材料に結合固定された放射性標識試料から発せられる放射線エネルギーを、隣接する蛍光体層に吸収蓄積させる工程；放射線エネルギーを吸収蓄積した蛍光体層の表面に励起光を照射して蛍光体層から放出される発光光を集光し、光電変換して電氣的画像信号を得る工程；そして、該電氣的画像信号を処理して、プローブ分子に対する放射性標識試料の結合情報を検出する工程を有する生体関連物質の検出解析方法にもある。

【0014】本発明はさらに、上記の複合材料シートの吸着性材料に多数の一本鎖のプローブ核酸断片を付着固定したのち、これに、放射性物質で標識した一本鎖の核酸もしくはその断片試料を液相にて接触させて、該プローブ核酸断片に該放射性標識した核酸もしくはその断片試料をハイブリダイゼーションにより結合固定する工程；該複合材料シートから未固定の核酸もしくはその断

片試料を除去処理する工程；該複合材料シートの蛍光体層表面に消去光を照射して、吸収蓄積されている放射線エネルギーを消去する工程；該複合材料シートの吸着性材料に結合固定された放射性標識核酸もしくはその断片試料から発せられる放射線エネルギーを、隣接する蛍光体層に吸収蓄積させる工程；放射線エネルギーを吸収蓄積した蛍光体層の表面に励起光を照射して蛍光体層から放出される発光光を集光し、光電変換して電氣的画像信号を得る工程；そして、該電氣的画像信号を処理して、プローブ核酸断片に対する核酸もしくはその断片試料の結合情報を検出する工程を有する相補性核酸の検出解析方法にもある。

【0015】本発明はさらに、上記の複合材料シートの吸着性材料に結合固定された放射性標識試料からの放射線エネルギーが隣接する蛍光体層に吸収蓄積された複合材料シートを、その平面方向に該蛍光体層側を上にして移動させる搬送手段；該複合材料シートの蛍光体層表面に該移動方向と異なる方向に、該吸着性材料の領域に対応してスポット状に励起光を照射する光学系；および該蛍光体層の励起光照射部分から発せられる発光光を光電検出する光検出器を含む読取手段を備えた放射線画像情報読取装置にもある。

【0016】本発明の検出解析方法において、検出対象となる生体関連物質には、生体から抽出、単離などにより直接採取された物質、これに更に化学的処理や化学修飾などが施されたもの、およびこれら生体由来の物質のPCR法などの複製技術を利用して得た複製物が含まれ、その代表的な例としては、ポリヌクレオチド(DNA、RNA)、ペプチド核酸(PNA)などの核酸もしくはその断片；抗原、抗体、腫瘍マーカー、酵素、アプザイム、ホルモン類およびその他の蛋白質を挙げる事ができる。

【0017】また、本発明で利用できる生化学的的特異的結合反応には、前述した塩基配列の相補性によって生じるハイブリダイゼーション、および抗原-抗体反応などの免疫特異的結合が含まれ、更に特定の蛋白質間における立体構造などに基づく蛋白質特異的結合も含まれる。

【0018】本発明の複合材料シートの好ましい態様は、下記の通りである。

(1) 蛍光体層の片面もしくは両面に防水層が設けられている複合材料シート。

(2) 隔壁の平均密度が 0.6 g/cm^3 以上であり、吸着性材料の平均密度が 1.0 g/cm^3 以下である(但し、隔壁の平均密度>吸着性材料の平均密度の関係を満たす)複合材料シート。

【0019】(3) 隔壁が、金属、プラスチックおよび/またはセラミックガラスから形成されている複合材料シート。

(4) 吸着性材料が多孔性有機高分子物質構造体である複合材料シート。

(5) 蛍光体層中の蓄積性蛍光体の単位面積当り重量が $10 \sim 140 \text{ g/m}^2$ の範囲にある複合材料シート。

【0020】(6) 隔壁により区画された領域の開口部の面積の平均値が $0.001 \sim 5 \text{ mm}^2$ の範囲にある複合材料シート。

(7) シート内の隔壁により区画された領域の単位面積当りの存在個数の平均値が $10 \sim 10000$ 個/ cm^2 の範囲にある複合材料シート。

(8) 蛍光体層とは反対側の吸着性材料の表面が当該表面に接する隔壁の表面よりもシート内部側に後退している複合材料シート。

【0021】

【発明の実施の形態】本発明の複合材料シートは、そのシートを平面方向に沿って細分区画する隔壁と、該隔壁により区画された領域に配置された吸着性材料とを有し、更に蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層を有することを特徴とするものである。

【0022】本発明の複合材料シートの構成を添付図面を参照しながら説明する。図1は、本発明の複合材料シートの一例を概略的に示す斜視図であり、図2は図1におけるI-I線に沿った拡大断面図である。

【0023】図1および図2において、複合材料シートは、隔壁11と、隔壁11に囲まれた領域12(斜線部分)とから構成される。領域12は、微小な貫通孔であり、各領域12の上側部分には吸着性材料13が配置され、下側部分には蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層14が配置されている。領域12の開口部の面積は、一般には 5 mm^2 未満であり、好ましくは 1 mm^2 未満で、より好ましくは 0.5 mm^2 未満、更に好ましくは 0.1 mm^2 未満である。そして、好ましくは 0.001 mm^2 以上、そして特に好ましくは 0.01 mm^2 以上である。また、複合材料シートの厚みは一般には $100 \sim 500 \mu\text{m}$ の範囲にある。

【0024】本発明において、吸着性領域を形成する吸着性材料としては、多孔質材料あるいは繊維材料が好ましく使用される。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。本発明において、吸着性領域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、活性炭などの炭素材料あるいはメンブレンフィルタを形成可能な材料が好ましく用いられる。具体的には、ナイロン6、ナイロン6,6、ナイロン4,10などのナイロン類、ニトロセルロース、酢酸セルロース、酪酸酢酸セルロースなどのセルロース誘導体、コラーゲン、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のアルギン酸類、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン類、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、ポリテトラフルオライドなどのポリフルオライドや、これらの共重合体または複合体が挙げられる。

【0025】本発明において、吸着性領域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、たとえば、白金、金、鉄、銀、ニッケル、アルミニウムなどの金属、アルミナ、シリカ、チタニア、ゼオライトなどの金属酸化物、ヒドロキシアパタイト、硫酸カルシウムなどの金属塩やこれらの複合体などが挙げられる。

【0026】本発明において、吸着性領域を形成するために使用される繊維材料は、特に限定されるものではないが、たとえば、ナイロン6、ナイロン6,6、ナイロン4,10などのナイロン類、ニトロセルロース、酢酸セルロース、酪酸酢酸セルロースなどのセルロース誘導体などが挙げられる。本発明において、吸着性領域は、電解処理、プラズマ処理、アーク放電などの酸化処理、シランカップリング剤、チタンカップリング剤などを用いたプライマー処理、界面活性剤処理などの表面処理によって形成することもできる。

【0027】吸着性材料13の表側表面(蛍光体層14に接しない側の表面)は、図2に示すように、その表面に隣接する隔壁11の表面よりもシート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、吸着性材料へのプローブ分子溶液の点着が容易となり、また、一旦点着されたプローブ分子溶液の隔壁表面への流出や他の吸着性材料への流出を防ぐことができる。吸着性材料13の厚みは一般には100~5000μmの範囲にある。

【0028】蛍光体層14において、蓄積性蛍光体の単位面積当りの重量は、一般には10~140g/m²の範囲にあり、好ましくは50~100g/m²の範囲にある。また、その層厚は一般には5~50μmの範囲にある。これにより、放射性同位元素(RI)からの電子線の90%以上を蛍光体層に吸収させることができるので、放射線画像の分解能を低下させずに、試料からの電子線エネルギーを有効に蛍光体層に吸収蓄積することができる。また、蛍光体層14が各領域12内に、吸着性材料13に隣接して設けられているので、各吸着性材料に結合固定されるターゲット分子からの放射線の散乱を、隔壁により効果的に防ぐことができるとともに、効率良く露光を行うことができる。

【0029】シート平面における領域12の数は、一般には50個/cm²以上であり、好ましくは100個/cm²以上、より好ましくは500個/cm²以上、更に好ましくは1000個/cm²以上であり、また好ましくは10000個/cm²以下、そして特に好ましくは10000個/cm²以下である。これらは全て、必ずしも、図1に示すように等間隔で設けられている必要はなく、幾つかのブロックに別れてブロック毎に複数の領域が形成されていてもよい。

【0030】放射性標識した試料からの電子線などの放射線を、より有効に遮蔽するためには、隔壁11の平均

密度は、一般には0.6g/cm³以上であり、好ましくは1~20g/cm³の範囲にあり、特に好ましくは2~10g/cm³の範囲にある。電子線の透過距離は、当該材料の密度に反比例するので、放射性物質が³²P、³³P、³⁵S、¹⁴Cなどのような一般的なRIであれば、隔壁の平均密度をこの範囲とすることにより、各領域内の試料のRIからの電子線を隔壁で遮蔽して、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。

【0031】核酸もしくはその断片、あるいは合成オリゴヌクレオチドなどのプローブ分子を有効に固定するために、吸着性材料13の平均密度は、一般には1.0g/cm³以下であり、好ましくは0.5g/cm³以下、そして好ましくは0.1g/cm³以上である(但し、吸着性材料の平均密度は、隔壁の平均密度よりも小さくする)。

【0032】吸着性材料13は一般に、空隙率(体積比)が10~90%の範囲にあり、その空隙を構成する微細孔の平均孔径は、0.1~50μmの範囲にある。

【0033】図3は、本発明の複合材料シートの別の例を概略的に示す拡大断面図である。図3において、複合材料シートは、隔壁11と、隔壁11に囲まれた領域12とを有して、各領域12の上側部分には吸着性材料13が配置され、下側部分には蓄積性蛍光体を含む蛍光体層14が配置され、更に、吸着性材料13と蛍光体層14との間には防水層15が設けられ、そしてシートの蛍光体層側表面全体にも防水層16が設けられた構成をとっている。

【0034】蛍光体層14の両表面に防水層15、16を設けることにより、プローブ分子を点着したり、ターゲット分子を固定する操作において、蛍光体層がそれら水溶液により劣化などの悪影響を受けるのを防ぐことができる。なお、防水層16はシート全面にではなく、蛍光体層14の各表面にのみ設けられていてもよいし、あるいは防水層15、16のうち的一方のみが付設されていてもよい。

【0035】図4~図6は、本発明の複合材料シートの別の例を概略的に示す拡大断面図である。図4において、複合材料シートは、隔壁11と、隔壁11に囲まれた各領域12に配置された吸着性材料13とを有し、そしてシートの片面全体に蓄積性蛍光体を含む蛍光体層17が設けられた構成をとっている。

【0036】図5において、複合材料シートは、隔壁11と、隔壁11に囲まれた各領域12に配置された吸着性材料13とを有し、そしてシートの片面全体に順に、防水層18、蓄積性蛍光体を含む蛍光体層17、および防水層16が設けられた構成をとっている。

【0037】図6において、複合材料シートは、隔壁11と、隔壁11に囲まれた各領域12に配置された吸着性材料13とを有し、そしてシートの片面全体に、順

に、防水層18、蓄積性蛍光体を含有する蛍光体層17、および防水層16が設けられ、更に、蛍光体層17の側面には防水性の縁貼り19が設けられた構成をとっている。

【0038】蛍光体層17の両表面および側面に防水層16、17と縁貼り19を設けることにより、上述したように、プローブ分子やターゲット分子の水溶液から蛍光体層を保護することができるが、防水層16、17のうち的一方のみが付設されていてもよい。

【0039】本発明において、隔壁11により区画された領域12の配列および開口部の形状は、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、領域12の配列や形状などは適宜変更することができる。

【0040】図7は、領域12の配列の別の構成の例を示す上面図である。図7では、領域12が隣接する列で互いに位置をずらして配置されている。

【0041】図8および図9はそれぞれ、領域12の開口部の別の形状の例を示す上面図である。図8では、領域12の開口部は四角形である。図9では、領域12の開口部は三角形である。この他にも、領域12はランダムに配置されていてもよく、その開口部は楕円形、または六角形などの多角形であってもよい。さらに、細長い長方形の吸着性材料領域をストライプ状に設けて、隔壁により次元方向にのみ区画化することも可能である。

【0042】本発明の複合材料シートは、例えば次のような方法を利用して製造することができる。まず、多数の貫通する孔が設けられた基板を用意する。基板の材料は、複合材料シートとしての強度を高めることができるものであることが望ましく、例えばニッケル、ニッケル合金などの金属、ポリアミド樹脂、アラミド樹脂、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリオレフィン樹脂（例、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂）などの有機物材料、およびアルミナ、ジルコニア、マグネシア、石英などのセラミック材料を挙げることができる。また、金属やセラミックの粒子を有機物に混入した複合材料を用いることができる。

【0043】基板は、例えば基板材料が金属である場合には、電鍍法により鑄型に金属を電着させることにより作製することができる。基板材料が有機物である場合には、有機物原料を溶解した塗布液の塗布乾燥などにより有機高分子シートを作製した後、これをドライエッチン*

基本組成式： $M^{II}FX : zLn$

で代表される希土類付活アルカリ土類金属弗化ハロゲン化物系輝尽性蛍光体は特に好ましい。ただし、 M^{II} はBa、Sr及び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を表し、 Ln はCe、Pr、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Nd、Er、Tm及びYbからなる群より選ばれる少なくとも一種の希土類元素を表す。XはCl、Br及びIからなる群より選ばれる

*グ等のリソグラフィー、あるいはLIGAプロセス、エキシマレーザ等を用いるレーザ加工法を利用して、エッチング処理することにより作製することができる。基板材料がセラミックである場合には、セラミック原料のスラリーをシート状の成形体に加圧成形した後、この成形体にレーザ加工法などのエッチング処理を施すことにより作製することができる。

【0044】次いで、吸着性材料形成用材料を適当な溶媒に溶解または分散して、該材料の溶液または分散液を調製した後、これを上記基板の各孔に注入し、乾燥することにより、乾燥膜の形成中に微細孔を形成して多孔性とすることができる。吸着性材料形成用材料としては、例えば、酢酸セルロース、ニトロセルロースなどのセルロース誘導体；6-ナイロン、6,6-ナイロンなどのポリアミド（ナイロン）；ポリテトラフルオロエチレン、ポリ弗化ピニリデンなどの弗素系ポリマー；およびポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンからなる有機高分子材料；並びにセラミックなどの無機材料を挙げることができる。また所望により、これらの材料を併用することもできる。なお、ナイロンなどポリアミドの場合には水によってポリマーが収縮するので、非水系の溶液を塗布、乾燥してフィルムを形成した後、フィルムを水溶液に浸漬して膜中に微細孔を形成する。セラミックの場合には、予め所望の微細孔が形成されたセラミック原料を用いて分散液を調製する。続いて、蓄積性蛍光体を結合剤と共に適当な有機溶媒に分散溶解して、分散液を調製し、これを上記基板の各孔に注入し、乾燥することにより、各孔内の吸着性材料上に蛍光体層を形成する。

【0045】蓄積性蛍光体としては、400~900nmの波長範囲の励起光の照射により、300~500nmの波長範囲に輝尽発光を示す輝尽性蛍光体が好ましい。そのような輝尽性蛍光体の例は、特開平2-193100号公報および特開平4-310900号公報に詳しく記載されている。好ましい輝尽性蛍光体としては、ユーロピウムあるいはセリウムによって付活されているアルカリ土類金属ハロゲン化物系蛍光体（例、BaFBr:Eu、およびBaF(Br,I):Eu）、そしてセリウム付活希土類オキシハロゲン化物系蛍光体を挙げることができる。

【0046】これらのうちでも、

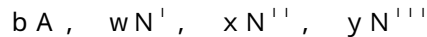
(I)

少なくとも一種のハロゲンを表す。zは $0 < z \leq 2$ の範囲内の数値を表す。

【0047】上記基本組成式(I)中の M^{II} としては、Baが半分以上を占めることが好ましい。Lnとしては、特にEu又はCeであることが好ましい。また、基本組成式(I)では表記上F:X=1:1のように見えるが、これはBaFX型の結晶構造を持つことを示すも

のであり、最終的な組成物の化学量論的組成を示すものではない。一般に、BaFX結晶においてX⁻イオンの空格子点であるF⁺(X⁻)中心が多く生成された状態が、600~700nmの光に対する輝尽効率を高める上で好ましい。このとき、FはXよりもやや過剰にあることが多い。

【0048】なお、基本組成式(I)では省略されているが、必要に応じて下記のような添加物を基本組成式(I)に加えてもよい。



ただし、AはAl₂O₃、SiO₂及びZrO₂などの金属酸化物を表す。M^{II}FX粒子同士の焼結を防止する上では、一次粒子の平均粒径が0.1μm以下の超微粒子でM^{II}FXとの反応性が低いものを用いることが好ましい。N^Iは、Li、Na、K、Rb及び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の化合物を表し、N^{II}は、Mg及び/又はBeからなるアルカリ土類金属の化合物を表し、N^{III}は、Al、Ga、In、Tl、Sc、Y、La、Gd及びLuからなる群より選ばれる少なくとも一種の三価金属の化合物を表す。これら

の金属化合物としては、特開昭59-75200号公報に記載のようなハロゲン化物を用いることが好ましいが、それらに限定されるものではない。

【0049】また、b、w、x及びyはそれぞれ、M^{II}FXのモル数を1としたときの仕込み添加量であり、0<b<0.5、0<w<2、0<x<0.3、0<y<0.3の各範囲内の数値を表す。これらの数値は、焼成やその後の洗浄処理によって減量する添加物に関しては最終的な組成物に含まれる元素比を表しているわけではない。また、上記化合物には最終的な組成物において添加されたままの化合物として残留するものもあれば、M^{II}FXと反応する、あるいは取り込まれてしまうものもある。

【0050】その他、上記基本組成式(I)には更に必要に応じて、特開昭55-12145号公報に記載のZn及びCd化合物；特開昭55-160078号公報に記載の金属酸化物であるTiO₂、BeO、MgO、CaO、SrO、BaO、ZnO、Y₂O₃、La₂O₃、In₂O₃、GeO₂、SnO₂、Nb₂O₅、Ta₂O₅、ThO₂；特開昭56-116777号公報に記載のZr及びSc化合物；特開昭57-23673号公報に記載のB化合物；特開昭57-23675号公報に記載のAs及びSi化合物；特開昭59-27980号公報に記載のテトラフルオロホウ酸化合物；特開昭59-47289号公報に記載のヘキサフルオロケイ酸、ヘキサフルオロチタン酸、及びヘキサフルオロジルコニウム酸の1価もしくは2価の塩からなるヘキサフルオロ化合物；特開昭59-56480号公報に記載のV、Cr、Mn、Fe、Co及びNiなどの遷移金属の化合物などを添加してもよい。さらに、本発明においては上述した添加物を

含む蛍光体に限らず、基本的に希土類付活アルカリ土類金属弗化ハロゲン化物系輝尽性蛍光体とみなされる組成を有するものであれば如何なるものであってもよい。

【0051】上記基本組成式(I)で表される希土類付活アルカリ土類金属弗化ハロゲン化物系輝尽性蛍光体は、通常は、アスペクト比が1/1~5/1の範囲にある。本発明に係る蛍光体層に用いる蓄積性蛍光体粒子は、アスペクト比が2/1~5/1の範囲にある柱状又は針状の蛍光体粒子である。そして、粒子サイズのメジアン径(Dm)が0.1~10μm(好ましくは、0.5~2μm)の範囲にあり、粒子サイズ分布の標準偏差をとしたときのσ/Dmが50%以下(好ましくは、40%以下)のものである。また、粒子の形状としては直方体型、八面体型、14面体型およびこれらの中間多面体型などがあるが、それらのうちでも14面体型が好ましい。ただし、上記アスペクト比、粒子サイズおよび粒子サイズ分布を満たす蓄積性蛍光体粒子であれば、必ずしも14面体型でなくとも複合材料シートに用いることができる。

【0052】上記分散液中での結合剤と蛍光体との比率は通常、1:1乃至1:100(重量比)の範囲の値となるようにする。この比率は、特に1:8乃至1:40(重量比)の範囲にあることが好ましい。蓄積性蛍光体粒子を分散支持する結合剤についても、様々な種類の樹脂材料が知られており、本発明に係る蛍光体層の形成においても、それらの公知の結合剤樹脂を中心とした任意の樹脂材料から適宜選択して用いることができる。

【0053】このようにして、図1および2に示したような貫通孔を有する基板の各孔に吸着性材料と蛍光体層が充填配置された複合材料シートを製造することができる。

【0054】さらに、蛍光体層の片面もしくは両面には、図3に示したように、防水層を設けてもよい。防水層は、プローブ分子溶液の点着やターゲット分子溶液の固定の際に、蛍光体層がそれら水溶液により劣化などの悪影響を受けるのを防ぐためのものである。特に、複合材料シートの表面側に位置することになる防水層は、励起光の入射や発光光の出射に殆ど影響を与えないように、透明であることが望ましく、また外部から与えられる物理的衝撃や化学的影響から複合材料シートを十分に保護することができるように、化学的に安定でかつ高い物理的強度を持つことが望ましい。防水層としては、ポリメチルメタクリレート、有機溶媒可溶性フッ素系樹脂などのような有機高分子物質を適当な溶媒に溶解して調製した溶液を蛍光体層の上に塗布することで形成されたもの、あるいはポリエチレンテレフタレートなどの有機高分子フィルムを別に形成して蛍光体層の表面に適当な接着剤を用いて設けたものなどが用いられる。防水層の層厚は一般には、1~10μmの範囲にある。

【0055】あるいは、複合材料シートは、多数の貫通

孔を有する隔壁用支持体を二枚用意し、別に蛍光体層上に吸着性材料の層、および所望により防水層が積層されたシートを形成し、このシートを二枚の隔壁用支持体で挟んで、熱や溶剤などにより圧着する方法を利用して製造することができる。

【0056】図4～図6に示したような構成の複合材料シートは、上述したようにして基板の各孔に吸着性材料を形成した後、その片面に前記蛍光体層および所望により防水層を塗布形成することにより、あるいは別途形成した蛍光体層および防水層を接着剤を用いて接合するに

【0057】例えば、蛍光体層は蒸着法などの気相堆積法により形成してもよい。蛍光体層を気相堆積法により形成する場合に、特に好ましい蓄積性蛍光体は、下記基本組成式(II)で代表されるアルカリ金属ハロゲン化合物系輝光性蛍光体である。

【0058】

$$M^1X \cdot aM^{1'}X'^2 \cdot bM^{1''}X''^3 : zA \quad (II)$$

ただし、 M^1 はLi、Na、K、Rb及び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を表し、 $M^{1'}$ はBe、Mg、Ca、Sr、Ba、Ni、Cu、Zn及び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又は二価金属を表し、 $M^{1''}$ はSc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Al、Ga及びInからなる群より選ばれる少なくとも一種の希土類元素又は三価金属を表し、そしてAはY、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Na、Mg、Cu、Ag、Tl及びBiからなる群より選ばれる少なくとも一種の希土類元素又は金属を表す。X、X'およびX''はそれぞれ、F、Cl、Br及びIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲンを表す。a、bおよびzはそれぞれ、 $0 < a < 0.5$ 、 $0 < b < 0.5$ 、 $0 < z < 0.2$ の範囲内の数値を表す。

【0059】上記基本組成式(II)中の M^1 としては少なくともCsを含んでいることが好ましい。Xとしては少なくともBrを含んでいることが好ましい。Aとしては特にEu又はBiであることが好ましい。また、基本組成式(II)には、必要に応じて、酸化アルミニウム、二酸化珪素、酸化ジルコニウムなどの金属酸化物を添加物として、 M^1 1モルに対して、0.5モル以下の量で加えてもよい。

【0060】気相堆積法の代表的な方法である電子線蒸着法による場合には、まず、上記の蓄積性蛍光体からなる蒸発源、そして被蒸着物の基板を蒸着装置内に設置し、装置内を排気する。蒸発源は、加圧圧縮により錠剤の形状とすることが好ましい。このとき、Arガス、Neガスなどの不活性ガスを導入してもよい。次に、電子銃から電子線を加速電圧1.5～5.0kVの範囲で発生させて、蒸発源に照射し、蓄積性蛍光体を基板表面に堆積させる。蒸着速度は一般には0.1～1000 μ m/分の範囲にあり、好ましくは1～100 μ m/分の範囲にある。なお、電子線の照射を複数回に分けて行ってもよいし、あるいは複数の電子銃を用いて異なる蛍光体を共蒸着させてもよい。また、蛍光体の原料を用いて支

積性蛍光体とこれを分散状態で含有支持する結合剤とからなるものばかりでなく、結合剤を含まないで蛍光体の凝集体のみから構成されるもの、あるいは蛍光体の凝集体の間隙に高分子物質が含まれている蛍光体層などでもよい。

【0057】例えば、蛍光体層は蒸着法などの気相堆積法により形成してもよい。蛍光体層を気相堆積法により形成する場合に、特に好ましい蓄積性蛍光体は、下記基本組成式(II)で代表されるアルカリ金属ハロゲン化合物系輝光性蛍光体である。

【0058】

$$M^1X \cdot aM^{1'}X'^2 \cdot bM^{1''}X''^3 : zA \quad (II)$$

持体上で蛍光体を合成すると同時に蛍光体層を形成することも可能である。さらに、蒸着の際に必要なに応じて被蒸着物を冷却または加熱してもよいし、あるいは蒸着終了後に蛍光体層を加熱処理してもよい。これにより、蓄積性蛍光体のみからなり、蓄積性蛍光体の柱状結晶と柱状結晶の間に空隙(クラック)が存在する蛍光体層が得られる。

【0061】上述した複合材料シートを用いる本発明の生体関連物質の検出解析方法について、以下に説明する。

【0062】本発明の複合材料シートの吸着性材料に固定されるプローブ分子としては、例えば、従来よりマイクロアレイのプローブ分子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(mRNAを鋳型にして合成した相補的DNA)、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、抗原、抗体など生化学的特異的結合を生じうる蛋白質も用いることが可能である。

【0063】プローブ分子とターゲット分子(試料)の具体的な組合せとしては、DNA(DNA、もしくはその断片、またはオリゴDNA)とDNA、DNAとRNA、PNAとDNAまたはRNA、PNAとPNA、抗原と抗体、アビジンとビオチンなどを挙げることができる。

【0064】以下に、プローブ分子およびターゲット分子がDNA、RNAなど核酸の断片であり、そして図1および図3に示した複合材料シートを用いる場合を例にとって具体的に述べる。

【0065】まず、多数の一本鎖核酸断片(通常は、その塩基配列が既知であるものを用いる)を含む水溶液を複数種、スポットなどを用いて、図1および図3の複合材料シートの吸着性材料側の領域12にそれぞれ点着することにより、プローブ分子を吸着性材料13の微細孔

に絡ませるようにして固定する。

【0066】次に、ハイブリダイゼーション用の容器などを用いて、ターゲット分子の一本鎖核酸断片をRI（例えば³²P、³³P）で標識して調製した放射性標識ターゲット分子の水溶液中にこの複合材料シートを浸漬することにより、放射性標識ターゲット分子を複合材料シート中のプローブ分子にハイブリダイゼーションにより結合固定する。その後、複合材料シートから、ハイブリダイズしなかったターゲット分子を洗浄などにより除去する。

【0067】次に、複合材料シートの蛍光体層側表面に、ナトリウムランプ、蛍光灯、赤外線ランプ等の消去光源を用いて消去光を照射し、蛍光体層の蓄積性蛍光体に既に吸収蓄積されている自然放射線や前回の使用で残存しているかもしれない放射線のエネルギーを放出させて除去する。

【0068】この複合材料シートを次に、例えば0～30にて一定時間（例、1～120時間）静置することにより露光させて、オートラジオグラフィを行なう。複合材料シートの各蛍光体層には、隣接する各吸着性材料中の放射性標識ターゲット分子から発せられた放射線エネルギーが吸収蓄積される。このオートラジオグラフィ操作により、蛍光体層は全体として、ターゲット分子の存在する位置や量、あるいはプローブ分子との結合に関する情報を放射線画像情報として保持することになる。

【0069】次いで、放射線画像情報が蓄積記録された複合材料シートには、本発明の放射線画像情報読取装置を用いて、画像情報の読取操作を行う。

【0070】図10は、本発明の放射線画像情報読取装置の例を示す概略構成図であり、図11は、図10のI-I線に沿った断面図である。図10において、放射線画像情報読取装置は、複合材料シート20を載置して矢印Y方向に搬送する走査ベルト30、シート20表面に対して略平行に、複合材料シート20の領域12に対応してスポット状に励起光Lを出射するレーザ光源21、励起光Lの光路上に設けられ、励起光Lを平行ビームとするコリメータレンズとトーリックレンズとからなる光学系22、シート20に対して45度の角度で傾けて配された、励起光Lを反射し発光光Mを透過するように設定されてなるダイクロイックミラー23、励起光Lをシート20上に矢印X方向に沿って延びる線状に集光させる屈折率分布形レンズアレイ（多数の屈折率分布形レンズが配列されてなるレンズであり、以下、第一のセルフオックレンズアレイという）24、シート20から発せられる発光光（輝尽発光光）Mをラインセンサ27に集光させる第二のセルフオックレンズアレイ25、セルフオックレンズアレイ25を透過した発光光Mに僅かに混在する、シート20表面で反射した励起光Lをカットし発光光Mを透過する励起光カットフィルタ26、励起光

カットフィルタ26を透過した発光光Mを受光して光電変換する多数の光電変換素子28が配列されたラインセンサ27、ラインセンサ27から出力される信号Qをシート10の部位に対応させて演算処理して、電気的画像信号Sとして出力する画像情報読取手段29を備えた構成である。

【0071】レーザ光源21は、矢印X方向に配置され、波長630～690nmの可視領域の光を矢印X方向に沿って複数のスポット状に発する。セルフオックレンズアレイ25は、ラインセンサ27の受光面において、シート20表面の発光光Mの発光域を1対1の大きさで結像する像面とする作用をなす。

【0072】ラインセンサ27は、矢印Y方向と直交する方向に多数（例えば、1000個以上）の光電変換素子（CCD、電荷結合素子）28が配列された構成である。多数の光電変換素子28はそれぞれ、縦100μm×横100μm程度の大きさの受光面を有しており、1画素に対応している。各受光面は、複合材料シート20の各蛍光体層14表面から発せられる発光光Mを受光する。

【0073】走査ベルト30上に蛍光体層14側を上にして載置された複合材料シート20は、走査ベルト30が矢印Y方向に移動することにより矢印Y方向に搬送される。シート20の搬送速度はベルト30の移動速度に等しく、ベルト30の移動速度は画像読取手段29に入力される。

【0074】一方、レーザ光源21から、シート20表面に対して略垂直に発せられたスポット状の励起光Lは、その光路上に設けられたコリメータレンズとトーリックレンズとからなる光学系22により垂直ビームとされ、シート20表面に矢印X方向に沿って複合材料シート20の領域12に対応して複数のスポット状に照射される。

【0075】シート20に垂直に入射したスポット状の励起光Lの励起により、励起光Lの集光域であるシート20の蛍光体層14から、蓄積記録されている放射線画像情報に応じた強度の発光光Mが発せられる。

【0076】この発光光Mは、第一のセルフオックレンズアレイ24により平行光束とされ、ダイクロイックミラー23を透過し、第二のセルフオックレンズアレイ25により、励起光Lの集光域の真上に配置されたラインセンサ27を構成する各光電変換素子28の受光面に集光される。

【0077】なおこの際、第二のセルフオックレンズアレイ25を透過した発光光Mに僅かに混在する、シート20表面で反射した励起光Lは、励起光カットフィルタ27によりカットされる。

【0078】各光電変換素子28により受光された発光光Mは光電変換され、そして光電変換して得られた各信号Sは、画像情報読取手段29に入力される。画像情報

読取手段 29 にて各信号 S は、走査ベルト 30 の移動速度に基づいてシート 20 の部位に対応して演算処理され、画像データとして画像処理装置（図示なし）に出力される。

【0079】なお、本発明に用いる放射線画像情報読取装置は、図 10 および図 11 に示した態様に限定されるものではなく、光源、光源と複合材料シートとの間の集光光学系、シートとラインセンサとの間の光学系、およびラインセンサはそれぞれ、公知の種々の構成を採用することができる。

【0080】レーザ光源は、光源自体がライン状であってもよく、蛍光灯、冷陰極蛍光灯、LED（発光ダイオード）アレイなども用いることができる。ライン光源から発せられる励起光は、連続的に出射するものであってもよいし、あるいは出射と停止を繰り返すパルス光であってもよい。ノイズ低減の観点からは、高出力のパルス光であることが好ましい。また、複合材料シート 20 の領域 12 および走査ベルト 30 の移動速度に一致させてパルス光を出射するものであってもよい。

【0081】ラインセンサとしては、アモルファスシリコンセンサ、CCD センサ、バックイルミネータ付きの CCD、MOS イメージセンサなどを用いることができる。また、ラインセンサは光電変換素子が 1 列で配置されたもののみならず、2、3 列で配置されたものであってもよい。

【0082】上記態様においては説明を簡単化するために、シートとラインセンサとの間の光学系を 1 : 1 結像系に設定したが、拡大縮小光学系を利用してもよい。ただし、集光効率を高めるためには等倍または拡大光学系を用いることが好ましい。

【0083】また、上記態様では励起光 L の光路と発光光 M の光路とが一部分重複するような構成として、装置のコンパクト化を図ったが、励起光 L の光路と発光光 M の光路が全く異なる構成を採用してもよい。

【0084】さらに、上記態様では複合材料シートを移動させて読み取りを行う構成であったが、シートを静置してラインセンサをシート表面に沿って移動させる構成を採用してもよい。

【0085】あるいはまた、画像情報読取手段から出力された画像データ信号に対して種々の信号処理を施す画像処理装置を更に備えた構成や、読み取り前および読み取り終了後の複合材料シートに残存する放射線エネルギーを適切に放出させるための消去手段を更に備えた構成を採用することもできる。

【0086】可視画像またはデジタルデータとして得られた放射線画像情報に基づいて、放射線標識ターゲット分子が相補的に結合しているプローブ分子を検出して、同定することにより、ターゲット分子の塩基配列を決定することができる。また、特定の遺伝子の発現、変異、多型性などを多数の試料について同時に解析することが

できる。

【0087】

【実施例】 [実施例 1]

(1) 基板の作製

ステンレス鋼を電鍍法により鋳型に電着させて、多数の貫通孔が形成された基板を作製した。基板は、その大きさが 40 mm × 60 mm、厚みが 0.2 mm であり、孔の総数は 2400 個であり、孔の密度は 100 個 / cm² であった。各孔の開口部は円形であり、その面積は 0.07 mm² であった。基板の平均密度は 8.8 g / cm³ であった。

【0088】(2) 吸着性材料の形成

15 重量%のナイロン 6 を 83 重量%のギ酸と 2 重量%の水に加え、室温で 3 時間混合し、次いで 50 °C で 1 時間混合溶解した後、室温まで冷却してポリマー溶液を調製した。このポリマー溶液を基板の各貫通孔に注入した後、乾燥して各孔の下半分に膜を形成した。次いで、基板をギ酸水溶液（ギ酸 20 重量%）に浸漬して膜中に多数の微細孔を形成して多孔性とした。

【0089】(3) 蛍光体層の形成

メジアン径 3 μm の輝尽性蛍光体粒子（BaF（Br, I）: Eu）と熱可塑性高分子量ポリエステル樹脂とを重量比 5 : 1 で有機溶剤中に分散させて、蛍光体分散液を得た後、この蛍光体分散液を上記基板の各貫通孔に注入した後、乾燥して各孔の上半分に蛍光体層を形成した。

【0090】(4) 防水層の形成

貫通孔に吸着性材料と蛍光体層が充填配置された基板の蛍光体層側表面に、透明なポリエチレンテレフタートフィルム（厚さ：6 μm、片面にポリエステル系接着剤層（層厚：1.5 μm）が備えられているもの）を接着剤層を下側にして重ね合わせ、加熱圧着して防水層を形成した。

【0091】このようにして、ステンレス鋼隔壁およびポリアミド（ナイロン 6）吸着性材料と蛍光体層充填領域とからなり、片面に防水層を有する図 1 と図 3（ただし、防水層 15 は無し）に模式的に示した構成の複合材料シートを得た。

【0092】(5) 複合材料シートの評価

複合材料シートのポリアミド吸着性材料に、常法に従って一本鎖核酸断片（プローブ分子）を点着により固定した後、この複合材料シートを、該プローブ分子に相補性を示す一本鎖核酸断片（ターゲット分子）に放射性標識を付けた試料の水溶液に浸漬し、ハイブリダイゼーションを行った。複合材料シートを水溶液から取り出し、水洗し、乾燥した。次に、複合材料シートの蛍光体層側表面に蛍光灯を照射して蓄積されている放射線エネルギーの消去を行った。次いで、室温でオートラジオグラフィ操作を行なった。この複合材料シートについて、図 10 と図 11 に示した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、複合材料シートの吸着性材料領域（プローブ分子に放射性標識ターゲット分子がハイブリダイゼーションによって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。

【0093】

【発明の効果】本発明の複合材料シートを生化学的特異的結合反応を利用する生体関連物質の分析に用いることにより、核酸断片などのプローブ分子をその吸着性材料に選択的に点着固定できるので、点着時におけるプローブ分子の拡散を防ぐことができる。また、分析作業時に発生しやすい放射性標識ターゲット分子の拡散や非特異性の付着も防ぐことができる。その結果、オートラジオグラフィによって得られる放射線画像のノイズを低減して、分解能の高い放射線画像を得ることができる。また、隔壁によりターゲット分子からの放射線の散乱を効果的に防ぐことができ、これによっても放射線画像の分解能を高めることができる。

【0094】その上、複合材料シートの吸着性材料と蛍光体層が積層状態で一体化されているので、オートラジオグラフィ操作時にこれまでのような蓄積性蛍光体シートとの重ね合せが不要であり、しかもターゲット分子からの放射線がほぼ直接に蛍光体層に入射することになるので、より一層分解能の高い放射線画像を得ることができる。

【0095】従って、本発明によれば、生体関連物質の検出および解析の精度を顕著に向上させることができる。さらに、本発明の複合材料シートは、従来のスポットに相当する吸着性材料の領域の単位面積当たりの数を増加させることが可能となり、従来の多孔性シートよりも高密度化することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の複合材料シートの構成の一例を示す概略斜視図である。

【図2】図1におけるI-I線に沿った拡大断面図である。

【図3】本発明の複合材料シートの構成の別例を示す拡大断面図である。

【図4】本発明の複合材料シートの構成の別例を示す拡大断面図である。

【図5】本発明の複合材料シートの構成の別例を示す拡大断面図である。

【図6】本発明の複合材料シートの構成の別例を示す拡大断面図である。

【図7】領域の配列の別の例を示す上面図である。

【図8】領域の開口部の別の形状の例を示す上面図である。

【図9】領域の開口部の別の形状の例を示す上面図である。

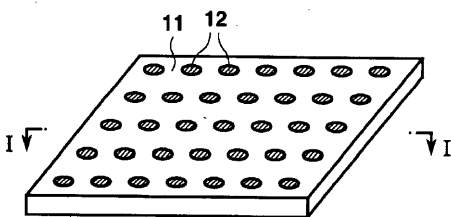
【図10】本発明の放射線画像情報読取装置の例を示す構成図である。

【図11】図10におけるI-I線に沿った断面図である。

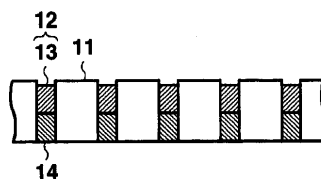
【符号の説明】

- 11 隔壁
- 12 領域
- 13 吸着性材料
- 14、17 蛍光体層
- 15、16、18 防水層
- 19 縁貼り
- 20 複合材料シート
- 21 レーザ光源
- 22 コリメータレンズとトーリックレンズからなる光学系
- 23 ダイクロイックミラー
- 24、25 セルフォックレンズアレイ
- 26 励起光カットフィルタ
- 27 ラインセンサ
- 28 光電変換素子
- 29 画像情報読取手段
- 30 走査ベルト
- L 励起光
- M 発光光
- S 信号

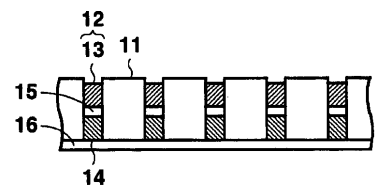
【図1】



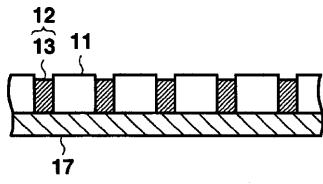
【図2】



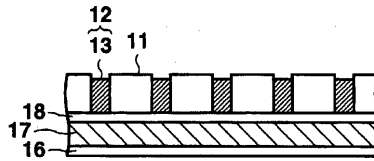
【図3】



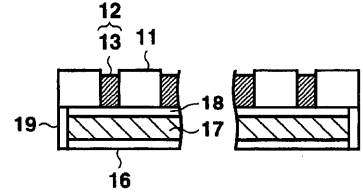
【圖4】



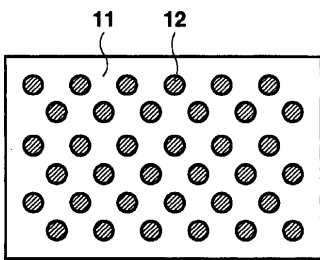
【圖5】



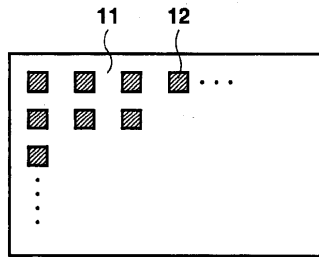
【圖6】



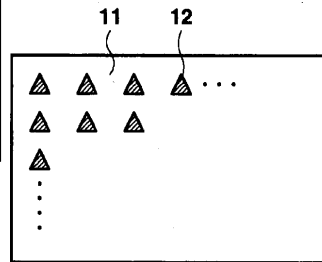
【圖7】



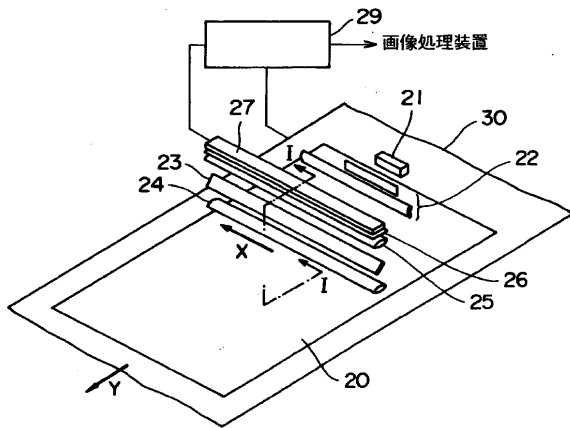
【圖8】



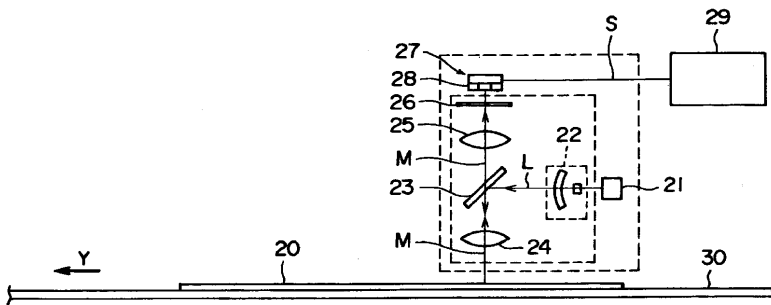
【圖9】



【圖10】



【圖11】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード(参考)
G 0 1 N 33/566		G 0 1 N 33/566	5 C 0 7 2
33/60		33/60	A
37/00	1 0 2	37/00	1 0 2
G 0 1 T 1/00		G 0 1 T 1/00	B
G 2 1 K 4/00		G 2 1 K 4/00	L
H 0 4 N 1/04		H 0 4 N 1/04	E

Fターム(参考) 2G045 AA35 DA12 DA13 DA14 FA11
 FA29 FB02 FB09 FB12 HA16
 HA20 JA01
 2G054 AB07 BB20 CA22 EA03 EA10
 EB01 FA28 FA50 FB02 GA04
 GA10 GB02 GE01
 2G083 AA03 CC02 CC04 DD12 EE03
 4B029 AA07 AA21 AA23 BB20 CC03
 CC08 CC10 CC11 FA15
 4B063 QA01 QA18 QQ42 QQ52 QR56
 QR84 QS28 QS34 QS36 QS39
 QX07
 5C072 AA01 CA04 CA05 CA06 EA04
 EA05 EA06 NA02 VA01

专利名称(译)	用于分析生物相关物质的复合板		
公开(公告)号	JP2003014748A	公开(公告)日	2003-01-15
申请号	JP2001196089	申请日	2001-06-28
[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		
[标]发明人	細井雄一		
发明人	細井 雄一		
IPC分类号	G01N33/53 C12M1/34 C12Q1/68 G01N21/78 G01N33/483 G01N33/566 G01N33/60 G01N37/00 G01T1/00 G21K4/00 H04N1/04		
FI分类号	G01N33/53.M C12M1/34.Z C12Q1/68.A G01N21/78.C G01N33/483.C G01N33/566 G01N33/60.A G01N37/00.102 G01T1/00.B G21K4/00.L H04N1/04.E H04N1/053		
F-TERM分类号	2G045/AA35 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/FA11 2G045/FA29 2G045/FB02 2G045/FB09 2G045/FB12 2G045/HA16 2G045/HA20 2G045/JA01 2G054/AB07 2G054/BB20 2G054/CA22 2G054/EA03 2G054/EA10 2G054/EB01 2G054/FA28 2G054/FA50 2G054/FB02 2G054/GA04 2G054/GA10 2G054/GB02 2G054/GE01 2G083/AA03 2G083/CC02 2G083/CC04 2G083/DD12 2G083/EE03 4B029/AA07 4B029/AA21 4B029/AA23 4B029/BB20 4B029/CC03 4B029/CC08 4B029/CC10 4B029/CC11 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR56 4B063/QR84 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX07 5C072/AA01 5C072/CA04 5C072/CA05 5C072/CA06 5C072/EA04 5C072/EA05 5C072/EA06 5C072/NA02 5C072/VA01		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种用于生物相关物质分析的复合材料板，该复合材料板能够高度准确，高效地检测要检测的物质。解决方案：板材包括一个在二维方向上细分板材平面的分隔壁和由该分隔壁分隔的多个区域，吸附材料分别布置在每个区域的上部和下部一种复合材料片，其中包含可激发磷光体的磷光体层部分布置。

