

(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2005-321253

(P2005-321253A)

(43) 公開日 平成17年11月17日(2005.11.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53	GO 1 N 33/53	2 G O 4 3
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	2 G O 5 4
GO 1 N 21/64	GO 1 N 21/64	4 B O 6 3
GO 1 N 21/78	GO 1 N 21/78	
GO 1 N 33/543	GO 1 N 33/543 5 3 1	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2004-138309 (P2004-138309)	(71) 出願人	000233055 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社 神奈川県横浜市鶴見区末広町一丁目1番4 3
(22) 出願日	平成16年5月7日(2004.5.7)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100105463 弁理士 関谷 三男
		(74) 代理人	100099128 弁理士 早川 康
		(74) 代理人	100103931 弁理士 関口 鶴彦

最終頁に続く

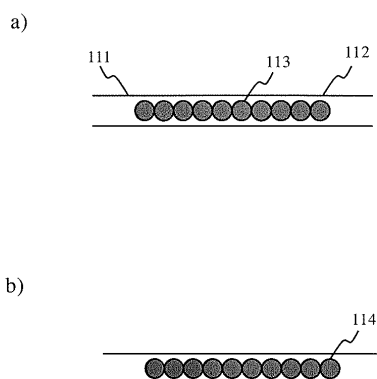
(54) 【発明の名称】 キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 プローブビーズに結合しているプローブの種類を正確に同定することができる方法を提供し、キャピラリビーズアレイを用いる生化学的又は免疫学的検査の結果の信頼性を大幅に向上させる。

【解決手段】 蛍光標識された標的となる生体分子を含む溶液をキャピラリ内に導入し、該生体分子を捕捉したプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像を取得する。全てのビーズを蛍光染色するための蛍光物質を含む溶液をキャピラリ内に導入し、全てのプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像を取得する。該生体分子を捕捉したプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像と、全てのプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像を重ね合わせることにより、該生体分子を捕捉したプローブビーズの位置並びに順序を正確に知る。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

標的となる生体分子を捕捉する性質を持つプローブを表面及び/又は内部に結合したプローブビーズを基板上に形成したキャピラリに多数個配列したキャピラリビーズアレイにおいて、キャピラリ中にプローブに特異的に結合する性質を持つ蛍光色素を含む溶液を通過させ、蛍光発色の部分をビーズの位置と判断することにより、キャピラリ中に配列した全てのビーズの位置を蛍光読取装置により検出する工程を含むことを特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法。

【請求項 2】

標的となる生体分子を捕捉する性質を持つプローブを表面及び/又は内部に結合したプローブビーズを基板上に形成したキャピラリに多数個配列したキャピラリビーズアレイにおいて、キャピラリ中に高濃度の蛍光色素を含む溶液を通過させ、蛍光発色の無い部分をビーズの位置と判断することにより、キャピラリ中に配列した全てのビーズの位置を蛍光読取装置により検出する工程を含むことを特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法。

10

【請求項 3】

請求項 1 において、蛍光標識された標的となる生体分子を含む溶液をキャピラリ内に導入し、該生体分子を捕捉する性質を持つプローブを表面及び/又は内部に結合したプローブビーズに該生体分子を捕捉し、蛍光読取装置により、キャピラリビーズアレイのキャピラリ内に配列された多数個のプローブビーズのうち、その表面及び/又は内部に結合したプローブを介して標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの蛍光スポットのみを含む蛍光画像を得、該蛍光画像と全てのプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像を比較し、キャピラリビーズアレイ中の標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの位置及び順序を知ること特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法。

20

【請求項 4】

請求項 2 において、蛍光標識された標的となる生体分子を含む溶液をキャピラリ内に導入し、該生体分子を捕捉する性質を持つプローブを表面及び/又は内部に結合したプローブビーズに該生体分子を捕捉し、蛍光読取装置により、キャピラリビーズアレイのキャピラリ内に配列された多数個のプローブビーズのうち、その表面及び/又は内部に結合したプローブを介して標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの蛍光スポットのみを含む蛍光画像を得、該蛍光画像と蛍光発色の無い全てのプローブビーズのスポットを含む蛍光画像を比較し、キャピラリビーズアレイ中の標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの位置及び順序を知ること特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法。

30

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれかにおいて、全てのビーズの位置を蛍光読取装置により検出する工程が、蛍光標識された標的となる生体分子を含む溶液をキャピラリ内に導入し、該生体分子を捕捉する性質を持つプローブを表面及び/又は内部に結合したプローブビーズに該生体分子を捕捉し、蛍光読取装置により、キャピラリビーズアレイのキャピラリ内に配列された多数個のプローブビーズのうち、その表面及び/又は内部に結合したプローブを介して標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの蛍光スポットのみを含む蛍光画像を得る工程の後であることを特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法。

40

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 のいずれかにおいて、2つの蛍光画像の比較が2つの画像を重ね合わせること特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は粒状ビーズの位置検出方法に係り、特に軟質樹脂などに形成したキャピラリにビーズを配列したキャピラリビーズアレイのビーズの位置検出方法に関する。

【背景技術】

【0002】

軟質樹脂などに形成したキャピラリに、生体分子検出用のプローブを結合させたプローブビーズを配列したキャピラリビーズアレイにおいて、ビーズの位置確認に関する従来技術として下記特許文献1が挙げられる。特許文献1では、キャピラリ内に配列されたプローブビーズの位置確認方法として、プローブビーズの一定個数毎に、プローブビーズと色又はサイズの異なるマーカービーズを配置する方法が開示されている。このときマーカービーズにはプローブが結合していてもしていなくてもよい。マーカービーズの位置を目印としてプローブビーズの順番、すなわちビーズに結合しているプローブの種類を知ることができる。本方法は、主に光学顕微鏡などを用いてビーズの位置を目視にて確認する際に有効な方法である。

10

【0003】

一方、キャピラリビーズアレイでは、生体分子の高感度検出方法として蛍光検出法を適用することが可能である。蛍光検出法を適用する場合、蛍光標識された標的となる生体分子を含む試料溶液をキャピラリビーズアレイに導入する。該生体分子は、該生体分子と親和性を有するプローブを結合したプローブビーズに捕捉される。蛍光標識された標的となる生体分子を捕捉したプローブビーズだけが蛍光を発する。従って、蛍光読取装置にてキャピラリビーズアレイのプローブビーズの蛍光検出を行うと、蛍光標識された生体分子を捕捉したビーズのみが検出される。蛍光を発しないプローブビーズは検出されないため、これらのプローブビーズの位置並びに個数を正確に知ることは非常に困難である。これは、蛍光を発するプローブビーズの順番、すなわちプローブビーズに結合しているプローブの種類も正確に知ることができないということの意味する。

20

【0004】

このように、キャピラリビーズアレイに蛍光検出法を適用する場合、特許文献1に開示されたビーズの位置確認方法だけでは、プローブビーズの順番、すなわちプローブの種類を確認するのが非常に困難であった。そこで、キャピラリビーズアレイにおいて蛍光読取装置により全てのビーズの位置を検出し、プローブビーズの順番、すなわちプローブの種類を正確に同定することができる方法が必要であった。

30

【0005】

【特許文献1】特開2000-346842号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記、特許文献1に記載のキャピラリビーズアレイでは、プローブビーズを蛍光標識した標的となる生体分子と反応させた場合、蛍光を発するプローブビーズと蛍光を発しないプローブビーズが混在する状態になる。ここで蛍光読取装置によりキャピラリビーズアレイの蛍光検出を行うと、蛍光標識された標的の生体分子を捕捉し蛍光を発するプローブビーズは検出されるが、蛍光標識された標的の生体分子を捕捉していないプローブビーズは蛍光を発しないため検出されない。このため、蛍光を発しないプローブビーズの位置並びに個数を正確に知ることは非常に困難である。従って、蛍光を発するプローブビーズの順序も正確に知ることができないため、蛍光標識された標的となる生体分子を捕捉したプローブの種類も正確に知ることができない。キャピラリビーズアレイにおいてプローブビーズの順序、すなわちプローブビーズに結合したプローブの種類を正確に知ることは、キャピラリビーズアレイを用いる生化学的又は免疫学的検査の結果の信頼性に直結する。

40

【0007】

そこで、本発明は、キャピラリビーズアレイにおいて蛍光読取装置を用いて全てのビーズの位置を簡便かつ正確に検出することにより、プローブビーズの順序、すなわちプローブビーズに結合しているプローブの種類を正確に同定することができる方法を提供し、キ

50

キャピラリビーズアレイを用いる生化学的又は免疫学的検査の結果の信頼性を大幅に向上させることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、鋭意研究した結果、キャピラリ内に多数のプローブビーズを配列した後、全てのプローブビーズを蛍光標識し、蛍光読取装置により全てのプローブビーズの蛍光を検出し、キャピラリビーズアレイの全てのプローブビーズの位置及び順序を正確に知ることによって上記課題が解決されることを見出し、本発明に到達した。

【0009】

即ち、本発明は蛍光読取装置によりキャピラリビーズアレイの全てのプローブビーズの位置及び順序を検出する方法の発明であり、キャピラリ内に配列された全てのプローブビーズを蛍光標識するか、逆にキャピラリ内に配列された全てのプローブビーズ以外の部分を蛍光標識することを特徴とする、キャピラリビーズアレイのプローブビーズの位置検出方法である。

10

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、多数のプローブビーズが配列されたキャピラリビーズアレイにおいて、蛍光読取装置により全てのビーズの位置を検出するとともに、標的となる生体分子を捕捉したプローブビーズの順序、すなわち標的となる生体分子を捕捉したプローブの種類を正確に同定することができる。従って、キャピラリビーズアレイを用いる生化学的又は免疫学的検査の正確性を大幅に向上させることが可能となる。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明において、ビーズとはプラスチックやガラス等からなり、粒径が数 μm から数十 μm の球状物である。具体例としてポリスチレンビーズ、ポリプロピレンビーズ、磁気ビーズなどがあり、フローサイトメーターを利用してその蛍光発色等を読み取ることが可能である。

【0012】

本発明では、第1の手法として、全てのプローブビーズを蛍光標識する目的で、キャピラリ内に蛍光物質、例えば核酸結合色素を含む溶液を導入する。第2の手法として、全てのプローブビーズ以外の部分を蛍光標識する目的で、キャピラリ内に高濃度の蛍光物質を含む溶液を導入する。

30

【0013】

該蛍光物質は有機化合物でも無機化合物でもよい。第1の手法では、キャピラリ内に導入された該蛍光物質は、プローブビーズの表面及び/又は内部に結合する。ここでいう結合とは、物理吸着、疎溶媒性相互作用による引力、静電引力、共有結合、水素結合などを指す。プローブビーズの表面及び/又は内部にはペプチド、蛋白質、核酸などのプローブが結合している。従って、ペプチド、蛋白質、核酸などのプローブに特異的に結合する性質を持つ蛍光物質を選択することにより、プローブが結合している全てのプローブビーズを蛍光標識することが可能である。具体例として、表面及び/又は内部に核酸が結合しているプローブビーズをキャピラリ内に配列する場合、核酸に結合する性質を持つ有機色素（例えばSYTO（商標名））を使用すると、プローブビーズに結合している核酸を蛍光標識することができるので、結果的に全てのプローブビーズを蛍光標識することができる。キャピラリ内に、表面及び/又は内部にプローブが結合しているビーズとともに、表面及び/又は内部にプローブが結合していないダミービーズがある場合、キャピラリ内に導入する蛍光物質の溶液の濃度を十分に濃くすることにより、ダミービーズの表面及び/又は内部に蛍光物質を物理吸着させることができる。従って、ダミービーズもプローブビーズと同様に蛍光標識することができる。結果的にキャピラリ内の全てのビーズを蛍光標識することができる。

40

【0014】

50

第2の手法では、キャピラリ内に導入された高濃度の蛍光物質は、プローブビーズ以外の部分に残留し、プローブビーズ部分を白抜きとすることで、結果的にキャピラリ内の全てのビーズの位置及び順序を検出することができる。第2の手法は第1の手法と逆の着想であるが、両手法とも全てのビーズの位置及び順序を検出することに有効である。

【0015】

本発明では、蛍光読取装置を利用して、全てのプローブビーズの位置及び順序を正確に知ることにより、標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの位置及び順序を正確に知ることができる。まず、軟質樹脂などに形成されたキャピラリ内にプローブビーズを配列する。配列するビーズの数には特に制限はないが、通常数十個から数百個のビーズが配列される。

10

【0016】

プローブビーズの表面及び/又は内部にはそれぞれ異なるプローブが結合している。この時点ではこれらのプローブビーズの表面及び/又は内部には蛍光物質が存在しない。ここで、該プローブビーズが配列されたキャピラリを蛍光読取装置により蛍光検出して蛍光画像を得る。蛍光読取時にはある特定の蛍光波長(第1の蛍光波長)を検出する。この時点ではこれらのプローブビーズは蛍光を発しないため、プローブビーズの蛍光スポットは検出されない。

【0017】

次に、キャピラリの入り口から、蛍光標識した標的となる生体分子を含む溶液を導入し、標的となる生体分子をプローブビーズの表面及び/又は内部に結合しているプローブと反応させる。ここで、標的となる生体分子を蛍光標識するために使用する蛍光物質(第1の蛍光物質)は、第1の蛍光波長の蛍光を発するものとする。キャピラリ内で十分に反応を行った後、溶液をキャピラリの出口から排出する。必要ならば、引き続きキャピラリの入り口から洗浄液を導入し、キャピラリ及びプローブビーズを洗浄し、その後洗浄液をキャピラリの出口から排出する。このとき、全てのプローブビーズのうち、蛍光標識した標的の生体分子を捕捉する性質を持つプローブを結合しているプローブビーズの表面及び/又は内部には、蛍光標識した標的の生体分子が捕捉される。プローブビーズが配列されたキャピラリを蛍光読取装置により蛍光検出して蛍光画像を得る。蛍光読取時には第1の蛍光波長にて検出する。

20

【0018】

蛍光標識した標的となる生体分子を捕捉しているプローブビーズの蛍光スポットだけが検出される。その他のプローブビーズの蛍光スポットは検出されない。従って、このとき得られた蛍光画像だけでは、キャピラリ内に配列されているプローブビーズの総数、並びに蛍光を発しているプローブビーズの順序を正確に知ることが非常に困難である。これは、蛍光標識された標的の生体分子を捕捉しているプローブの種類も正確に知ることができないということを意味する。

30

【0019】

以下、第1の手法について説明する。引き続き、蛍光標識された標的となる生体分子を含む溶液を除去したキャピラリの入り口から、全てのプローブビーズを蛍光標識するための核酸結合色素(第2の蛍光物質)を含む溶液を導入する。十分に反応を行った後、キャピラリの出口から溶液を排出する。プローブビーズが配列されたキャピラリを蛍光読取装置により蛍光検出し、蛍光画像を取得する。蛍光読取時には第2の蛍光物質が発する蛍光波長(第2の蛍光波長)を検出する。このとき、全てのプローブビーズの表面及び/又は内部には第2の蛍光物質が結合しているため、全てのプローブビーズの蛍光スポットが検出される。全てのプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像と、先に得られた標的である生体分子を捕捉しているプローブビーズの蛍光スポットだけを含む蛍光画像を重ね合わせて解析する。全てのプローブビーズの蛍光スポットを含む蛍光画像を利用することにより、蛍光標識された生体分子を捕捉しているプローブビーズのキャピラリ内での正確な位置及び順序を知ることが可能となる。従って、標的となる生体分子を捕捉しているプローブの種類を正確に同定することが可能となる。

40

50

【0020】

以下、第2の手法について説明する。引き続き、蛍光標識された標的となる生体分子を含む溶液を除去したキャピラリの入り口から、全てのプローブビーズ以外の部分を蛍光標識するための高濃度の蛍光物質（第2の蛍光物質）を含む溶液を導入する。プローブビーズが配列されたキャピラリを蛍光読取装置により蛍光検出し、蛍光画像を取得する。蛍光読取時には第2の蛍光物質が発する蛍光波長（第2の蛍光波長）を検出する。このとき、全てのプローブビーズ以外の部分は高濃度の蛍光物質で染色されているため、全てのプローブビーズは白抜きの蛍光スポットとして検出される。全てのプローブビーズの白抜きの蛍光スポットを含む蛍光画像と、先に得られた標的である生体分子を捕捉しているプローブビーズの蛍光スポットだけを含む蛍光画像を重ね合わせて解析する。全てのプローブビーズの白抜きの蛍光スポットを含む蛍光画像を利用することにより、蛍光標識された生体分子を捕捉しているプローブビーズのキャピラリ内での正確な位置及び順序を知ることが可能となる。従って、標的となる生体分子を捕捉しているプローブの種類を正確に同定することが可能となる。

10

【0021】

図1～3は、キャピラリビーズアレイにおいて全てのビーズの位置検出を行う本発明の実施の形態を示す模式図である。

【0022】

図1(a)、(b)に本発明を実施しない場合の反応前のビーズ配列と蛍光発色を示す。軟質樹脂などに形成されたキャピラリ101にプローブビーズ102を配列する。配列するビーズの数には特に制限はないが、説明を簡単にするため、本図面では合計10個のプローブビーズを一次元状に配列した例を示す。10個のプローブビーズにはそれぞれ異なるプローブが結合している。また、この時点ではこれらのプローブビーズ102は蛍光を発しない。(図1(a))

20

【0023】

プローブビーズ102が配列されたキャピラリ101を蛍光読取装置により蛍光検出した結果として得られる画像を示す。蛍光読取時にはある特定の蛍光波長（第1の蛍光波長）を検出する。この時点ではこれらのプローブビーズ102は蛍光を発しないため、プローブビーズ102の蛍光画像は検出されない。(図1(b))

30

【0024】

図2(a)、(b)に本発明を実施しない場合の、反応後のビーズ配列と蛍光発色を示す。キャピラリの入り口103から、蛍光標識した標的となる生体分子を含む溶液を導入し、標的となる生体分子をプローブビーズ102に結合しているプローブと反応させる。ここで、標的となる生体分子を蛍光標識するために使用する蛍光物質（第1の蛍光物質）は、第1の蛍光波長の蛍光を発するものとする。キャピラリ内で十分に反応を行った後、溶液をキャピラリの出口104から排出する。必要ならば、引き続きキャピラリの入り口103から洗浄液を導入し、キャピラリの内部及びプローブビーズ102を洗浄し、その後洗浄液をキャピラリの出口104から排出する。説明のため、10個のプローブビーズのうちプローブビーズ105、同106、並びに同107に結合したプローブが、蛍光標識した標的の生体分子を捕捉するものとする。(図2(a))

40

【0025】

プローブビーズが配列されたキャピラリを蛍光読取装置により蛍光検出したときに得られる画像を示す。蛍光読取時には第1の蛍光波長にて検出する。プローブビーズ105、同106、並びに同107に対応する蛍光スポット108、同109、並びに同110が検出される。その他のプローブビーズの蛍光は検出されない。従って、本図面に示す蛍光画像だけでは、キャピラリ内に配列されているプローブビーズの総数、並びに蛍光を発しているプローブビーズの順序を正確に知ることは非常に困難である。これは、蛍光標識された標的の生体分子を捕捉しているプローブの種類も正確に知ることができないということの意味する。(図2(b))

【0026】

50

図3(a)、(b)に本発明を実施した場合のビーズ配列と蛍光発色を示す。蛍光標識された標的の生体分子を含む溶液を除去したキャピラリの入り口111から、全てのプローブビーズを蛍光標識するための核酸結合物質(第2の蛍光物質)を含む溶液を導入する。十分に反応を行った後、溶液をキャピラリの出口112から排出する。全てのプローブビーズ113が蛍光標識される。(図3(a))

【0027】

プローブビーズが配列されたキャピラリを蛍光読取装置により蛍光検出したときに得られる画像を示す。読取時には第2の蛍光物質が発する蛍光波長(第2の蛍光波長)を検出する。このとき、全てのプローブビーズの表面及び/又は内部には第2の蛍光物質が吸着及び/又は結合しているため、全てのプローブビーズの蛍光スポット114が検出される。プローブビーズの位置並びに順序を検出する目的では、第2の蛍光波長は第1の蛍光波長と一致していても差し支えない。但し、第2の蛍光波長と第1の蛍光波長が異なるように蛍光波長を選択した場合、全てのプローブビーズに第2の蛍光物質を結合した後でも、第1の蛍光波長による蛍光読取を行うことができる。すなわち、図3(b)に示す蛍光画像を取得した後に、図2(b)に示す蛍光画像を取得することができる。

10

【0028】

図2(b)に示す蛍光画像と図3(b)に示す蛍光画像を重ね合わせて解析する。図2(b)にて蛍光検出されたプローブビーズ108、同109並びに同110について、図3(b)に示す蛍光画像を利用することにより、キャピラリ内での正確な順序を知ることが可能となる。従って、標的となる生体分子を捕捉しているプローブの種類を正確に同定することが可能となる。

20

【実施例】

【0029】

以下、比較例と実施例を示して本発明を説明する。

[比較例]

マレイミドコートビーズでのハイブリダイゼーションを行った。ビーズの名称及び特性は表1の通りである。

【0030】

【表 1】

名称	オリゴ DNA 名称	オリゴ DNA 濃度	特性
V1 ビーズ 5uM	V1	5uM	マレイミド基でコーティングしたビーズに V1 を結合した。結合反応時の V1 の濃度は 5uM。
V1 ビーズ 50uM	V1	50uM	マレイミド基でコーティングしたビーズに V1 を結合した。結合反応時の V1 の濃度は 50uM。
V1 ビーズ 100uM	V1	100uM	マレイミド基でコーティングしたビーズに V1 を結合した。結合反応時の V1 の濃度は 100uM。
V1 ビーズ 200uM	V1	200uM	マレイミド基でコーティングしたビーズに V1 を結合した。結合反応時の V1 の濃度は 200uM。
V2 ビーズ 50uM	V2	50uM	マレイミド基でコーティングしたビーズに V2 を結合した。結合反応時の V1 の濃度は 50uM。
V2 ビーズ 100uM	V2	100uM	マレイミド基でコーティングしたビーズに V2 を結合した。結合反応時の V1 の濃度は 100uM。

10

20

【0031】

図 4 に結果画像 (図 4 (a)) とビーズ配列 (図 4 (b)) を示す。図 4 の結果より、図 4 (a) は蛍光標識された標的となる DNA を含むサンプルとの反応が終了した後の画像であり、中央付近の 3 個のビーズだけが反応しており、蛍光を発する。その他のビーズは蛍光を発しないため、位置確認が困難である。

【0032】

30

[実施例 1]

サンプルとの反応後に、核酸結合色素 (SYTO 61 (商標名)) の溶液を流してビーズの染色を行った。

【0033】

図 5 に結果画像 (図 5 (a)、図 5 (b)) とビーズ配列 (図 5 (c)) を示す。図 5 (a) は蛍光標識された標的となる DNA を含むサンプルとの反応実験が終了した後の画像であり、中央付近の 3 つのビーズだけが反応している。これに対して、図 5 (b) はサンプルとの反応実験が終了した後、さらに SYTO 61 を流し、最後に洗浄液で洗浄した後の画像である。図 5 の結果より、全てのビーズが SYTO 61 で染色され、蛍光を発することが分かり、図 5 (a) と図 5 (b) の 2 つの画像を対比することで、反応したビーズの種類を特定することが可能となった。

40

【0034】

[実施例 2]

蛍光標識された標的となる DNA を含むサンプルとの反応後に、キャピラリに高濃度の蛍光色素溶液を流してビーズの染色を行った。図 6 に結果画像 (図 6 (a)、図 6 (b)) とビーズ配列 (図 6 (c)) を示す。図 6 (a) は蛍光標識された標的となる DNA を含むサンプルとの反応実験が終了した後の画像であり、中央付近の 1 つのビーズだけが反応している。これに対して、図 6 (b) はサンプルとの反応実験が終了した後、キャピラリに高濃度の蛍光色素溶液を流した後の画像である。高濃度の蛍光色素溶液を流すと、溶液が強い蛍光を発するため、ビーズが白抜きに映っている。図 6 の結果より、全てのビーズが白抜きに映るこ

50

とが分かり、図 6 (a)と図 6 (b)を対比することで、反応したビーズの種類を特定することが可能となった。

【産業上の利用可能性】

【0035】

本発明のように、全てのビーズの位置及び順序を特定することにより、キャピラリビーズアレイの実用性を向上させることができる。また、本発明では、従来用いられている蛍光読取装置をそのまま用いることができることから、キャピラリビーズアレイの実用性を向上させることができる。

【0036】

これにより、キャピラリビーズアレイを用いる生化学的又は免疫学的検査の結果の信頼性を大幅に向上させることが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図 1】本発明を実施しない場合の反応前のビーズ配列 (図 1 (a)) と蛍光発色 (図 1 (b)) を示す。

【図 2】本発明を実施しない場合の、反応後のビーズ配列 (図 2 (a)) と蛍光発色 (図 2 (b)) を示す。

【図 3】本発明を実施した場合のビーズ配列 (図 3 (a)) と蛍光発色 (図 3 (b)) を示す。

【図 4】本発明を行わなかった場合の、結果画像 (図 4 (a)) とビーズ配列 (図 4 (b)) を示す。

【図 5】サンプルとの反応後に、核酸結合色素の溶液を流してビーズの染色を行った場合の、結果画像 (図 5 (a)、図 5 (b)) とビーズ配列 (図 5 (c)) を示す。

【図 6】キャピラリに高濃度の蛍光色素溶液を流してビーズの染色を行った場合の、結果画像 (図 6 (a)、図 6 (b)) とビーズ配列 (図 6 (c)) を示す。

【符号の説明】

【0038】

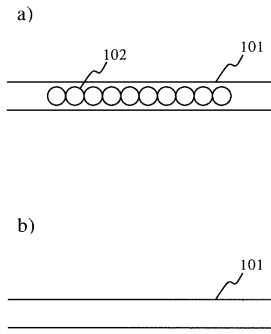
101・・・キャピラリ、102・・・プローブビーズ、103・・・キャピラリの入り口、104・・・キャピラリの出口、105～107・・・蛍光標識された目的の生体分子を表面及び/又は内部に捕捉しているプローブビーズ、108～110・・・蛍光標識された目的の生体分子を表面及び/又は内部に捕捉しているプローブビーズの蛍光スポット、111・・・キャピラリの入り口、112・・・キャピラリの出口、113・・・全てのプローブビーズを蛍光標識するための蛍光物質により蛍光標識されたプローブビーズ、114・・・全てのプローブビーズを蛍光標識するための蛍光物質により蛍光標識されたプローブビーズの蛍光スポット。

10

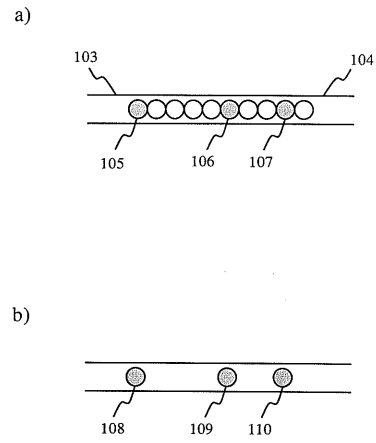
20

30

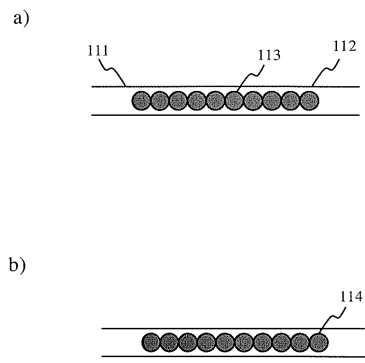
【図 1】



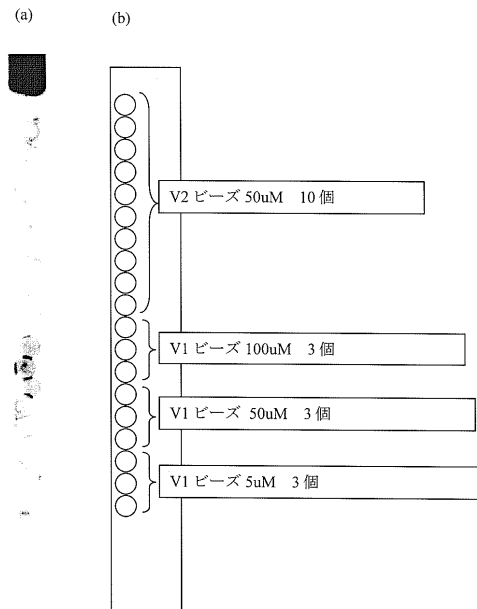
【図 2】



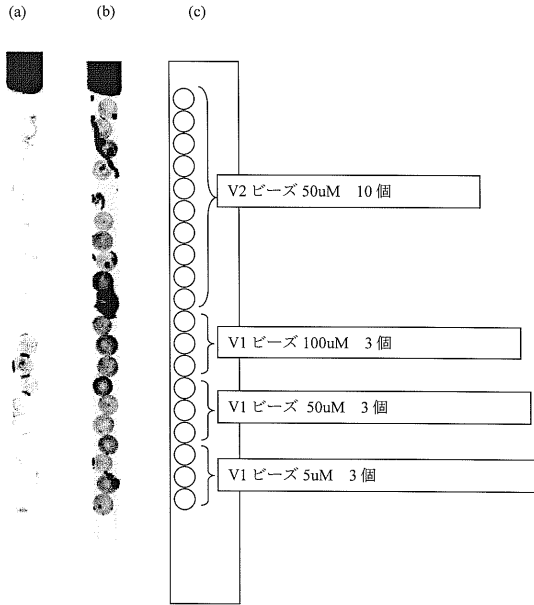
【図 3】



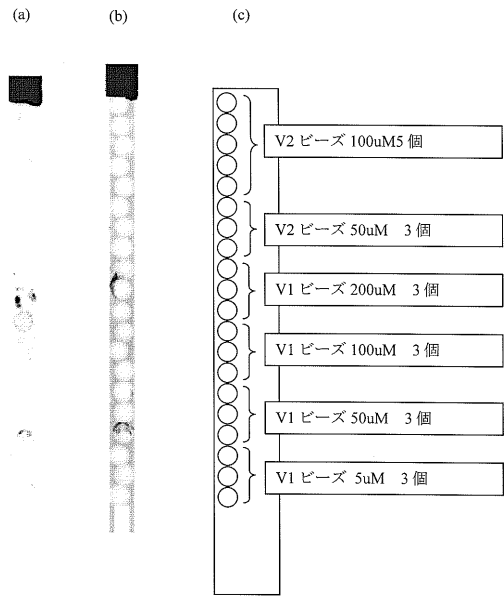
【図 4】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(72)発明者 小木 修

東京都品川区東品川4丁目1番7号 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社内

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA04 EA01 FA01 GA07 GB01 LA07

2G054 CA22 CE02 EA03 FA07 FA50 GA04 GB02

4B063 QA01 QA18 QA19 QQ42 QR56 QR66 QX02

专利名称(译)	检测毛细管珠阵列中探针珠的位置的方法		
公开(公告)号	JP2005321253A	公开(公告)日	2005-11-17
申请号	JP2004138309	申请日	2004-05-07
[标]申请(专利权)人(译)	日立软件工程株式会社		
申请(专利权)人(译)	日立软件工程有限公司		
[标]发明人	小木修		
发明人	小木修		
IPC分类号	G01N21/64 C12Q1/68 G01N21/05 G01N21/75 G01N21/78 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/551 G01N33/58		
CPC分类号	G01N21/6456 G01N21/6428 G01N33/54313 G01N33/582 G01N2021/052 G01N2021/6439 G01N2021/751		
FI分类号	G01N33/53.M C12Q1/68.Z G01N21/64.Z G01N21/78.C G01N33/543.531		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA04 2G043/EA01 2G043/FA01 2G043/GA07 2G043/GB01 2G043/LA07 2G054/CA22 2G054/CE02 2G054/EA03 2G054/FA07 2G054/FA50 2G054/GA04 2G054/GB02 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QR56 4B063/QR66 4B063/QX02		
代理人(译)	早川 康		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种方法，该方法能够准确地识别与探针珠子结合的探针的类型，并大大提高使用毛细管珠子阵列进行生化或免疫学测试结果的可靠性。将包含荧光标记的目标生物分子的溶液引入毛细管中，并获得包括捕获了生物分子的探针珠的荧光点的荧光图像。将包含用于对所有珠子进行荧光染色的荧光物质的溶液引入毛细管，并且获得包含所有探针珠子的荧光点的荧光图像。通过叠加包括已捕获生物分子的探针珠的荧光点的荧光图像和包含所有探针珠的荧光点的荧光图像，可以准确地知道捕获生物分子的探针珠的位置和顺序。.. [选择图]图3

