



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117321407 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 29

(21) 申请号 202180097714.7

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2021.06.30

G01N 21/64 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.01

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/024859 2021.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/276078 JA 2023.01.05

(71) 申请人 株式会社日立高新技术
地址 日本东京都

(72) 发明人 大泽贤太郎 穴泽隆

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243
专利代理师 许静 范胜杰

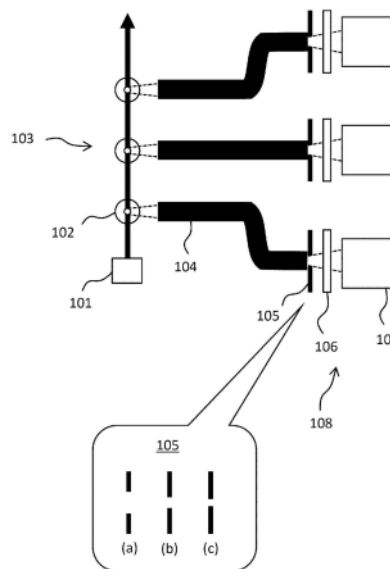
权利要求书2页 说明书11页 附图11页

(54) 发明名称

毛细管电泳装置

(57) 摘要

毛细管电泳装置具有:光源;多个毛细管;光检测部;以及一方的端面与所述毛细管中的一个关联地配置,另一方的端面与所述光检测部连接的多个检测用光纤,所述光检测部选择性地检测所述检测用光纤的中心部的光。



1. 一种毛细管电泳装置,其特征在于,
所述毛细管电泳装置具有:
光源;
多个毛细管;
光检测部;以及
一方的端面与所述毛细管中的任一个关联地配置,另一方的端面与所述光检测部连接的多个检测用光纤,
所述光检测部选择性地检测所述检测用光纤的中心部的光。
2. 根据权利要求1所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部至少具备光检测器和选择性遮光元件。
3. 根据权利要求1所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部至少具备光检测器和连接用光纤。
4. 根据权利要求1所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部至少具备拍摄元件和信号处理部,
所述信号处理部选择性地处理由所述拍摄元件检测出的光中的所述检测用光纤的中心部的光。
5. 根据权利要求2所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部还具备:成像光学系统,其使从所述检测用光纤的光射出端射出的光在所述选择性遮光元件的位置成像。
6. 根据权利要求3所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部还具备:成像光学系统,其使从所述检测用光纤的光射出端射出的光在所述连接用光纤的入射端成像。
7. 根据权利要求3所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述连接用光纤的芯径比所述检测用光纤的芯径小。
8. 根据权利要求4所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部还具备:成像光学系统,其使从所述检测用光纤的光射出端射出的光在所述拍摄元件成像。
9. 根据权利要求1所述的毛细管电泳装置,其特征在于,
所述光检测部在所述检测用光纤的光射出端仅选择性地检测从中心起半径r以下的区域的光,

其中,r通过以下的式子给出:

[数式1]

$$r = \frac{c}{2} \sqrt{1 - \left(\frac{NA}{\sin \varnothing}\right)^2} \quad (|\varnothing| > |\sin^{-1} NA|)$$

$$\varnothing = \tan^{-1} \left(\frac{p - \frac{c}{2}}{d - \frac{D_{out}}{2}} \right)$$

其中,NA是所述检测用光纤的数值孔径,

c是所述检测用光纤的芯径，

p是所述多个毛细管间的间隔，

D_{out} 是所述毛细管的外径，

d是从所述毛细管的表面到对应的所述检测用光纤的光入射端为止的距离。

10. 根据权利要求1所述的毛细管电泳装置,其特征在於,
所述光检测部能够变更选择性地检测的所述检测用光纤的区域的面积以及形状中的至少一方。

毛细管电泳装置

技术领域

[0001] 本发明涉及毛细管电泳装置。

背景技术

[0002] 生物药物具有用糖链修饰的抗体分子对癌、稀少疾病等特定目标表现出效果这样的低分子医药品所没有的优异作用。低分子药通过化学反应而合成,与此相对,生物医药品利用细胞的生物体功能而生成,因此生产物的分子结构因培养条件的微小变化而受到影响。作为代表性生物医药品的免疫球蛋白G(IgG)是具有复杂结构的分子量15万左右的大分子,几乎不能防止结构的不均匀性。因此,用于在生物医药品中确认制剂的安全性、有效性的品质检查技术发挥更重要的作用。

[0003] 由于目标物质的结构复杂,因此生物医药品的检查项目多种多样,但在确认检查对象物中包含的主要成分为目标物质的确认试验、评价杂质的含量的纯度试验等中使用毛细管电泳。在毛细管电泳装置中,通过向毛细管注入以抗体为例的样品并进行电泳,样品根据分子量、电荷量而被分离,由设置于毛细管终端附近的检测部检测。作为检测方式,广泛使用紫外线(Ultraviolet;UV)吸收、自体荧光(Native Fluorescence;NF)、激光诱导荧光(Laser Induced Fluorescence;LIF)等光学方式。

[0004] 毛细管电泳装置的例子公开于专利文献1。

[0005] LIF测量是其中灵敏度最高的检测方式,自古以来被用于通过UV吸收、NF难以检测的抗体药物的糖链等的检测、DNA等核酸的检测。在LIF测量中,使用激光作为光源,通过利用激光的指向性和毛细管的透镜效果,能够对多个毛细管一并照射激光。由此,能够一次分析多个样品,因此能够进行高通量的分析。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2016-133373号公报

发明内容

[0009] 发明所要解决的课题

[0010] 在LIF测量中,能够一次分析多个毛细管,但为了检测从多个毛细管产生的荧光,需要配置多个透镜或者与多个毛细管对应的尽可能大的透镜,装置容易大型化。因此,发明人设计了通过将光纤与各个毛细管接近地配置来回收荧光的光学系统。在这样的光学系统中,不将透镜配置于毛细管附近就能够检测荧光,并且毛细管与检测器之间的位置关系的制约消失,设计的自由度提高,因此能够实现装置小型化。

[0011] 然而,在这样的检测光学系统中,由于从特定的毛细管产生的荧光入射到与相邻的毛细管对应的光纤,因此产生发生了大的串扰这样的课题。

[0012] 本发明是鉴于上述课题而完成的,其目的在于提供一种小型且低串扰的毛细管电泳装置。

[0013] 用于解决课题的手段

[0014] 本发明的毛细管电泳装置的一例的特征在于,具有:光源;多个毛细管;光检测部;以及一方的端面与所述毛细管中的任一个关联地配置,另一方的端面与所述光检测部连接的多个检测用光纤,所述光检测部选择性地检测所述检测用光纤的中心部的光。

[0015] 发明效果

[0016] 根据本发明,能够提供比以往小型且串扰小的毛细管电泳装置。另外,根据情况,还能够提供比以往廉价的毛细管电泳装置。

[0017] 上述以外的课题、结构及效果通过以下的实施方式的说明而变得明确。

附图说明

[0018] 图1是表示本发明的实施例1的毛细管电泳装置的结构例的示意图。

[0019] 图2是说明图1的毛细管电泳装置的成分检测部的结构例的示意图。

[0020] 图3是说明串扰的产生机构的示意图。

[0021] 图4是检测用光纤的光射出端的光强度分布的例子。

[0022] 图5是实施例1中的信号强度和串扰的模拟结果的一例。

[0023] 图6是与光纤的传播效率及光射出端的光强度分布的入射角依赖性有关的模拟结果。

[0024] 图7是说明入射到光纤的光线的光路的图。

[0025] 图8是光纤的传播效率的入射角依赖性的计算结果。

[0026] 图9是在光纤中传播的光线的光路图的示意图。

[0027] 图10是在光纤传播后光强度分布为零的区域的半径的计算结果。

[0028] 图11是说明本发明的实施例2的毛细管电泳装置的成分检测部的结构例的示意图。

[0029] 图12是说明本发明的实施例3的毛细管电泳装置的成分检测部的结构例的示意图。

[0030] 图13是说明本发明的实施例4的毛细管电泳装置的成分检测部的结构例的示意图。

具体实施方式

[0031] 以下,参照附图对本发明的实施方式进行说明。

[0032] [实施例1]

[0033] <基本机构>

[0034] (电泳装置整体的说明)

[0035] 图1是表示本实施例的毛细管电泳装置1的结构例的示意图。在电泳介质容器2和多个样品容器3中分别收纳有电泳介质和样品。在测量之前,毛细管阵列11所包含的多个毛细管5与这些容器连接,通过电性单元、压力等将电泳介质和样品依次注入到多个毛细管5。在多个注入侧电极槽4和排出侧电极槽7中充满缓冲液,在电泳时浸入毛细管5和电极9。

[0036] 若通过高压电源8施加电压,则样品内的分子通过电泳根据分子量、电荷量等性质被分离,并且使毛细管5从注入侧向排出侧移动。移动后的各分子到达成分检测部6时,由光

学单元检测。虽未图示,但毛细管电泳装置1除此之外还具有压力调整部、控制部、信号处理部、显示部、记录部等。

[0037] (成分检测部的说明)

[0038] 图2是电泳装置1的成分检测部6的结构例。从光源101射出的激发光沿着毛细管阵列103的排列方向照射到多个毛细管102。由此,能够使用单一的光源101对多个毛细管102一并照射激发光。

[0039] 成分检测部6具备多个检测用光纤104。检测用光纤104分别与毛细管102之一一对应。各检测用光纤104的一方的端面与对应的毛细管102相关联地配置,例如配置在对应的毛细管102的附近。“附近”的具体范围可以由本领域技术人员考虑与图5相关联地后述的事项等来适当决定,例如可以设为图5所示的范围(但是,大于0。作为例子,为0.1mm以下、0.2mm以下、0.3mm以下、0.4mm以下或0.5mm以下)。各检测用光纤104的另一方的端面与光检测部108连接。

[0040] 若向毛细管102中的样品照射激发光,则从样品产生荧光(自体荧光或来自荧光色素的荧光),该荧光的一部分与对应于各个毛细管102而设置的检测用光纤104耦合。荧光在检测用光纤104中传播,被引导至具备针孔105、长波通滤光片(long pass filter)106、光检测器107的光检测部108。

[0041] 在从检测用光纤104向空间射出荧光时,通过设置于各个检测用光纤104的射出端的针孔105,检测用光纤104的周边部的荧光被遮光,仅中心部附近的荧光向空间射出。之后,荧光透过长波通滤光片106后,由光检测器107检测。

[0042] 这样,针孔105作为选择性遮光元件发挥功能,由此,光检测部108选择性地检测检测用光纤104的中心部的光。在此,“检测用光纤104的中心部”是指例如在与检测用光纤的中心轴正交的截面中包含中心轴的区域,作为具体例,是指以中心轴为中心的圆盘区域。关于圆盘区域的半径,本领域技术人员能够考虑与图5相关联地后述的事项等来适当决定。

[0043] 长波通滤光片106是为了防止检测出被毛细管102散射而与检测用光纤104耦合的激发光而设置的。

[0044] 针孔105起到抑制因从特定的毛细管102产生的荧光与对应的检测用光纤104以外的检测用光纤104耦合而产生的毛细管间的串扰的作用。

[0045] 如图2的弹窗所示,关于针孔105的开口(即,选择性地检测的检测用光纤104的区域),面积及形状中的至少一方能够变更。例如,可以如图2的(a)、(b)、(c)那样切换使用开口尺寸或形状不同的多个针孔,也可以构成为一个针孔如(a)、(b)、(c)那样变形而能够变更开口尺寸或形状。通过这样的结构,如后所述,能够调整信号成分的损失抑制与串扰阻断的平衡。此外,在后述的其他实施例中也能够这样变更选择性地检测的检测用光纤104的区域。

[0046] 图3是说明串扰的产生机构的例子的图。从毛细管201产生的荧光入射到对应的检测用光纤203(实线箭头)而被检测为信号成分。另一方面,也直接地或者在毛细管202反射而间接地入射(虚线箭头)到与相邻的毛细管202对应的检测用光纤204,作为串扰成分被检测。如图所示,串扰成分具有与信号成分相比以高入射角入射到光纤的倾向。

[0047] 图4是在毛细管201的内部产生的荧光与检测用光纤203、204耦合并传播后的光纤射出端中的强度分布的光线追踪模拟结果。模拟条件设为毛细管内径为50 μm 、毛细管外径

为150 μm 、毛细管间距离为500 μm 、从毛细管表面到对应的检测用光纤的入射端的距离为300 μm 。检测用光纤203、204为多模,芯径为400 μm ,包层径为420 μm ,数值孔径为0.5,长度为100mm。另外,毛细管201内的荧光发光区域为直径50 μm 、高度50 μm 的圆柱状。

[0048] 与信号成分对应的、检测用光纤203的射出端的光强度具有局部存在于光纤中心的倾向,与此相对,作为串扰成分的检测用光纤204的射出端的光强度具有局部存在于光纤周边部的倾向。这反映了多模光纤的如下性质:以低角度入射到光纤的光局部存在于光纤中心,以高角度入射的光局部存在于光纤周边。本实施例利用光纤的该性质,通过针孔105选择性地检测来自检测用光纤104的中心部的光,由此能够抑制串扰。

[0049] 图5是通过模拟评价本实施例的串扰抑制效果的结果。作为参照例,示出了检测用光纤的芯径c为400 μm 的情况和200 μm 的情况、以及作为本实施例的一个具体结构在芯径400 μm 的光纤的射出端设置了孔径PH为200 μm 的针孔的情况下的信号强度和串扰对毛细管/光纤间距离的依赖性。

[0050] 其他模拟条件与图4的情况相同。芯径c越大则信号强度越大,另一方面,串扰也越大。

[0051] 毛细管/光纤间距离越小,信号强度越大,且串扰越小,因此优选尽可能小。但是,若过小,则光纤与毛细管接触,破损的风险变大。因此,实际上优选将光纤和毛细管分开数百微米以上地设置。

[0052] 例如若使毛细管-光纤间距离为200 μm 以上,则在芯径为400 μm 的情况下产生约2.2%以上的大的串扰。若将芯径设为200 μm ,则与芯径为400 μm 的情况相比,信号强度降低,但串扰进一步变小,在光纤-毛细管间距离为0.3mm以下时,串扰为0.5%以下。

[0053] 另一方面,在作为本实施例的一个具体结构的芯径400 μm 的光纤的射出端设置200 μm 针孔的情况下,在光纤-毛细管间距离为200 μm 以上时,与芯径200 μm 的情况相比,信号强度大,且串扰为同等或其以下。该结果意味着,在毛细管-光纤间距离离开某种程度的条件下,与仅使用芯径小的光纤相比,如本实施例那样在芯径大的光纤的射出端设置针孔在信号强度的观点和串扰的观点上都是有利的。

[0054] 与芯径为400 μm 的参照例相比,在芯径为400 μm 的射出端设置有200 μm 针孔的本实施例中,信号强度降低到大约一半,另一方面,串扰被抑制在4.13%至0.16%的大约1/26。这是针孔与信号成分相比更多地遮挡串扰成分的效果。

[0055] 通过使光纤的芯径和数值孔径最优化也能够抑制串扰,但多数情况下能够获得的光纤的芯径以及数值孔径被限定,最优化的自由度极低。另一方面,针孔的孔径能够自由地设定,因此本实施例的最优化的自由度高。

[0056] 接着,关于本实施例的动作原理以及适当的遮光区域的大小,基于模拟、数学式进行详细说明。图6的(a)是光纤的光传播效率(入射的光到达光纤射出端的比例)的光入射角依赖性的模拟结果。

[0057] 模拟是在光纤为多模、芯径200 μm 、包层径220 μm 、数值孔径0.5、长度100mm的条件下实施的。光传播效率在入射角为相当于光纤的数值孔径的30度之前大致为1,当超过30度时急速减少。这是因为,若入射角超过30度,则不满足光纤内的全反射条件的成分增加。

[0058] 图6的(b)是每个入射角的光纤射出端的光强度分布。可知,到入射角30度为止在纤芯内成为大致均匀的强度分布,与此相对,若入射角超过30度,则光局部存在于周边部

分。即,以比相当于光纤的数值孔径的角度大的角度入射的光的强度存在局部存在于光纤周边的倾向。

[0059] 以下,使用附图对产生这样的性质的原理进行说明。如图7所示,考虑以光纤入射端的中心为原点的坐标系。z轴是光纤的中心轴。x轴以及y轴是在光纤的径向上相互正交的轴。

[0060] 考虑相对于光纤以入射角 θ_{in} 入射的光线。入射光线的单位方向向量 k_{in} 和刚在光纤表面折射后的光线的单位方向向量 k_{core} 分别由下式表示。

[0061] [数式1]

$$[0062] \quad \vec{k}_{in} = \begin{pmatrix} 0 \\ \sin \theta_{in} \\ \cos \theta_{in} \end{pmatrix} \quad \dots \text{ (式 1)}$$

[0063] [数式2]

$$[0064] \quad \vec{k}_{core} = \begin{pmatrix} 0 \\ \sin \theta_{core} \\ \cos \theta_{core} \end{pmatrix} \quad \dots \text{ (式 2)}$$

[0065] 此时, θ_{in} 和 k_{core} 根据斯涅耳定律,满足以下关系。

[0066] [数式3]

$$[0067] \quad \sin \theta_{in} = n_{core} \sin \theta_{core} \quad \dots \text{ (式 3)}$$

[0068] 其中, n_{core} 是光纤的纤芯的折射率。使用满足 $-1 < u < 1$ 的实数 u 和光纤的芯径 c ,用 $uc/2$ 表示入射光线在光纤入射端的光线入射位置的x坐标。此时,该入射光线向纤芯/包层界面的入射位置处的纤芯/包层界面的法线向量 \vec{n} 由下式表示。

[0069] [数式4]

$$[0070] \quad \vec{n} = \begin{pmatrix} u \\ \sqrt{1-u^2} \\ 0 \end{pmatrix} \quad \dots \text{ (式 4)}$$

[0071] 光线相对于纤芯/包层界面的入射角 α 由下式决定。

[0072] [数式5]

$$[0073] \quad \cos \alpha = \vec{k}_{core} \cdot \vec{n} = \sqrt{1-u^2} \sin \theta_{core} \quad \dots \text{ (式 5)}$$

[0074] 用于光线在纤芯/包层界面全反射的条件为:

[0075] [数式6]

$$[0076] \quad n_{core} \sin \alpha > n_{clad} \quad \dots \text{ (式 6)}$$

[0077] 使用式3和式5时,式6可以表示为:

[0078] [数式7]

$$[0079] \quad \sin \theta_{in} < \sqrt{\frac{n_{core}^2 - n_{clad}^2}{1-u^2}} \quad \dots \text{ (式 7)}$$

[0080] 此外,当光纤的数值孔径NA由下式8给出时,该光线的全反射条件最终由以下的式9表示。

[0081] [数式8]

$$[0082] \quad NA = \sqrt{n_{core}^2 - n_{clad}^2} \quad \dots \text{ (式 8)}$$

[0083] [数式9]

$$[0084] \quad \sin \theta_{in} < \frac{NA}{\sqrt{1-u^2}} \quad \dots \text{ (式 9)}$$

[0085] 式9表示光线的入射x位置越接近光纤周边部(u的绝对值大),满足全反射条件的光线的角度范围越宽。

[0086] 用于使入射到 $u=0$ 的位置的光线满足全反射条件的入射角的上限 θ_{c0} (相当于光纤的NA的入射角)由下式定义。

[0087] [数式10]

$$[0088] \quad \sin \theta_{c0} = NA \dots \text{ (式10)}$$

[0089] 以 θ_{c0} 以下的角度入射的光线不依赖于入射x位置而满足全反射条件,但以 θ_{c0} 以上的角度入射的光线入射到距离中心一定距离的位置时满足全反射条件。关于u求解式8时,得到以下的式。

[0090] [数式11]

$$[0091] \quad u > u_c \dots \text{ (式11)}$$

[0092] 在此,以 θ_{c0} 以上的角度入射的光线仅在向光纤的入射x位置的绝对值为 $u_c/2$ 以上的情况下满足全反射条件。入射角 θ_{c0} 以上的光线的光纤的传播效率P由满足全反射条件的光纤的入射位置的面积决定,由下式给出。

[0093] [数式13]

$$[0094] \quad P = \frac{1}{\pi} (\pi - 4 \int_0^{u_c} \sqrt{1-u^2} du) \quad \dots \text{ (式 13)}$$

[0095] 通过执行式13的积分,得到以下的式子。

[0096] [数式14]

$$[0097] \quad P = \frac{1}{\pi} (\pi - 2u_c \sqrt{1-u_c^2} - 2 \sin^{-1} u_c) \quad \dots \text{ (式 14)}$$

[0098] 若将式12代入到式14,考虑入射角 θ_{c0} 以下所有光线满足全反射条件,则相对于入射角 θ_{in} 的传播效率P能够由下式表示。

[0099] [数式15]

$$[0100] \quad P = \begin{cases} 1 & (|\theta_{in}| < |\theta_{c0}|) \\ \frac{1}{\pi} \left(\pi - 2 \sqrt{1 - \left(\frac{NA}{\sin \theta_{in}} \right)^2} \left(\frac{NA}{\sin \theta_{in}} \right) - 2 \sin^{-1} \left(\frac{NA}{\sin \theta_{in}} \right) \right) & (|\theta_{in}| > |\theta_{c0}|) \end{cases}$$

... (式 15)

[0101] 图8是比较图6所示的光线追踪模拟的结果和由式13表示的传播效率的图。可知两者定性的一致,与上述的光纤的传播效率的入射角依赖性相关的理论妥当。

[0102] 图9是从光纤入射端侧观察在光纤内传播的光线的轨迹的示意图,图9的(a)表示光线向光纤的入射x位置为中心($u=0$)的情况,图9的(b)表示光线向光纤的入射x位置为周边($u>0$)的情况。如图9的(a)所示,入射到中心的光线在相同位置反复反射,每次通过光纤中心部。与此相对,如图9的(b)所示,入射到光纤周边部的光线向纤芯/包层界面的入射角变大,因此不通过光纤中心部,而仅在光纤周边部传播。

[0103] 根据以上的结果可知,以与光纤的NA相当的角度(θ_{c0})以上的角度入射到光纤的光线仅在入射到光纤周边部的情况下满足全反射条件,入射到光纤周边部的光线局部存在于

光纤周边部。作为结果,以光纤的NA以上的角度入射到光纤的光线在光纤中传播之后局部存在于光纤的周边部。

[0104] 接着,对本实施例中的针孔直径进行说明。根据图6所示的模拟结果,在入射角为 θ_{c0} 以上的情况下的光纤射出端的光强度分布中,针对每个入射角求出光强度为零的中心区域的半径。图10是对将在光纤射出端强度分布为零的区域的半径以光纤纤芯的半径 $c/2$ 标准化后的值 v_c 与由式11表示的 u_c 的入射角依赖性进行比较的结果。可知两者大致一致。

[0105] 由此,可以说以 θ_{c0} 以上入射的光在光纤射出端局部存在于大致半径 $cu_c/2$ 以上的区域。因此,在将应排除的串扰成分向光纤的入射角设为 $\phi (>\theta_{c0})$ 时,通过将针孔的半径 r_p 设定为下式16,能够排除该串扰成分。

[0106] [数式16]

$$[0107] \quad r_p \leq \frac{c}{2} \sqrt{1 - \left(\frac{NA}{\sin \phi}\right)^2} \quad (|\phi| > |\theta_{c0}|) \quad \dots \text{(式 16)}$$

[0108] 在串扰中,如图3中虚线所示,存在向相邻的光纤直接入射的成分(以下,称为直接成分)和在相邻的毛细管反射之后向相邻的光纤入射的成分这两个成分。后者的成分在反射时强度衰减,因此在存在直接成分的情况下,直接成分成为主导。图3所示的直接成分向光纤的最小入射角 ϕ_{min} 近似地由下式表示。

[0109] [数式17]

$$[0110] \quad \phi_{min} = \tan^{-1} \left(\frac{p - \frac{c}{2}}{d - \frac{D_{out}}{2}} \right) \quad \dots \text{(式 17)}$$

[0111] 在此,如图3所示, p 是毛细管间的间隔(毛细管中心间的距离), d 是从毛细管的表面到光纤的光入射端的距离, D_{out} 是毛细管的外径。另外,为了简单,设为从毛细管的中心产生荧光。

[0112] 例如在 $p=500\mu\text{m}$ 、 $d=300\mu\text{m}$ 、 $D_{out}=150\mu\text{m}$ 、 $c=400\mu\text{m}$ 的情况下(图5的 $c=400\mu\text{m}$ 的参照例的模拟条件), $\phi_{min} \approx 53$ 度,与该入射角对应的针孔半径 r_p 在式16中假设等号的情况下,约为 $156\mu\text{m}$ 。即,通过将针孔半径设定为约 $156\mu\text{m}$,能够将信号成分的损失抑制为最小,并且原理上能够将串扰的直接成分全部阻断。

[0113] [实施例2] (设置成像光学系统)

[0114] 图11是表示本实施例的毛细管电泳装置1中的成分检测部6的结构例的示意图。此外,对与图2所示的部件相同的部件标注相同的符号,并省略其说明。本实施例与实施例1的不同之处在于,在光检测部108还设置有具备透镜301、302的成像光学系统303。

[0115] 与实施例1同样地,从光源101射出的激发光沿着毛细管阵列103的排列方向照射到多个毛细管102,从毛细管102中的样品产生的荧光的一部分与对应于各个毛细管102而设置的检测用光纤104耦合。荧光在检测用光纤104中传播后向空间射出,由透镜301变换为平行光,在通过长波通滤光片106后由透镜302会聚到针孔105的位置。针孔105遮挡从检测用光纤104的射出端的周边部射出的光,作为结果,通过光检测器107检测从检测用光纤104的射出端的中心部射出的光。

[0116] 这样,本实施例的光检测部108具备使从检测用光纤104的光射出端射出的光在针孔105的位置成像的成像光学系统303。

[0117] 在本实施例中,通过设置成像光学系统303,从检测用光纤104射出的光被转换为

平行光,因此能够使光相对于长波通滤光片106大致垂直地入射,能够抑制因光向长波通滤光片106的入射角从垂直偏离而产生的性能降低(例如对激发光的透射率的增加、对荧光的透射率的减少)。

[0118] 另外,通过将成像光学系统303的成像倍率设为1以上,即,将从检测用光纤104的射出端射出的光在针孔位置放大成像,能够缓和所要求的针孔105的孔径的制造精度或位置精度。

[0119] [实施例3](使用连接用光纤)

[0120] 图12是表示本实施例的毛细管电泳装置1中的成分检测部6的结构例的示意图。此外,对与图2所示的部件相同的部件标注相同的符号,并省略其说明。本实施例与实施例1的不同点在于,光检测部108具备光纤连接器401、连接用光纤402、长波通滤光片106、光检测器107。

[0121] 与实施例1同样地,从光源101射出的激发光沿着毛细管阵列103的排列方向照射到多个毛细管102,从毛细管102中的样品产生的荧光的一部分与对应于各个毛细管102而设置的检测用光纤104耦合。荧光在检测用光纤104中传播之后,经由光纤连接器401与连接于检测用光纤104的连接用光纤402耦合。

[0122] 连接用光纤402的芯径设定为比检测用光纤104的芯径小,仅检测用光纤104的射出端的中心附近的光与连接用光纤402耦合,在传播之后被引导至光检测器107。即,连接用光纤402起到与实施例1中的针孔105相同的作用。在此,检测用光纤104和连接用光纤402的中心轴被作为通用部件的光纤连接器401定位成相互一致。由此,在本实施例中,不需要实施例1中所需的检测用光纤104与针孔105的中心轴对准,能够更容易地实现与实施例1同等的性能。

[0123] 也可以组合实施例2的成像光学系统303(图11)和实施例3的连接用光纤402(图12)。例如,在图12中,也可以代替光纤连接器401而使用成像光学系统303。在该情况下,成像光学系统303使从检测用光纤104的光射出端射出的光在连接用光纤402的入射端成像。

[0124] 在这样的组合中,通过将成像光学系统303的成像倍率设为1以上,即,进行放大成像,连接用光纤402的芯径的自由度提高。例如,能够将连接用光纤402的芯径设定为与检测用光纤104的芯径相等或比其大。

[0125] [实施例4](使用拍摄元件)

[0126] 图13是表示本实施例的毛细管电泳装置1中的成分检测部6的结构例的示意图。此外,对与图2所示的部件相同的部件标注相同的符号,并省略其说明。本实施例与第一实施例的不同之处在于,光检测部108具备成像光学系统303(具备微透镜阵列501和502)、长波通滤光片106、拍摄元件503和信号处理部504。

[0127] 与实施例1同样地,从光源101射出的激发光沿着毛细管阵列103的排列方向照射到多个毛细管102,从毛细管102中的样品产生的荧光的一部分与对应于各个毛细管102而设置的检测用光纤104耦合。成像光学系统303起到使从所有的检测用光纤104的射出端射出的光在拍摄元件503(更严格来说,例如在其受光部)成像的作用,由此,从检测用光纤104射出的荧光的二维光强度分布被拍摄元件503检测,并传送到信号处理部504。

[0128] 信号处理部504选择性地处理由拍摄元件503检测出的光中的、检测用光纤104的中心部的光。例如,仅将中心部的光的强度作为信号取得并相加,忽略其他光的强度。即,在

本实施例中,信号处理部504起到实施例1中的针孔105的作用。

[0129] 在本实施例中,不设置针孔、连接用光纤,仅通过信号处理就能够抑制串扰。另外,检测区域的大小能够通过信号处理部504自由地设定,因此容易根据用途使信号强度与串扰的大小关系最优化。

[0130] 如以上说明的那样,关于本发明的各种实施例,适用以下的说明。

[0131] 本发明的一例为,一种毛细管电泳装置,具有:光源;多个毛细管;光检测部;以及一方的端面与所述毛细管中的任一个关联地配置,另一方的端面与所述光检测部连接的多个检测用光纤,上述光检测部选择性地检测上述检测用光纤的中心部的光。

[0132] 通过设为这样的结构,能够抑制串扰。

[0133] 作为一例,所述光检测部也可以至少具备光检测器和选择性遮光元件。

[0134] 通过设为这样的结构,能够以廉价且简单的结构抑制串扰。

[0135] 作为一例,所述光检测部也可以至少具备光检测器和连接用光纤。

[0136] 通过设为这样的结构,能够稳定地以结构抑制串扰。

[0137] 作为一例,所述光检测部也可以至少具备拍摄元件和信号处理部,所述信号处理部选择性地处理由所述拍摄元件检测出的光中的所述检测用光纤的中心部的光。

[0138] 通过设为这样的结构,能够不使用遮光用部件而仅通过信号处理部来抑制串扰。

[0139] 作为一例,所述光检测部也可以还具有成像光学系统,该成像光学系统使从所述检测用光纤的光射出端射出的光在所述选择性遮光元件的位置成像。

[0140] 通过设为这样的结构,光学滤光片等部件的配置变得容易,并且通过适当地设定成像倍率,能够提高针对选择性遮光元件的位置偏移的鲁棒性。

[0141] 作为一例,所述光检测部也可以还具有成像光学系统,该成像光学系统使从所述检测用光纤的光射出端射出的光在所述连接用光纤的入射端成像。

[0142] 通过设为这样的结构,光学滤光片等部件的配置变得容易,并且通过适当地设定成像倍率,能够提高针对连接用光纤的位置偏移的鲁棒性。

[0143] 作为一例,所述连接用光纤的芯径也可以构成为比所述检测用光纤的芯径小。

[0144] 通过设为这样的结构,不需要针孔。

[0145] 作为一例,所述光检测部也可以还具有成像光学系统,该成像光学系统使从所述检测用光纤的光射出端射出的光在所述拍摄元件成像。

[0146] 通过设为这种结构,光学滤光片等部件的配置变得容易,并且通过适当地设定成像倍率,能够提高基于信号处理的串扰抑制效果。

[0147] 作为一例,也可以构成为,所述光检测部在所述检测用光纤的光射出端仅选择性地检测从中心起半径r以下的区域的光,

[0148] 其中,r由以下的式子给出。

[0149] [数式18]

$$[0150] \quad r = \frac{c}{2} \sqrt{1 - \left(\frac{NA}{\sin \theta} \right)^2} \quad (|\theta| > |\sin^{-1} NA|)$$

$$[0151] \quad \theta = \tan^{-1} \left(\frac{p - \frac{c}{2}}{d - \frac{D_{out}}{2}} \right)$$

[0152] 其中,NA是所述检测用光纤的数值孔径,

[0153] c是所述检测用光纤的芯径,

[0154] p是所述多个毛细管间的间隔,

[0155] D_{out} 是所述毛细管的外径,

[0156] d是从所述毛细管的表面到对应的所述检测用光纤的光入射端为止的距离。

[0157] 通过设为这样的结构,能够将信号成分的损失抑制为最小限度,并且抑制串扰。

[0158] 作为一例,所述光检测部也可以能够变更选择性地检测的所述检测用光纤的区域的面积和形状中的至少一方。

[0159] 通过设为这样的结构,可以根据应用适当地调整检测灵敏度和串扰。

[0160] 符号说明

[0161] 1:毛细管电泳装置

[0162] 2:电泳介质容器

[0163] 3:样品容器

[0164] 4:注入侧电极槽

[0165] 5:毛细管

[0166] 6:成分检测部

[0167] 7:排出侧电极槽

[0168] 8:高压电源

[0169] 9:电极

[0170] 11:毛细管阵列

[0171] 101:光源

[0172] 102:毛细管

[0173] 103:毛细管阵列

[0174] 104:检测用光纤

[0175] 105:针孔(选择性遮光元件)

[0176] 106:长波通滤光片

[0177] 107:光检测器

[0178] 108:光检测部

[0179] 201、202:毛细管

[0180] 203、204:检测用光纤

[0181] 301、302:透镜

[0182] 303:成像光学系统

[0183] 401:光纤连接器

[0184] 402:连接用光纤

[0185] 501:微透镜阵列

[0186] 503:拍摄元件

[0187] 504:信号处理部。

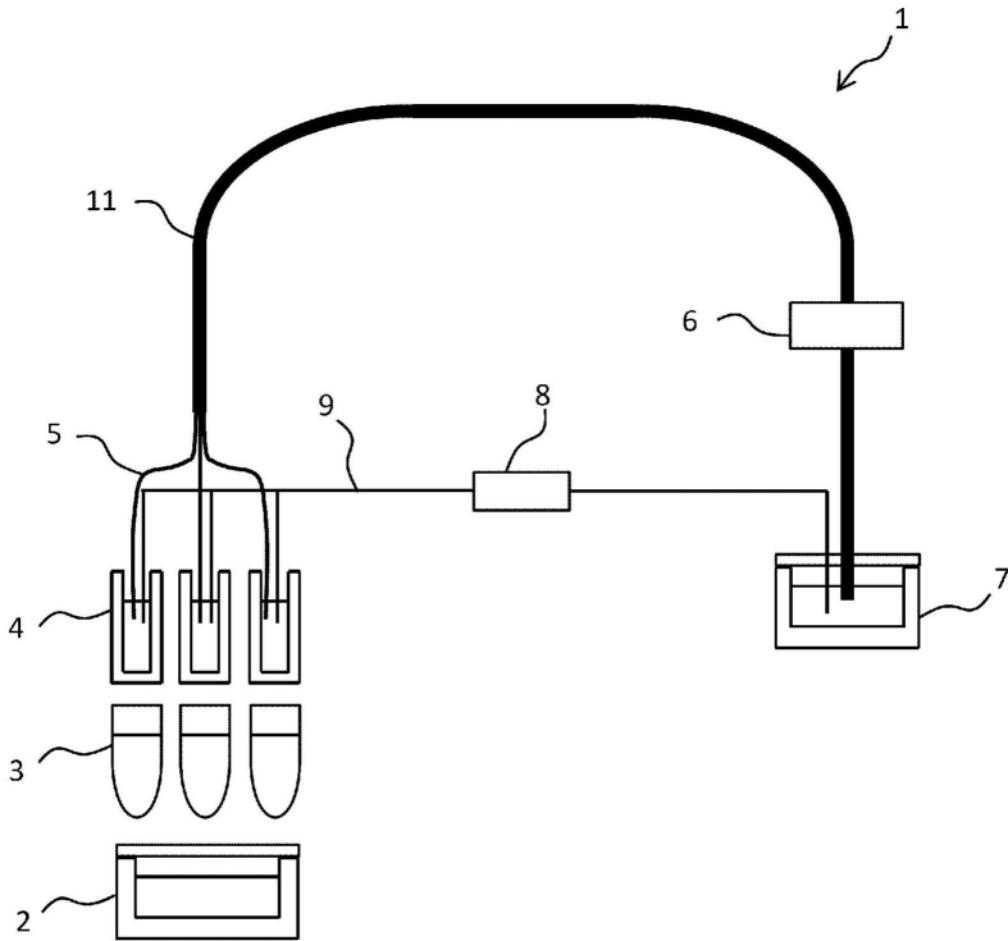


图1

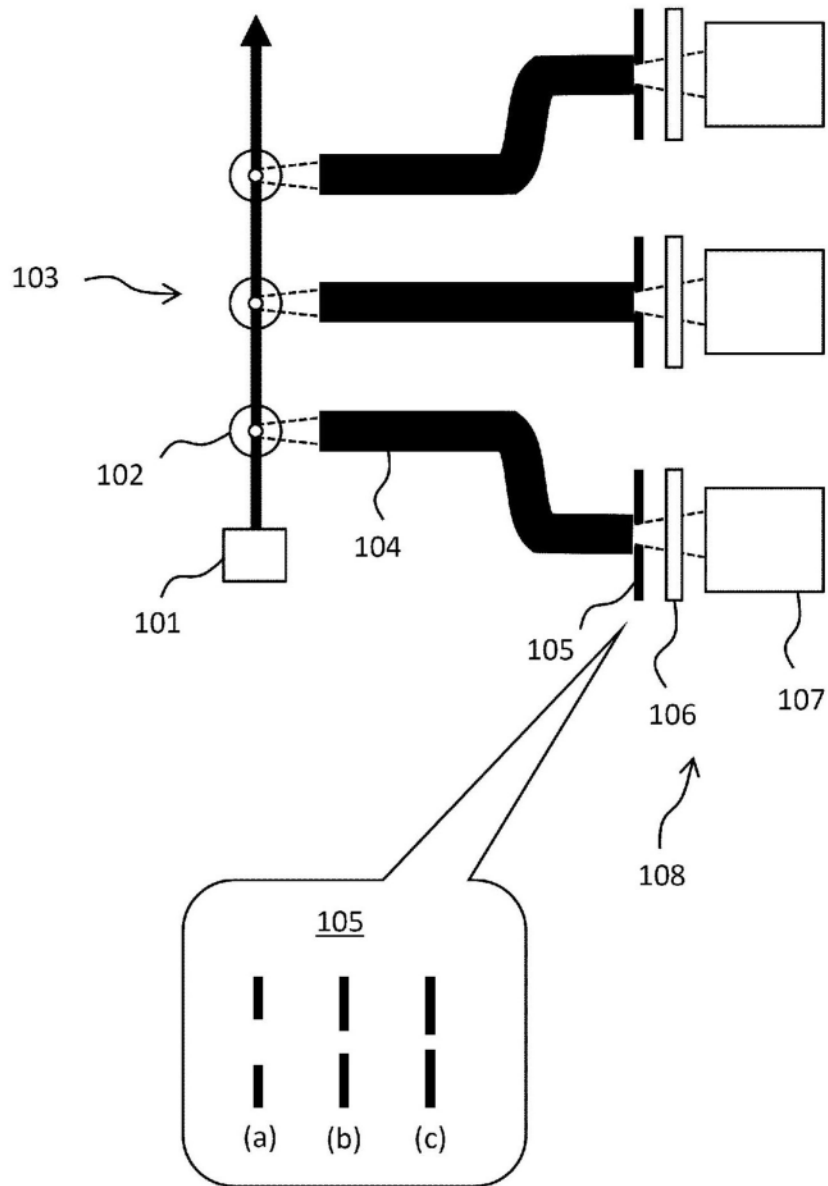


图2

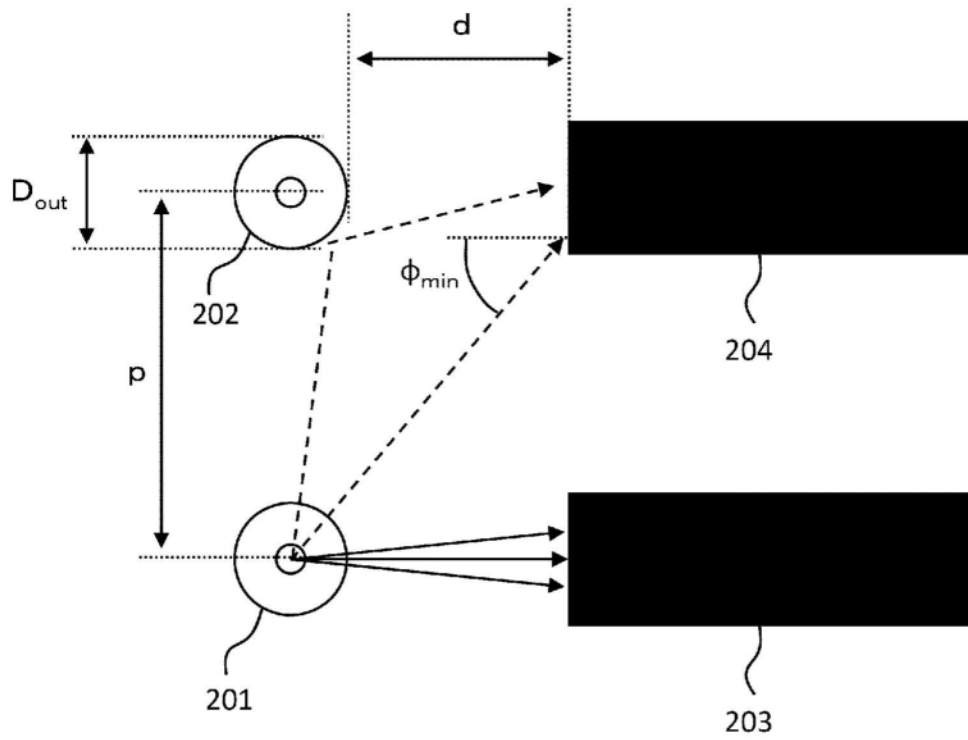


图3

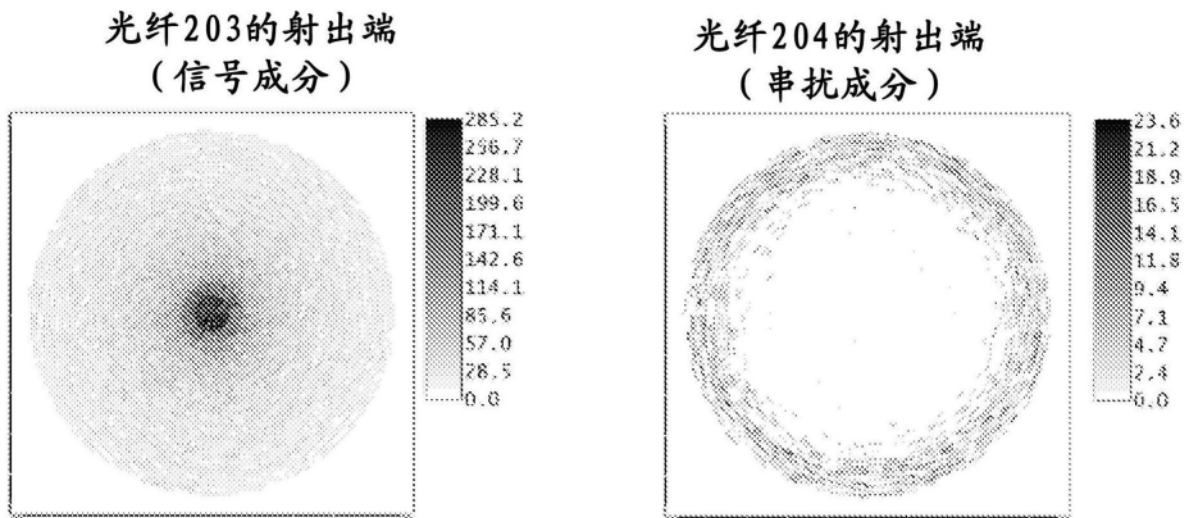


图4

图 5(a) 信号强度

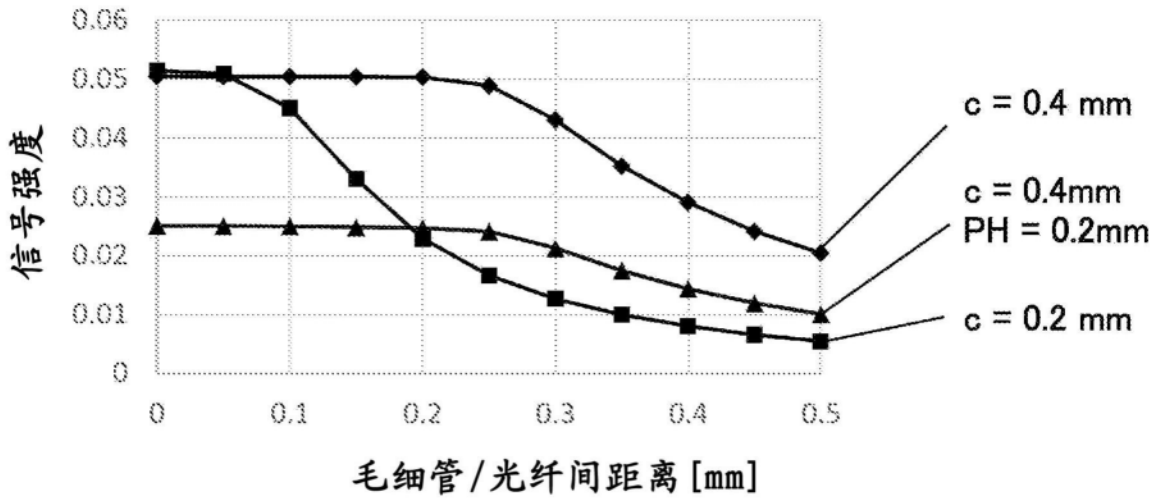


图 5(b) 信号强度

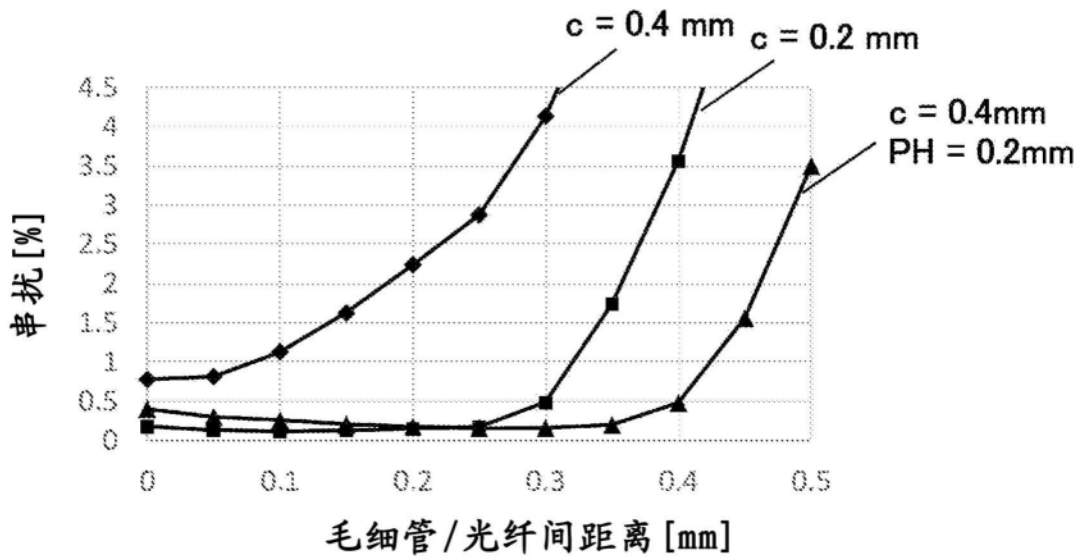


图5

图6(a)

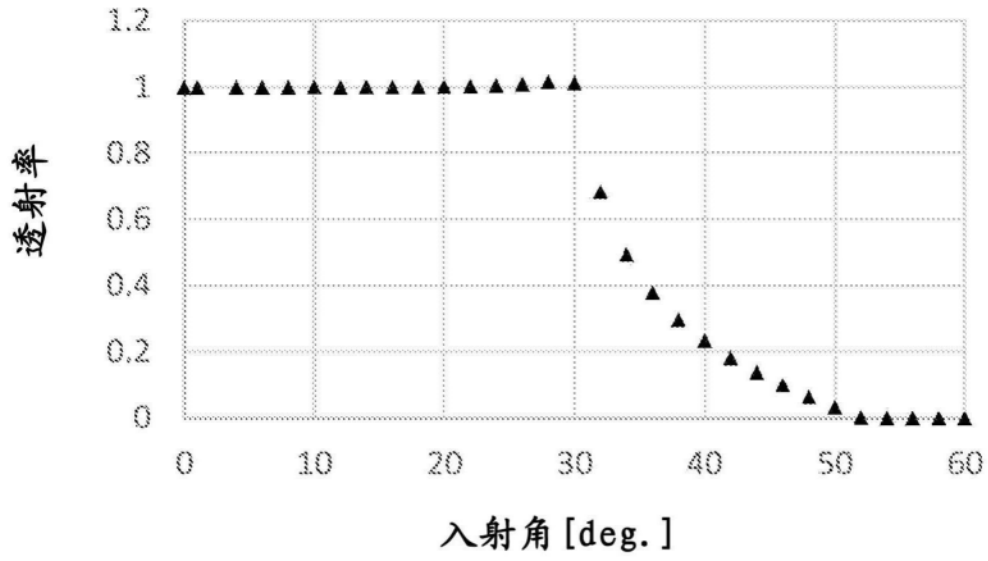


图6(b)

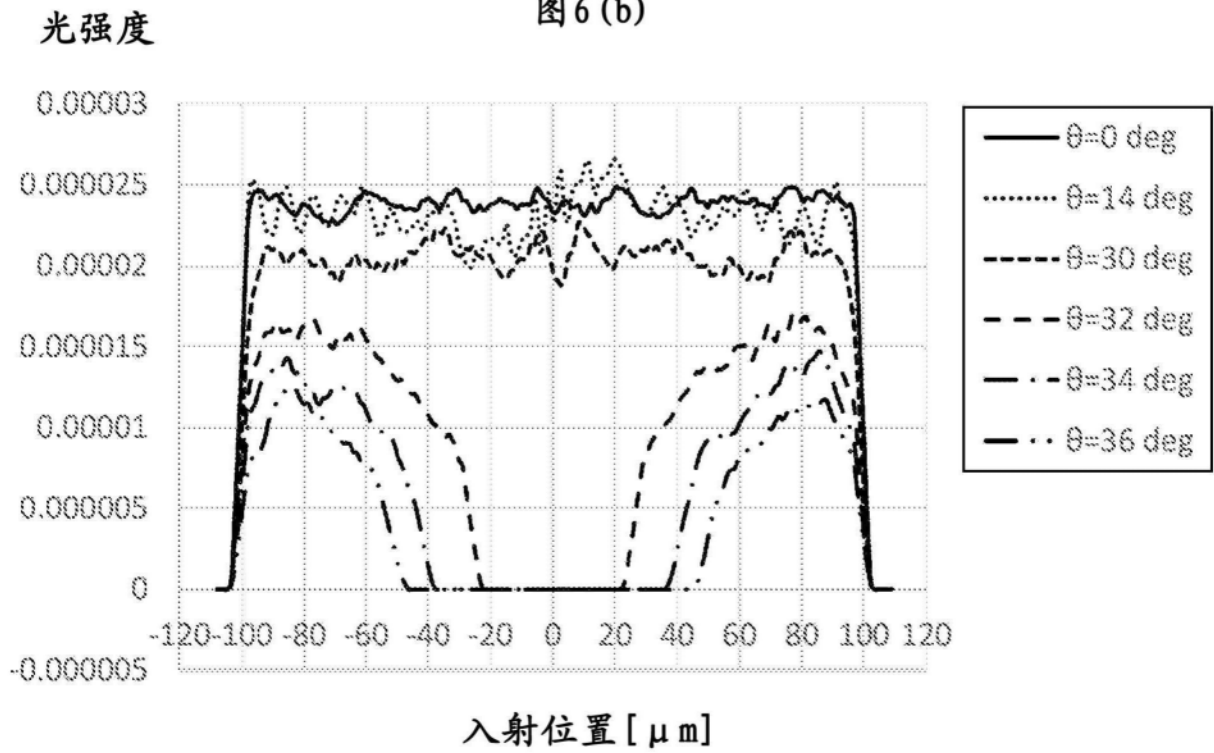


图6

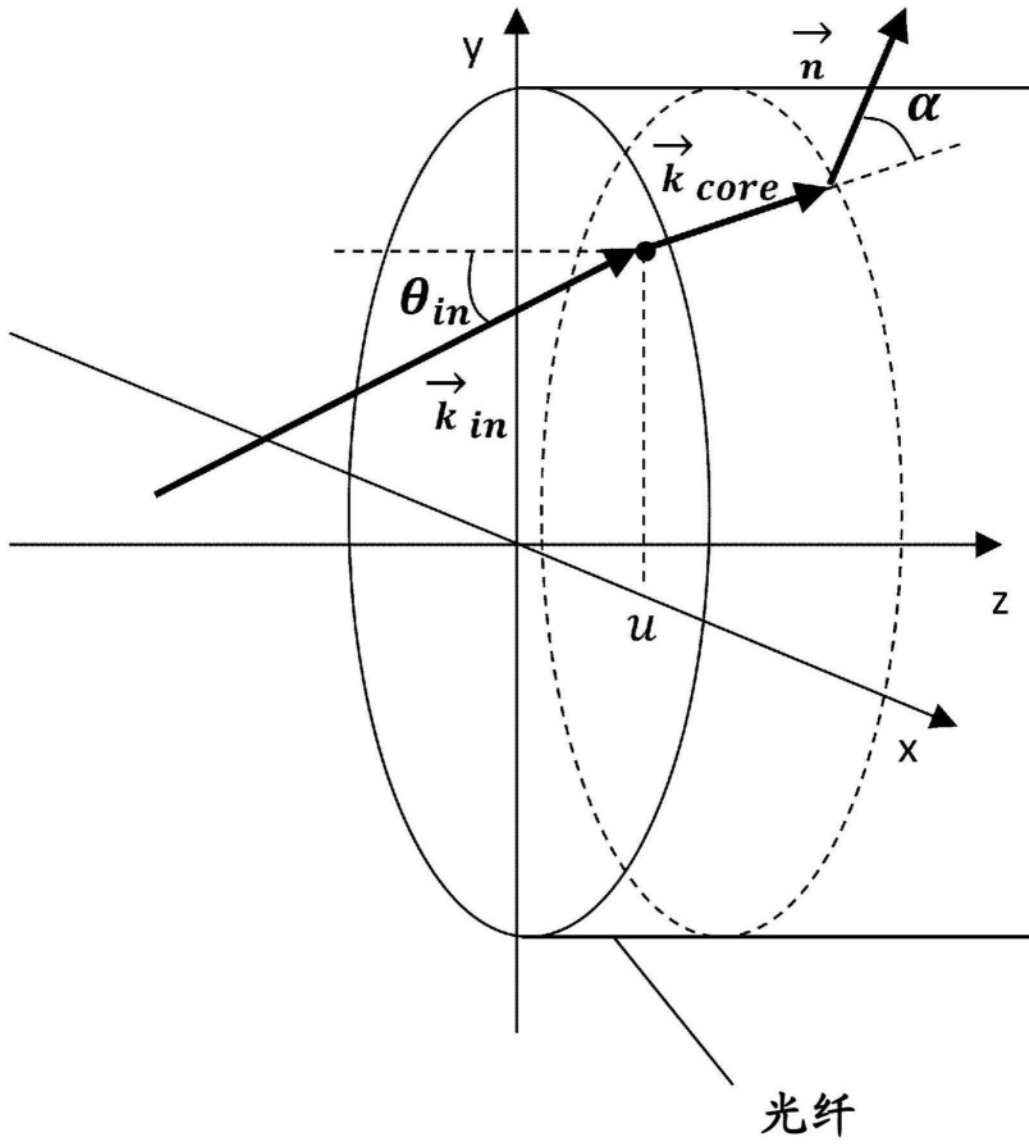


图7

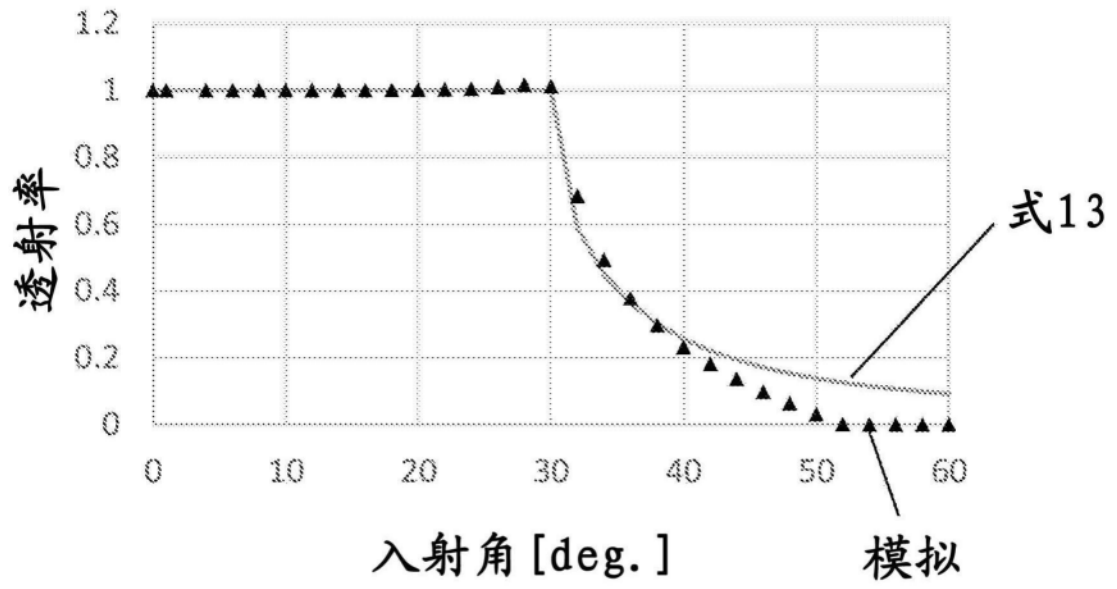
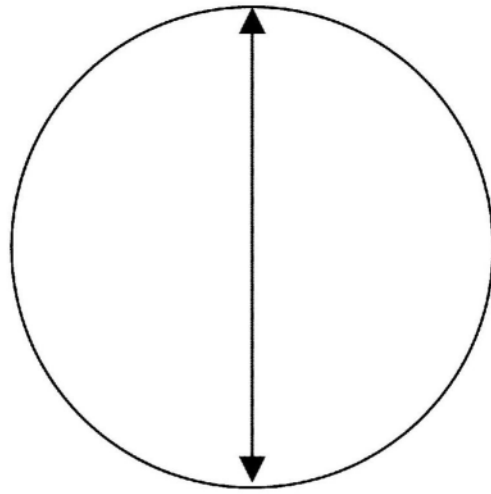


图8

(a)



(b)

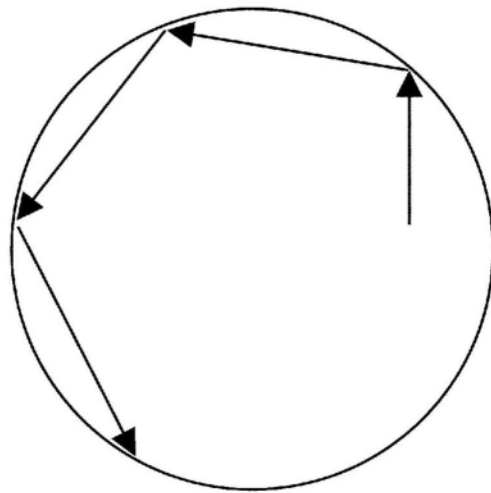


图9

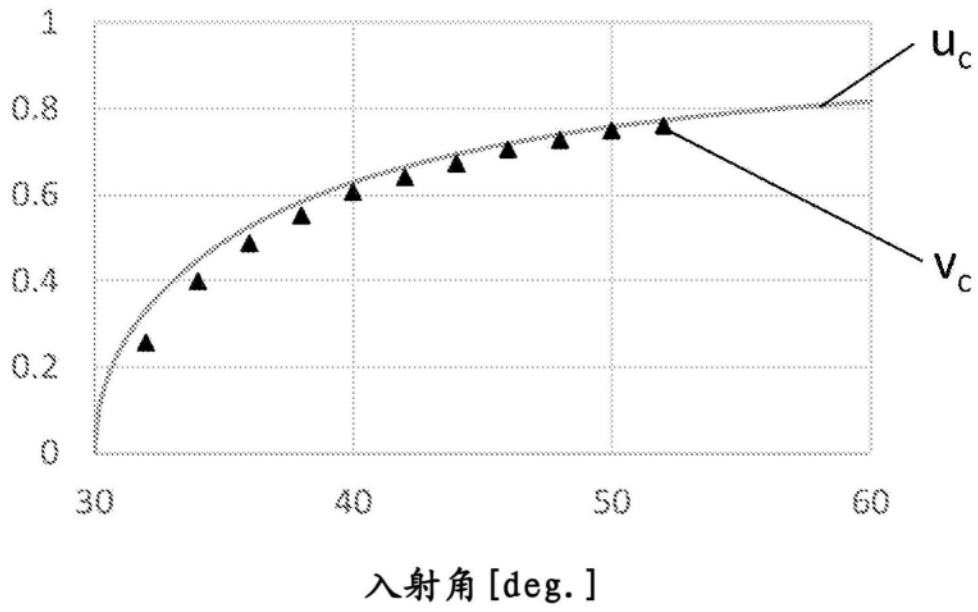


图10

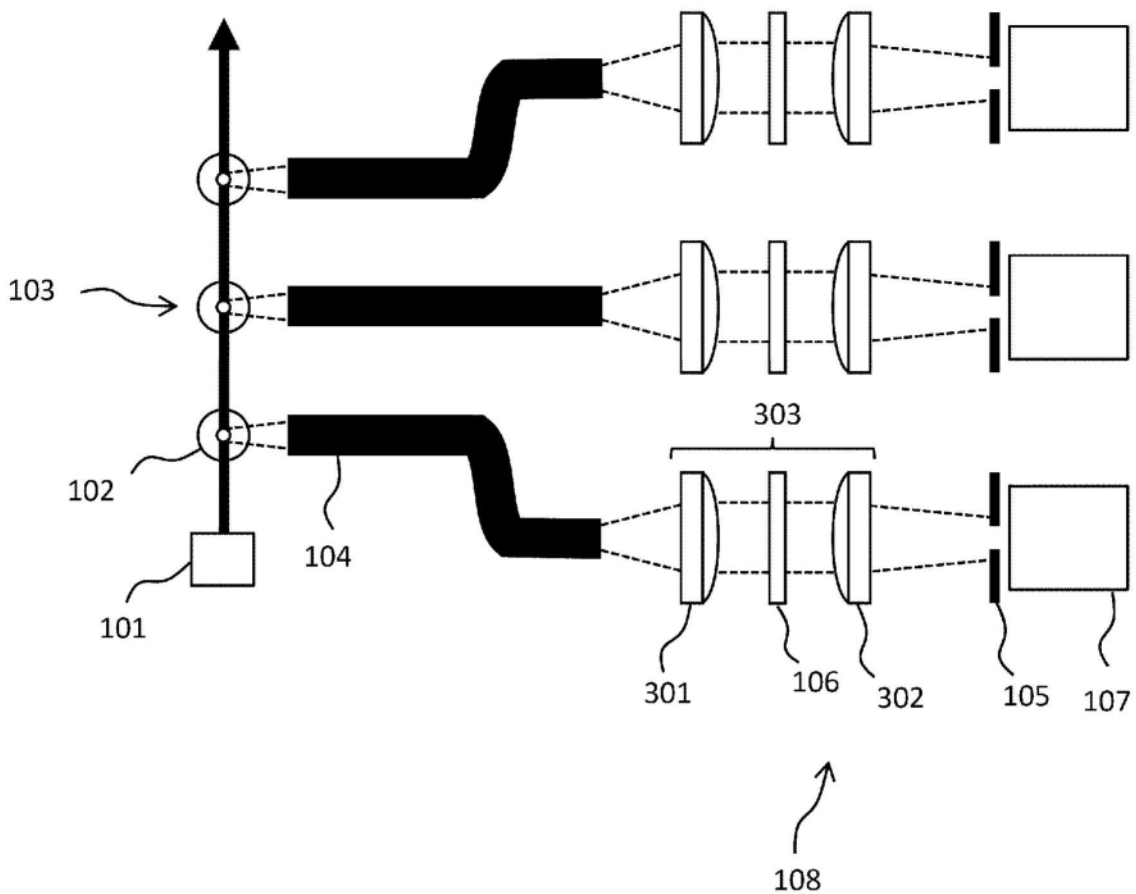


图11

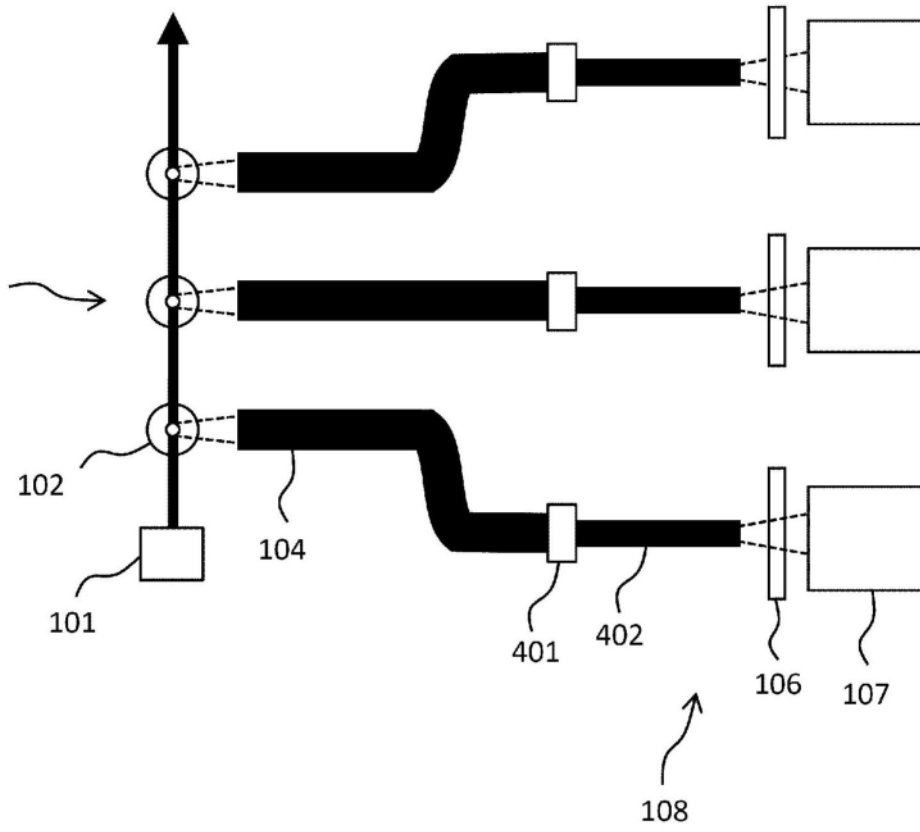


图12

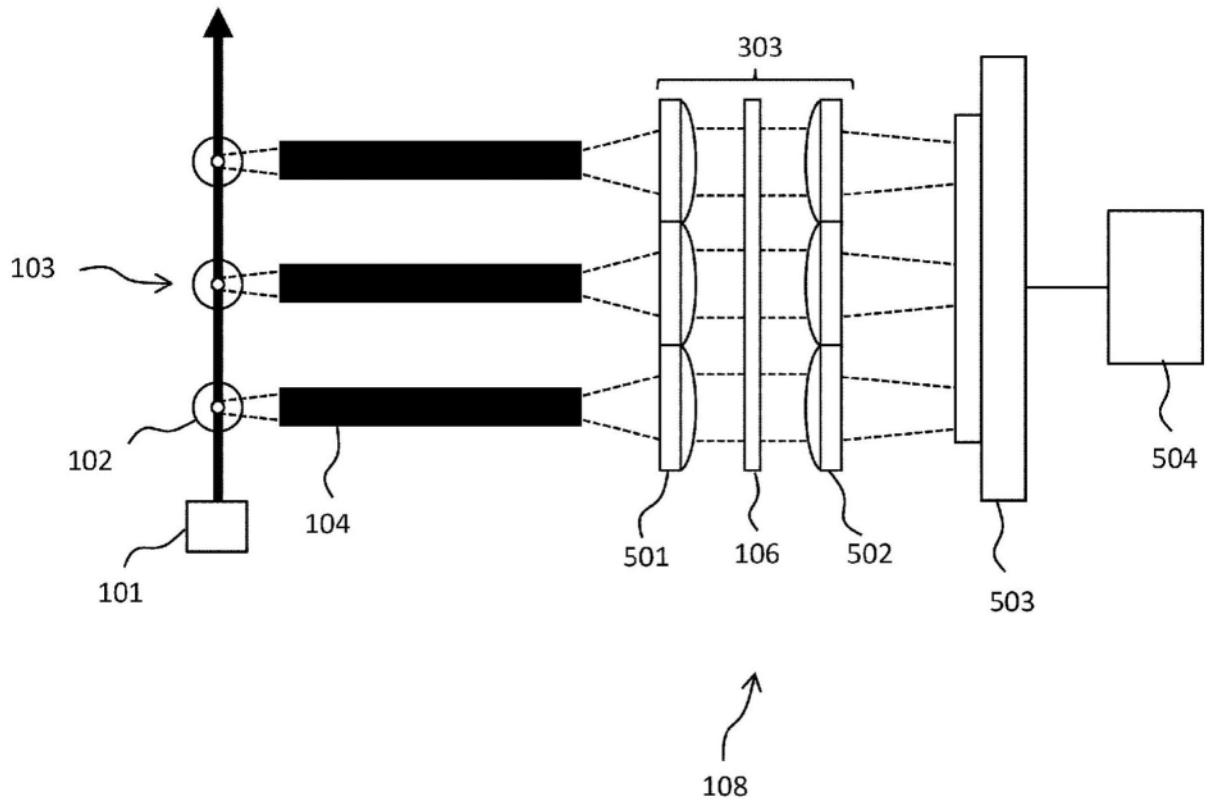


图13