

(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2013-185964
(P2013-185964A)

(43) 公開日 平成25年9月19日(2013.9.19)

(51) Int.Cl.
G01N 21/64 (2006.01)

F1
G01N 21/64

テーマコード(参考)
2G043

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2012-51367(P2012-51367)
(22) 出願日 平成24年3月8日(2012.3.8)

(71) 出願人 000005821
パナソニック株式会社
大阪府門真市大字門真1006番地
(74) 代理人 100109667
弁理士 内藤 浩樹
(74) 代理人 100109151
弁理士 永野 大介
(74) 代理人 100120156
弁理士 藤井 兼太郎
(72) 発明者 大西 誠司
愛媛県東温市南方2131番地1 パナソ
ニックヘルスケア株式
会社内
Fターム(参考) 2G043 AA01 BA16 DA01 EA01 GA04
GB01 HA01 HA02 HA05 HA09
JA02 KA02 LA01

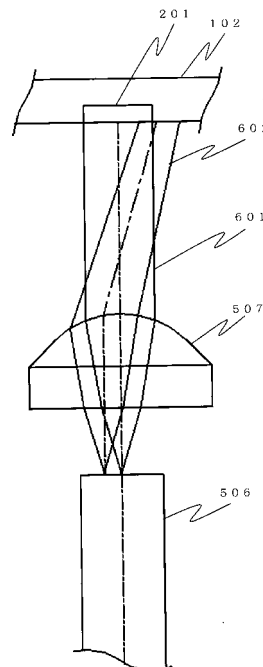
(54) 【発明の名称】 光学系、蛍光検出装置および生体化学分析装置

(57) 【要約】

【課題】測定対象の位置ずれに影響されることなく測定精度を確保しつつ測定時間を短縮できる光学系、蛍光検出装置および生体化学分析装置を提供する。

【解決手段】対物レンズと、対物レンズの焦点位置に入射端を配置した導波路と、試料からの戻り光を対物レンズにてテレセントリックに集光するための光量調整用絞りと、を備え、光量調整用絞りは入射端に備えられ、導波路の伝播NAは、試料からのすべての戻り光を導波路内で伝播する値に調整されている。

【選択図】図6



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対物レンズと、
前記対物レンズの焦点位置に入射端を配置した導波路と、
試料からの戻り光を前記対物レンズにてテレセントリックに集光するための光量調整用絞りと、を備えた光学系であって、
前記光量調整用絞りは前記入射端に備えられ、
前記導波路の伝播 NA は、前記試料からのすべての戻り光を前記導波路内で伝播する値に調整された、
ことを特徴とする光学系。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の光学系と、
測定チャンバに格納され、照明光を蛍光標識された前記試料へ照明する照明部と、
前記試料からの蛍光を取得する蛍光取得部と、を備えた蛍光検出装置であって、
前記照明部からの照明光の照明領域は、前記測定チャンバの幅よりも大きい
ことを特徴とした蛍光検出装置。

【請求項 3】

前記照明光の前記試料への照明は前記導波路を通る
ことを特徴とした請求項 2 に記載の蛍光検出装置。

【請求項 4】

前記蛍光取得部は 1 つの受光用ファイバであり、前記受光用ファイバの外周に前記照明部として複数の照明用ファイバが備えられている
ことを特徴とした請求項 3 に記載の蛍光検出装置。

20

【請求項 5】

請求項 2 に記載の蛍光検出装置と、
前記測定チャンバを複数個備えた測定用チップを保持する回転トイレと、を備えた
ことを特徴とする生体化学分析装置。

【請求項 6】

前記回転トレイを回転させることで前記試料を逐次測定することを特徴とする請求項 5
に記載の生体化学分析装置。

30

【請求項 7】

前記測定チャンバの幅は、前記回転トレイの回転方向の幅である
ことを特徴とする請求項 6 の生体化学分析装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、血液等の各種検体を処理チップに封入し、様々な試薬と混合して反応させ生体物質を検出する技術に関する。より詳細には、測定対象の位置ずれに影響されることなく、生体物質の反応を高分解能に解析するための技術に関するものである。

【背景技術】

40

【0002】

蛍光標識をした試料に光源からの照明光を当て、試料から発せられる蛍光を検出する装置として蛍光検出装置が知られている。ウェルは、試料を格納した複数のチャンバを備えている。それぞれの試料はチャンバ内で位置が異なるため、試料毎に試料を格納したチャンバと導波路の端部との距離を制御機構により調整し、蛍光の検出レベルを一定以上に維持している（例えば、特許文献 1）。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0003】**

【特許文献 1】特開平 11 - 271227 号公報

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、前記従来の構成は、試料の測定に時間がかかるという課題を有していた。すなわち、測定試料をセットする度に制御機構を用いた調整ステップを行って試料の検出レベルを確保するまでの余分な処理時間が必要となる。

【0005】

そこで、本発明は、このような試料に対する調整時間をなくし測定時間を短縮することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

従来の課題を解決するために、本発明の光学系は、対物レンズと、対物レンズの焦点位置に入射端を配置した導波路と、試料からの戻り光を対物レンズにてテレセントリックに集光するための光量調整用絞りと、を備え、光量調整用絞りは入射端に備えられており、導波路の伝播NAは、試料からのすべての戻り光を前記導波路内で伝播する値に調整されていることを特徴としたものである。

【0007】

また、本発明は、測定チャンバに格納され、照明光を蛍光標識された試料へ照明する照明部と、試料からの蛍光を取得する蛍光取得部と、をさらに備え、照明部からの照明光の照明領域を、測定チャンバの幅よりも大きく設定された蛍光検出装置としてもよい。

【0008】

また、本発明の蛍光検出装置は、照明光の試料への照明は前記導波路を通ることが好ましい。

【0009】

また、本発明の蛍光検出装置の光取得部は1つの受光用ファイバであり、受光用ファイバの外周に照明部として複数の照明用ファイバが備えられていることが好ましい。

【0010】

また、本発明は、測定チャンバを複数個備えた測定用チップを保持する回転トレイと、を備え、生体化学分析装置としてもよい。

【0011】

このとき、回転トレイを回転させることで試料を逐次測定することが好ましい。

【0012】

さらに、測定チャンバの幅は、前回転トレイの回転方向の幅であることが好ましい。

【発明の効果】

【0013】

本発明の蛍光検出装置によれば、蛍光標識された試料に対する調整時間をなくし測定時間を短縮することができる。

【0014】

すなわち、測定試料をセットする度に制御機構を用いた調整ステップを行なって試料の検出レベルを確保するまでの余分な処理時間を必要とすることがない。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明の実施の形態1における生体化学分析装置101の概観図

【図2】本発明の実施の形態1における生体化学分析装置101の内部機構を示した模式図

【図3】本発明の実施の形態1における処理チップ102の平面模式図

【図4】本発明の実施の形態1における処理チップ102を保持した回転トレイ202の模式図

【図5】本発明の実施の形態1における光学部206の構成を示す平面模式図

【図6】本発明の実施の形態1における照明光光路を示した模式図

【図7】本発明の実施の形態1における蛍光受光光路を示した模式図

10

20

30

40

50

【図 8】本発明の実施の形態 2 における光学部 206 の構成を示した平面模式図

【図 9】本発明の実施の形態 2 における導波路 804 の端部を示した断面模式図

【発明を実施するための形態】

【0016】

(実施の形態 1)

以下に、本発明の蛍光検出装置の実施の形態を図面とともに詳細に説明する。

【0017】

図 1 は、本発明の実施の形態 1 における生体化学分析装置 101 の概観図を示す。この生体化学分析装置 101 は、病院や診療所等で生体化学を分析するための装置である。

【0018】

処理チップ 102 に血液等の検体を点着した後、生体化学分析装置 101 に設けられた処理チップ投入口 103 から処理チップ 102 をセットし、生体化学分析を行う。生体化学分析装置 101 の前面にタッチパネル 104 を設けており、タッチパネル 104 を用いて測定開始操作および測定中止操作を行う。

【0019】

図 2 は、生体化学分析装置 101 の内部機構を示した模式図である。生体化学分析装置 101 は、回転機構 210、温調部 204 および光学部 206 を含む構成となっている。

【0020】

円板形状の回転トレイ 202 は、その中心がモータ 203 の軸と接続され、回転機構 210 を構成している。また、後述するように、処理チップ 102 が回転トレイ 202 の裏面に保持されている。

【0021】

温調部 204 は、内壁に断熱材（図示せず）が設けられ、回転機構 210 の回転トレイ 202 を覆う筐体 211 と、筐体 211 の内部を加温し、測定チャンバ 201 内に格納された混合液体試薬（請求項の「試料」に相当する）を加温するヒータ 205 とを備えている。温調部 204 は、また、温度を測定する温度センサ 207 を備え、筐体 211 の内部の温度を例えば 60 に制御する。これによって、混合液体試薬の温度制御を行う。

【0022】

光学部 206 は、温調部 204 により温度制御された混合液体試薬の光学検出を行なうものである。すなわち、照明光を照明し、蛍光を取得するためのファイバおよび対物レンズが処理チップ 102 の表面 105 側に配置されており、測定チャンバ 201 に格納された混合液体試薬へ照明光を照明する。そして F A M や F I T C などの蛍光標識が施されている混合液体試薬からの蛍光を受光することで検体の光学検出を行う。このような光学部 206 は詳細に後で説明する。

【0023】

図 3 は、処理チップ 102 の平面模式図である。処理チップ 102 は、その 1 辺が湾曲した厚さ 6 mm の略長方形となっている。処理チップ 102 の一側面（流路形成面）には、前記の湾曲した一辺に沿うように、深さ 2 mm、短手幅 3 mm、長手幅 5 mm の長穴形状のリザーバとなる溝が複数個、本実施例では 12 個の溝が、一定の間隔を隔てて連続して形成されている。これらの溝を厚さ 0.3 mm のアクリルやポリプロピレン等の樹脂製フィルムを覆い被せ、接着することで測定チャンバ 201 が形成される。なお、処理チップ 102 は、A B S 樹脂や、ポリプロピレン等の樹脂を材料としている。

【0024】

図 4 は、処理チップ 102 を保持した回転トレイ 202 の模式図を示す。回転トレイ 202 は、その中心軸 401 を基準とし 2 枚の処理チップ 102 が対角に配置されている。また、処理チップ 102 は、12 個の測定チャンバ 201 が、中心軸 401 から同じ距離となるように配置されている。さらに、各測定チャンバ 201 の長手方向は、中心軸 401 に向かうように構成されている。別の言い方をすれば、測定チャンバ 201 は、中心軸 401 に対し放射状に配置されている。

【0025】

10

20

30

40

50

光学部 206 のファイバからの照明光が照明される軌道 402 上に測定チャンバ 201 が配置されている。そのため、回転トレイ 202 の回転により逐次、照明光が測定チャンバ 201 へ照明され、混合液体試薬からの蛍光が検出される。すなわち、照明光は各測定チャンバ 201 の短手方向を横断するかたちで逐次測定していく。これにより各測定チャンバ 201 に格納された混合液体試薬を解析することが出来る。

【0026】

次に、図 5 を用いて光学部 206 について詳細に説明する。光学部 206 は、照明部 208、蛍光取得部 209、ファイバ 506 および対物レンズ 507 から構成される。

【0027】

照明部 208 は、光源 501、コンデンサレンズ 502、照明用波長フィルタ 503、ビームスプリッタ 504 および集光レンズ 505 から構成され、これらは光源 501 の光軸上に順に配置されている。光源 501 は、例えば、波長 470 nm の LED を用いる。光源 501 から照射された照明光は、コンデンサレンズ 502 により平行光束に変換され、照明用波長フィルタ 503 を透過し、ビームスプリッタ 504 を透過または反射した後、集光レンズ 505 にて集光される。ここで、照明用波長フィルタ 503 は、蛍光標識の照明波長を透過し、蛍光波長領域をカットする性質を有している。例えば、波長 430 nm から 490 nm までの光を透過するバンドパスフィルタを用いる。

10

【0028】

蛍光取得部 209 は、光源 510、結像レンズ 509、蛍光検出用波長フィルタ 508、ビームスプリッタ 504 および集光レンズ 505 から構成され、これらは光源 510 の光軸上に順に配置されている。

20

【0029】

蛍光検出用波長フィルタ 508 は、蛍光波長を透過し、照明波長領域をカットする性質を有している。例えば、波長 510 nm から 560 nm までの光を透過するバンドパスフィルタを用いる。

【0030】

集光レンズ 505 にて集光された照明光は、ファイバ 506 に結合される。さらに、ファイバ 506 を伝播した照明光の照明領域は、対物レンズ 507 にて測定チャンバ 201 に照明される。

【0031】

照明光により、測定チャンバ 201 内に格納された混合液体試薬から発せられる蛍光は、対物レンズ 507 によりファイバ 506 に結合され、ファイバ 506 内を伝播した後、集光レンズ 505 を透過する。そして、ビームスプリッタ 504 により反射または透過された後、蛍光取得部 209 にて検出される。詳細には、蛍光検出用波長フィルタ 508 を透過し、結像レンズ 509 にて受光素子 510 に結像される。

30

【0032】

図 6 は、ファイバ 506 から照明される照明光光路を示した模式図である。照明光は、測定チャンバ 201 の短手幅よりも大きい範囲で照明している。具体的には、ファイバ 506 中心からの照明光の光束 601 は、対物レンズ 507 にて測定チャンバ 201 の短手幅とほぼ同じサイズの平行光束として照明される。また、ファイバ 506 の中心軸から離れた位置からの照射光の光束 602 は、対物レンズ 507 にて屈折された後測定チャンバ 201 の短手幅を超える位置にて照明される。

40

【0033】

このように、照明光を測定チャンバ 201 の短手幅よりも大きい範囲で照明しているので、照明部 208 と蛍光取得部 209 の各光軸間で相対的な位置ずれが発生した場合でも、蛍光取得領域、つまり測定チャンバ 201 の短手幅全域を十分にカバーするように照明することが可能となる。

【0034】

仮に、測定チャンバ 201 の短手幅と等しい範囲で照明した場合は、照明部 208 と蛍光取得部 209 の各光軸間位置ずれ等の要因により、測定チャンバ 201 の短手幅よりも

50

小さい範囲で照明することとなる。

【0035】

図7は、処理チップ102とファイバ506の先端付近との間における蛍光受光光路示した模式図である。測定チャンバ201の短手幅を外れた処理チップ102表面での照明光の反射光線702は、対物レンズ507にてファイバ506入射端511面に結合される。同様に測定チャンバ201内に格納された混合液体試薬から発せられる蛍光光線701（請求項の「戻り光」に相当する）は、対物レンズ507にてファイバ506入射端511面に結合される。ここで、ファイバ506の入射端511面は、対物レンズ507の焦点位置に配置されており、ファイバ506直径が開口絞り（請求項の「光量調整絞り」に相当する）の役割を果たすことによりテレセントリックな光学構成（請求項の「光学系」に相当する）となっている。蛍光光線601および反射光線702を主光線とする任意の立体角の光束がファイバ506へ入射することになる。

10

【0036】

ファイバ506は、コア703とその外周にクラッド704を配した構成である。所定の入射角（請求項の「伝播NA」に相当する）以内の光はコア703とクラッド704の境界面において、クラッド704の屈折角が90度を越えることで、全反射しながらコア703内を伝播することが知られている。

【0037】

そのため、光軸中心からの蛍光光線701の像高L1と光軸中心からの反射光線702の像高L2が異なることによって、ファイバ506の入射端面511への入射角が異なる。これを利用し、蛍光中心波長においてコア703とクラッド704の屈折率を所定の値となるように構成している。これにより光軸中心から像高L1までの領域、言い換えれば測定チャンバ201領域内の蛍光のみ、すなわちすべての蛍光光線701をコア703内で伝播させ、受光素子510にて検出することが可能となる。

20

【0038】

この時、光軸中心からの像高L1からファイバ506のコア703へ入射した光線のコア703とクラッド704の境界面におけるクラッド704の屈折角は、コア703の屈折率 n_1 、クラッド704の屈折率 n_2 、対物レンズ507の焦点距離 f を用いて（式1）にて示される。

【0039】

$$= \sin^{-1} (n_1 / n_2 \times \cos (\sin^{-1} (1 / n_1 \times \sin (\tan^{-1} (L_1 / f)))) > 90 \text{度} \cdots (\text{式1})$$

30

例えば、対物レンズ507の焦点距を2.5mm、コア703の材質をPMMA（屈折率：1.49）、クラッド704の材質をフッ素ポリマー（屈折率：1.40）とした場合、屈折角が90度より大きくなる。すなわち、ファイバ506を伝播し、受光素子510にて検出される最大の像高L1は1.5mmとなることから、回転トレイ202の円周方向である測定チャンバ201の短手幅3mmを基準とする3mm直径の領域内からの蛍光のみをファイバ506にて伝播することができる。

【0040】

このように、対物レンズ507の焦点位置にファイバ506の入射端511面を配したテレセントリック光学系において、ファイバ506のコア703および、クラッド704の屈折率を調整することにより、測定チャンバ201領域内の蛍光のみを受光素子510にて検出することが可能となる。

40

【0041】

これにより、回転する複数の測定チャンバ201からの蛍光を逐次測定する場合、測定対象の測定チャンバ201と隣接する測定チャンバ201からの蛍光による干渉の影響をなくし、且つテレセントリックな光学系としたことにより位置ずれに対する影響なくしたことにより、検出精度の向上が期待される。

【0042】

また、照明光の照明領域を短手幅より大きくすることにより、照明部208と蛍光取得

50

部 209 の軸ずれによる影響をなくし、測定チャンバ 201 短手方向全域にて発した蛍光を全て検出することができる。

【0043】

以上のように、本発明の実施の形態 1 においては、対物レンズ 507 の焦点位置にファイバ 506 の入射端 511 面を配したテレセン光学系において、ファイバ 506 のコア 703 およびクラッド 704 の屈折率を用いて全反射角を調整することにより測定視野の制限が可能となる。これにより、処理チップ 102 の位置ずれに影響されることなく、測定チャンバ 201 内の蛍光のみを受光素子 510 にて検出することが可能となる。

【0044】

また、本実施の形態 1 においては、円形の受光領域について説明したが、対物レンズ 507 をトーリックレンズまたはバイコーニックレンズ等の直交する方向で曲率、すなわち焦点距離の異なるレンズを使用してもよい。この場合、ファイバ 506 内で伝播可能な像高が直交方向で異なる楕円の受光領域を形成することが可能となる。つまり、任意の測定チャンバ 201 内全ての蛍光のみを検出することが可能となる。

【0045】

(実施の形態 2)

次に、本発明の実施の形態 2 について、図 8 を用いて説明する。光学部 805 は、照明部 806、蛍光取得部 807、導波路 804 および対物レンズ 507 から構成される。実施の形態 1 の構成と主に異なる点は、実施の形態 1 で用いた 1 本のファイバ 506 を導波路 804 に置き換えたことである。

【0046】

照明部 806 は、光源 501、コンデンサレンズ 502、照明用波長フィルタ 503 および集光レンズ 505 から構成され、これらは光源 501 の光軸上に順に配置されている。光源 501 は、例えば、波長 470 nm の LED を用いる。

【0047】

蛍光取得部 807 は、受光素子 510、結像レンズ 509、蛍光検出用波長フィルタ 508 およびコリメータレンズ 803 から構成され、これらは受光素子 510 の光軸上に順に配置されている。

【0048】

導波路 804 は、複数の照明用ファイバ 801 および単一の受光用ファイバ 802 より構成されている。具体的には、複数の照明用ファイバ 801 の照明光出射端 808 と、1 本の受光用ファイバ 802 の蛍光入射端 809 とを 1 本に束ね、かつ複数の照明用ファイバ 801 の照明光入射端 810 を 1 つに束ねた構成とした。

【0049】

照明部 806 の光源 501 から照射された照明光は、コンデンサレンズ 502 により平行光に変換され、照明用波長フィルタ 503 を透過する。照明用波長フィルタ 503 は、蛍光標識の照明波長を透過し、蛍光波長領域をカットする性質を有している。例えば、波長 430 nm から 490 nm までの光を透過するバンドパスフィルタを用いる。

【0050】

照明用波長フィルタ 503 を透過した光束は、集光レンズ 505 にて複数の照明用ファイバ 801 に結合される。さらに、複数の照明用ファイバ 801 を伝播した照明光は、対物レンズ 507 にて測定対象となった 1 つの測定チャンバ 201 を十分にカバーできる範囲で照明される。

【0051】

この照明光により、測定チャンバ 201 内に格納された試料から発せられる蛍光は、対物レンズ 507 により受光用ファイバ 802 に結合され、この内部を伝播した後、蛍光取得部 807 にて検出される。詳細には、コリメータレンズ 803、蛍光検出用波長フィルタ 508 を透過し、結像レンズ 509 にて受光素子 510 に結像される。ここで、蛍光検出用波長フィルタ 508 は、蛍光波長を透過し、照明波長領域をカットする性質を有している。例えば、波長 510 nm から 560 nm までの光を透過するバンドパスフィルタを

10

20

30

40

50

用いる。

【 0 0 5 2 】

図 8 は、1 本の受光用ファイバ 8 0 2 を中心にその外周に、これと同径の 6 本の照明用ファイバ 8 0 1 を 1 本に束ねた導波路 8 0 4 の端部を示した断面模式図である。照明用ファイバ 8 0 1 が複数本周囲を取り囲むようにして構成されているので、照明の照度が平均化され測定チャンバ 2 0 1 に対し均等な照明ができ、測定精度を向上させることができる。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 5 3 】

本発明は、導波路を用いた受光側テレセントリックな光学系にて、測定精度を確保できる点で有用である。

10

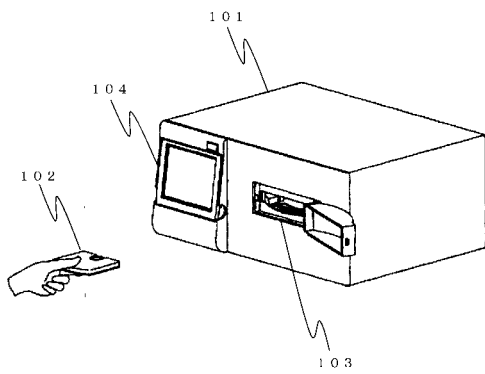
【 符号の説明 】

【 0 0 5 4 】

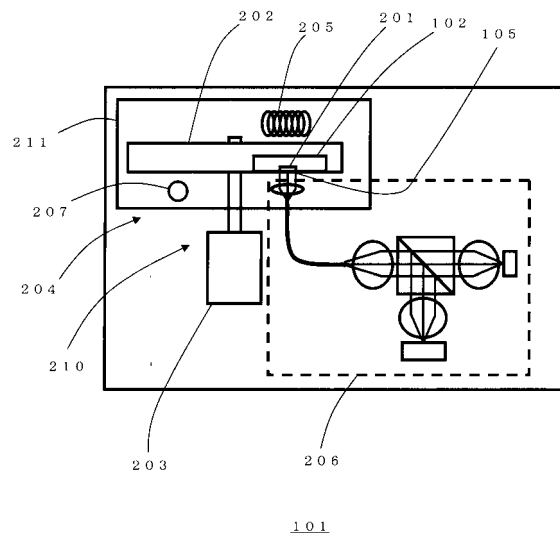
1 0 1	生体化学分析装置	
1 0 2	処理チップ	
1 0 3	処理チップ投入口	
1 0 4	タッチパネル	
1 0 5	処理チップの表面	
2 0 1	測定チャンバ	
2 0 2	回転トレイ	20
2 0 3	モータ	
2 0 4	温調部	
2 0 5	ヒータ	
2 0 6	光学部	
2 0 7	温度センサ	
2 0 8	照明部	
2 0 9	蛍光取得部	
2 1 0	回転機構	
2 1 1	筐体	
4 0 1	中心軸	30
4 0 2	軌道	
5 0 1	光源	
5 0 2	コンデンサレンズ	
5 0 3	照明用波長フィルタ	
5 0 4	ビームスプリッタ	
5 0 5	集光レンズ	
5 0 6	ファイバ	
5 0 7	対物レンズ	
5 0 8	蛍光検出用波長フィルタ	
5 0 9	結像レンズ	40
5 1 0	受光素子	
5 1 1	入射端	
6 0 1	ファイバ中心からの照明光束	
6 0 2	ファイバ中心から離れた位置からの照明光束	
7 0 1	蛍光光線	
7 0 2	反射光線	
7 0 3	コア	
7 0 4	クラッド	
8 0 1	照明用ファイバ	
8 0 2	受光用ファイバ	50

- 8 0 3 コリメートレンズ
- 8 0 4 導波路
- 8 0 5 光学部
- 8 0 6 照明部
- 8 0 7 蛍光取得部
- 8 0 8 照明光出射端
- 8 0 9 蛍光入射端
- 8 1 0 照明光入射端

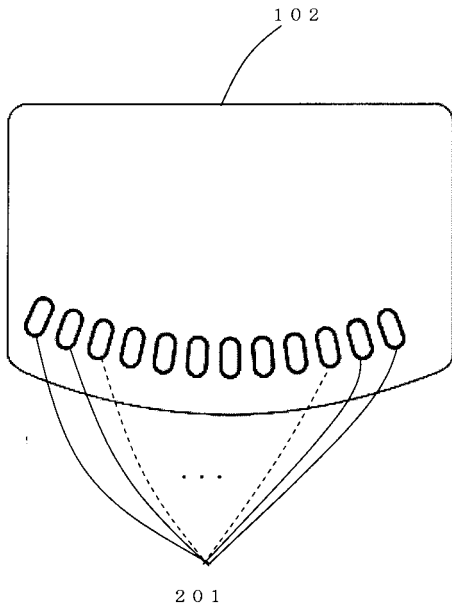
【 図 1 】



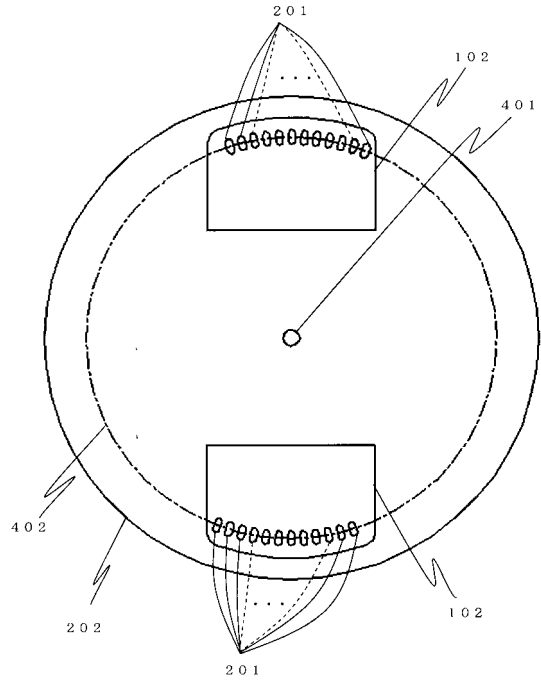
【 図 2 】



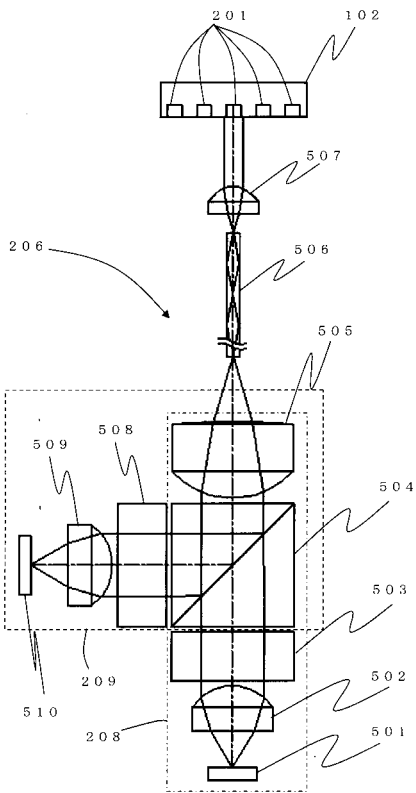
【図3】



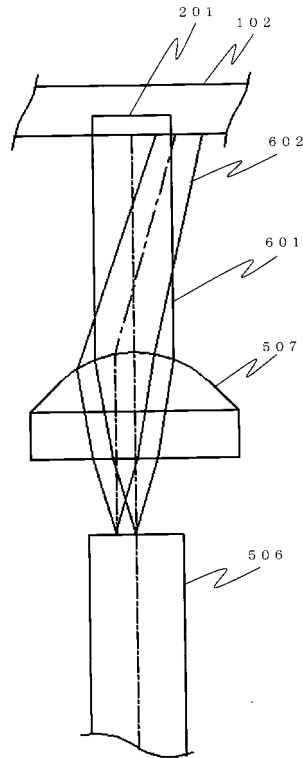
【図4】



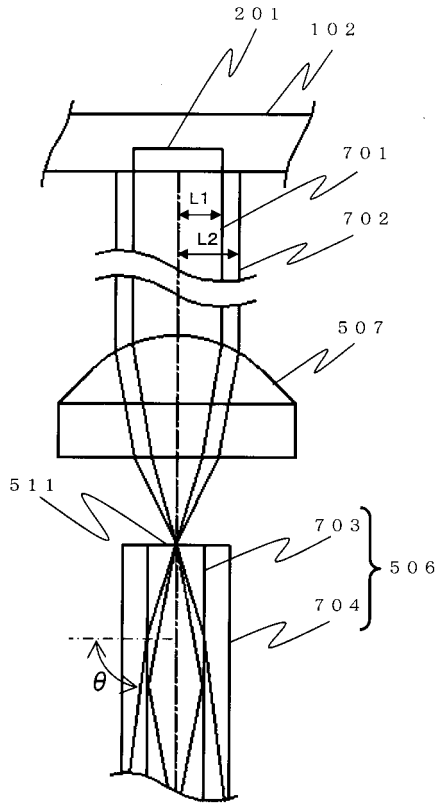
【図5】



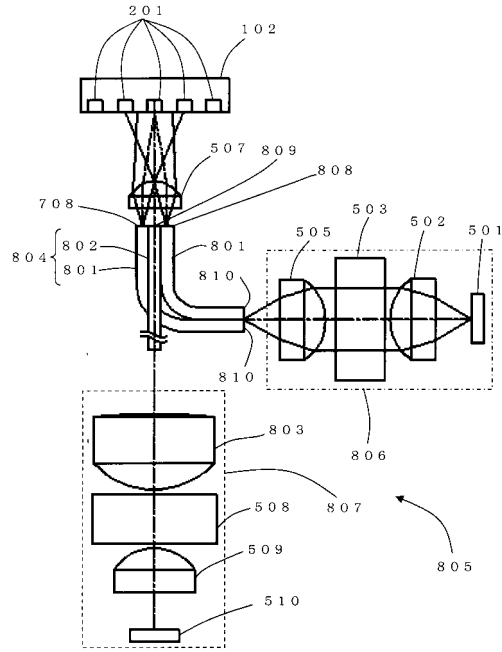
【図6】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】

