(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2010-8107
(P2010-8107A)
(43)公開日　平成22年1月14日(2010.1.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/543	(2006.01)	G01N	33/543	555F	2G043
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	U	2G059
G01N 37/00	(2006.01)	G01N	33/543	575	
G01N 21/64	(2006.01)	G01N	37/00	101	
G01N 21/17	(2006.01)	G01N	21/64	Z	

審査請求 未請求　請求項の数 20　ＯＬ　（全 44 頁）　最終頁に続く

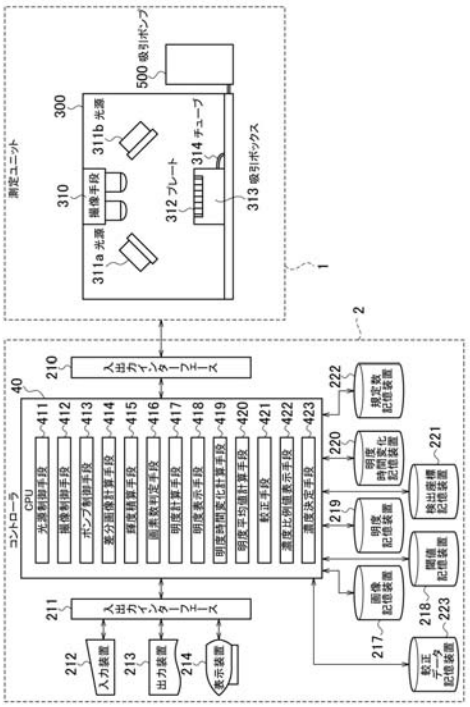
(21)出願番号　特願2008-165021 (P2008-165021)
(22)出願日　平成20年6月24日 (2008.6.24)

(71)出願人　501131302
株式会社生体分子計測研究所
茨城県つくば市榎戸８０７－１３３
(74)代理人　100083806
弁理士　三好　秀和
(74)代理人　100100712
弁理士　岩▲崎▼　幸邦
(74)代理人　100100929
弁理士　川又　澄雄
(74)代理人　100095500
弁理士　伊藤　正和
(74)代理人　100101247
弁理士　高橋　俊一
(74)代理人　100098327
弁理士　高松　俊雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生体分子検査装置、生体分子検査チップ、生体分子検査方法、及び生体分子検査プログラム

(57)【要約】
【課題】複数のサンプルを検査可能な生体分子検査システムを提供する。
【解決手段】固体状の担体の流れを阻害する堰き止め部を有し、標的生体分子を含む溶液を流す反応用流路を設けた生体分子検査チップを配置し、反応用流路の観察画像を取得する撮像手段３１０を有する測定ユニット１と、観察画像から堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度を算出する明度計算手段４１７、及び画素当たりの明度の時間変化を算出する明度時間変化計算手段４１９を有するコントローラ２とを備え、時間変化から、反応生成物の濃度を求める。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
固体状の担体の流れを阻害する堰き止め部を有し、標的生体分子を含む溶液を流す反応用流路を設けた生体分子検査チップを配置し、前記反応用流路の観察画像を取得する撮像手段を有する測定ユニットと、
前記観察画像から前記堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度を算出する明度計算手段、及び前記画素当たりの明度の時間変化を算出する明度時間変化計算手段を有するコントローラとを備え、
前記時間変化から、前記反応生成物の濃度を求めることを特徴とする生体分子検査装置。
【請求項２】
前記明度時間変化計算手段が、前記画素当たりの明度の時間変化を直線近似して、前記直線の傾きから前記反応生成物の濃度を求めることを特徴とする請求項１に記載の生体分子検査装置。
【請求項３】
前記コントローラが、既知の反応生成物の濃度と直線の傾きとの対照表を記憶した較正データ記憶装置を更に備えることを特徴とする請求項１又は２に記載の生体分子検査装置。
【請求項４】
前記コントローラが、前記較正データ記憶装置に記憶された対照表を参照して前記反応生成物の濃度を決定する濃度決定手段を更に備えることを特徴とする請求項３に記載の生体分子検査装置。
【請求項５】
前記測定ユニットが、前記反応用流路に検査光を照射する光源を更に備え、
前記撮像手段が、前記堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物からの蛍光を測定することを特徴とする請求項１～４のいずれか１項に記載の生体分子検査装置。
【請求項６】
前記生体分子検査チップが、複数の反応用流路を更に備えることを特徴とする請求項１～５のいずれか１項に記載の生体分子検査装置。
【請求項７】
前記コントローラが、前記複数の反応用流路毎の個体差を構成する較正手段を更に備えることを特徴とする請求項６に記載の生体分子検査装置。
【請求項８】
プレートと、
前記プレートに設けられ、サンプル溶液がそれぞれ滴下される複数のウェルと、
前記プレートの内部において、前記複数のウェルに接続され、前記サンプル溶液をそれぞれ流す複数の反応用流路と、
前記複数の反応用流路の下流側にそれぞれ設けられた複数の排出口と、
前記複数の反応用流路のそれぞれの内部の前記排出口側に設けられ、前記サンプル溶液を通し固体状の担体の流れを阻害する堰き止め部
とを備え、前記複数の反応用流路のそれぞれが、平面パターン上、前記ウェルから前記排出口に向けて幅が広がる扇型の形状を少なくとも一部に有することを特徴とする生体分子検査チップ。
【請求項９】
前記複数のウェルの配列及び排出口の配列は、生体分子スクリーニング学会規格に従っていることを特徴とする請求項８に記載の生体分子検査チップ。
【請求項１０】
前記複数の反応用流路のそれぞれの幅は前記扇型に広がった後、前記堰き止め部の前面において逆扇型に狭くなることを特徴とする請求項８又は９に記載の生体分子検査チップ

。
【請求項１１】
堰き止め部を有する反応用流路を設けた生体分子検査チップを用いた生体分子検査方法であって、
前記堰き止め部に局所的に堰き止めされた固体状の担体に、補足生体分子を固定するステップと、
前記反応用流路に標的生体分子を含む溶液を流し、前記標的生体分子を前記補足生体分子に結合させるステップと、
前記反応用流路の観察画像を取得するステップと、
前記観察画像から、前記堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度、及び前記画素当たりの明度の時間変化を算出するステップと、
前記時間変化から、前記反応生成物の濃度を求めるステップ
とを含むことを特徴とする生体分子検査方法。
【請求項１２】
前記標的生体分子を酵素で修飾するステップを更に含むことを特徴とする請求項１１に記載の生体分子検査方法。
【請求項１３】
前記標的生体分子を前記酵素で修飾するステップは、前記標的生体分子にビオチン標識抗体を結合させるステップを更に含むことを特徴とする請求項１２に記載の生体分子検査方法。
【請求項１４】
前記標的生体分子を前記酵素で修飾するステップは、前記ビオチン標識抗体に前記酵素が標識されたストレプトアビジンを結合させるステップを更に含むことを特徴とする請求項１２に記載の生体分子検査方法。
【請求項１５】
前記酵素の基質を含む溶液を前記反応用流路に流し、前記酵素及び前記基質を反応させるステップを更に含むことを特徴とする請求項１２～１４のいずれか１項に記載の生体分子検査方法。
【請求項１６】
前記反応用流路に検査光を照射するステップを更に含むことを特徴とする請求項１１～１５のいずれか１項に記載の生体分子検査方法。
【請求項１７】
前記反応生成物は蛍光物質であることを特徴とする請求項１６に記載の生体分子検査方法。
【請求項１８】
前記生体分子検査チップには、複数の反応用流路が配列されていることを特徴とする１１～１７のいずれか１項に記載の生体分子検査方法。
【請求項１９】
生体分子検査チップに設けられた反応用流路の観察画像を取得する撮像手段を有する測定ユニットに接続され、撮像制御手段、明度計算手段、明度時間変化計算手段、濃度決定手段、較正データ記憶装置を有するコントローラに、
前記反応用流路の堰き止め部に局所的に堰き止めされた固体状の担体に、補足生体分子を固定し、更に、前記反応用流路に標的生体分子を含む溶液を流し、前記標的生体分子を前記補足生体分子に結合させた後、
前記撮像制御手段が、前記撮像手段に前記反応用流路の観察画像を取得させる命令を出すステップと、
前記明度計算手段に、前記観察画像から前記堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度を算出させるステップと、
前記明度時間変化計算手段に、前記画素当たりの明度の時間変化を算出させるステップ

と、
前記濃度決定手段に、前記較正データ記憶装置に記憶された対照表を参照させ、前記反応生成物の濃度を決定させるステップ
とを実行させることを特徴とする生体分子検査プログラム。
【請求項２０】
前記明度時間変化計算手段が、前記画素当たりの明度の時間変化を直線近似して、前記直線の傾きから前記反応生成物の濃度を求めるステップを実行させることを特徴とする請求項１９に記載の生体分子検査プログラム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は生体分子の検査技術に係り、特に生体分子検査装置、この生体分子検査装置に用いられる生体分子検査チップ、この生体分子検査装置を用いた生体分子検査方法、この生体分子検査装置にコンピュータ処理を実行させる生体分子検査プログラムに関する。
【背景技術】
【０００２】
様々な遺伝子組み換え作物が開発され、組み換え遺伝子の存在を検出する検査方法の開発が求められている。また、食品に含まれるアレルギー原因蛋白質の検出方法の開発、あるいは医療分野における特定蛋白質の検出方法の開発も求められている。このため、サンプル中の特定の蛋白質を検出するＥＬＩＳＡ法等が提案されている（特許文献１参照）。ＥＬＩＳＡ法の実施には時間がかかるという問題があるが、反応系の体積を減少させることにより、反応時間を減少させる試みがなされている。
【特許文献１】特開２００４－２５０３８５号公報
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
しかし、複数の条件下で、反応系の体積を減少させたＥＬＩＳＡを一括して実施し、各条件下での検査結果を取得するのには、時間がかかり、且つデータのバラツキが大きく、信頼性及び再現性が低いという不都合があった。
【０００４】
本発明は、上記した従来の技術の欠点を除くためになされたものであって、その目的とするところは、標的生体分子の周りに存在する反応生成物の濃度を高速に測定可能で、且つデータのバラツキが小さく、信頼性及び再現性の高い生体分子検査装置、この生体分子検査装置に用いられる生体分子検査チップ、この生体分子検査装置を用いた生体分子検査方法、この生体分子検査装置にコンピュータ処理を実行させる生体分子検査プログラムを提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
上記目的を達成するために、本発明の第１の態様は、固体状の担体の流れを阻害する堰き止め部を有し、標的生体分子を含む溶液を流す反応用流路を設けた生体分子検査チップを配置し、反応用流路の観察画像を取得する撮像手段を有する測定ユニットと、観察画像から堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度を算出する明度計算手段、及び画素当たりの明度の時間変化を算出する明度時間変化計算手段を有するコントローラとを備え、時間変化から、反応生成物の濃度を求める生体分子検査装置であることを要旨とする。
【０００６】
本発明の他の態様は、プレートと、プレートに設けられ、サンプル溶液がそれぞれ滴下される複数のウェルと、プレートの内部において、複数のウェルに接続され、サンプル溶液をそれぞれ流す複数の反応用流路と、複数の反応用流路の下流側にそれぞれ設けられた複数の排出口と、複数の反応用流路のそれぞれの内部の排出口側に設けられ、サンプル溶

液を通し固体状の担体の流れを阻害する堰き止め部とを備え、複数の反応用流路のそれぞれが、平面パターン上、ウェルから排出口に向けて幅が広がる扇型の形状を少なくとも一部に有する生体分子検査チップであることを要旨とする。

【０００７】

本発明の更に他の態様は、堰き止め部を有する反応用流路を設けた生体分子検査チップを用いた生体分子検査方法であって、堰き止め部に局所的に堰き止めされた固体状の担体に、補足生体分子を固定するステップと、反応用流路に標的生体分子を含む溶液を流し、標的生体分子を補足生体分子に結合させるステップと、反応用流路の観察画像を取得するステップと、観察画像から、堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度、及び画素当たりの明度の時間変化を算出するステップと、時間変化から、反応生成物の濃度を求めるステップとを含む生体分子検査方法であることを要旨とする。

【０００８】

本発明の更に他の態様は、生体分子検査チップに設けられた反応用流路の観察画像を取得する撮像手段を有する測定ユニットに接続され、撮像制御手段、明度計算手段、明度時間変化計算手段、濃度決定手段、較正データ記憶装置を有するコントローラに、以下のステップを実行させる生体分子検査プログラムであることを要旨とする。即ち、この生体分子検査プログラムは、反応用流路の堰き止め部に局所的に堰き止めされた固体状の担体に、補足生体分子を固定し、更に、反応用流路に標的生体分子を含む溶液を流し、標的生体分子を補足生体分子に結合させた後、（イ）撮像制御手段が、撮像手段に反応用流路の観察画像を取得させる命令を出すステップと、（ロ）明度計算手段に、観察画像から堰き止め部に補足されている標的生体分子の周りに存在する反応生成物の画素当たりの明度を算出させるステップと、（ハ）明度時間変化計算手段に、画素当たりの明度の時間変化を算出させるステップと、（ニ）濃度決定手段に、較正データ記憶装置に記憶された対照表を参照させ、反応生成物の濃度を決定させるステップとを実行させる。

【発明の効果】

【０００９】

本発明によれば、標的生体分子の周りに存在する反応生成物の濃度を高速に測定可能で、且つデータのバラツキが小さく、信頼性及び再現性の高い生体分子検査装置、この生体分子検査装置に用いられる生体分子検査チップ、この生体分子検査装置を用いた生体分子検査方法、この生体分子検査装置にコンピュータ処理を実行させる生体分子検査プログラムを提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１０】

次に、図面を参照して、本発明の実施の形態に係る生体分子検査装置を説明する。以下の図面の記載において、同一又は類似の部分には同一又は類似の符号を付している。但し、図面は模式的なものであり、厚みと平面寸法との関係、各層の厚みの比率等は現実のものとは異なることに留意すべきである。したがって、具体的な厚みや寸法は以下の説明を参酌して判断すべきものである。また、図面相互間においても互いの寸法の関係や比率が異なる部分が含まれていることは勿論である。

【００１１】

また、以下に示す本発明の実施の形態は、本発明の技術的思想を具体化するための装置や方法を例示するものであって、本発明の技術的思想の構造、配置等を下記のものに特定するものでない。この発明の技術的思想は、特許請求の範囲において種々の変更を加えることができる。

【００１２】

（生体分子検査システム）

実施の形態に係る生体分子検査システムは、図１に示すように、測定ユニット１及びコントローラ２を有する。測定ユニット１は、測定装置３００と吸引ポンプ５００とを備える。測定装置３００は、プレート３１２にマトリクス状に配列された複数の反応用流路に

検査光を照射する光源３１１ａ及び光源３１１ｂと、複数の反応用流路の観察画像を撮像する撮像手段３１０と、プレート３１２を設置する吸引ボックス３１３とを有し、吸引ボックス３１３はチューブ３１４を経由して吸引ポンプ５００に接続されている。コントローラ２は、演算制御回路（ＣＰＵ）４０と、撮像された観察画像を記憶する画像記憶装置２１７と、画像中の各サンプルの検出領域の座標データを記憶する検出座標記憶装置２２１と、蛍光検出画像と背景画像の差から求められる差分画像から、各サンプルの検出領域の画素当たりの明度を算出する際に判定に用いる閾値を記憶する閾値記憶装置２１８と、差分画像中の各検出領域の閾値レベル以上の検出画素数の条件を規定する規定数を記憶する規定数記憶装置２２２と、算出された画素当たりの明度を記憶する明度記憶装置２１９と、画素当たりの明度から算出される画素当たりの明度時間変化を記憶する明度時間変化記憶装置２２０と、既知の反応生成物の濃度と直線の傾きとの対照表を記憶する較正データ記憶装置２２３と、入出力インターフェース２１０及び２１１と、入力装置２１２と、出力装置２１３と表示装置２１４とを有する。

【００１３】

コントローラ２を構成する演算制御回路（ＣＰＵ）４０は、検査光を照射する光源３１１ａ及び３１１ｂを制御する光源制御手段４１１と、撮像手段３１０の制御をする撮像制御手段４１２と、吸引ポンプ５００を制御するポンプ制御手段４１３と、画像記憶装置２１７から画像を読み出し、蛍光検出画像と背景画像の差から画素毎の差分画像を算出し、輝度積算手段４１５と画素数判定手段４１６に送信する差分画像計算手段４１４と、受信した差分画像中の各検出領域の座標データと閾値を、検出座標記憶装置２２１と閾値記憶装置２１８からそれぞれ読み出して、各検出領域の閾値レベル以上の値を積算して積算輝度を明度計算手段４１７に送信する輝度積算手段４１５と、受信した差分画像中の各検出領域の座標データと閾値を、検出座標記憶装置２２１と閾値記憶装置２１８からそれぞれ読み出して検出画素数をカウントし、更に、規定数記憶装置２２２から検出画素数の下限値となる規定数を読み出して、検出画素数と規定数を比較して多ければ検出画素数を、少なければ画素数ゼロと明度計算手段４１７に送信する画素数判定手段４１６と、積算輝度と検出画素数をそれぞれ受信して各検出領域における画素当たりの明度を計算し、明度記憶装置２１９に収納する明度計算手段４１７と、明度記憶装置２１９から画素当たりの明度の時系列データを読み出し、表示装置２１４にて表示する明度表示手段４１８と、画素当たりの明度の時系列データから直線近似を行い、画素当たりの明度時間変化を算出して明度時間変化記憶装置２２０に収納する明度時間変化計算手段４１９と、画素当たりの明度時間変化及び既知の反応生成物の濃度と直線の傾きとの対照表を、明度時間変化記憶装置２２０及び較正データ記憶装置２２３からそれぞれ読み出し、測定サンプル中の標的生体分子の濃度を決定する濃度決定手段４２３と、較正に用いるバックグラウンド検出用試薬の画素当たりの明度の平均値を画素当たりの明度の時系列データから算出し、較正手段４２１に送信する明度平均値計算手段４２０と、画素当たりの明度時間変化を明度時間変化記憶装置２２０から読み出し、受信したバックグラウンド検出用試薬の画素当たりの明度平均値を用いて較正を行い、算出した標的生体分子の濃度比例値を濃度比例値表示手段４２２に送信する較正手段４２１と、受信した標的生体分子の濃度比例値を表示装置２１４にて表示する濃度比例値表示手段４２２とを含んでいる。図１は、論理的な構成を示すブロック図であるので、画像記憶装置２１７や、閾値記憶装置２１８や、明度記憶装置２１９や、明度時間変化記憶装置２２０や、検出座標記憶装置２２１や、規定数記憶装置２２２や、較正データ記憶装置２２３は、物理的には演算制御回路（ＣＰＵ）４０の内部に内蔵されていても、演算制御回路（ＣＰＵ）４０の外部に接続されていても構わない。又、画像記憶装置２１７、閾値記憶装置２１８、規定数記憶装置２２２等は、同一の記憶装置の一部の領域として存在しても良く、別個のハードウェアとして存在しても良い。

【００１４】

測定ユニット１において、光源３１１ａ及び３１１ｂには、キセノンランプ、発光ダイオード、スーパールミネッセントダイオード、半導体レーザ等が使用可能である。また、紫外域から赤外域（１８５ｎｍ～２０００ｎｍ）までの連続スペクトルを有するキセノン

ランプ等を用いる場合、反応生成物の蛍光を観察するときは、検査光を蛍光フィルター等を通すことにより波長を調整した励起光を使用する。光源の斜め下方には、生体分子検査チップのプレート３１２が、吸引ボックス３１３に固定された状態で設置され、吸引ボックス３１３がチューブ３１４を通して吸引ポンプ５００につながっている。

【００１５】

図２に上面図を示す実施の形態に係る生体分子検査チップのプレート３１２の材料としては、光透過性であり、自家蛍光の低いものが望ましく、ポリプロピレン、ポリカーボネート、アクリル樹脂、及び石英ガラス等が使用可能である。図２に例示した構造では、プレート３１２は、６つの分割プレート３１２１，３１２２，３１２３，３１２４，３１２５，３１２６から構成されており、６つの分割プレートはそれぞれ同じ構造をとっている。図３には、その内の分割プレート３１２２の拡大図を一例として示している。図３に示すように、分割プレート３１２２には、１列８個が２列に並ぶことにより１６個のウェル（サンプルリザーバ）２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，２３Ｄ，２３Ｅ，２３Ｆ，２３Ｇ，２３Ｈ，２４Ａ，２４Ｂ，２４Ｃ，２４Ｄ，２４Ｅ，２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈが設けられている。そしてこの１６個のウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈのそれぞれには１６個の反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈ，６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，６４Ｄ，６４Ｅ，６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈが接続され、１６個のウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈの上部には１６個のラッパ状の注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，４３Ｄ，４３Ｅ，４３Ｆ，４３Ｇ，４３Ｈ，４４Ａ，４４Ｂ，４４Ｃ，４４Ｄ，４４Ｅ，４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈが設けられている。１６個の反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈ中には、それぞれ１６個の堰き止め部８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，８３Ｄ，８３Ｅ，８３Ｆ，８３Ｇ，８３Ｈ，８４Ａ，８４Ｂ，８４Ｃ，８４Ｄ，８４Ｅ，８４Ｆ，８４Ｇ，８４Ｈが設けられ、更に１６個の反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈのそれぞれには１６個の排出口１０３Ａ，１０３Ｂ，１０３Ｃ，１０３Ｄ，１０３Ｅ，１０３Ｆ，１０３Ｇ，１０３Ｈ，１０４Ａ，１０４Ｂ，１０４Ｃ，１０４Ｄ，１０４Ｅ，１０４Ｆ，１０４Ｇ，１０４Ｈが接続されている。１６個のウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈのそれぞれには、標的生体分子を含むサンプル溶液が滴下される。ここで、「標的生体分子」とは、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ）、及びペプチド核酸（ＰＮＡ）等の核酸、蛋白質、及び多糖等の生体分子を指す。また、１６個のウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈの配列は、生体分子スクリーニング学会（ＳＢＳ）の規格に従っているため、サンプル溶液はマルチピペットを用いて１６個のウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈに滴下することができる。また、１６個の排出口１０３Ａ，１０３Ｂ，１０３Ｃ，・・・１０４Ｆ，１０４Ｇ，１０４Ｈの配列もＳＢＳ規格に従っているため、各排出口同士の間隔を一定に保つことができ、隣り合う出口を伝って溶液が混合してしまうコンタミネーションを抑制することができる。更に、反応用流路６３Ａの位置、反応用流路６３Ｂの位置、反応用流路６３Ｃの位置、・・・を、例えばＡ行３列の位置、Ｂ行３列の位置、Ｃ行３列の位置、・・・のように、それぞれマトリクスで定義することが可能である。プレートの材料がポリプロピレン、ポリカーボネート、あるいはアクリル樹脂等の樹脂である場合、複数のウェル、及び複数の反応用流路は、それぞれ射出成型等により成型可能である。また、プレートの材料が石英ガラスである場合は、複数のウェル、及び複数の反応用流路は、それぞれエッチング等により成型可能である。

【００１６】

また、分割プレート３１２２の複数の注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈは、例えば環状ポリオレフィン（ＣＯＰ）樹脂、ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）樹脂、アクリル樹脂又はポリカーボネート等の樹脂、あるいはガラス等の透明材料、あるいは蛋白質低吸着素材からなる。各注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈは分割プレート３１２２と一体的に成型されていてもよいが、各注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈは、

撮像時に、各注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈに非特異的に吸着している酵素を取り除き、かつ撮像を行い易くするという理由から、分割プレート３１２２から取り外すことが可能である構造が好ましい。複数の反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈのそれぞれには、サンプル溶液が流れ、複数の反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈの中のそれぞれの一方の端部に設けられた堰き止め部８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，・・・８４Ｆ，８４Ｇ，８４Ｈはサンプル溶液を通し、一定の大きさ以上の担体を堰き止めるための狭いギャップを有する構造をとっている（図４及び図５参照）。

【００１７】

また、撮像手段３１０としては、電荷結合素子（ＣＣＤ）カメラ等が使用可能である。撮像手段は、ＣＣＤカメラの光電変換機能により、検査光の明暗を電圧の大小に変換し、縦（ｘ）方向及び横（ｙ）方向にマトリックス状に配置された複数の画素から構成されるデジタルな観察画像を生成する。本発明においては、２台のＣＣＤカメラを使用して図２に示すプレート３１２を２分割して分割プレート３１２１～３１２３と、分割プレート３１２４～３１２６に分けてそれぞれ撮像しており、１台のＣＣＤカメラのスペックは７．５Ｆ／ｓである。なお、使用するＣＣＤカメラのスペック、台数、プレート３１２の撮像方法等は上記の条件に限定されない、

図４、図５には、分割プレート３１２２の一つの反応用流路６３Ａに着目し、その上面図と断面図をそれぞれ示している。反応用流路６３Ａは、ウェル２３Ａ及び排出口１０３Ａとの間に設けられ、排出口１０３Ａに近い側の端部に堰き止め部８３Ａが設けられた構造をとっている。図４に示すように、平面パターン上、反応用流路６３Ａはウェル２３Ａから排出口１０３Ａに向かう方向に幅が次第に広がっていく扇型の構造を基礎とし、堰き止め部８３Ａの近傍で幅が次第に狭くなる逆扇型の構造をとっている。反応用流路６３Ａが上流側から下流側の一部にかけて扇型構造をとることにより、例えば、図６に示すように、堰き止め部８３Ａが有する段差部に沿って担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・が均一に堆積するようになる。担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・が段差部に沿って均一に堰き止め部８３Ａに堆積することにより、複数のサンプルを一括して複数の反応用流路において検査する際に、各流路毎で担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・が不均一に堆積してしまうことにより生じる各流路内におけるサンプル溶液の流れ方や流れる速度等の誤差を減らすことができる。

【００１８】

また、堆積した担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・の近傍には、担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・の周りに微量の液滴５２０も蓄積する。図７に示すように、堰き止め部８３Ａには、反応用流路６３Ａの高さと堰き止め部８３Ａとの間にあるギャップ（空隙）よりも直径が大きい複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・と、複数の担体の周りに微量の液体が堰き止められる。例えば、反応用流路６３Ａの高さを２００μｍ、堰き止め部８３Ａの上のギャップを２０μｍに設定し、使用する担体として直径４０μｍ（変動係数Ｃ．Ｖ．＝１．３，標準偏差ＳＤ＝０．５３）のビーズを用いる場合、約５０００個のビーズを反応用流路６３Ａに導入し、堰き止め部８３Ａに沿って堆積させることが可能である。また、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれは、光透過性があることが望ましい。複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれには、補足生体分子が結合している（図示省略）。ここで、「補足生体分子」とは、標的生体分子と特異的に結合する生体分子を指す。例えば標的生体分子が核酸である場合は、補足生体分子は標的生体分子と相補鎖を形成する核酸である。また、標的生体分子が蛋白質である場合は、補足生体分子は標的生体分子と特異的に結合するリガンド、受容体、抗体等の蛋白質である。ウェル２３Ａから供給されたサンプル溶液は反応用流路６３Ａを流れ、サンプル溶液に含まれる標的生体分子は反応用流路６３Ａの内部に堰き止められた複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれの表面に固定されている補足生体分子と反応して結合する。

【００１９】

図８に、実施の形態に係るＥＬＩＳＡ法により取りうるビーズ等の担体５１０ａの表面構造のモデルの一例を示している。担体５１０ａに補足生体分子として抗体５２１が結合し、抗体５２１に標的生体分子として、菌体等の抗原５２２が抗体抗原反応にて結合している。更に、菌体等の抗原５２２を抗体５２１と挟み込むようにしてビオチン５２４で標識された抗体５２３が抗体抗原反応にて結合する。加えて、西洋わさびペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）等の酵素５２６で標識されたストレプトアビジン５２５が、ビオチン５２４を認識して結合した構造をとる。担体５１０ａが上記の表面構造をとることにより、反応用流路に酵素の基質として例えば、１０－アセチル－３，７－ジヒドロキシフェノキサジン（商品名：Amplex（登録商標）Red）と過酸化水素（H_2O_2）を含む溶液を流すと、１０－アセチル－３，７－ジヒドロキシフェノキサジン等の酵素基質５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・は、酵素５２６と酵素反応を引き起こし、７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オン（慣用名：Resorufin）等の反応生成物５２８ａ，５２８ｂ，５２８ｃ，・・・が生じる。上記酵素反応は基質が酵素の周りに存在していれば繰り返し起こるので、例えば、標的試薬として蛍光色素を直接標的生体分子に結合する場合と比べて、強い蛍光量を得ることが可能となる。酵素５２６による酵素反応は、硫酸（H_2SO_4）溶液等の酵素反応停止液５２９を流すことで終了する。

【００２０】

また、酵素反応を利用して蛍光量を増加させることにより、図６及び図７に示したように、堰き止め部８３Ａに沿ってビーズ等の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ・・・と共に堆積している微量の液滴５２０中に含まれる基質からでも蛍光測定可能な蛍光量を得ることができる。更に、ビーズ等の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ・・・が堆積している付近を蛍光の検出領域としてあらかじめ設定することにより、非特異的に吸着した酵素による蛍光ノイズを検出せずにすみ、精度の高い蛍光測定が可能となる。

【００２１】

図９に、実施の形態に係る生体分子検査チップのプレート３１２を固定する吸引ボックス３１３の上面図の一例を模式的に示している。吸引ボックス３１３はチューブ３１４で吸引ポンプ５００につながっている。図９において、吸引ボックス３１３の上部に設けられた凹部の底面に設置されている、複数の吸引口１２１Ａ，１２１Ｂ，１２１Ｃ，・・・，１２２Ａ，１２２Ｂ，１２２Ｃ，・・・，１２３Ａ，１２３Ｂ，１２３Ｃ，・・・，１２４Ａ，１２４Ｂ，１２４Ｃ，・・・，１２５Ａ，１２５Ｂ，１２５Ｃ，・・・，１２６Ａ，１２６Ｂ，１２６Ｃ，・・・，１２７Ａ，１２７Ｂ，１２７Ｃ，・・・，１２８Ａ，１２８Ｂ，１２８Ｃ，・・・，１２９Ａ，１２９Ｂ，１２９Ｃ，・・・，１３０Ａ，１３０Ｂ，１３０Ｃ，・・・，１３１Ａ，１３１Ｂ，１３１Ｃ，・・・，１３２Ａ，１３２Ｂ，１３２Ｃ，・・・の配列は、ＳＢＳ規格に従っており、図２に示したプレート３１２における各排出口１０１Ａ，１０１Ｂ，１０１Ｃ，・・・，１０２Ａ，１０２Ｂ，１０２Ｃ，・・・，１０３Ａ，１０３Ｂ，１０３Ｃ，・・・，１０４Ａ，１０４Ｂ，１０４Ｃ，・・・，１０５Ａ，１０５Ｂ，１０５Ｃ，・・・，１０６Ａ，１０６Ｂ，１０６Ｃ，・・・，１０７Ａ，１０７Ｂ，１０７Ｃ，・・・，１０８Ａ，１０８Ｂ，１０８Ｃ，・・・，１０９Ａ，１０９Ｂ，１０９Ｃ，・・・，１１０Ａ，１１０Ｂ，１１０Ｃ，・・・，１１１Ａ，１１１Ｂ，１１１Ｃ，・・・，１１２Ａ，１１２Ｂ，１１２Ｃ，・・・にそれぞれ対応している。吸引ボックス３１３の上部の凹部の側面に設けられる側面シリコンゴムシート３１６は、プレート３１２を吸引ボックス３１３の上部の凹部に設置した後に、反対側に固定部品をはめてプレート３１２が動かないように固定する際に必要となる。シリコンゴムシート３１６と固定部品を組み合わせて用いることにより摩擦でプレート３１２が動きにくくなる。また、検査するサンプル数によっては、一つの分割プレート３１２１のみや、二つの分割プレート３１２１，３１２２等を組み合わせて吸引ボックス３１３に固定し、吸引を行うことも可能である。その場合、吸引ボックス３１３において使用しない複数の吸引口については、穴の開いていないシリコンゴムシート等を敷いて、吸引口を塞ぐことにより、プレート３１２を用いるときと同様に吸引ポンプ５００にて吸引することができる。

【００２２】
図１０には、分割プレート３１２２を吸引ボックス３１３に固定した状態での断面図の一例を示している。分割プレート３１２２は図３のＸＡ－ＸＡ方向から見た断面図に対応する。また、吸引ボックス３１３は、図９のＸＢ－ＸＢ方向から見た断面図に対応する。分割プレート３１２２は、シリコンゴムシート３１６と固定部品３１８で挟み込むことにより、吸引ボックス３１３の上部の凹部に動かないように固定する。また、固定部品３１８は、黒色で自家蛍光の少ない材質の材料を選択して用いることが望ましい。
【００２３】
ここで、主に図１０に示すように、分割プレート３１２２は、上部分割プレート３１２２ａ及び下部分割プレート３１２２ｂを接合させた構造をとっている。下部分割プレート３１２２ｂは、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ・・・の表面に結合している酵素５２６以外に、非特異的に吸着している酵素が原因で生じる蛍光ノイズを抑制するために、下部分割プレート３１２２ｂ自身を黒く着色する、あるいは自家蛍光の少ない材質の材料を選択して用いる等の処置を行うことが好ましい。また、分割プレート３１２２を吸引ボックス３１３に固定する際に、分割プレート３１２２と吸引ボックス３１３の密着性を高めるために、分割プレート３１２２と吸引ボックス３１３の間にシリコンゴムシート３１７を挟む。シリコンゴムシート３１７には、吸引ボックス３１３の複数の吸引口及び、吸引ボックス３１３の複数の吸引口に対応する分割プレート３１２２の複数の排出口に合わせて穴があいており、吸引ポンプ５００による分割プレート３１２２の複数の反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈの吸引を妨げない。
【００２４】
吸引ボックス３１３は上部吸引ボックス３１３ａと下部吸引ボックス３１３ｂの二つを組み合わせた構造をとっており、上部吸引ボックス３１３ａと下部吸引ボックス３１３ｂの境界部分にもシリコンゴムシート等の弾性体を挟んで（図示省略）、上部吸引ボックス３１３ａと下部吸引ボックス３１３ｂの密着性を高めている。サンプル溶液は、複数の吸引口１２３Ａ，１２３Ｂ，１２３Ｃ，・・・から吸引チューブ３１４（図示省略）を通して吸引ポンプ５００により吸引される。また、吸引ボックス３１３の形状は、プレート３１２あるいは分割プレート３１２１～３１２６を固定し、溶液を吸引できる構造であれば良く、上記の構造に限定されない。
【００２５】
次に実施の形態に係る生体分子検査方法を、図１１～１３に示すフローチャートを用いて説明する。
【００２６】
（ａ）まず、ステップＳ１１で、図２に示すプレート３１２あるいは、分割プレート３１２１，３１２２，３１２３，３１２４，３１２５，３１２６の内の一つあるいは複数を組み合わせて、図１０に示すようにシリコンゴムシート３１７を間に挟んで吸引ボックス３１３に固定する。次に、ビーズ等の複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・を用意する。ステップＳ１２で、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・の表面に補足生体分子として抗体５２１を固定し、ステップＳ１３で、例えば、図３に示す分割プレート３１２２の反応用流路６３Ａを例に挙げると、注入用カップ部４３Ａに、抗体５２１が表面に固定された複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・を含む溶液をマルチピペット等で分注し、排出口１０３Ａから、吸引ポンプ５００を用いて溶液を吸引することにより、図６及び図７に示すように表面に抗体５２１が固定された（図示省略）複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・を反応用流路６３Ａの堰き止め部８３Ａに堰き止める。同様の操作を、測定するサンプル数に応じて、複数の反応用流路に対して同時に行う。また、以下のステップの操作に関しても、測定するサンプル数分、同じ操作を同時進行で行う。
【００２７】
（ｂ）ステップＳ１４で、抗体５２１によって補足される標的生体分子として抗原５２２を含むサンプル溶液を，図３に示すように、反応用流路６３Ａに接続されたウェル２３

Ａの上部に設けられた注入用カップ部４３Ａにマルチピペット等で分注し、吸引ポンプ５００を用いて反応用流路６３Ａの排出口１０３Ａからサンプル溶液を吸引する。このとき、サンプル溶液に含まれる抗原５２２が、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれの表面に固定された抗体５２１によって補足される。次に、ステップＳ１５でリン酸緩衝液（ＰＢＳ）等の洗浄液を注入用カップ部４３Ａにマルチピペット等で分注し、吸引ポンプ５００で吸引することにより反応用流路６３Ａ内の余剰試薬を洗浄する。

【００２８】

（ｃ）ステップＳ１６で、抗原５２２に特異的に結合し、ビオチン５２４で標識された抗体５２３を含む溶液を注入用カップ部４３Ａに供給し、吸引ポンプ５００を用いて反応用流路６３Ａの排出口１０３Ａから溶液を吸引する。このとき、溶液に含まれるビオチン５２４で標識された抗体５２３が、複数のビーズ５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれの表面に固定された抗体５２１によって補足された抗原５２２に結合する。次に、ステップＳ１７でＰＢＳ等の洗浄液を注入用カップ部４３Ａにマルチピペット等で分注し、吸引ポンプ５００で吸引することにより反応用流路６３Ａ内の余剰試薬を洗浄する。

【００２９】

（ｄ）ステップＳ１８で、酵素５２６で標識されたストレプトアビジン５２５を含む溶液を注入用カップ部４３Ａに供給し、吸引ポンプ５００を用いて反応用流路６３Ａの排出口１０３Ａから溶液を吸引する。このとき、溶液に含まれる酵素５２６で標識されたストレプトアビジン５２５のストレプトアビジン５２５が、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれの表面に固定された抗体５２１によって補足された抗原５２２に結合しているビオチン５２４に結合する。次に、ステップＳ１９でＰＢＳ等の洗浄液を注入用カップ部４３Ａにマルチピペット等で分注し、吸引ポンプ５００で吸引することにより反応用流路６３Ａ内の余剰試薬を洗浄する。また、洗浄後、プレート３１２あるいは、分割プレート３１２１，３１２２，３１２３，３１２４，３１２５，３１２６の内の一つあるいは複数を吸引ボックス３１３に固定する際に、間に挟んだシリコンゴムシート３１７の交換及び注入用カップ部４３Ａの除去を行う。シリコンゴムシート３１７には、ステップＳ１８で酵素５２６で標識されたストレプトアビジンを含む溶液を、吸引ポンプ５００を用いて反応用流路６３Ａの排出口１０３Ａから吸引する際に、溶液の一部が付着してしまう。そのため、シリコンゴムシート３１７に溶液が付着している状態で、吸引ポンプ５００による吸引、停止を行うと、排出口１０３Ａを通ってシリコンゴムシート３１７に付着している溶液が反応用流路６３Ａに逆流してしまう可能性がある。また、シリコンゴムシート３１７に溶液が付着している状態で蛍光測定を行うと、検出領域以外での蛍光ノイズの発生につながってしまう可能性がある。また、注入用カップ部４３Ａを取り除くことにより、注入用カップ部４３Ａに非特異的に吸着している酵素を除去し、蛍光ノイズの発生を抑制することができる。

【００３０】

（ｅ）ステップＳ２０で、光源３１１ａ及び３１１ｂから、使用しているプレート３１２あるいは、分割プレート３１２１，３１２２，３１２３，３１２４，３１２５，３１２６の内の一つあるいは複数に検査光を照射して背景画像を撮像し、撮像した画像をコントローラ２の画像記憶装置２１７に収納する。その後、酵素基質５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・を含む溶液をウェル２３Ａに直接マルチピペット等で分注し、使用しているプレート３１２あるいは、分割プレート３１２１，３１２２，３１２３，３１２４，３１２５，３１２６の内の一つあるいは複数に、励起光を照射し、動画撮像による蛍光測定を開始し、撮像した画像をコントローラ２の画像記憶装置に収納する。撮像開始後、吸引ポンプ５００を用いて反応用流路６３Ａの排出口１０３Ａから酵素基質５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・を含む溶液を吸引する。このとき、図８に示すように、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれの表面に固定された酵素５２６と酵素基質５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・が反応し、反応生成物５２８ａ，５２８ｂ，５

２８ｃ，・・・が生じる。反応生成物５２８ａ，５２８ｂ，５２８ｃ，・・・は吸引ポンプ５００を用いて吸引を続けている間、吸引されて排出口１０３Ａから排出されるが、反応用流路６３Ａの堰き止め部８３Ａに堰き止められている複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・の周りに、一部の反応生成物５２８ａ，５２８ｂ，５２８ｃ，・・・が堆積する。そのため、複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・の周りに堆積した一部の反応生成物５２８ａ，５２８ｂ，５２８ｃ，・・・を利用して蛍光測定を行うことが可能となる。

【００３１】

（ｆ）ステップＳ２１では、コントローラ２において、画像解析を行う。まずステップＳ２４１で、コントローラの演算制御回路（ＣＰＵ）４０における差分画像計算手段４１４は、画像記憶装置２１７から、測定した時間毎の蛍光検出画像と、背景画像とをそれぞれ読み出し、ステップＳ２４２で、各画素毎の蛍光検出画像と背景画像の差を計算して差分画像を取得し、輝度積算手段４１５と、画素数判定手段４１６に送信する。

【００３２】

（ｇ）ステップ２４３ａで、輝度積算手段４１５は、各画素の差分画像を受信し、更に、閾値記憶装置２１８と検出座標記憶装置２２１から、閾値のデータと検出する座標のデータをそれぞれ読み出し、差分画像中の各検出領域の閾値レベル以上の値を有する画素を積算して輝度を求め、明度計算手段４１７に送信する。また、ステップＳ２４３ｂで、画素数判定手段４１６は、各画素の差分画像を受信し、更に、閾値記憶装置２１８と検出座標記憶装置２２１及び規定数記憶装置２２２から、閾値のデータと検出する領域座標のデータ及び検出画素数の下限値となる規定数のデータをそれぞれ読み出し、差分画像中の各検出領域の閾値レベル以上の検出画素数が規定数よりも多いかどうかを判定する。画素数判定手段４１６は、検出画素数が規定数よりも多ければ、検出画素数を明度計算手段４１７に送信し、検出画素数が規定数よりも少なければ、検出画素数をゼロと明度計算手段４１７に送信する。

【００３３】

（ｈ）ステップＳ２４４ａで、明度計算手段４１７は輝度積算手段４１５から送信された積算輝度と画素数判定手段４１６から送信された検出画素数をそれぞれ受信し、積算輝度と検出画素数から、各検出領域（スポット）における画素当たりの明度を算出し、明度記憶装置２１９に収納する。また、ステップＳ２４４ｂで、明度計算手段４１７は、画素数判定手段４１６から検出画素数ゼロと受信すると、各スポット当たりの明度なしと算出する。

【００３４】

（ｉ）ステップＳ２４５で、撮像した動画の総ての蛍光検出画像について解析が終了したかどうかを判断し、解析する画像が残っていれば、ステップＳ２４２に戻る。総ての画像の解析が終了したら、ステップＳ２４６に進み、明度表示手段４１８は、明度計算手段４１７が算出した各スポット当たりの明度のデータを明度記憶装置２１９から読み出して、各スポット当たりの明度の時系列データを表示装置２１４にて表示する。次に、ステップＳ２４７で、明度時間変化計算手段４１９は、各スポット当たりの明度の時系列データを直線近似して、画素当たりの明度時間変化を求めて明度時間変化記憶装置２２０に収納する。濃度決定手段４２３は、較正データ記憶装置２２３から、既知の反応生成物の濃度と直線の傾きとの対照表を読み出し、更に、明度時間変化記憶装置２２０から、画素当たりの明度時間変化を読み出して、対照表と照らし合わせることにより、反応生成物の濃度を決定する。

【００３５】

（ｊ）ステップＳ２４８では、使用するプレートの加工精度の問題により生じてしまう各反応用流路毎の個体差による誤差を差し引くための較正を行い、各スポット当たりの濃度比例値を算出する。その後、濃度比例値表示手段４２２は、算出された各スポット当たりの濃度比例値を受信し、表示装置２１４において表示する。

【００３６】

（各反応用流路毎の個体差の較正）
各反応用流路毎の個体差とは、主に図１０に示したように、分割プレート３１２２を、上部分割プレート３１２２ａと下部分割プレート３１２２ｂとを組み合わせて作製する際に生じる各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈ毎の深さ方向の差が含まれる。多くの場合、加工上深さ方向に差が生じてしまうため、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈ中の各堰き止め部（図示省略）に堆積する担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・の量に差が生じてしまう。

【００３７】
（イ）そこで、まず、ステップＳ２４８１で、サンプル測定後の同じプレートを用いて、ＰＢＳ等の洗浄液をウェル２３Ａにマルチピペット等で分注し、吸引ポンプ５００で吸引することにより反応用流路６３Ａを洗浄する。更に、硫酸（H_2SO_4）等の酵素反応停止液５２９をウェル２３Ａにマルチピペット等で分注し、吸引ポンプ５００で吸引することにより、反応用流路６３Ａの堰き止め部８３Ａに堰き止められている複数の担体５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・のそれぞれの表面に固定された酵素５２６と酵素基質５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・との酵素反応を停止させる。その後、バックグラウンド検出用試薬として蛍光物質を含む溶液を２３Ａウェルにマルチピペット等で分注し、動画撮影による蛍光測定を開始する。撮像開始後、吸引ポンプ５００を用いて反応用流路６３Ａの排出口１０３Ａから酵素基質５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・を含む溶液を吸引ポンプ５００吸引する。撮像終了後、撮像した画像の解析を行う。

【００３８】
（ロ）まずステップＳ２４８２で、コントローラの演算制御回路（ＣＰＵ）４０における差分画像計算手段４１４は、画像記憶装置２１７から、各画素毎に測定した蛍光検出画像と背景画像を読み出し、ステップＳ２４８３で、各画素の蛍光検出画像と背景画像の差を計算し、差分画像を取得し、輝度積算手段４１５と、画素数判定手段４１６に送信する。

【００３９】
（ハ）ステップ２４８４ａで、輝度積算手段４１５は、各画素の差分画像を受信し、更に、閾値記憶装置２１８と検出座標記憶装置２２１から、閾値のデータと検出する座標のデータをそれぞれ読み出し、差分画像中の各検出領域の閾値レベル以上の値を有する画素を積算して輝度を求め、明度計算手段４１７に送信する。また、ステップＳ２４８４ｂで、画素数判定手段４１６は、各画素の差分画像を受信し、更に、閾値記憶装置２１８と検出座標記憶装置２２１及び規定数記憶装置２２２から、閾値のデータと検出する領域座標のデータ及び検出画素数の下限値となる規定数を定めたデータをそれぞれ読み出し、差分画像中の各検出領域の閾値レベル以上の検出画素数が規定数よりも多いかどうかを判定する。画素数判定手段４１６は、検出画素数が規定数よりも多ければ、検出画素数を明度計算手段４１７に送信し、検出画素数が規定数よりも少なければ、検出画素数をゼロと明度計算手段４１７に送信する。

【００４０】
（ニ）ステップＳ２４８５ａで、明度計算手段４１７は輝度積算手段４１５から送信された積算輝度と画素数判定手段４１６から送信された検出画素数をそれぞれ受信し、積算輝度と検出画素数から、各検出領域（スポット）における画素当たりの明度を算出し、明度記憶装置２１９に収納する。また、ステップＳ２４８５ｂで、明度計算手段４１７は、画素数判定手段４１６から検出画素数ゼロと受信すると、各スポット当たりの明度なしと算出する。

【００４１】
（ホ）ステップＳ２４８６で、撮像した動画の総ての蛍光検出画像について解析が終了したかどうかを判断し、解析する画像が残っていれば、ステップＳ２４８３に戻る。総ての画像の解析が終了したら、ステップＳ２４８７に進み、明度表示手段４１８は、明度計算手段４１７が算出した各スポット当たりの明度のデータを明度記憶装置２１９から読み

出して、各スポット当たりの明度の時系列データを表示装置２１４にて表示する。

【００４２】

（へ）ステップＳ２４８８では、ステップＳ２４８７で明度表示手段４１８が表示装置２１４に表示した、蛍光物質の各スポット当たりの明度の時系列データから、明度平均値計算手段４２０が各スポット当たりの明度の平均値を算出し、較正手段４２１に送信する。

【００４３】

ここで、各スポット当たりの蛍光物質の明度は、各スポットにおいて堰き止めらている担体の周りに蓄積する蛍光物質の量に比例する。更に蓄積する蛍光物質の量は各スポットに堰き止められている担体の量により影響を受けるため、各スポット当たりの明度の平均値を求めることにより、各反応用流路毎の個体差を示す指標として示す。

【００４４】

（ト）ステップＳ２４８９で、較正手段４２１は、濃度決定手段が決定した反応生成物の濃度及び各スポット当たりの明度の平均値をそれぞれ受信して、各反応用流路毎の個体差を較正することにより、各スポット当たりの濃度比例値を算出し、濃度比例値表示手段４２２に送信する。

【００４５】

（実施例）

（ａ）図１０に示す分割プレート３１２２の下部分割プレート３１２２ｂを、蛍光ノイズの発生を抑制するために黒く着色したものを、吸引ボックス３１３に固定し、洗浄液としてツイン２０（Tween20：Polyoxyethylene Sorbitan Monolaurate）添加ＰＢＳ（ＰＢＳＴ）を複数の注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈに各６０μｌずつマルチピペットを用いて分注し、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引しながら各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈにそれぞれ流し、洗浄を行った。

【００４６】

（ｂ）次に、抗リステリア抗体を表面に固定した直径４０μｍのビーズを用意し、１５％グリセリン（Glycerol）－１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）－ＰＢＳで注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈに各４０μｌずつマルチピペットを用いて分注して、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引しながら各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈにそれぞれ流し、各堰き止め部８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，・・・８４Ｆ，８４Ｇ，８４Ｈに抗リステリア抗体を表面に固定した複数のビーズを堰き止めた。次に１％ＢＳＡ－ＰＢＳを注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈに各３０μｌずつマルチピペットを用いて分注して、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引しながら各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流し、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈが１％ＢＳＡ－ＰＢＳで満たされたら、吸引を停止し、３分間静置した。

【００４７】

（ｃ）ここで、反応用流路内を流れる溶液は、吸引を行った状態では、きわめて速い速度で移動し、反応用流路外に排出される。そのため、吸引を行った状態では、各堰き止め部に堰き止められている複数のビーズに接触する溶液あるいは溶液に含まれる溶質の量が、各反応用流路毎にばらついてしまい、正確な測定が行えなくなる。そのため、各反応用流路毎の個体差をなくすため、各反応用流路に溶液が満たされた状態で静置する。なお、静置する時間は、測定条件により異なってくるものであり、上記の時間に限定されない。また、以下の操作において、吸引を停止して静置する場合も、同様の理由によるものである。

【００４８】

（ｄ）各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに１％ＢＳＡ－ＰＢＳを導入した後、ＰＢＳＴを６０μｌずつ各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３

Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流し、各反応用流路内を洗浄した。

【００４９】

（ｅ）次に、フレーザー（Fraser）培地で希釈した、濃度が10^7細胞／ｍｌ、3×10^6細胞／ｍｌ、10^6細胞／ｍｌ、3×10^5細胞／ｍｌ、10^5細胞／ｍｌ、3×10^4細胞／ｍｌ、10^4細胞／ｍｌ、又は０細胞／ｍｌのリステリア死菌を含有した８種類の溶液を１セットとして、各３０μｌずつ注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，４３Ｄ，４３Ｅ，４３Ｆ，４３Ｇ，４３Ｈ及び注入用カップ部４４Ａ，４４Ｂ，４４Ｃ，４４Ｄ，４４Ｅ，４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈにそれぞれ１セットずつピペット等で分注し、吸引ポンプ５００により２０ｋＰａの引圧で吸引した後、吸引を停止し、溶液が反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈ及び反応用流路６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，６４Ｄ，６４Ｅ，６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに満たされた状態で３分間静置した。反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈ及び反応用流路６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，６４Ｄ，６４Ｅ，６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈにリステリア死菌含有溶液を導入することにより、ビーズ表面の抗リステリア抗体にリステリア死菌が特異的に結合する。その後、ＰＢＳＴを６０μｌずつ反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈ及び反応用流路６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，６４Ｄ，６４Ｅ，６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流し、各反応用流路内を洗浄した。

【００５０】

（ｆ）次に、１％ＢＳＡ－ＰＢＳで懸濁した濃度が４μｇ／ｍｌのビオチン標識抗リステリア抗体を含有した溶液を、注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈに各３０μｌずつマルチピペットを用いて分注して、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引しながら各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流し、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈがビオチン標識抗リステリア抗体で満たされたら、吸引を停止し、３分間静置した。各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈへのビオチン標識抗リステリア抗体の導入により、ビーズ表面の抗リステリア抗体に補足されたリステリア死菌にビオチン標識抗リステリア抗体が結合する。その後、ＰＢＳＴを６０μｌずつ各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流して、各反応用流路内を洗浄した。

【００５１】

（ｇ）次に、１％ＢＳＡ－ＰＢＳで懸濁した濃度が１μｇ／ｍｌのＨＲＰ標識ストレプトアビジン（ピアス（PIERCE）社製，カタログ番号２９９９４）を含有した溶液を、注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈに各３０μｌずつマルチピペットを用いて分注して、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引しながら各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流し、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４ＨがＨＲＰ標識ストレプトアビジンで満たされたら、吸引を停止し、３分間静置した。各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４ＨにＨＲＰ標識ストレプトアビジンを導入することにより、ビーズ表面の抗リステリア抗体に補足されたリステリア死菌に結合しているビオチン標識抗リステリア抗体にＨＲＰ標識ストレプトアビジンが結合する。その後、ＰＢＳＴを６０μｌずつ各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流して、各反応用流路内を洗浄した。

【００５２】

（ｈ）次に、分割プレート３１２２と吸引ボックス３１３の間に密着性を高めるために挟んでいたシリコンゴムシート３１７を交換し、また、各注入用カップ部４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，・・・４４Ｆ，４４Ｇ，４４Ｈを除去した。更に、装置の測定領域全体を暗所にし、検査光を分割プレート３１２２に照射し、図１４のような背景画像を取得した。

【００５３】

（ｉ）次に、濃度が５０ｍｍｏｌ／ｌのリン酸ナトリウム（ｐＨ７．４）に過酸化水素

と１０－アセチル－３，７－ジヒドロキシフェノキサジンを加え、過酸化水素の濃度が２ｍｍｏｌ／ｌ、１０－アセチル－３，７－ジヒドロキシフェノキサジンの濃度が１００μｍｏｌ／ｌとなるように酵素基質溶液を調整した。調整した酵素基質溶液を各ウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈに２０μｌずつ直接マルチピペットで分注し、動画撮影を開始した。図１５に示している画像は、吸引ポンプ５００で分割プレート３１２２の吸引を開始する前の蛍光観察画像である。

【００５４】

（ｊ）その後、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引しながら各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに酵素基質溶液を導入した。導入により、各堰き止め部８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，・・・８４Ｆ，８４Ｇ，８４Ｈにおいて、ビーズ表面の抗リステリア抗体に補足されたリステリア死菌に結合しているビオチン標識抗リステリア抗体に結合したＨＲＰ標識ストレプトアビジンのＨＲＰの存在下で、１０－アセチル－３，７－ジヒドロキシフェノキサジンと過酸化水素が反応し、７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オンが生成する。ここで、７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オンは、波長５６３ｎｍの励起光を照射すると波長５８７ｎｍの蛍光を発することが知られている。生成した７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オンを含む溶液の一部は、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引を続けることにより、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに接続された各排出口１０３Ａ，１０３Ｂ，１０３Ｃ，・・・１０４Ｆ，１０４Ｇ，１０４Ｈから排出されるが、７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オンを含む溶液の一部は、各堰き止め部８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，・・・８４Ｆ，８４Ｇ，８４Ｈにおいて、ビーズの周辺に留まる。図１６に、吸引後の分割プレート３１２２の蛍光測定画像を示している。図１５と比較すると、図１６では、蛍光を発している部分が均等に並んでいることが見て取れ、複数の反応用流路において同様の現象が起きていることを示している。

【００５５】

（ｋ）その後、ＰＢＳＴを３０μｌずつ各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに流す作業を３回繰り返し、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈを洗浄した。更に、濃度が５．５ｍｇ／ｍｌの酵素反応停止液（（モリキュラー・プローブス（Molecular Probes））社製、Amplex（登録商標）Red／UltraRed Stop reagent、カタログ番号Ａ３３８５５）を各ウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈに３０μｌずつ直接マルチピペットで分注し、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに導入した。導入により、各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈの各堰き止め部８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，・・・８４Ｆ，８４Ｇ，８４Ｈにおけるビーズ表面での酵素反応を完全に停止させた。

【００５６】

（ｌ）酵素反応停止後、較正用のデータを得るため、バックグラウンド検出用試薬として蛍光物質７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オンを含む溶液を各ウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈに３０μｌずつ直接マルチピペットで分注し、再び動画撮影を開始し、撮像した画像はコントローラ２００の画像記憶装置２１７に収納した。図１７には７－ヒドロキシ－３Ｈ－フェノキサジン－３－オンを各ウェル２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・２４Ｆ，２４Ｇ，２４Ｈに分注した際の蛍光観察画像を示している。動画撮影開始後、吸引ポンプ５００を用いて２０ｋＰａの引圧で吸引を続けながら３分間以上蛍光観察を行い、較正用の画像データを取得した。

【００５７】

図１８には、実施例における蛍光検出画像の１例を示している。また、図１９には、図１８の画像における流路配置を模式的に示している。図１８において、均等に並んでいる白色の部分が、図１９における３列目及び４列目に対応しており、ビーズが堆積している領域を示している。図１９では、実施例で使用した分割プレート３１２２の各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈ中に、各ビーズ堆積領域６０３

Ａ，６０３Ｂ，６０３Ｃ，・・・６０４Ｆ，６０４Ｇ，６０４Ｈが存在していることを示している。例えば、図１８の指定領域８５０内における白色部分は、図１９における反応用流路６３Ｅのビーズ堆積領域６０３Ｅに対応している。

【００５８】

図２０は、図１８の蛍光検出画像を見易くなるようレンジ補正し、かつ蛍光検出領域を明示的に示した図である。図２０において、蛍光検出画像は７６８画素×１０２４画素で撮像されている。蛍光検出画像中の蛍光検出領域の定義方法として、図２０では各ビーズ堆積領域６０３Ａ，６０３Ｂ，６０３Ｃ，・・・６０４Ｆ，６０４Ｇ，６０４Ｈを含む領域のサイズを、３０画素×１５画素のサイズ等に規定する場合を例示している。また、検出領域の位置を規定するため、図２０において示すように、蛍光検出画像中に原点座標７００を定めて２次元座標を設定し、原点座標７００からの位置で検出領域を規定する。７６８画素×１０２４画素で撮像した場合は、座標７０１が（７６７，０）、座標７０２が（０，１０２３）、座標７０３が（７６７，１０２３）となる。また、図２１には、図２０における指定領域８６０の拡大図を示している。指定領域８６０内における、検出領域８７０のサイズ及び位置をあらかじめ規定しておき、蛍光検出画像中の総ての蛍光検出領域について、同じ条件でそれぞれ蛍光検出を行う。

【００５９】

図２２に、実施例における蛍光検出領域の画素当たりの明度の時系列データを、横軸を時間、縦軸を明度で示している。グラフは、分割プレート３１２２の内の各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈの蛍光検出領域における画素当たりの明度の変化を示している．ここで、画素当たりの明度の求め方としては、図２０に示した蛍光検出画像の図２１の検出領域８７０に示されるような各蛍光検出領域から、図１４に示した背景画像における図２０の各蛍光検出領域と大きさ及び位置の同じ領域をそれぞれ差し引いて、蛍光検出領域における差分画像を求める。次に、閾値を７以上、規定数を検出領域８７０内の全画素数の２０％以上と定めて、得られた差分画像中の閾値レベル以上の値を有する画素を積算して輝度を求め、同時に、閾値レベル以上の値を有する画素数が検出領域８７０内の全画素数の２０％以上の場合に、積算輝度を検出画素数で割ることにより画素当たりの明度を求めている。また、閾値レベル以上の値を有する画素数が２０％よりも少ない場合は、画素当たりの明度はゼロと判断している。同様の計算を測定した時間内の総ての蛍光検出画像の各検出領域について行ったものが、図２２に示すグラフである。各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈはそれぞれ明度８０１，８０２，８０３，８０４，８０５，８０６，８０７，８０８に対応する．各明度８０１，８０２，８０３，８０４，８０５，８０６，８０７，８０８のグラフは、それぞれ測定開始後、山上がりに明度が上昇し、その後減少する類似した変化を示している。この現象は、反応用流路の堰き止め部のビーズの周りに堆積している蛍光基質の量に起因している。吸引を行いながら、蛍光を測定するため、蛍光基質の多くは反応用流路外に排出される。そのため、堰き止め部のビーズの周りに堆積している蛍光基質の量は限定され、結果的に、酵素反応は堰き止め部のビーズの周りに堆積している蛍光基質がなくなり次第終了し、飽和状態になる。更に、その後も蛍光観察を行えば、退色が起こり、明度は時間経過と共に低下することになる。

【００６０】

図２３は、画素当たりの明度の時系列データからの、画素当たりの明度の傾きを求める方法の一例を示している。画素当たりの明度の傾きを求めるため、画素当たりの明度の時系列データを直線近似する。直線近似する範囲の決め方としては、まず範囲の下限としては、吸引開始後、余剰試薬溶液流出点８２０を過ぎた後、各時間毎の時系列曲線の２次微分が０以上になる時刻を開始点８２１と規定している。また、範囲の上限としては、酵素反応により、各スポットにおける酵素基質が消費されつくした状態を指し、目安として、直線近似の分散が測定データの分散以上になる点を終了点８２２と規定している。

【００６１】

図２４は、本発明の生体分子検査システムを用いて光学的に求めた各検出領域における

濃度比例値と、菌体濃度との関係を示す。図２４に示しているグラフの縦軸の傾きの値は、図２３に示した条件で画素当たりの明度の時間変化を求め、更に、バックグラウンド検出用試薬を用いて得られた各検出領域における画素当たりの平均明度を用いて、各反応用流路毎の個体差の較正を行った値であり、菌体濃度に対する濃度比例値を示している。濃度比例値変化８４０のグラフは、分割プレート３１２２の各反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈにそれぞれ既知のリステリア死菌の菌体濃度10^7細胞／ｍｌ、3×10^6細胞／ｍｌ、10^6細胞／ｍｌ、3×10^5細胞／ｍｌ、10^5細胞／ｍｌ、3×10^4細胞／ｍｌ、10^4細胞／ｍｌ、又は０細胞／ｍｌを流して求めた値をプロットしたものである。また、同様に、分割プレート３１２２における各反応用流路６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，６４Ｄ，６４Ｅ，６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈに関しても、反応用流路６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，６３Ｄ，６３Ｅ，６３Ｆ，６３Ｇ，６３Ｈと同様の条件で既知のリステリア死菌の菌体濃度10^7細胞／ｍｌ、3×10^6細胞／ｍｌ、10^6細胞／ｍｌ、3×10^5細胞／ｍｌ、10^5細胞／ｍｌ、3×10^4細胞／ｍｌ、10^4細胞／ｍｌ、又は０細胞／ｍｌを流して測定したものであるが、反応用流路６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，６４Ｄ，６４Ｅ，６４Ｆ，６４Ｇ，６４Ｈの濃度比例値変化８４１のグラフも濃度比例値変化８４０のグラフと傾向が類似しており、リステリア死菌の菌体濃度に対応した濃度比例値が得られている。

【００６２】

（変形例１）

図２５に示すように、分割プレート３１２２の１列目に段階希釈した濃度既知の測定したい抗原等のコントロールサンプルＣ１１，Ｃ１２，Ｃ１３，Ｃ１４，Ｃ１５，Ｃ１６，Ｃ１７，Ｃ１８を基準として流す。希釈範囲としては、例えば図２４に示したように10^7細胞／ｍｌ～０細胞／ｍｌの濃度範囲内で８種類調整する。２列目に、任意に希釈調整した濃度未知の８種類の異なる濃度の検体Ｓ１１，Ｓ１２，Ｓ１３，Ｓ１４，Ｓ１４，Ｓ１５，Ｓ１６，Ｓ１７，Ｓ１８をそれぞれ流し、比較することで定量試験を行うことが可能である。上記方法によれば、プレート３１２における他の分割プレート３１２２～３１２６においても、分割プレート３１２１と同様に定量試験が行えることになり、最大で６種類までの濃度未知のサンプルの定量検査が可能となる。

【００６３】

（変形例２）

図２６に示すように、分割プレート３１２１の１列目に段階希釈した濃度既知の測定したい抗原等のコントロールサンプルＣ８１，Ｃ８２，Ｃ８３，Ｃ８４，Ｃ８５，Ｃ８６，Ｃ８７，Ｃ８８を基準として流す。コントロールサンプルの濃度としては、図２４と同様に、０細胞／ｍｌを含むようにして８種類を希釈調整する。分割プレート３１２１の２列目及び他の分割プレート３１２２～３１２６に、検体Ｓ８１，Ｓ８２，Ｓ８３，・・・Ｓ１６６，Ｓ１６７，Ｓ１６８を流し、比較することにより、最大で８８種類のサンプルの定性検査を行うことができる。

【００６４】

（その他の実施の形態）

上記のように、本発明を実施の形態によって記載したが、この開示の一部をなす論述及び図面はこの発明を限定するものであると理解すべきではない。この開示から当業者には様々な代替実施形態、実施例及び運用技術が明らかとなろう。

【００６５】

例えば、実施例においては複数の担体としてビーズを使用したが、これに限定されない。担体は、補足生体分子を固定可能なゲルやポリマー等を反応用流路の堰き止め部に直接固定してもよい。あるいは反応用流路に直接アプタマー等の核酸を合成し、補足生体分子として反応用流路に直接固定してもよい。また、図４において反応用流路はウェルから排出口に向かう方向に幅が次第に広がっていく扇型の構造を基礎とし、堰き止め部段部であると説明したが、これに限定されない。堰き止め部はビーズとその周りの微量の液滴とを堰き止める構造であればよい。更に、本発明の実施例においては、酵素基質として蛍光基

質を用いて蛍光観察を行ったが、これに限定されず、発光基質、発色基質等も使用可能である。

【図面の簡単な説明】

【００６６】

【図１】本発明の実施の形態に係る生体分子検査システムの論理構成の一例を表す概略ブロック図である。

【図２】本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップの上面図である。

【図３】本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップの一つの構成ユニットの上面図である。

【図４】本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップにおける反応用流路の一つを示す上面図である。

【図５】図４のＶ－Ｖ方向から見た本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップの反応用流路の断面図である。

【図６】本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップにおける反応用流路の担体堆積時の堰き止め部の上面図である。

【図７】図６のVII－VII方向から見た本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップの反応用流路の担体堆積時の堰き止め部の断面図である。

【図８】本発明の実施の形態に係るＥＬＩＳＡ法の模式図である。

【図９】本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップを取り外した状態での吸引ボックスの上面図である。

【図１０】本発明の実施の形態に係る生体分子検査チップを吸引ボックスに固定した状態の断面図である。

【図１１】本発明の実施の形態に係る生体分子検査方法を示す第１のフローチャートである。

【図１２】本発明の実施の形態に係る生体分子検査方法を示す第２のフローチャートである。

【図１３】本発明の実施の形態に係る生体分子検査方法を示す第３のフローチャートである。

【図１４】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第１の蛍光観察画像である。

【図１５】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第２の蛍光観察画像である。

【図１６】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第３の蛍光観察画像である。

【図１７】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第４の蛍光観察画像である。

【図１８】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第５の蛍光観察画像である。

【図１９】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの模式図である。

【図２０】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第５の蛍光観察画像をレンジ補正し、かつ蛍光検出領域を明示的に示した図である。

【図２１】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップの第５の蛍光観察画像の拡大図である。

【図２２】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップにおける反応用流路毎の画素当たりの明度の変化を示すグラフである。

【図２３】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップにおける反応用流路の画素当たりの明度から、画素当たりの明度時間変化を算出する方法を示すグラフである。

【図２４】本発明の実施の形態の実施例に係る生体分子検査チップにおける反応用流路毎の濃度比例値を示すグラフである。

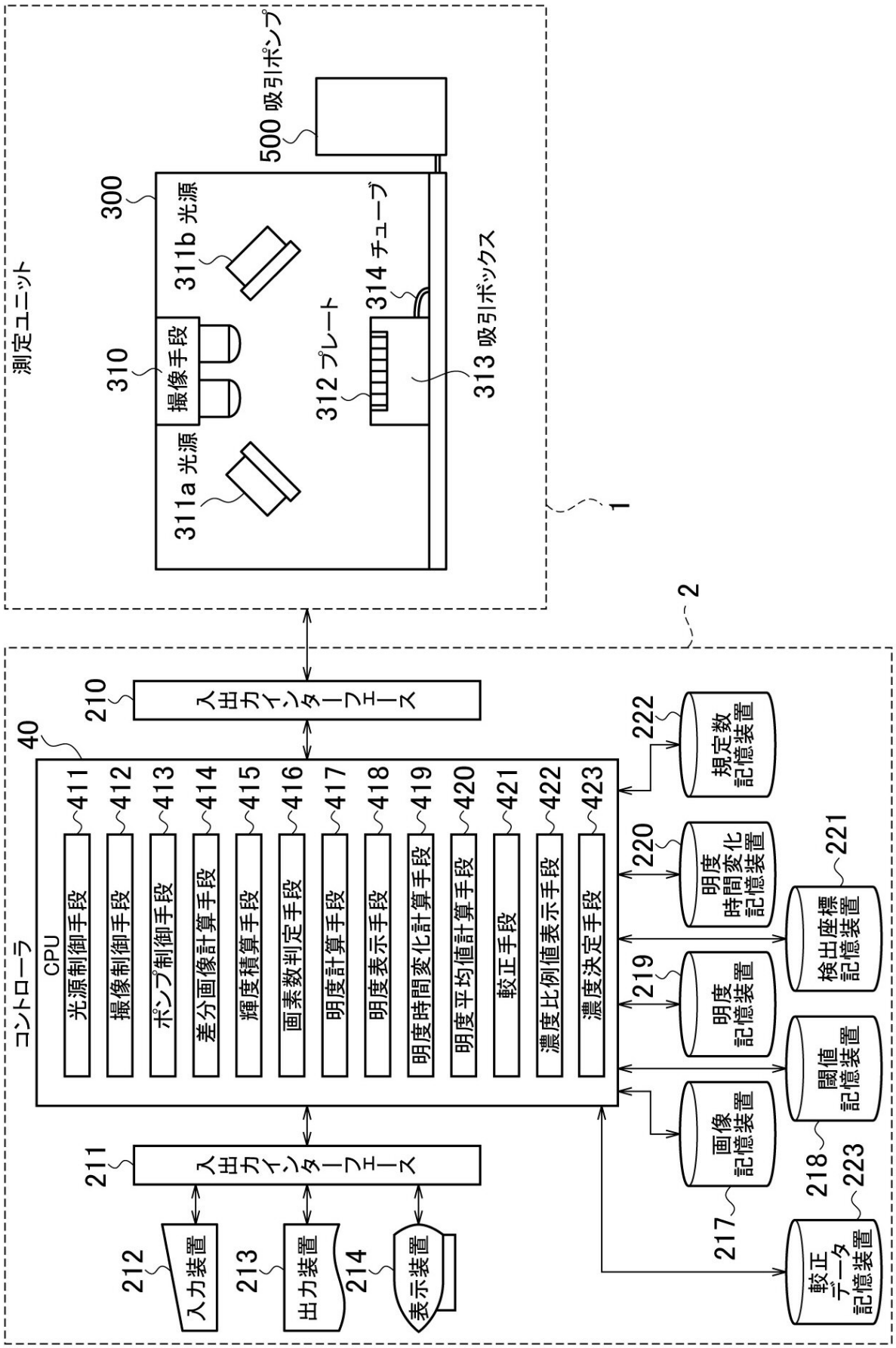
【図２５】本発明の実施の形態の変形例１に係る生体分子検査方法を示す模式図である。

【図２６】本発明の実施の形態の変形例２に係る生体分子検査方法を示す模式図である。
【符号の説明】
【００６７】
１・・・測定ユニット
２・・・コントローラ
２１Ａ，２１Ｂ，２１Ｃ，２１Ｄ，２１Ｅ，２１Ｆ，２１Ｇ，２１Ｈ，２２Ａ，２２Ｂ，２２Ｃ，・・・，２３Ａ，２３Ｂ，２３Ｃ，・・・，２４Ａ，２４Ｂ，２４Ｃ，・・・，２５Ａ，２５Ｂ，２５Ｃ，・・・，２６Ａ，２６Ｂ，２６Ｃ，・・・，２７Ａ，２７Ｂ，２７Ｃ，・・・，２８Ａ，２８Ｂ，２８Ｃ，・・・，２９Ａ，２９Ｂ，２９Ｃ，・・・，３０Ａ，３０Ｂ，３０Ｃ，・・・，３１Ａ，３１Ｂ，３１Ｃ，・・・，３２Ａ，３２Ｂ，３２Ｃ，・・・ウェル
４０・・・演算制御回路（ＣＰＵ）
４３Ａ，４３Ｂ，４３Ｃ，４３Ｄ，４３Ｅ，４３Ｆ，４３Ｇ，４３Ｈ，４４Ａ，４４Ｂ，４４Ｃ，・・・注入用カップ部
６１Ａ，６１Ｂ，６１Ｃ，６１Ｄ，６１Ｅ，６１Ｆ，６１Ｇ，６１Ｈ，６２Ａ，６２Ｂ，６２Ｃ，・・・，６３Ａ，６３Ｂ，６３Ｃ，・・・，６４Ａ，６４Ｂ，６４Ｃ，・・・，６５Ａ，６５Ｂ，６５Ｃ，・・・，６６Ａ，６６Ｂ，６６Ｃ，・・・反応用流路
８３Ａ，８３Ｂ，８３Ｃ，８３Ｄ，８３Ｅ，８３Ｆ，８３Ｇ，８３Ｈ，８４Ａ，８４Ｂ，８４Ｃ，・・・堰き止め部
１０１Ａ，１０１Ｂ，１０１Ｃ，１０１Ｄ，１０１Ｅ，１０１Ｆ，１０１Ｇ，１０１Ｈ，１０２Ａ，１０２Ｂ，１０３Ｂ，・・・，１０４Ａ，１０４Ｂ，１０４Ｃ，・・・，１０５Ａ，１０５Ｂ，１０５Ｃ，・・・，１０６Ａ，１０６Ｂ，１０６Ｃ，・・・，１０７Ａ，１０７Ｂ，１０７Ｃ，・・・，１０８Ａ，１０８Ｂ，１０８Ｃ，・・・，１０９Ａ，１０９Ｂ，１０９Ｃ，・・・，１１０Ａ，１１０Ｂ，１１０Ｃ，・・・，１１１Ａ，１１１Ｂ，１１１Ｃ，・・・，１１２Ａ，１１２Ｂ，１１２Ｃ，・・・排出口
１２１Ａ，１２１Ｂ，１２１Ｃ，１２１Ｄ，１２１Ｅ，１２１Ｆ，１２１Ｇ，１２１Ｈ，１２２Ａ，１２２Ｂ，１２２Ｃ，・・・，１２３Ａ，１２３Ｂ，１２３Ｃ，・・・，１２４Ａ，１２４Ｂ，１２４Ｃ，・・・，１２４Ａ，１２４Ｂ，１２４Ｃ，・・・，１２５Ａ，１２５Ｂ，１２５Ｃ，・・・，１２６Ａ，１２６Ｂ，１２６Ｃ，・・・，１２７Ａ，１２７Ｂ，１２７Ｃ，・・・，１２８Ａ，１２８Ｂ，１２８Ｃ，・・・，１２９Ａ，１２９Ｂ，１２９Ｃ，・・・，１３０Ａ，１３１Ｂ，１３１Ｃ，・・・，１３２Ａ，１３２Ｂ，１３２Ｃ，・・・吸引口
２１０，２１１・・・入出力インターフェース
２１２・・・入力装置
２１３・・・出力装置
２１４・・・表示装置
２１７・・・画像記憶装置
２１８・・・閾値記憶装置
２１９・・・明度記憶装置
２２０・・・明度時間変化記憶装置
２２１・・・検出座標記憶装置
２２２・・・規定数記憶装置
２２３・・・較正データ記憶装置
３００・・・測定装置
３１０・・・撮像手段
３１１ａ，３１１ｂ・・・光源
３１２・・・プレート
３１３・・・吸引ボックス
３１３ａ・・・上部吸引ボックス
３１３ｂ・・・下部吸引ボックス

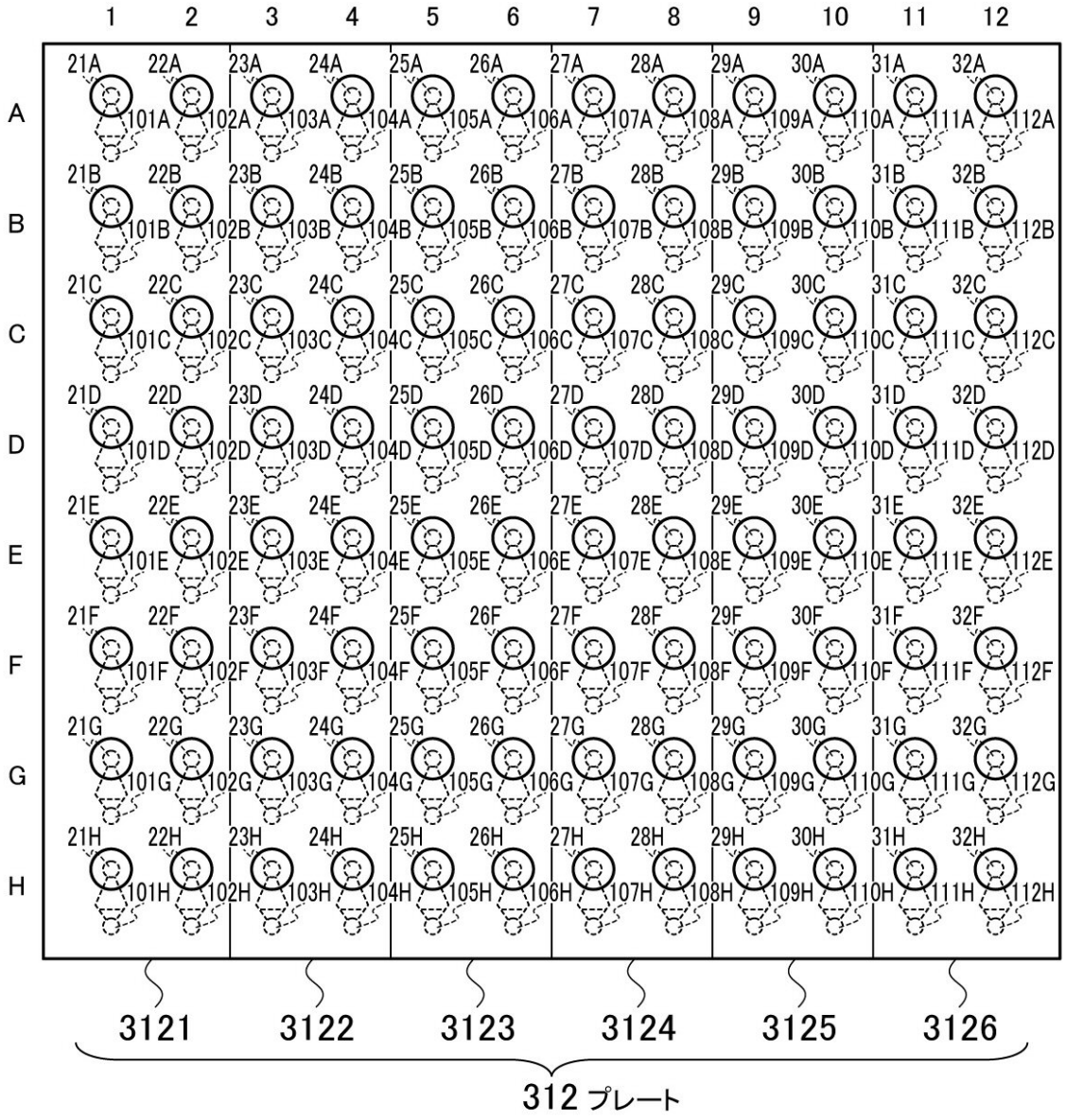
３１４・・・チューブ
３１６，３１７・・・シリコンゴムシート
３１８・・・固定部品
４１１・・・光源制御手段
４１２・・・撮像制御手段
４１３・・・ポンプ制御手段
４１４・・・差分画像計算手段
４１５・・・輝度積算手段
４１６・・・画素数判定手段
４１７・・・明度計算手段
４１８・・・明度表示手段
４１９・・・明度時間変化計算手段
４２０・・・明度平均値計算手段
４２１・・・較正手段
４２２・・・濃度比例値表示手段
４２３・・・濃度決定手段
５００・・・吸引ポンプ
５１０ａ，５１０ｂ，５１０ｃ，・・・担体
５２０・・・液滴
５２１，５２３・・・抗体
５２２・・・抗原
５２４・・・ビオチン
５２５・・・ストレプトアビジン
５２６・・・酵素
５２７ａ，５２７ｂ，５２７ｃ，・・・酵素基質
５２８ａ，５２８ｂ，５２８ｃ，・・・反応生成物
５２９・・・酵素反応停止液
６０３Ａ，６０３Ｂ，６０３Ｃ，６０３Ｄ，６０３Ｅ，６０３Ｆ，６０３Ｇ，６０３Ｈ，
６０４Ａ，６０４Ｂ，６０４Ｃ，・・・ビーズ堆積領域
７００・・・原点座標
７０１，７０２，７０３・・・座標
８０１，８０２，８０３，８０４，８０５，８０６，８０７，８０８・・・明度
８２０・・・余剰試薬溶液流出点
８２１・・・開始点
８２２・・・終了点
８４０，８４１・・・濃度比例値変化
８５０，８６０・・・指定領域
８７０・・・検出領域
３１２１，３１２２，３１２３，３１２４，３１２５，３１２６・・・分割プレート
３１２２ａ・・・上部分割プレート
３１２２ｂ・・・下部分割プレート
Ｃ１１，Ｃ１２，Ｃ１３，Ｃ１４，Ｃ１５，Ｃ１６，Ｃ１７，Ｃ１８，Ｃ２１，Ｃ２２，
Ｃ２３・・・，Ｃ３１，Ｃ３２，Ｃ３３，・・・，Ｃ４１，Ｃ４２，Ｃ４３，・・・，Ｃ
５１，Ｃ５２，Ｃ５３，・・・，Ｃ６１，Ｃ６２，Ｃ６３，・・・，Ｃ８１，Ｃ８２，Ｃ
８３，・・・コントロールサンプル
Ｓ１１，Ｓ１２，Ｓ１３，Ｓ１４，Ｓ１５，Ｓ１６，Ｓ１７，Ｓ１８，Ｓ２１，Ｓ２２，
Ｓ２３，・・・，Ｓ３１，Ｓ３２，Ｓ３３，・・・，Ｓ４１，Ｓ４２，Ｓ４３，・・・，
Ｓ５１，Ｓ５２，Ｓ５３，・・・，Ｓ６１，Ｓ６２，Ｓ６３，・・・，Ｓ８１，Ｓ８２，
Ｓ８３，Ｓ８４，Ｓ８５，Ｓ８６，Ｓ８７，Ｓ８８，Ｓ８９，Ｓ９０，Ｓ９１，Ｓ９２，
Ｓ９３，Ｓ９４，Ｓ９５，Ｓ９６，Ｓ９７，Ｓ９８，Ｓ９９，Ｓ１００，Ｓ１０１，Ｓ１

０２，Ｓ１０３，Ｓ１０４，Ｓ１０５，Ｓ１０６，Ｓ１０７，Ｓ１０８，Ｓ１０９，Ｓ１１０，Ｓ１１１，Ｓ１１２，Ｓ１１３，Ｓ１１４，Ｓ１１５，Ｓ１１６，Ｓ１１７，Ｓ１１８，Ｓ１１９，Ｓ１２０，Ｓ１２１，Ｓ１２２，Ｓ１２３，Ｓ１２４，Ｓ１２５，Ｓ１２６，Ｓ１２６，Ｓ１２７，Ｓ１２８，Ｓ１２９，Ｓ１３０，Ｓ１３１，Ｓ１３２，Ｓ１３３，Ｓ１３４，Ｓ１３５，Ｓ１３６，Ｓ１３７，Ｓ１３８，Ｓ１３９，Ｓ１４０，Ｓ１４１，Ｓ１４２，Ｓ１４３，Ｓ１４４，Ｓ１４５，Ｓ１４６，Ｓ１４７，Ｓ１４８，Ｓ１４９，Ｓ１５０，Ｓ１５１，Ｓ１５２，Ｓ１５３，Ｓ１５４，Ｓ１５５，Ｓ１５６，Ｓ１５７，Ｓ１５８，Ｓ１５９，Ｓ１６０，Ｓ１６１，Ｓ１６２，Ｓ１６３，Ｓ１６４，Ｓ１６５，Ｓ１６６，Ｓ１６７，Ｓ１６８・・・検体

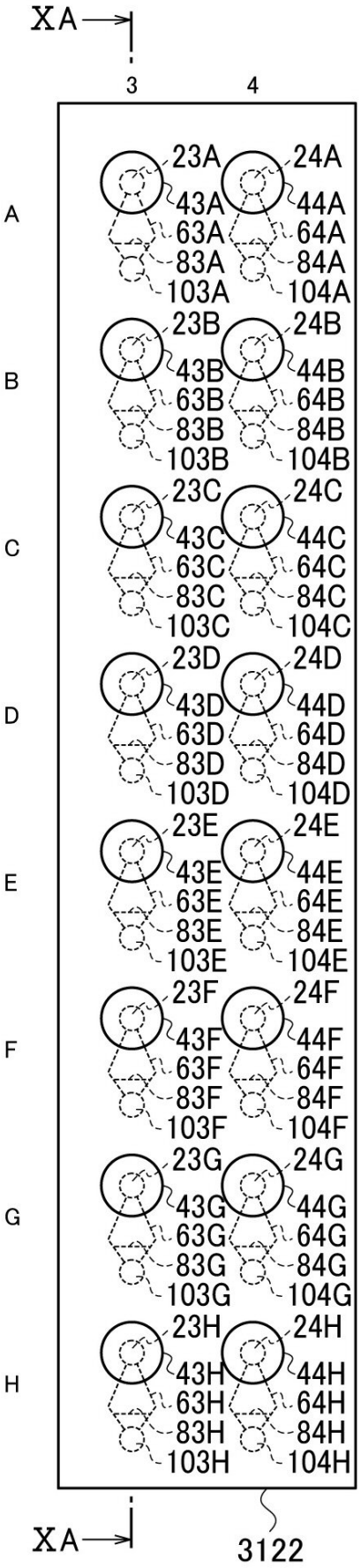
【図１】


測定ユニット
500 吸引ポンプ
300
311b 光源
314 チューブ
310
撮像手段
312 プレート
313 吸引ボックス
311a 光源
1
2
コントローラ
CPU
40
光源制御手段 411
撮像制御手段 412
ポンプ制御手段 413
差分画像計算手段 414
輝度積算手段 415
画素数判定手段 416
明度計算手段 417
明度表示手段 418
明度時間変化計算手段 419
明度平均値計算手段 420
較正手段 421
濃度比例値表示手段 422
濃度決定手段 423
入出力インターフェース 210
入出力インターフェース 211
規定数記憶装置 222
明度時間変化記憶装置 220
検出座標記憶装置 221
明度記憶装置 219
閾値記憶装置 218
画像記憶装置 217
較正データ記憶装置 223
入力装置 212
出力装置 213
表示装置 214

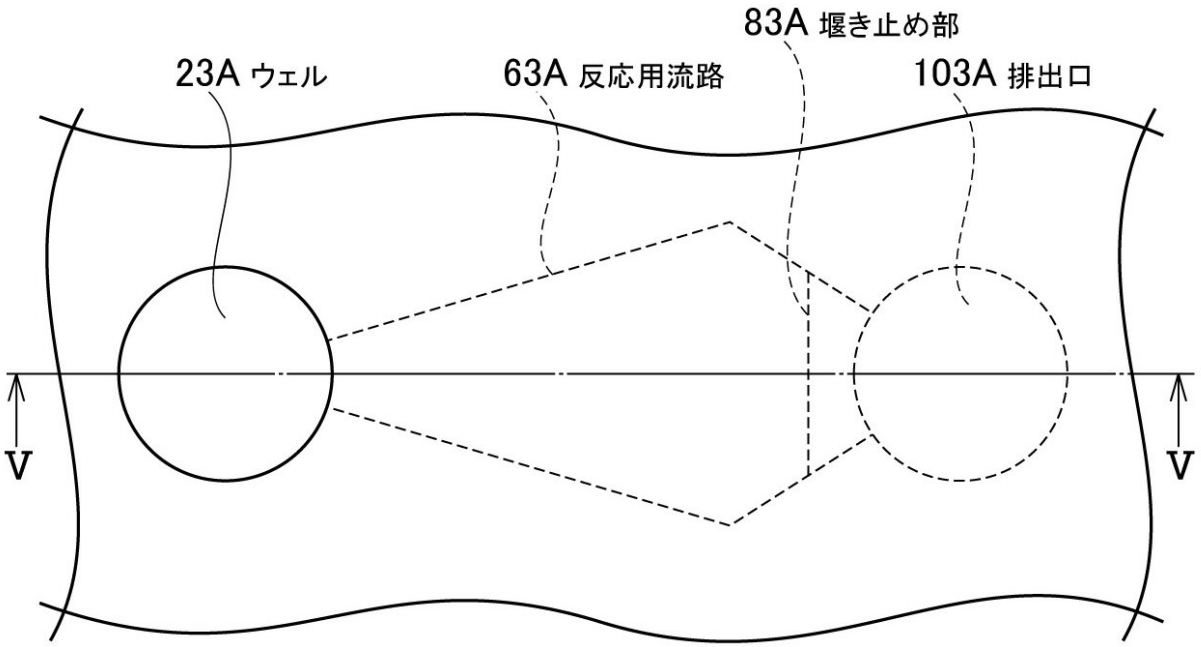
【図２】


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
A
B
C
D
E
F
G
H
21A 22A 23A 24A 25A 26A 27A 28A 29A 30A 31A 32A
101A 102A 103A 104A 105A 106A 107A 108A 109A 110A 111A 112A
21B 22B 23B 24B 25B 26B 27B 28B 29B 30B 31B 32B
101B 102B 103B 104B 105B 106B 107B 108B 109B 110B 111B 112B
21C 22C 23C 24C 25C 26C 27C 28C 29C 30C 31C 32C
101C 102C 103C 104C 105C 106C 107C 108C 109C 110C 111C 112C
21D 22D 23D 24D 25D 26D 27D 28D 29D 30D 31D 32D
101D 102D 103D 104D 105D 106D 107D 108D 109D 110D 111D 112D
21E 22E 23E 24E 25E 26E 27E 28E 29E 30E 31E 32E
101E 102E 103E 104E 105E 106E 107E 108E 109E 110E 111E 112E
21F 22F 23F 24F 25F 26F 27F 28F 29F 30F 31F 32F
101F 102F 103F 104F 105F 106F 107F 108F 109F 110F 111F 112F
21G 22G 23G 24G 25G 26G 27G 28G 29G 30G 31G 32G
101G 102G 103G 104G 105G 106G 107G 108G 109G 110G 111G 112G
21H 22H 23H 24H 25H 26H 27H 28H 29H 30H 31H 32H
101H 102H 103H 104H 105H 106H 107H 108H 109H 110H 111H 112H
3121 3122 3123 3124 3125 3126
312 プレート

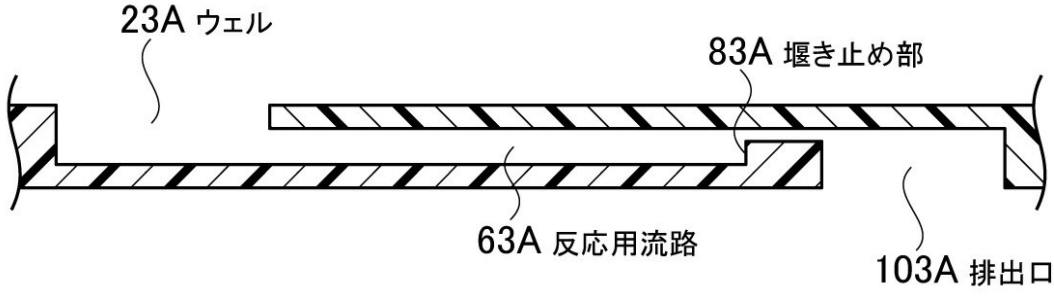
【図３】


XA
3
4
A
B
C
D
E
F
G
H
23A
24A
43A
44A
63A
64A
83A
84A
103A
104A
23B
24B
43B
44B
63B
64B
83B
84B
103B
104B
23C
24C
43C
44C
63C
64C
83C
84C
103C
104C
23D
24D
43D
44D
63D
64D
83D
84D
103D
104D
23E
24E
43E
44E
63E
64E
83E
84E
103E
104E
23F
24F
43F
44F
63F
64F
83F
84F
103F
104F
23G
24G
43G
44G
63G
64G
83G
84G
103G
104G
23H
24H
43H
44H
63H
64H
83H
84H
103H
104H
XA
3122

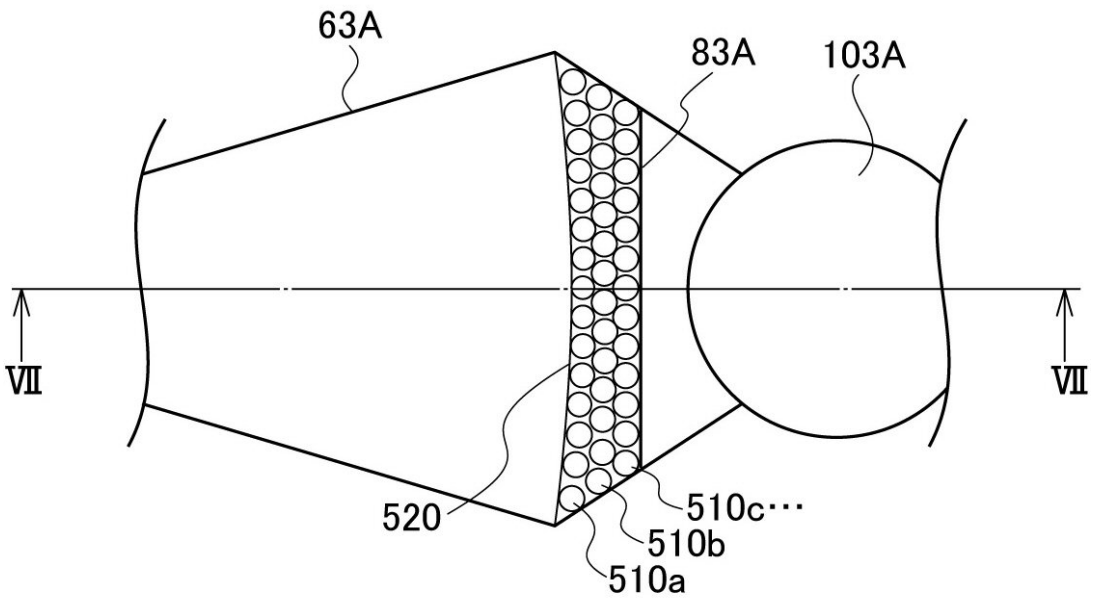
【図４】


83A 堰き止め部
23A ウェル
63A 反応用流路
103A 排出口
V
V

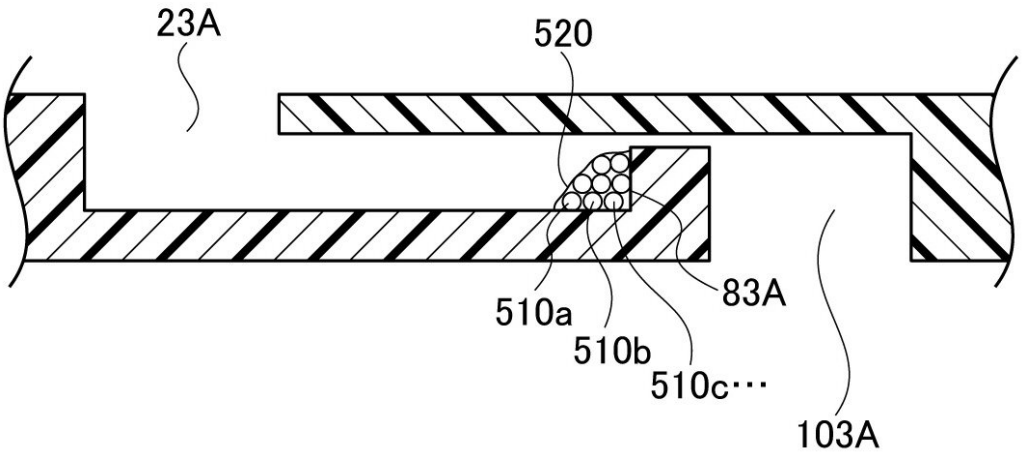
【図５】


23A ウェル
83A 堰き止め部
63A 反応用流路
103A 排出口

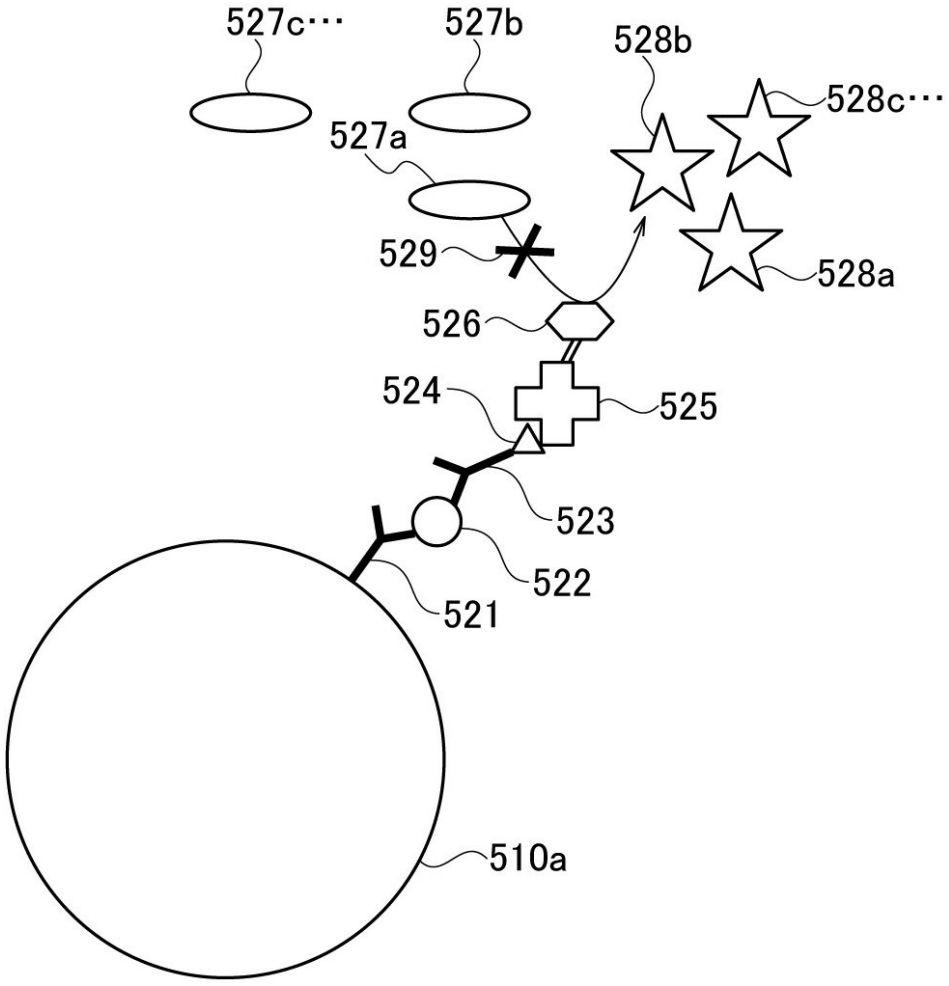
【図６】


63A
83A
103A
Ⅶ
Ⅶ
520
510c…
510b
510a

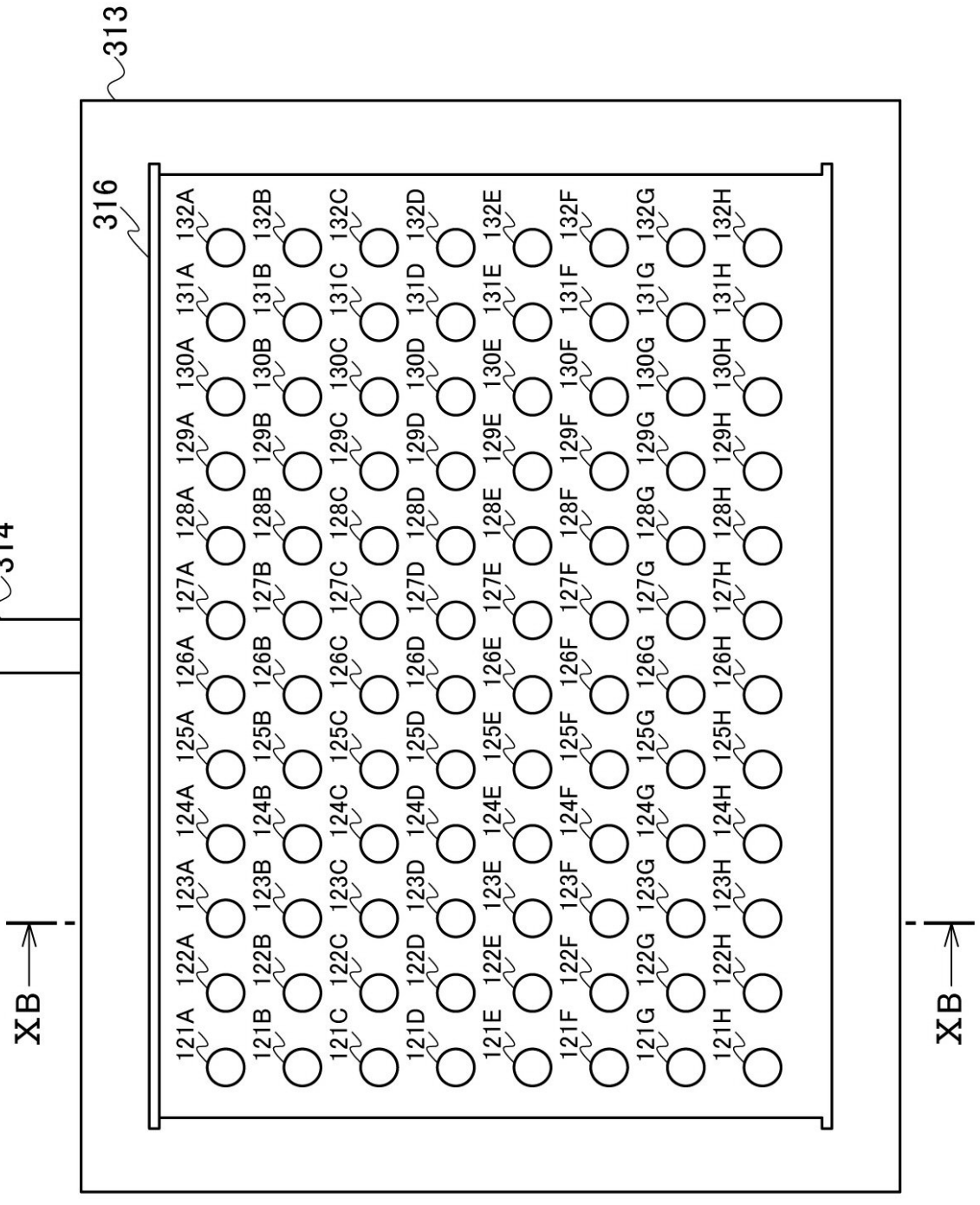
【図７】


23A
520
83A
510a
510b
510c…
103A

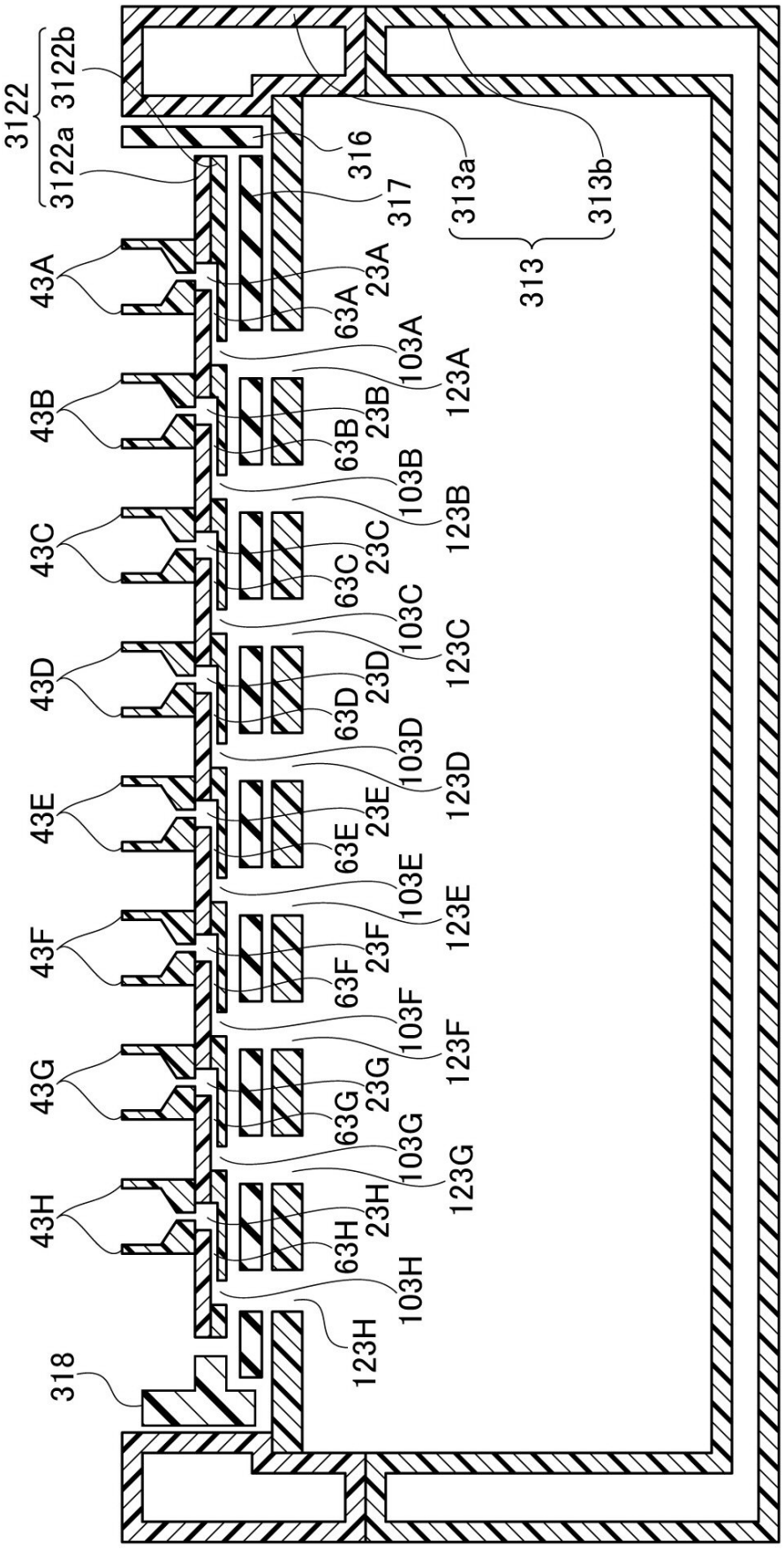
【図８】



【図９】


313
316
314
XB
XB
121A 122A 123A 124A 125A 126A 127A 128A 129A 130A 131A 132A
121B 122B 123B 124B 125B 126B 127B 128B 129B 130B 131B 132B
121C 122C 123C 124C 125C 126C 127C 128C 129C 130C 131C 132C
121D 122D 123D 124D 125D 126D 127D 128D 129D 130D 131D 132D
121E 122E 123E 124E 125E 126E 127E 128E 129E 130E 131E 132E
121F 122F 123F 124F 125F 126F 127F 128F 129F 130F 131F 132F
121G 122G 123G 124G 125G 126G 127G 128G 129G 130G 131G 132G
121H 122H 123H 124H 125H 126H 127H 128H 129H 130H 131H 132H

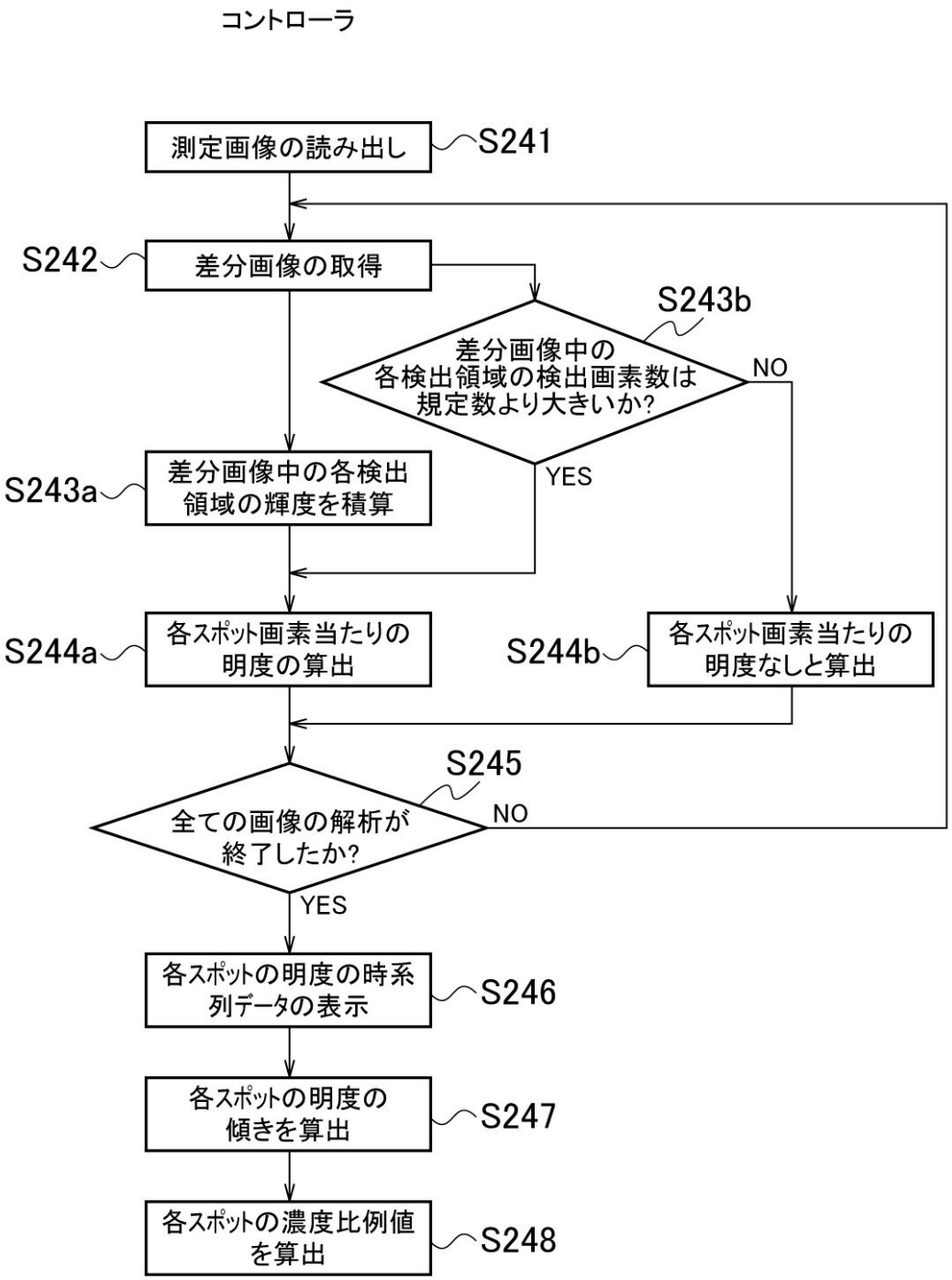
【図１０】


3122
3122b
3122a
316
317
313a
313b
313
43A
23A
63A
103A
123A
43B
23B
63B
103B
123B
43C
23C
63C
103C
123C
43D
23D
63D
103D
123D
43E
23E
63E
103E
123E
43F
23F
63F
103F
123F
43G
23G
63G
103G
123G
43H
23H
63H
103H
123H
318

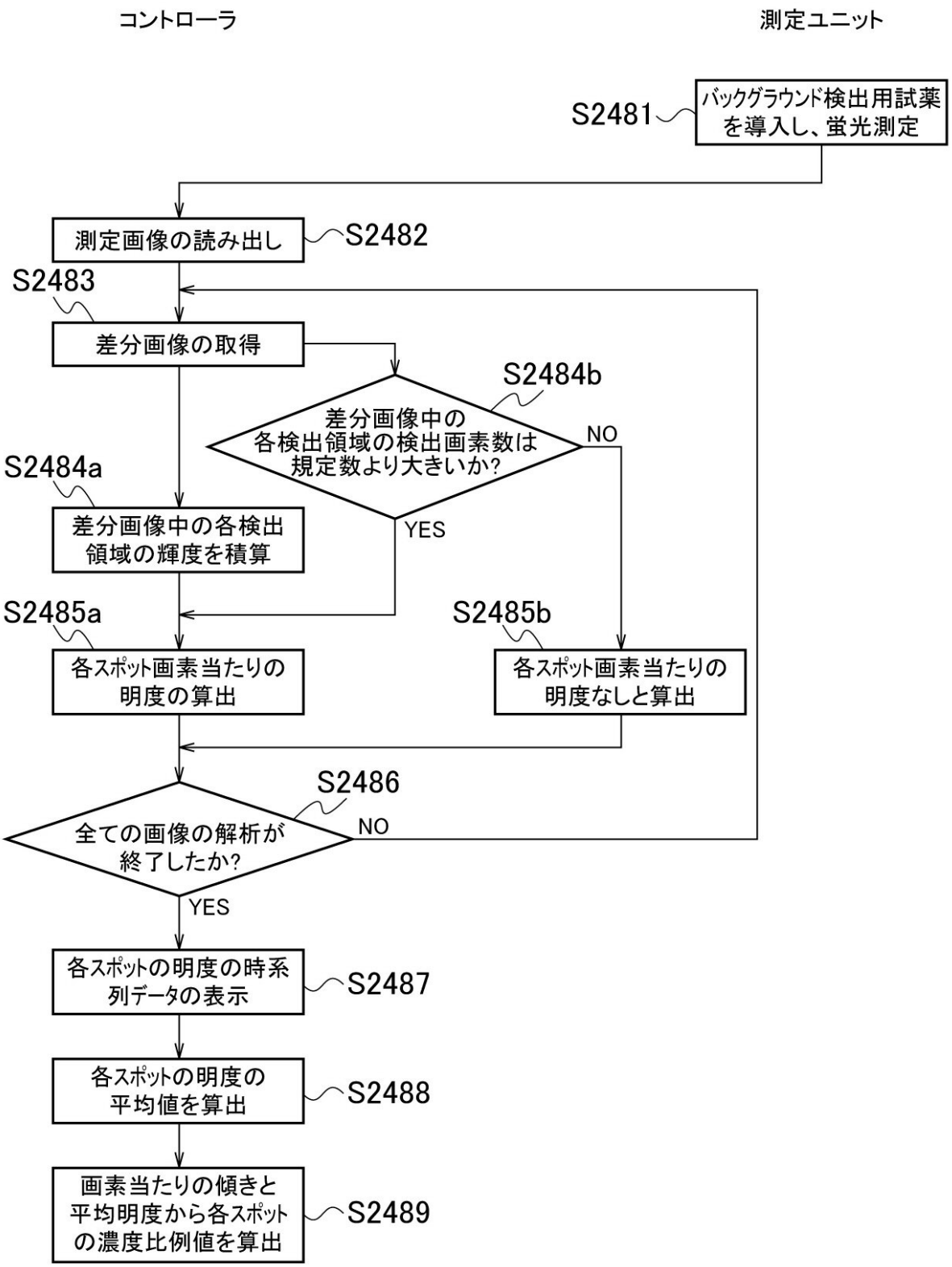
【図１１】


コントローラ
測定ユニット
開始
担体を準備
S11
抗体を結合
S12
担体を導入
S13
サンプル溶液を導入
S14
洗浄
S15
ビオチン標識抗体を導入
S16
洗浄
S17
HRP標識ストレプトアビジンを導入
S18
洗浄
S19
酵素の基質を導入、蛍光測定
S20
画像解析
S21
終了

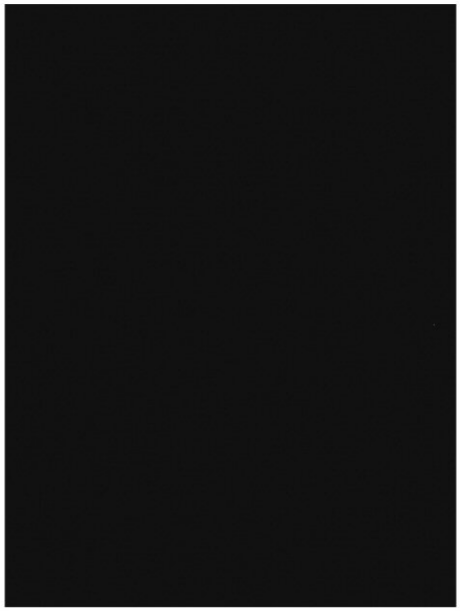
【図１２】


コントローラ
測定画像の読み出し
S241
S242
差分画像の取得
S243b
差分画像中の
各検出領域の検出画素数は
規定数より大きいか?
NO
YES
S243a
差分画像中の各検出
領域の輝度を積算
S244a
各スポット画素当たりの
明度の算出
S244b
各スポット画素当たりの
明度なしと算出
S245
全ての画像の解析が
終了したか?
NO
YES
各スポットの明度の時系
列データの表示
S246
各スポットの明度の
傾きを算出
S247
各スポットの濃度比例値
を算出
S248

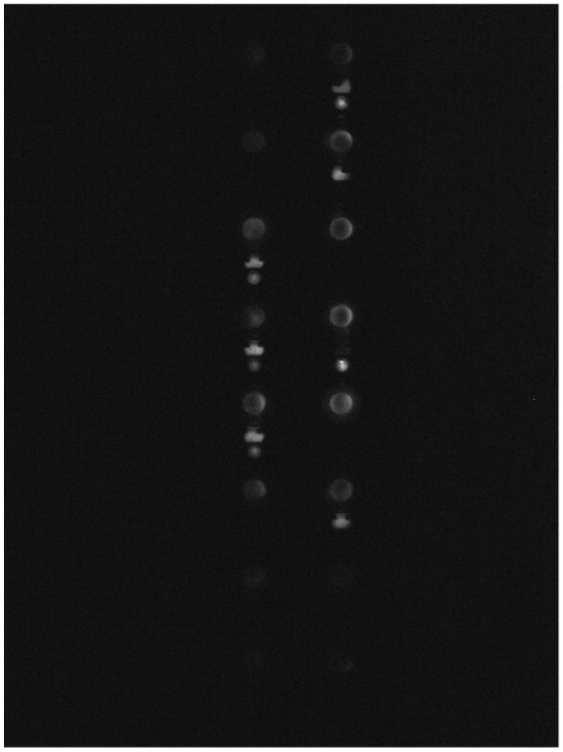
【図１３】


コントローラ
測定ユニット
S2481
バックグラウンド検出用試薬を導入し、蛍光測定
測定画像の読み出し
S2482
S2483
差分画像の取得
S2484b
差分画像中の各検出領域の検出画素数は規定数より大きいか?
NO
YES
S2484a
差分画像中の各検出領域の輝度を積算
S2485a
各スポット画素当たりの明度の算出
S2485b
各スポット画素当たりの明度なしと算出
S2486
全ての画像の解析が終了したか?
NO
YES
各スポットの明度の時系列データの表示
S2487
各スポットの明度の平均値を算出
S2488
画素当たりの傾きと平均明度から各スポットの濃度比例値を算出
S2489

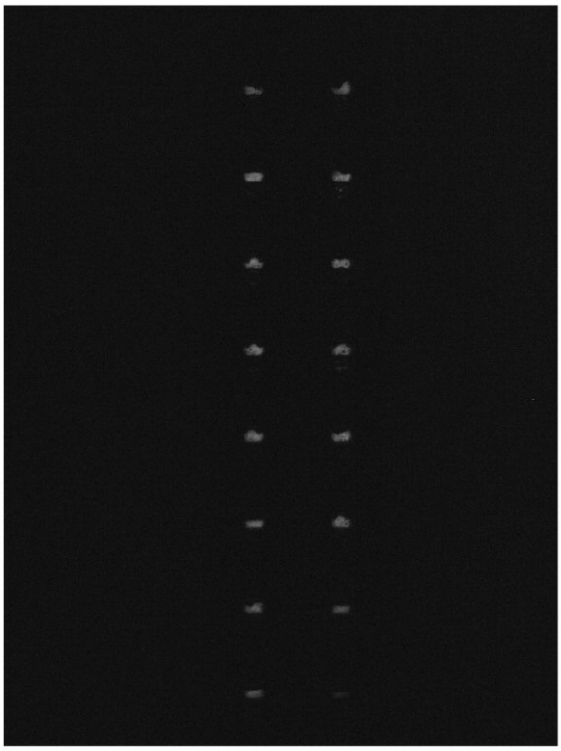
【図１４】



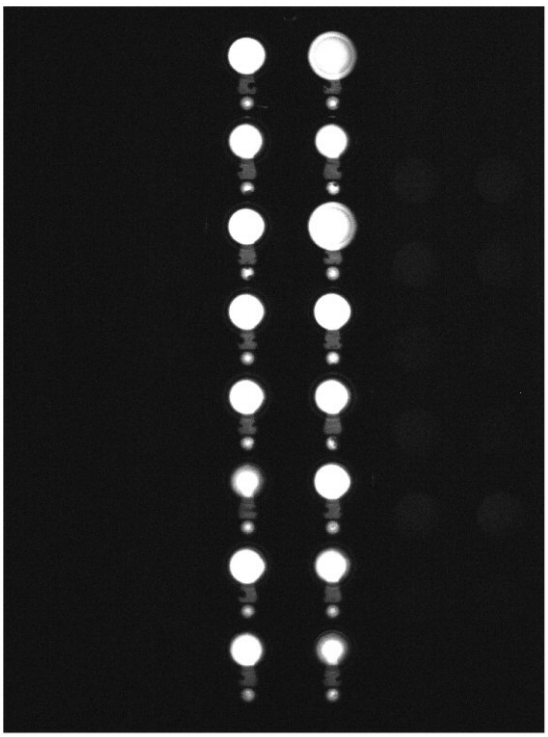
【図１５】



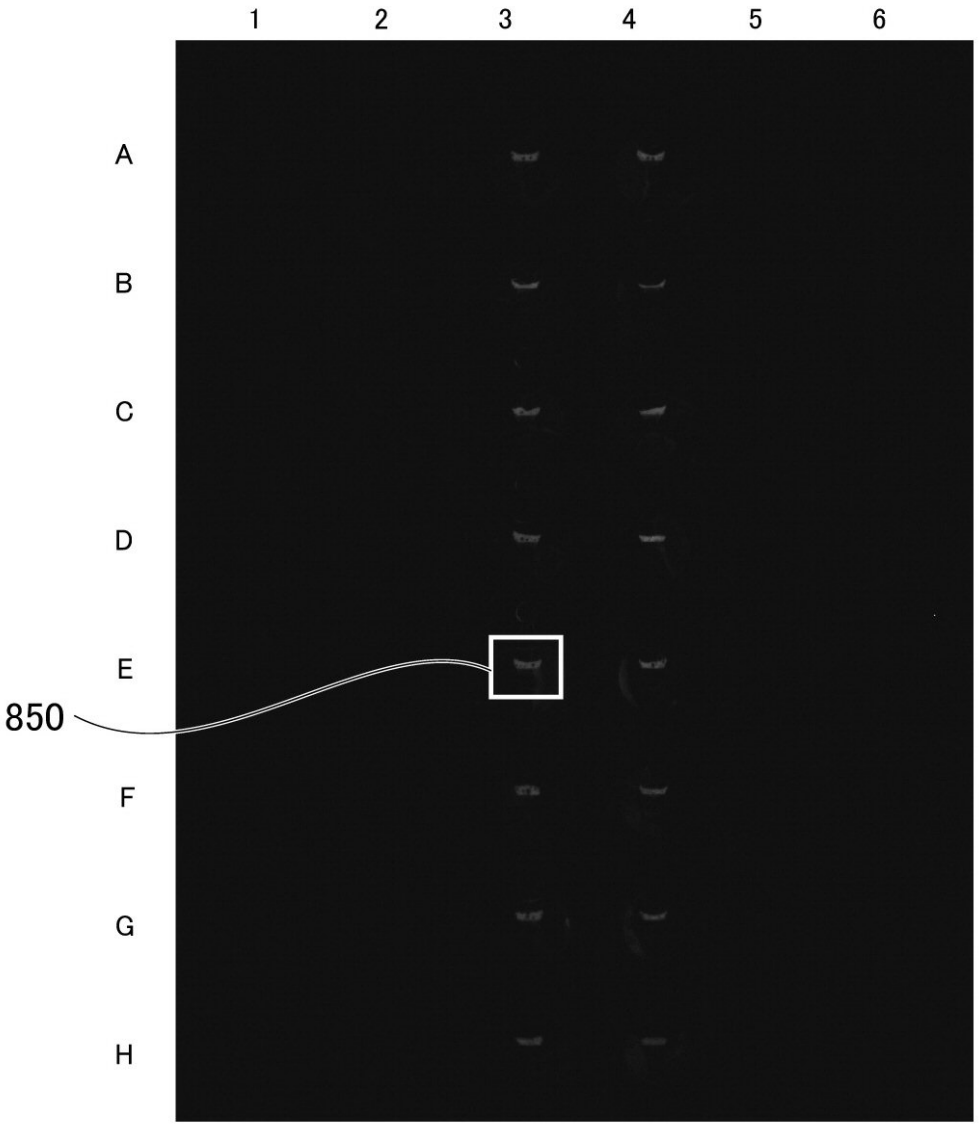
【図１６】



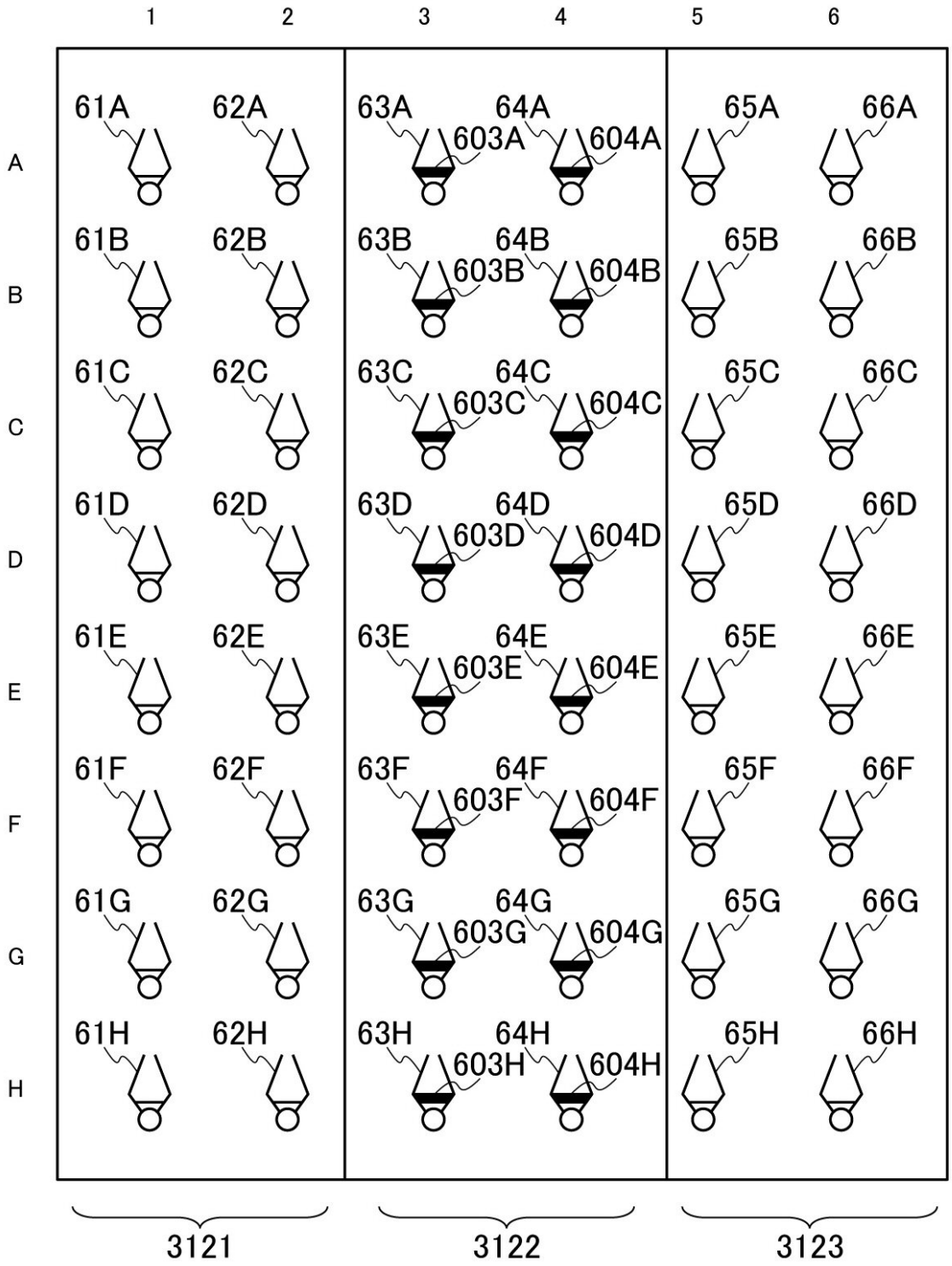
【図１７】



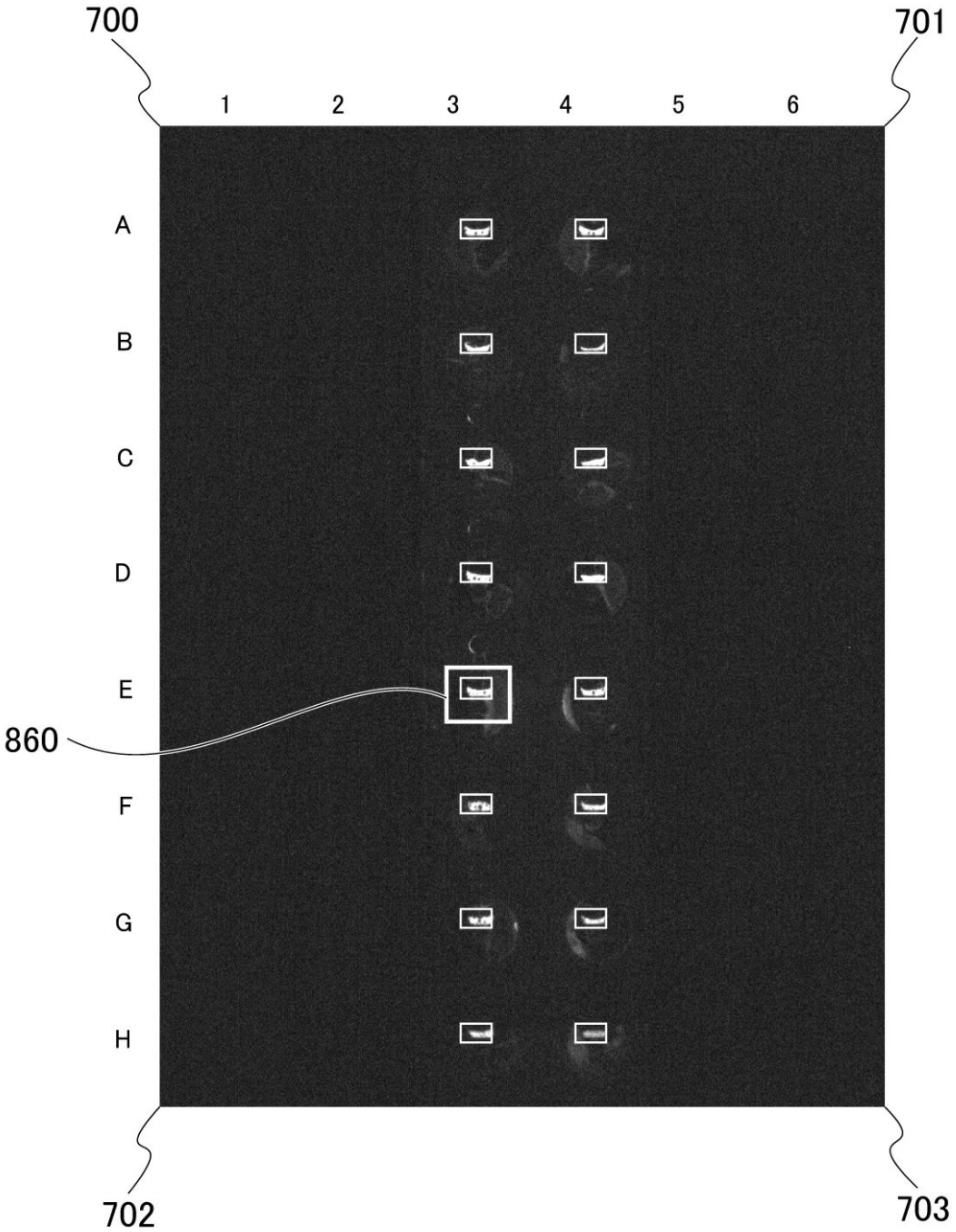
【図１８】



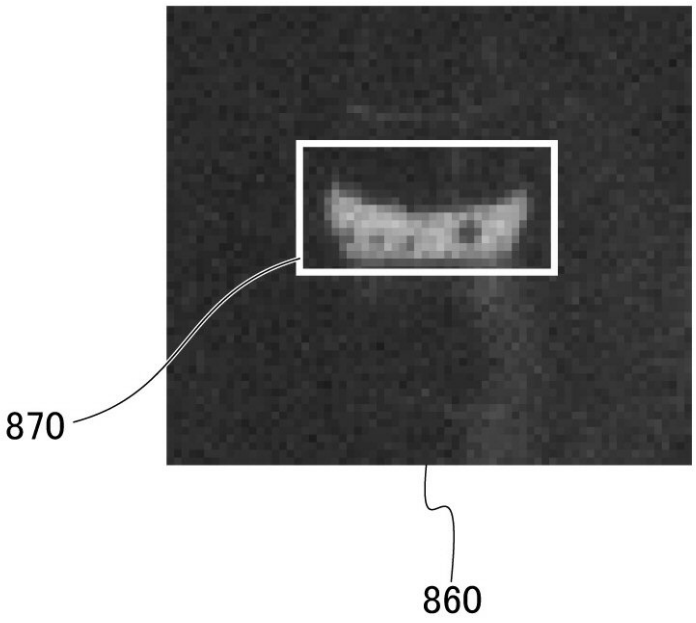
【図１９】


1
2
3
4
5
6
A
B
C
D
E
F
G
H
61A
62A
63A
64A
603A
604A
65A
66A
61B
62B
63B
64B
603B
604B
65B
66B
61C
62C
63C
64C
603C
604C
65C
66C
61D
62D
63D
64D
603D
604D
65D
66D
61E
62E
63E
64E
603E
604E
65E
66E
61F
62F
63F
64F
603F
604F
65F
66F
61G
62G
63G
64G
603G
604G
65G
66G
61H
62H
63H
64H
603H
604H
65H
66H
3121
3122
3123

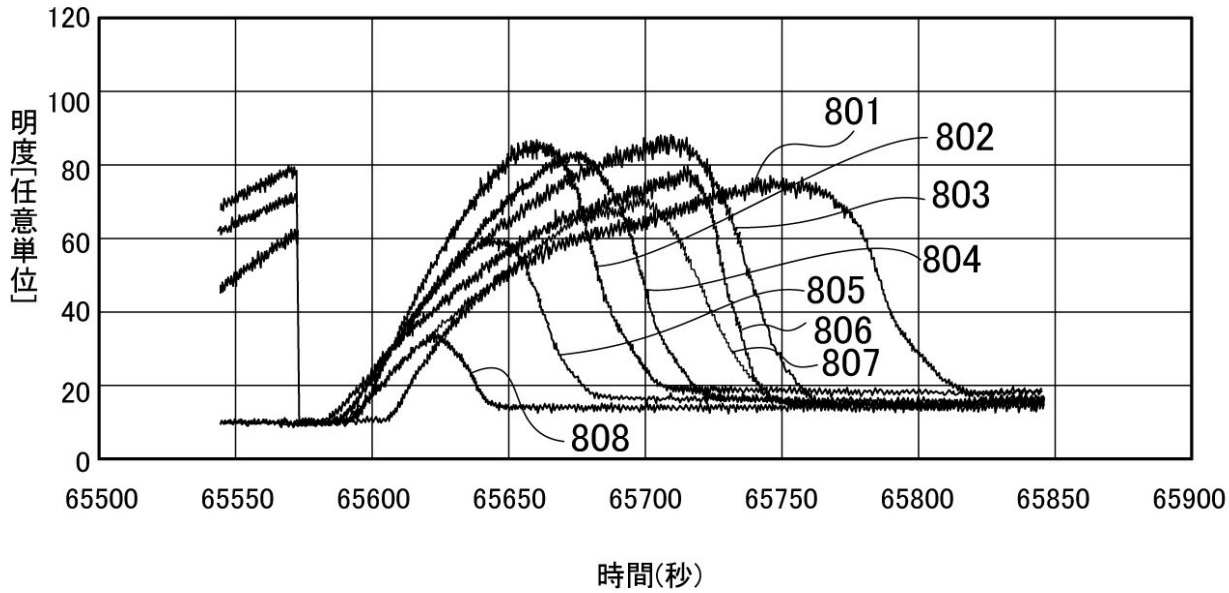
【図２０】



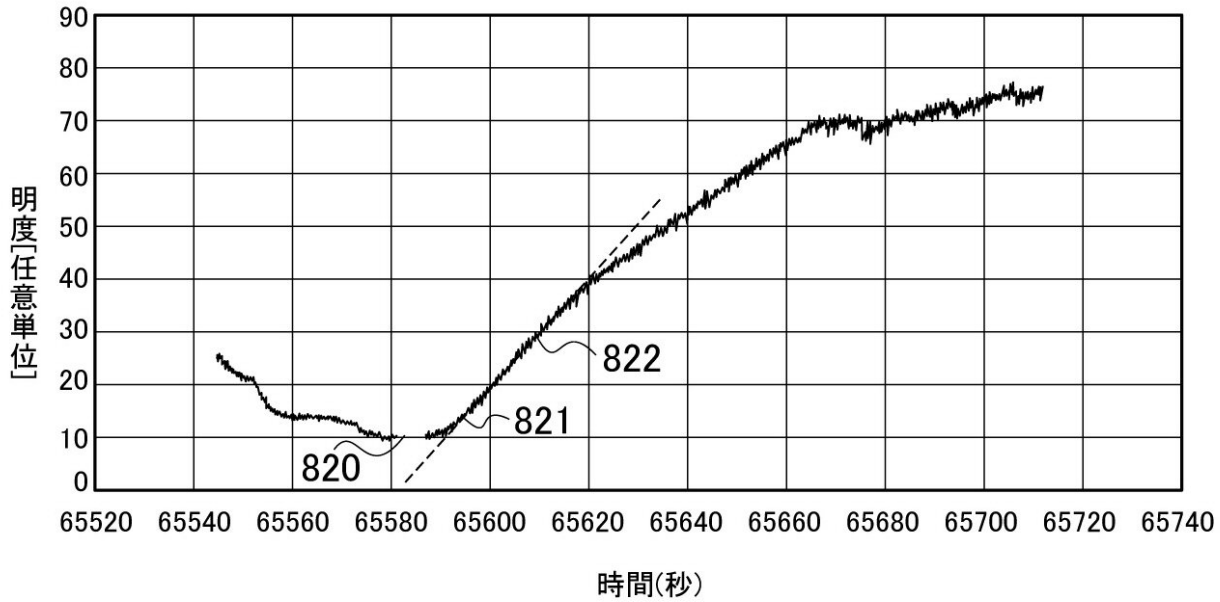
【図２１】



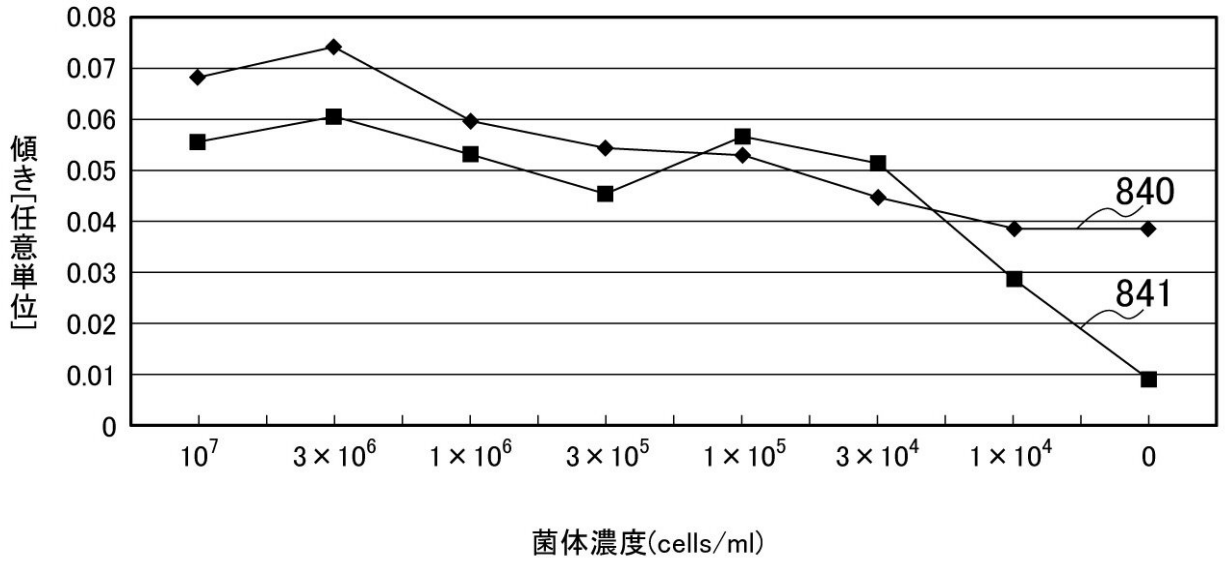
【図２２】


120
100
80
60
40
20
0
明度[任意単位]
801
802
803
804
805
806
807
808
65500
65550
65600
65650
65700
65750
65800
65850
65900
時間(秒)

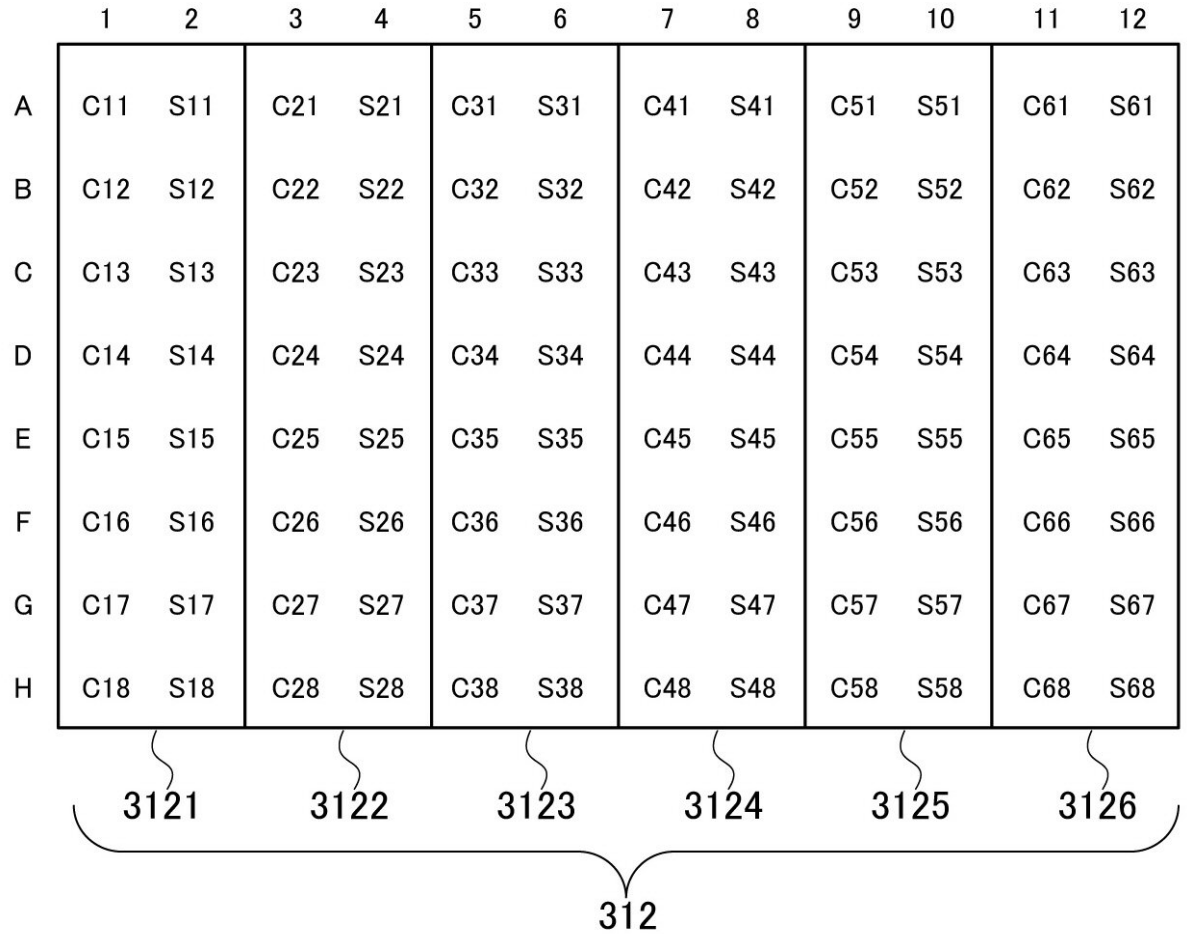
【図２３】


90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
明度[任意単位]
820
821
822
65520
65540
65560
65580
65600
65620
65640
65660
65680
65700
65720
65740
時間(秒)

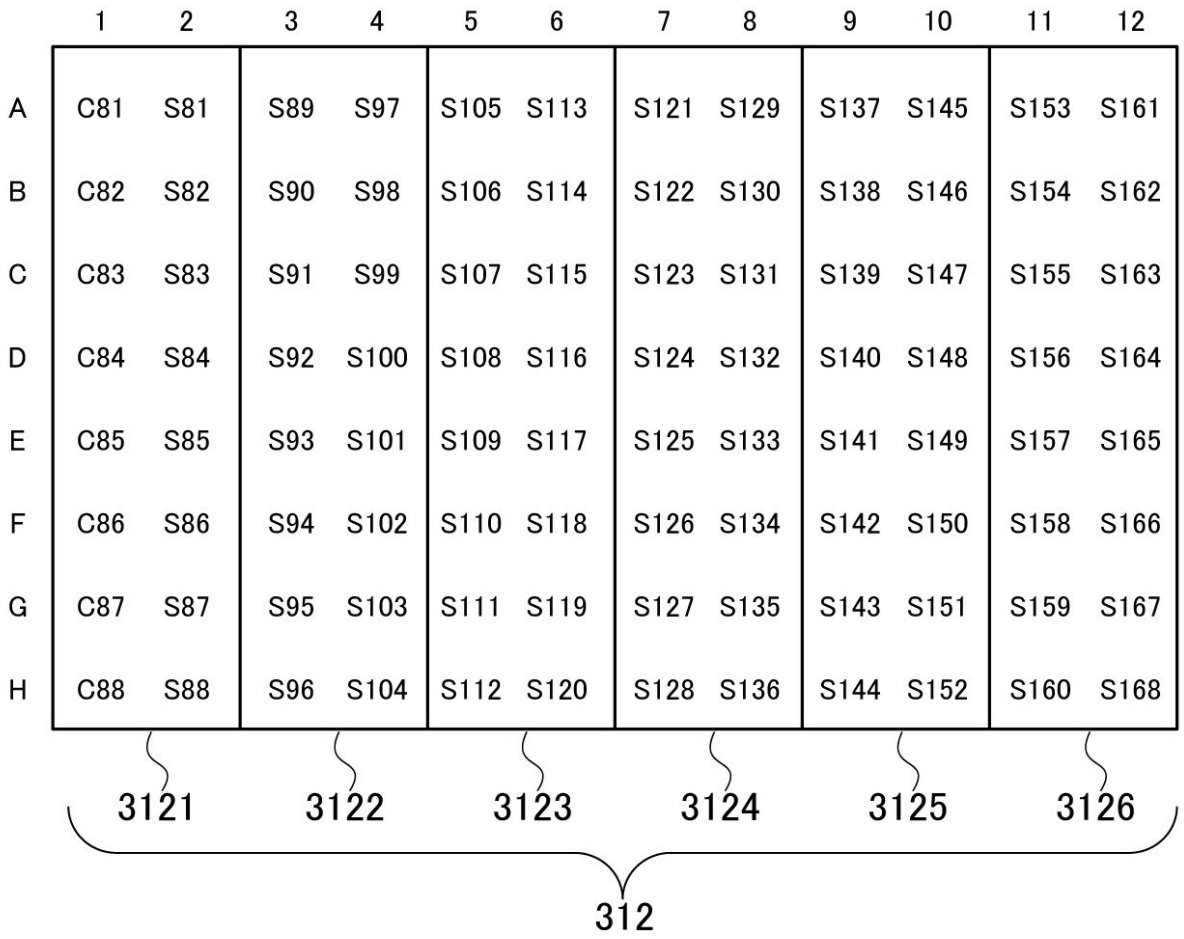
【図２４】


0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
傾き[任意単位]
840
841
10^7
3×10^6
1×10^6
3×10^5
1×10^5
3×10^4
1×10^4
0
菌体濃度(cells/ml)

【図２５】


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
A C11 S11 C21 S21 C31 S31 C41 S41 C51 S51 C61 S61
B C12 S12 C22 S22 C32 S32 C42 S42 C52 S52 C62 S62
C C13 S13 C23 S23 C33 S33 C43 S43 C53 S53 C63 S63
D C14 S14 C24 S24 C34 S34 C44 S44 C54 S54 C64 S64
E C15 S15 C25 S25 C35 S35 C45 S45 C55 S55 C65 S65
F C16 S16 C26 S26 C36 S36 C46 S46 C56 S56 C66 S66
G C17 S17 C27 S27 C37 S37 C47 S47 C57 S57 C67 S67
H C18 S18 C28 S28 C38 S38 C48 S48 C58 S58 C68 S68
3121
3122
3123
3124
3125
3126
312

【図２６】


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
A C81 S81 S89 S97 S105 S113 S121 S129 S137 S145 S153 S161
B C82 S82 S90 S98 S106 S114 S122 S130 S138 S146 S154 S162
C C83 S83 S91 S99 S107 S115 S123 S131 S139 S147 S155 S163
D C84 S84 S92 S100 S108 S116 S124 S132 S140 S148 S156 S164
E C85 S85 S93 S101 S109 S117 S125 S133 S141 S149 S157 S165
F C86 S86 S94 S102 S110 S118 S126 S134 S142 S150 S158 S166
G C87 S87 S95 S103 S111 S119 S127 S135 S143 S151 S159 S167
H C88 S88 S96 S104 S112 S120 S128 S136 S144 S152 S160 S168
3121
3122
3123
3124
3125
3126
312

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
	G01N 21/17	A

(72)発明者　杉山　幸宏
茨城県つくば市榎戸８０７－１３３　株式会社生体分子計測研究所内
(72)発明者　手島　真希
茨城県つくば市榎戸８０７－１３３　株式会社生体分子計測研究所内
(72)発明者　岡田　孝夫
茨城県つくば市榎戸８０７－１３３　株式会社生体分子計測研究所内

Ｆターム(参考) 2G043 AA01 BA16 CA04 EA01 FA01 KA01 KA02 KA03 LA03 MA01
2G059 AA01 BB04 BB12 CC16 DD12 EE02 EE07 FF01 FF04 GG01
GG02 HH01 HH02 HH03 KK04 MM01 MM05 MM10 MM14 MM18