(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 10 月 4 日(04.10.2012)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/132312 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 35/00 (2006.01) *G01N 37/00* (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/001911

(22) 国際出願日: 2012 年 3 月 21 日(21.03.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-081248 2011 年 3 月 31 日(31.03.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布２丁目２６番３０号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀井 和由 (HORII, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台７９８番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 袴田 正志(HAKAMATA, Masashi) [JP/JP]; 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台７９８番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 柳田 征史, 外 (YANAGIDA, Masashi et al.); 〒2220033 神奈川県横浜市港北区新横浜３－１８－３ 新横浜ＫＳビル ７階 柳田国際特許事務所 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

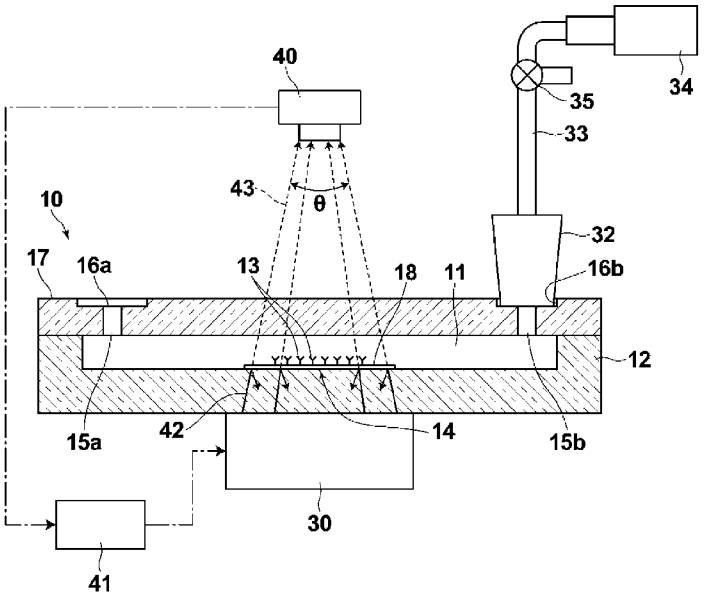
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) **Title**: ANALYSIS DEVICE, ANALYSIS CHIP, AND TEMPERATURE MEASUREMENT METHOD FOR ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称 : 分析装置および分析チップ、並びに分析装置における温度測定方法

[図1]



(57) **Abstract**: [Problem] To make it possible to accurately measure the temperature of a specimen solution using an infrared sensor in an analysis chip having a micro-channel, even when there is only a small amount of the specimen solution present in a designated analysis section of the micro-channel. [Solution] An analysis chip (10) provided with a micro-channel (11) for the passage of the specimen solution, and having an analysis section (14) that analyzes a substance to be detected that could be included in the specimen solution, and is located in a section of the micro-channel (11), the analysis chip being set and used in an analysis device for analyzing the substance to be detected using the analysis chip (10), and measuring the temperature of the specimen solution in the analysis section (14) using an infrared sensor (40). Therein, when being set in the analysis device, a metal film (18) is positioned at a location facing the infrared sensor (40) with the specimen sample in the analysis section (14) positioned therebetween.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/132312 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

【課題】微小流路を有する分析チップにおいて、微小流路に設定された分析部に試料液が少量しか存在しない場合でも、赤外線センサにより試料液温度を正確に測定可能とする。 【解決手段】試料液を流通させる微小流路（１１）が設けられ、この微小流路（１１）内の一部に、試料液中に含まれ得る被検出物質を分析する分析部（１４）が配設されてなる分析チップ（１０）であって、この分析チップ（１０）を用いて前記被検出物質に関する分析を行うと共に、分析部（１４）に有る試料液の温度を赤外線センサ（４０）により測定する分析装置にセットして使用される分析チップにおいて、分析装置にセットされたとき前記分析部（１４）に有る試料液を間に置いて赤外線センサ（４０）と向かい合う位置に、金属膜（１８）を配置しておく。

明　細　書

発明の名称 ：

分析装置および分析チップ、並びに分析装置における温度測定方法

技術分野

[0001] 本発明は、分析チップを用いて試料液中に含まれる物質について各種分析を行う装置において、分析部の試料液の温度を測定する方法および、その方法を実施する装置に関するものである。

[0002] また本発明は、上述のような分析チップに関するものである。

背景技術

[0003] バイオ測定においては、抗原抗体反応などの生体分子反応を検出することにより、被検出物質である抗原（あるいは抗体）などの存在の有無、量を測定している。なお本明細書では、その種の測定を行うこと、および、そのような測定の結果に基づいて「陽性」あるいは「陰性」等の状態を求めることを総称して「分析」と称するものとする。

[0004] 例えば、互いに特異的に結合する２つの物質の一方（抗原、抗体、各種酵素、受容体など）を基板上に固定化し、他方の物質（これは被検出物質そのものであってもよいし、あるいは試料中で被検出物質と競合する競合物質であってもよい）を基板上に固定された固定層に結合させ、この結合反応を検出することにより、試料中における被検出物質の有無、量を分析することができる。

[0005] 具体的には、試料に含まれる被検出物質である抗原を検出するため、基板上にその抗原と特異的に結合する抗体を固定しておき、基板上に試料を供給することにより抗体に抗原を特異的に結合させ、次いで、抗原と特異的に結合する、標識が付与された標識抗体を添加し、抗原と結合させることにより、抗体ー抗原ー標識抗体の、所謂サンドイッチを形成し、標識からの信号を検出するサンドイッチ法や、標識された競合抗原を被検出物質である抗原と競合的に固定化抗体と結合させ、固定化抗体と結合した競合抗原に付与され

ている標識からの信号を検出する競合法などのイムノアッセイが知られている。

[0006] なお上記サンドイッチ法においては、被検出物質である抗原が上記「他方の物質」に相当し、競合法においては競合抗原が上記「他方の物質」に相当する。後者の競合法においては、固定化抗体と結合した競合抗原の量が多いほど、被検出物質である抗原の量が少ないという関係があるので、この関係に基づいて、競合抗原の量に対応する標識からの信号レベルにより抗原の量を求めることができる。

[0007] また、上述のようなバイオ測定に適用可能で、高感度かつ容易な測定法として蛍光検出法が広く用いられている。この蛍光検出法は、特定波長の光により励起されて蛍光を発する被検出物質を含むと考えられる試料に上記特定波長の励起光を照射し、そのとき蛍光を検出することによって被検出物質の存在を確認する方法である。また、被検出物質が蛍光体ではない場合、蛍光色素で標識されて被検出物質と特異的に結合する物質を試料に接触させ、その後上記と同様にして蛍光を検出することにより、この結合すなわち被検出物質の存在を確認することも広くなされている。

[0008] 以上述べたような光学的手法を用いるバイオ分析においては、所用時間の短縮化が望まれている。そこで、反応部における反応を効率良く生じさせて、所用時間の短縮を図る方法が種々提案されている。例えば特許文献１には、微小流路（マイクロ流路）型の分析チップを用い、試料液を一定の高速で流下させることにより分析の高速化を図ることが提案されている。この種の分析チップは、上述した蛍光検出による被検出物質の検出や定量分析を行うために適用することも可能である。

[0009] 上述のような測定が免疫反応や酵素反応等を利用するものである場合、それらの反応は温度依存性が大きいので、診断等のために高信頼性が求められる測定では、反応部を所定温度に維持する温度調節（温調）が行われる。この温調は通常、反応部の温度を測定し、その測定結果に基づいて加熱手段や冷却手段の駆動をフィードバック制御することによってなされる。この場合

、温調を正確に行うためには、まず反応部の温度を正確に測定することが当然必要である。

[0010] 従来、温度測定手段としては種々のものが知られているが、上述した微小流路型の分析チップを用いる分析装置においては、微小流路中にサーミスタや熱電対等の温度測定手段を挿入すると、それ自体が試料液つまりは被検出物質の温度を乱してしまう上、反応状態を阻害することもある。そこで、そのような分析装置においては、温度測定対象物からの放射赤外線を検出することにより温度を非接触で測定できる赤外線センサが適用されることが多い。なおこの赤外線センサを用いる温度測定については、例えば特許文献２に記載がなされている。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：特開２００７－１０１２２１号公報

特許文献2：特開２００２－２７７３２１号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 水等の一般的な液体は赤外線放射率が高いので、赤外線センサにより比較的容易に温度を測定可能である。しかし、先に述べた微小流路型の分析チップ等において、流路が浅くて温度測定対象である試料液が少量しか存在していない状態下では、赤外線センサから十分な信号が得られないため、正確な温度測定が困難であるという問題が認められる。

[0013] 本発明は上記の事情に鑑みてなされたものであり、微小流路を有する分析チップを用いる分析装置において、微小流路に設定された分析部に試料液が少量しか存在しない場合でも、試料液の温度を正確に測定できる温度測定方法を提供することを目的とするものである。

[0014] また本発明は、そのような温度測定方法を実施できる分析チップおよび分析装置を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明による分析装置における温度測定方法は、

試料液を流通させる微小流路が設けられ、この微小流路内の一部に、試料液中に含まれ得る被検出物質を分析する分析部が配設されてなる分析チップを用いて、前記被検出物質に関する分析を行う分析装置において、

前記分析部に有る試料液の温度を赤外線センサによって測定し、

この温度測定を行う際に、前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に金属膜を配置しておくことを特徴とするものである。

[0016] 一方、本発明による分析チップは、

試料液を流通させる微小流路が設けられ、この微小流路内の一部に、試料液中に含まれ得る被検出物質を分析する分析部が配設されてなる分析チップであって、

この分析チップを用いて前記被検出物質に関する分析を行うと共に、分析部に有る試料液の温度を赤外線センサにより測定する分析装置にセットして使用される分析チップにおいて、

前記分析装置にセットされたとき前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に、金属膜が配置されていることを特徴とするものである。

[0017] なお上記の金属膜は、前記微小流路の流路内壁上に配置されていることが望ましい。

[0018] また本発明の分析チップにおいては、前記金属膜から、前記分析部に有る試料液を側方から囲むように、赤外線センサ側に向かって延びた別の金属膜が配設されていることが望ましい。そして、そのような別の金属膜が設けられる場合は、その別の金属膜の先端部から、赤外線センサの視野角が見込む領域内に入らない範囲で内側に向かって延びたさらに別の金属膜が配設されていることが望ましい。上述のような別の金属膜やさらに別の金属膜は、分析部に有る試料液を間に置いて赤外線センサと向かい合う位置に配置された

金属膜と一体的に形成されてもよいし、あるいは、その金属膜とは別体に形成されてもよい。

[0019] なお、上記別の金属膜とさらに別の金属膜とが設けられる構造は、微小流路の厚さが８１０μｍ以下である場合に適用されると、金属膜による効果がより顕著に得られる。

[0020] また本発明の分析チップにおいては、分析部に有る試料液を間に置いて赤外線センサと向かい合う位置に配置された金属膜が、光照射を受けて表面プラズモンを発生させるために兼用されていることが望ましい。

[0021] さらに、前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に配置された金属膜は、少なくとも前記赤外線センサの視野角が見込む領域の全域に亘って配設されていることが望ましい。

[0022] また本発明の分析装置は、

上述した本発明による分析チップを用いて被検出物質に関する分析を行うと共に、前記分析部に有る試料液の温度を赤外線センサにより測定する構成を有する分析装置において、

前記分析部を加熱あるいは冷却する温度制御素子と、

この温度制御素子の駆動を、前記赤外線センサが出力する温度検出信号に基づいてフィードバック制御して、前記分析部に有る試料液を目標温度に設定する制御回路とを有することを特徴とするものである。

発明の効果

[0023] 本発明による分析装置における温度測定方法は、分析チップの微小流路内の分析部に有る試料液の温度を赤外線センサによって測定し、この温度測定を行う際に、前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に金属膜を配置しておくようにしたので、分析部に有る試料液から赤外線センサと反対側に放射した赤外線をこの金属膜で赤外線センサ側に反射させ、該赤外線センサによって検出可能となる。そこで、上記分析部に試料液が少量しか存在しない場合でも、赤外線センサの温度検出信号の信号量を十分に確保して、試料液の温度を正確に測定することができる。

[0024] また、本発明による分析チップは、分析装置にセットされたとき分析部に有る試料液を間に置いて、分析装置の赤外線センサと向かい合う位置に金属膜が配置されたものであるので、本発明による温度測定方法を実施可能となる。

[0025] そして、この本発明の分析チップにおいて特に、前記金属膜から、前記分析部に有る試料液を側方から囲むように赤外線センサ側に向かって延びた別の金属膜が配設されている場合は、分析部に有る試料液から側方に放射した赤外線をこの別の金属膜で反射させて、あるいはその後前記金属膜やこの別の金属膜で何回か反射させて、最終的に赤外線センサに向かって進行させることができる。そこでこの場合は、赤外線センサの温度検出信号の信号量をより十分に確保して、試料液の温度をより正確に測定することができる。

[0026] また、上記のような別の金属膜が設けられる場合において、特にその別の金属膜の先端部から、赤外線センサの視野角が見込む領域内に入らない状態で内側に向かって延びたさらに別の金属膜が配設されている場合は、赤外線センサからやや逸れた方向に放射する赤外線をこのさらに別の金属膜によって反射させ、その後他の金属膜で何回か反射させて、最終的に赤外線センサに向かって進行させることができる。そこでこの場合は、赤外線センサの温度検出信号の信号量をさらに十分に確保して、試料液の温度をさらに正確に測定することができる。

[0027] また本発明の分析チップにおいて特に、前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に配置された金属膜が、少なくとも前記赤外線センサの視野角が見込む領域の全域に亘って配設されている場合は、この金属膜の後方（赤外線センサと反対側）に配置された赤外線発生源から発せられた赤外線が赤外線センサに入射して、試料液の検出温度に誤差を生じさせることを防止可能となる。なお、上記の赤外線発生源としては例えば、分析部の試料液を所定温度に温調するために用いられるヒーター等が考えられる。そこで金属膜を上述のように配設する構成は、分析部の試料液を所定温度に温調する構成を有する分析装置にセットして使用される分析チ

ップに適用されると特に効果的である。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]本発明の第１実施形態による分析チップを用いる分析装置を示す概略側断面図

[図2]上記分析装置の温度測定部を示す立断面図

[図3]上記分析チップの外形形状を示す斜視図

[図4]上記分析チップの要部を示す概略図

[図5]本発明の第２の実施形態による分析チップを用いる分析装置の温度測定部を示す立断面図

[図6A]流路厚が大きい場合の流路領域を示す概略図

[図6B]流路厚が大きい場合の金属膜の作用を説明する図

[図7A]流路厚が小さい場合の流路領域を示す概略図

[図7B]流路厚が小さい場合の金属膜の作用を説明する図

[図8]流路上面から金属膜を臨む角を説明する図

[図9]流路の厚さと、上記臨む角との関係の一例を示すグラフ

[図10]流路の厚さと、金属膜が赤外線を反射する割合との関係の一例を示すグラフ

発明を実施するための形態

[0029] 以下、図面を参照して本発明の実施形態を詳細に説明する。図１は、本発明の第１の実施形態による分析チップ１０を用いる分析装置の概略構成を示すものである。また図２は、その分析装置の温度測定部を別の方向から（図１中の右方から）見た状態を示すものである。この分析装置は、先に述べた微小流路型分析チップ（以下、単に分析チップという）１０を用いて生体由来物質を検出、分析する装置として構成されたものであり、図３はその分析チップ１０を示している。まずこの分析チップ１０について説明する。

[0030] 分析チップ１０は分析装置本体に対して着脱自在とされたものであり、図１～３に示される通り、試料液が流される微小流路１１を有する流路部材１２と、微小流路１１の一部を構成して、互いに特異的に結合する２つの物質

のうちの一方の物質１３を壁面に固定しているセンサ部（分析部）１４と、流路部材１２の上に固着された上板部材１７とを備えている。

[0031] 本例では、抗原抗体反応においてサンドイッチ法によるアッセイを行う場合を例とし、そこで上記物質１３が、被検出物質である抗原Ａと特異的に結合する抗体であるとして説明する。なお、抗体１３は直接微小流路１１の壁面に固定されてもよいが、本例では後述するように表面プラズモンによる電場増強を利用して、検出する蛍光を増強するようにしており、そこでこの場合は微小流路１１の壁面上に金属薄膜１８が形成され、その上に抗体１３が固定されている。

[0032] 上記上板部材１７は、図３に示されるように、上表面に開口した試料液流入口１６ａおよび試料液流出口１６ｂと、試料液流入口１６ａと微小流路１１の上流端とを連通させる開口１５ａと、試料液流出口１６ｂと微小流路１１の下流端とを連通させる開口１５ｂとを有している。この上板部材１７と流路部材１２は、例えば超音波溶接により接合されている。流路部材１２および上板部材１７はポリスチレン等の透明な誘電体材料からなり、射出成型によりそれぞれ成型されている。微小流路１１の深さは例えば５０～１００μｍ程度とされる。

[0033] また本例の分析チップ１０においては、図４に概略的に示すように、抗体１３が固定されている領域の上流側において微小流路１１の内面に、標識抗体２０が付着されている。標識抗体２０は、被検出物質に対して、前述の抗体１３とは異なるエピトープに特異的に結合する抗体２３と蛍光標識２２とから構成されたものである。ここでは蛍光標識２２として、多数の蛍光色素分子ｆと該蛍光色素分子ｆを内包する光透過材料２１とからなる蛍光微粒子が用いられている。

[0034] 上記蛍光微粒子の大きさに特に制限はないが、直径数十ｎｍ～数百ｎｍ程度が好ましく、ここでは一例として直径１００ｎｍ程度のものが用いられている。光透過材料２１としては、具体的には、ポリスチレンやSiO_2などが挙げられるが、蛍光色素分子ｆを内包でき、かつ該蛍光色素分子ｆからの蛍

光を透過させて外部に放出できるものであれば特に制限されない。本例における標識抗体２０は、蛍光標識２２を、それよりも小さい抗体２３により表面修飾して構成されている。

[0035] 次に、図１～３に戻って分析装置について説明する。この分析装置は、上面に分析チップ１０が載置される温調ブロック３０と、励起光Ｌを、微小流路１１の底面（流路部材１２と金属薄膜１８との界面）に対して全反射条件となる入射角で、かつｐ偏光状態で入射させる半導体レーザ等からなる光源３１と、分析チップ１０の試料液流出口１６ｂにノズル３２を介して一端が連通される連通管３３と、この連通管３３の他端に吸込口が接続された試料吸引ポンプ３４と、連通管３３に介設された開放弁３５と、分析チップ１０のセンサ部１４の近傍部分から後述するようにして発せられる蛍光を検出する光検出器３６とを備えている。なお図１においては、上記光源３１および光検出器３６は省略してある。

[0036] 次に、この分析装置による被検出物質の検出について説明する。ここでは一例として、試料液としての血液（全血）Ｓに含まれる可能性のある抗原Ａを検出する場合について説明する。まず、図１に示す試料液流入口１６ａに全血Ｓが注入され、それとともに試料吸引ポンプ３４が駆動され、開放弁３５は連通管３３を開く状態に設定され、全血Ｓが分析チップ１０の微小流路１１内に導入される。

[0037] 微小流路１１に導入された全血Ｓは、図４に模式的に示すように血球（赤血球、白血球および血小板）Ｈを含み、また抗原Ａを含み得るものである。この全血Ｓが、微小流路１１を流下すると、微小流路１１に吸着固定されている標識抗体２０と混ぜ合わされる。それにより、抗原Ａが標識抗体２０の抗体２３と結合し、さらに抗体２３と結合した抗原Ａが、センサ部１４の抗体１３と結合し、抗原Ａが抗体１３と抗体２３で挟み込まれたいわゆるサンドイッチが形成される。

[0038] このようにしてセンサ部１４に吸着した抗原Ａは、以下の通りにして検出される。光源３１から発せられた励起光Ｌは、微小流路１１の底面（流路部

材１２と金属薄膜１８との界面）に対して、全反射条件となる入射角で入射する。こうして励起光Ｌが全反射すると、抗体１３を固定している微小流路１１の内壁面から試料液中にエバネッセント光が滲み出す。このとき、エバネッセント光の滲み出し領域内に蛍光標識２２が存在すると、その蛍光標識２２が励起されて蛍光が発生する。こうして発生した蛍光は、光検出器３６によって検出される。以上のようにして蛍光標識２２の存在を検出することは、すなわち、抗体１３と結合した抗原Ａの存在を検出することになる。そこで光検出器３６の蛍光検出信号に基づいて、抗原Ａの存在の有無や、その量を検出可能となる。

[0039] また本実施形態では特に、金属薄膜１８が形成されているため、上記エバネッセント光によって金属薄膜１８中に表面プラズモンが励起される。この表面プラズモンにより金属膜表面に電界分布が生じ、電場増強領域が形成される。そこで上記蛍光は、この電場増強効果により増強されたものとなり、特に高感度で抗原Ａの存在の有無や、その量を検出可能となる。

[0040] 次に試料液の温度測定について、図１および２を参照して説明する。先に説明した理由により、分析部であるセンサ部１４の温度を所定値に温度調節（温調）することが求められる。そこで本例では、ペルチェ素子等の加熱あるいは冷却手段を含む温調ブロック３０と、赤外線センサ４０と、温調ブロック３０の駆動制御回路４１とを用いて温調がなされる。すなわち、赤外線センサ４０はセンサ部１４に対向する位置に配されて、センサ部１４にある試料液から発せられる赤外線ＩＲを検出し、それにより試料液の温度を測定する。この赤外線センサ４０が出力する温度検出信号は駆動制御回路４１に入力され、駆動制御回路４１は温調ブロック３０の駆動をこの温度検出信号に基づいてフィードバック制御し、それによりセンサ部１４にある試料液の温度が所定温度に維持される。

[0041] なお上記温調は、例えば下記の通りにしてなされる。赤外線センサ４０を用いて分析チップ１０の初期温度Ｔ0を取得し、反応を行うのに適した目標温度Ｔactとの差を用いて、温調条件（温度、温調する時間）を決定する。その

場合、温調ブロック３０の設定温度Ｔsetは

Ｔset ＝ Ｆ(Ｔact－T0)

と表せる。関数Ｆは多項式であっても良いし、任意の関数が使える。温調中も赤外線センサ４０で温度測定を行い、リアルタイムに（ある時間間隔で）Ｔ0の値を更新して、温調ブロック３０の設定温度を変更することができる。

[0042] 温調する時間Ｔtimeは、

Ｔtime=Ｇ(Ｔact－Ｔ0)

と表せる。関数Ｇは多項式であっても良いし、任意の関数が使える。Ｔtimeは測定完了までの時間表示に用い、ユーザーの便に供することができる。また、Ｔtime（＋α）の時間が経っても目標温度Ｔactに達しない場合は、被検出物質や温調ブロック３０に異常があるとして、エラー表示やユーザーへの確認指示を行うことができる。

[0043] ここで本装置においては、センサ部１４に有る試料液を間に置いて赤外線センサ４０と向かい合う状態にして金属薄膜１８が配設されているので、センサ部１４に有る試料液から赤外線センサ４０と反対側に放射した赤外線ＩＲをこの金属薄膜１８で赤外線センサ４０側に反射させ、該赤外線センサ４０によって検出可能となる。そこで、センサ部１４に試料液が少量しか存在しない場合でも、赤外線センサ４０が出力する温度検出信号の信号量を十分に確保して、試料液の温度を正確に測定することができる。

[0044] 本実施形態では特に、先に述べたように微小流路１１が極めて浅いものとなっているので、センサ部１４上で試料液は少量しか存在せず、元より赤外線放射量が少ないので、金属薄膜１８による温度検出信号の増強が極めて効果的である。

[0045] さらに本実施形態では特に、金属薄膜１８が、センサ部１４の裏側に位置する部分から、センサ部１４に有る試料液を左右側方から囲むように赤外線センサ４０側に向かって延びた部分を有する形状とされているので、センサ部１４に有る試料液から側方に放射した赤外線ＩＲを上記部分で反射させて、あるいはその後金属薄膜１８の別の部分で何回か反射させて、最終的に赤

外線センサ４０に向かって進行させることができる。そこで、赤外線センサ４０が出力する温度検出信号がさらに増強されるようになる。

[0046] なお、上記形状の金属薄膜１８は全てが一体的に形成されているが、センサ部１４に有る試料液を左右側方から囲む部分を、その他の部分と別体に形成しても構わない。

[0047] また本実施形態において金属薄膜１８は、赤外線センサ４０の出射角θ（図１参照）が見込む領域の全域、およびそれよりも若干外側の範囲に亘って配設されているので、温調ブロック３０から発せられた赤外線が赤外線センサ４０に入射することがなくなる。つまり、温調ブロック３０から発せられた赤外線は、もし金属薄膜１８が存在しなければ、図１に破線の矢印４３で示すように赤外線センサ４０に入射してしまうが、金属薄膜１８が存在することにより同図に実線の矢印４２で示すように該金属薄膜１８で反射して、赤外線センサ４０に入射することがなくなる。

[0048] センサ部１４上で反応が起きる部分と温調ブロック３０の上表面との間には温度勾配が存在して、それら両者の間で２～３Ｋ程度の温度差が生じることがある。そこで、温調ブロック３０から発せられた赤外線が赤外線センサ４０に入射する事態が生じると、試料液の検出温度に誤差が生じるが、上記事態の発生を防止可能であれば、誤差発生を免れることができる。

[0049] なお、金属薄膜１８の形状は本実施形態における形状に限られるものではなく、例えば微小流路１１の内壁に沿って延びる部分だけを有する単純な平板状の形状とされてもよい。そして金属薄膜１８の、赤外線センサ４０に対面している部分の大きさは、赤外線センサ４０の視野角θに応じて設定されることが望ましいが、この視野角θが見込む領域よりも広い大きさ、例えば微小流路１１の底面全体を覆う大きさとされても構わない。

[0050] また、金属薄膜１８を構成する金属種は特に制限がなく、赤外線の放射率が比較的低いもの、例えば０．３５以下程度の金属が望ましい。具体的に上記実施形態では、表面プラズモンを励起させる上で好ましい金（Ａｕ）が適用されているが、その他にも例えばアルミニウム、真鍮、コバルト、鉄など

を使うことができる。

[0051] 一方、上記実施形態では金属膜として金属薄膜１８が適用されているが、このように薄膜状に形成することは必ずしも必要ではない。つまり、金属膜の厚さに制限は無く、厚みに対して放射率が飽和している領域ならば、どれほど厚くても構わない。

[0052] 次に図５を参照して、本発明の第２の実施形態について説明する。なおこの図５において、図１～４中の要素と同等の要素には同番号を付してあり、それらについての説明は特に必要のない限り省略する。

[0053] 図５は、本発明の第２の実施形態による分析チップを用いる分析装置の温度測定部を、図２と同じ方向から見た状態を示している。この図５の構成は図２の構成と対比すると、金属薄膜１８′の形状の点で異なるものである。すなわち本実施形態における金属薄膜１８′は、図２の金属薄膜１８において赤外線センサ４０側に向かって延びた部分の先端部から、赤外線センサ４０の視野角θが見込む領域内に入らない範囲で内側に向かって延びたさらに別の部分を有する形状とされている。なお、このように赤外線センサ４０側に向かって延びた部分、そこからさらに内側に向かって延びた部分、およびセンサ部１４の裏側から赤外線センサ４０に対面する部分の３つを一体的に形成する他、それらのうちの１つあるいは２つの部分を、その他の部分と別体に形成しても構わない。

[0054] 本実施形態では金属薄膜１８′が上記形状とされているので、赤外線センサ４０からやや逸れた方向に放射する赤外線を、金属薄膜１８′の上記内側に向かって延びた部分で反射させ、その後金属薄膜１８′の他の部分で何回か反射させて、最終的に赤外線センサ４０に向かって進行させることができる。そこで、赤外線センサ４０の温度検出信号の信号量をさらに十分に確保して、試料液の温度をさらに正確に測定することができる。

[0055] なお、流路内で免疫アッセイを行う等の場合には、反応効率を上げるために微小流路１１の流路厚を小さくする要求が一般に存在するが、上述したような金属薄膜１８や１８′は、微小流路１１の厚さが非常に薄い（８１０μ

ｍ以下）場合に適用されると特に効果的である。以下、その点について一般的モデルを考えて説明する。

[0056] 説明を容易にするため、金属膜Ｍのサイズが５ｍｍ×５ｍｍで、流路厚が０．５ｍｍと５ｍｍの場合について、流路厚が０．５ｍｍの場合を示す図６Ａおよび図６Ｂと、流路厚が５ｍｍの場合を示す図７Ａおよび図７Ｂとを参照しながら比較して説明する。なお図６Ａおよび図７Ａは金属膜の上に存在する試料液を、図６Ｂおよび図７Ｂは、図６Ａおよび図７Ａに示した試料液の断面形状を金属膜Ｍとともにそれぞれ概略的に示している。図６Ａおよび図６Ｂのように流路厚が小さいと、図７Ａおよび図７Ｂのように大きい場合に比べて、試料液の体積が１／１０に減少し、体積に比例する赤外線放出量も１／１０に減少し、測定がより難しくなる。

[0057] 流路厚を小さくすると、大きい場合に比べて、Ａ点から金属膜を臨む角は約３倍（＝１５７°／５３°）に増大し、Ａ点から赤外線センサと反対側に放射された赤外線のうち、金属膜で反射される光量は約３倍に増大する。Ａ点から金属膜側に近い点では、全く同じように約３倍になるわけではないが、流路厚が小さくなった分、反射光量は増大する。つまり、上記要求に従うと赤外線量が下がってしまうが、その半面、流路底面に金属膜Ｍを設けることで、反射光量を増大できる。

[0058] 以下、さらに具体的に説明する。

《流路厚が大きい図６Ａおよび図６Ｂの場合》

図６Ａに示すように赤外線が観測している流路領域は５ｍｍ×５ｍｍ×５ｍｍ、センサ面の面積（金属膜Ｍの面積）は５ｍｍ×５ｍｍである（実際は流路になっているので、立方体形状の閉じた空間ではないが、赤外線センサが検出できる流路範囲として立方体形状に区切って考える）。図６Ｂに示すように流路内Ａ点（上面の中心点）から放射された赤外線は四方八方に飛び、金属膜Ｍに入射した成分は上方に反射される。簡単のため、Ａ点より図の上方に飛んだ赤外線は全てＮＡの大きなレンズを使って原理的に検出可能とすると、図６Ｂの破線で示す赤外線は検出不可能になる。これはＡ点から金

属膜Ｍを臨む角によって決まる。なお、図８にθで示す角度が、金属膜Ｍを臨む角である。流路厚が大きいと、金属膜Ｍを臨む角は相対的に小さくなる。Ａ点以外の金属膜Ｍに近い位置であっても、流路厚が大きい分、臨む角が小さい位置（放射）が多くなる。

《流路厚が小さい図７Ａおよび図７Ｂの場合》

図７Ａに示すように赤外線が観測している流路領域は５ｍｍ×５ｍｍ×０．５ｍｍ、センサ面の面積（金属膜Ｍの面積）は５ｍｍ×５ｍｍである。流路厚が小さいと、図７Ｂに示すように、金属膜Ｍを臨む角は相対的に大きくなる。金属膜Ｍから最も離れた点Ａであっても、放射した赤外線のほとんどが金属膜Ｍで反射され、赤外線センサで検出可能になる。なおこの図７Ｂでも、検出不可能になる赤外線を破線で示してある。

[0059] 図９は、上記の計算から、流路の厚さに対して望む角をプロットしたものである。金属膜Ｍが無い時、赤外線センサと反対側に飛んでしまって原理的に測定できなかった赤外光は、臨む角が１８０°の範囲に飛ぶ。金属膜Ｍを臨む角が１８０°になるように配置すれば、測定できなかった赤外光をすべて赤外線センサ側に反射させ、検出効率が１００％になる。

[0060] また図１０は、Ａ点（試料液上面の中央点）における金属膜Ｍを臨む角を用いて、測定できなかった赤外光のうち、何％反射できたかを縦軸にプロットした図である。反射できる割合が８０％以上を金属膜設置の効果が高いとすると、流路の厚さは一例として８１０μｍである。なお図５に示したように、試料液の上面および側面に金属膜を設ければ、さらに検出効率が向上する。ただし、流路厚が小さい場合（上記図７Ａの例）では直方体の全表面積６０ｍｍ^{2}に対して、側面４面の合計面積は１０ｍｍ^{2}とわずか１７％なので、底面、上面の相対的面積が大きい。つまり、流路底面に加えて、流路上面に金属膜を設けることが好ましく、さらに流路側面にも金属膜を設けることが好ましい。

[0061] 以上、金属膜に表面プラズモンを励起し、標識蛍光物質を励起してその蛍光を検出するように構成された分析装置に適用される分析チップの実施形態

について説明したが、本発明はその種の分析装置に限らず、微小流路を有する分析チップを用いて生体由来物質等を定性的に、あるいは定量的に分析するあらゆる装置にセットされる分析チップに適用可能である。また、赤外線反射用の金属膜を電極として利用して、標識物質や生体由来物質の特性を示す電気的信号を取得するようにしてもよい。

[0062] また、検査対象物質の分析用に熱的信号を発する標識を用いて、その信号を赤外線センサで検出してもよい。そのような検出方法は、例えば、光吸収性を有して無輻射遷移する標識物質を用い、生体由来物質の特異反応を利用して生体物質センサ表面に固定化するようにした分析装置に適用可能である。すなわち、その生体由来物質に光を照射すると、固定化された生体由来物質の量に応じた光吸収が起こり、吸収エネルギーは熱エネルギーに変換されて放射される。これを赤外線センサで検出することで物質の分析が可能になる。

[0063] また、本発明の分析装置が対象とする被検出物質（アナライト）は抗原や抗体の他、遺伝子、細胞などの固層化して観察できる生体由来物質であれば、特に制限がない。遺伝子、細胞を検出する場合は、それらに特異的に吸着する物質を微小流路の内壁に固定しておけばよい。反対に、遺伝子、細胞に特異的に吸着する物質を本発明の分析装置によって検出することも可能であり、その場合は遺伝子、細胞を微小流路の内壁に固定しておけばよい。

[0064] また、被検出物質、あるいは試料中で被検出物質と競合する競合物質と特異的に結合する物質は、センサ表面に直接固定されている必要はなく、自己組織化単分子膜（ＳＡＭ）、SiO_2等の誘電体膜、カルボキシメチルデキストラン等の高分子膜などを介して固定されていてもよい。

[0065] また、被検出物質、あるいはこの被検出物質と試料液中で競合する競合物質と、それと特異的に結合する物質との組合せも、上述した抗原と抗体に限られるものではなく、その他、アビジン・ビオチン反応、酵素・基質反応など、バイオアッセイに使われる反応により結合する物質の組合せが用いられる場合にも、本発明は同様に適用可能である。

[0066] さらに、免疫アッセイを適用する場合は、先に説明したサンドイッチアッセイだけではなく、競合法を適用することも可能である。

[0067] また標識物質は蛍光分子に限らず、蛍光ビーズ、金属微粒子など光応答性があるその他の物質からなるものも適用可能である。

請求の範囲

［請求項1］ 試料液を流通させる微小流路が設けられ、この微小流路内の一部に、試料液中に含まれ得る被検出物質を分析する分析部が配設されてなる分析チップを用いて、前記被検出物質に関する分析を行う分析装置において、

前記分析部に有る試料液の温度を赤外線センサによって測定し、

この温度測定を行う際に、前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に金属膜を配置しておくことを特徴とする、分析装置における温度測定方法。

［請求項2］ 試料液を流通させる微小流路が設けられ、この微小流路内の一部に、試料液中に含まれ得る被検出物質を分析する分析部が配設されてなる分析チップであって、

この分析チップを用いて前記被検出物質に関する分析を行うと共に、分析部に有る試料液の温度を赤外線センサにより測定する分析装置にセットして使用される分析チップにおいて、

前記分析装置にセットされたとき前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に、金属膜が配置されていることを特徴とする分析チップ。

［請求項3］ 前記金属膜が、前記微小流路の流路内壁上に配置されていることを有することを特徴とする請求項２記載の分析チップ。

［請求項4］ 前記金属膜から、前記分析部に有る試料液を側方から囲むように、前記赤外線センサ側に向かって延びた別の金属膜が配設されていることを特徴とする請求項２または３記載の分析チップ。

［請求項5］ 前記赤外線センサ側に向かって延びた別の金属膜の先端部から、前記赤外線センサの視野角が見込む領域内に入らない範囲で内側に向かって延びたさらに別の金属膜が配設されていることを特徴とする請求項４記載の分析チップ。

［請求項6］ 前記微小流路の厚さが８１０μｍ以下であることを特徴とする請求

項２から５いずれか１項記載の分析チップ。

［請求項7］ 前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に配置された金属膜が、光照射を受けて表面プラズモンを発生させるために兼用されていることを特徴とする請求項２から６いずれか１項記載の分析チップ。

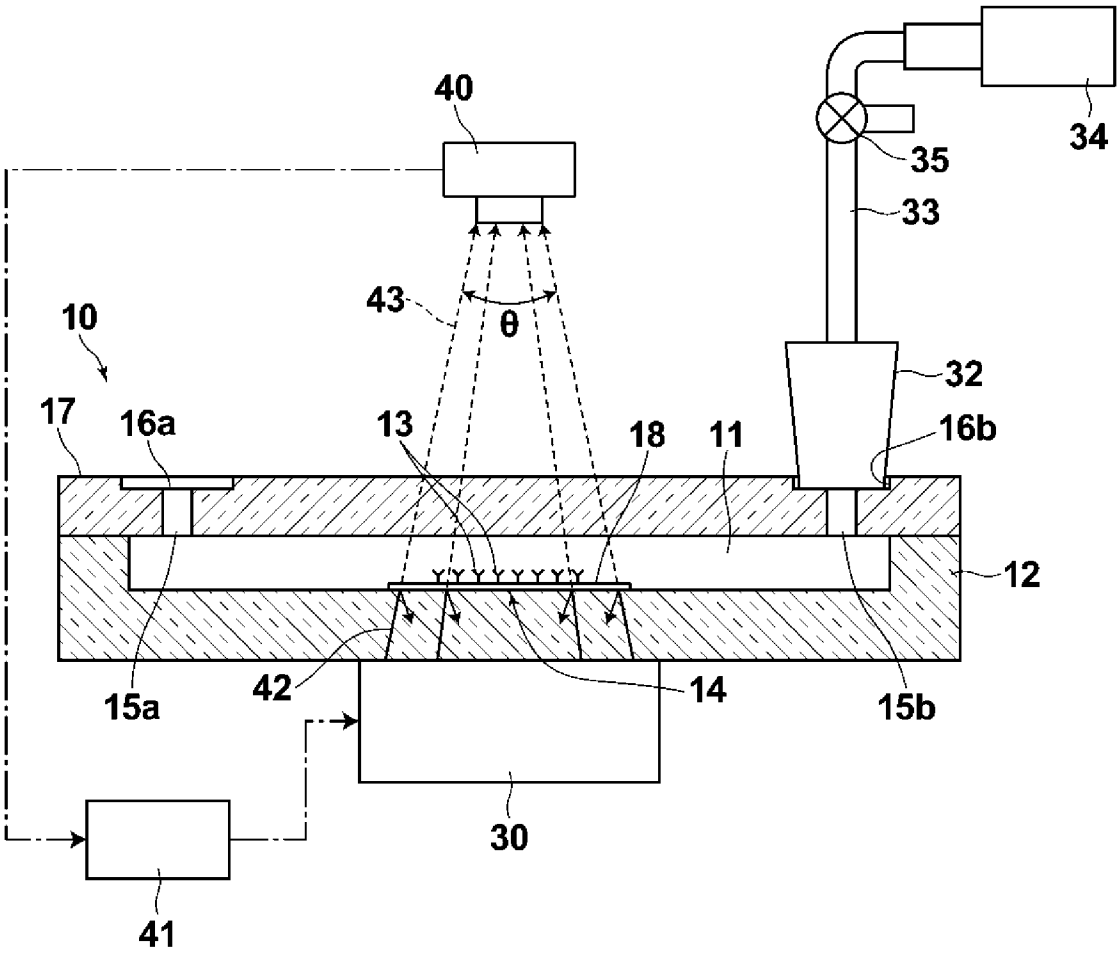
［請求項8］ 前記分析部に有る試料液を間に置いて前記赤外線センサと向かい合う位置に配置された金属膜が、少なくとも前記赤外線センサの視野角が見込む領域の全域に亘って配設されていることを特徴とする請求項２から７いずれか１項記載の分析チップ。

［請求項9］ 請求項２から８いずれか１項記載の分析チップを用いて被検出物質に関する分析を行うと共に、前記分析部に有る試料液の温度を赤外線センサにより測定する構成を有する分析装置において、

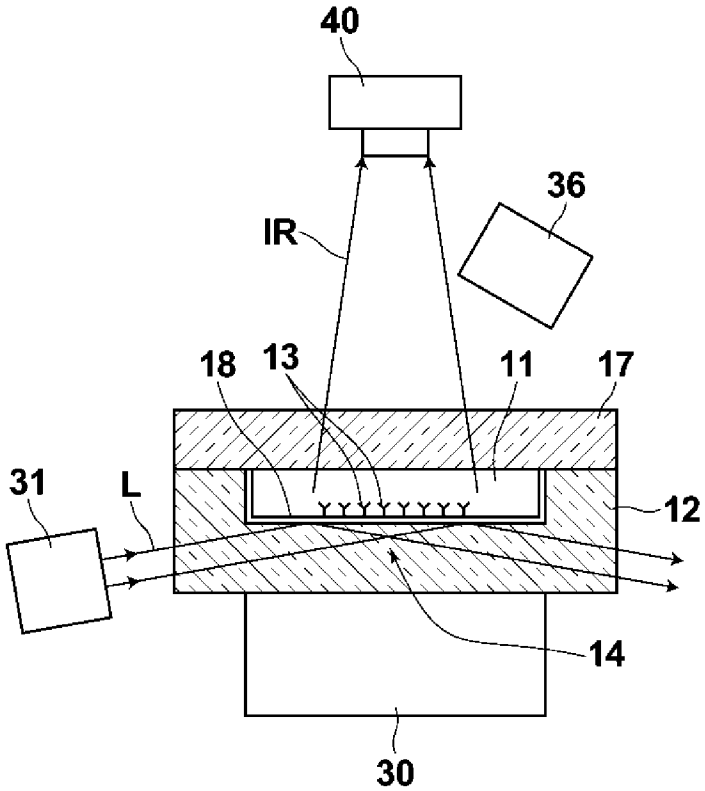
前記分析部を加熱あるいは冷却する温度制御素子と、

この温度制御素子の駆動を、前記赤外線センサが出力する温度検出信号に基づいてフィードバック制御して、前記分析部に有る試料液を目標温度に設定する制御回路とを有することを特徴とする分析装置。

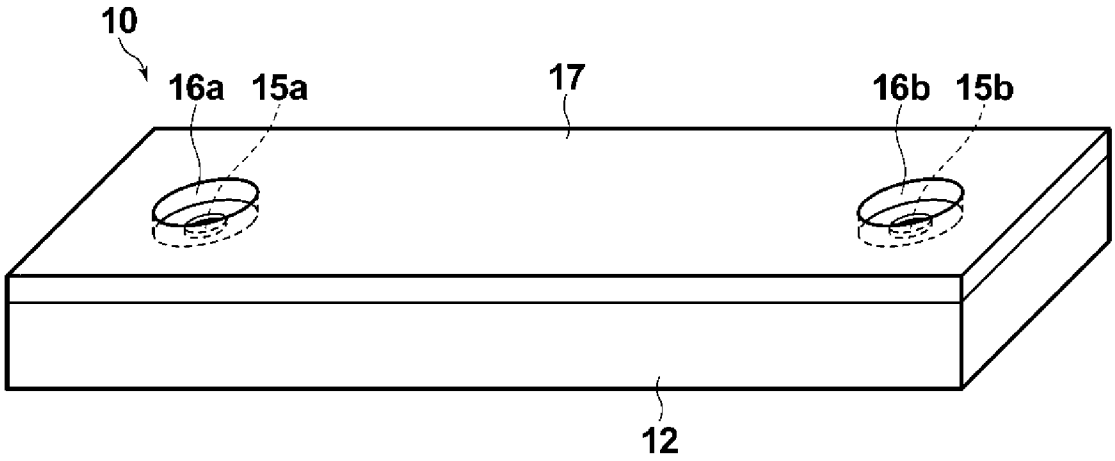
[図1]


40
34
35
33
43
θ
10
32
17
16a
13
18
11
16b
12
15a
42
14
15b
30
41

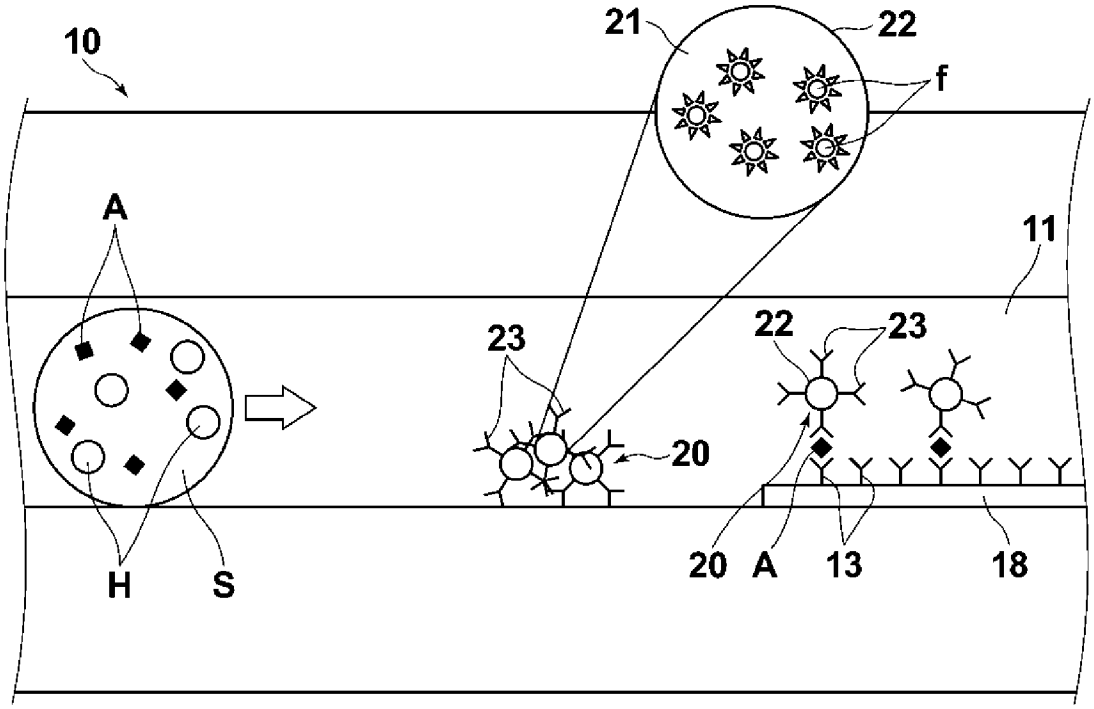
[図2]


40
36
IR
18
13
11
17
31
L
12
14
30

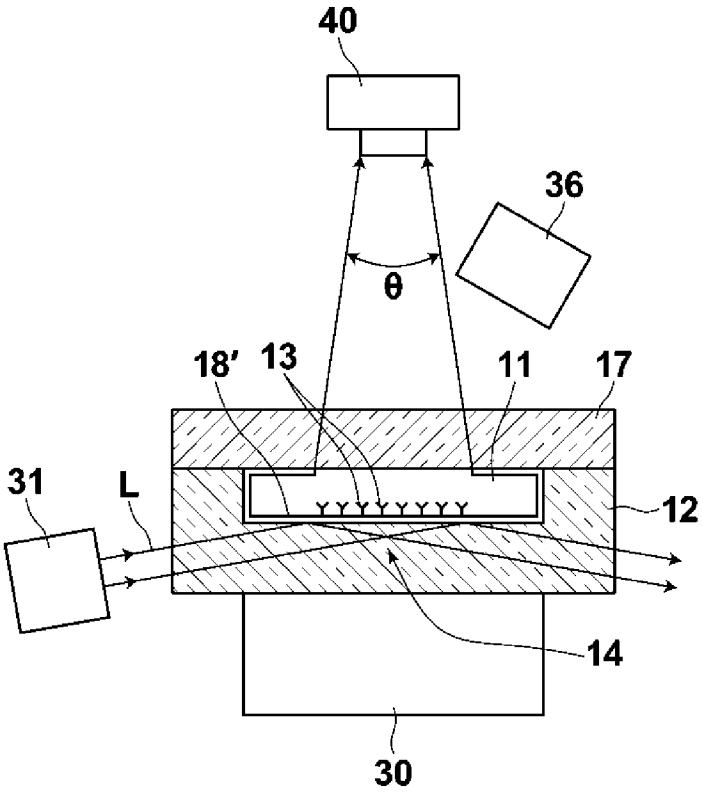
[図3]



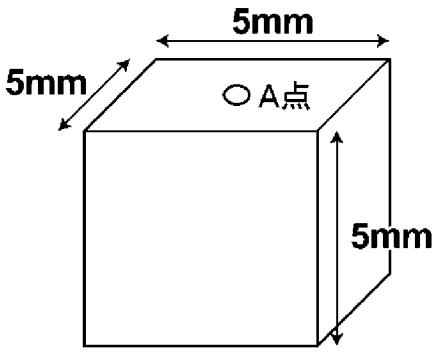
[図4]



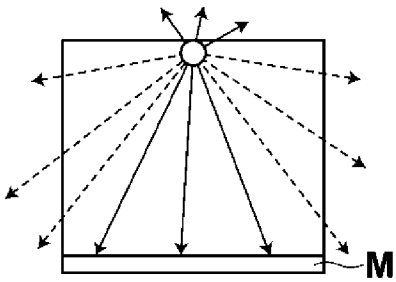
[図5]



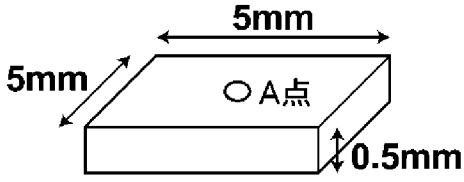
[図6A]



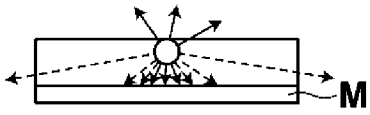
[図6B]



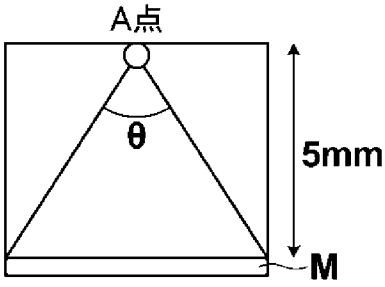
[図7A]



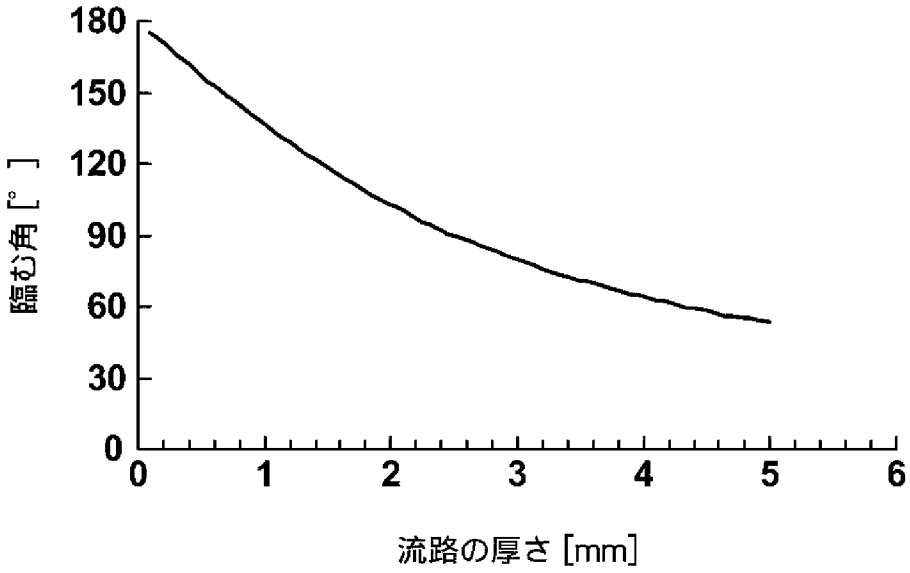
[図7B]


M

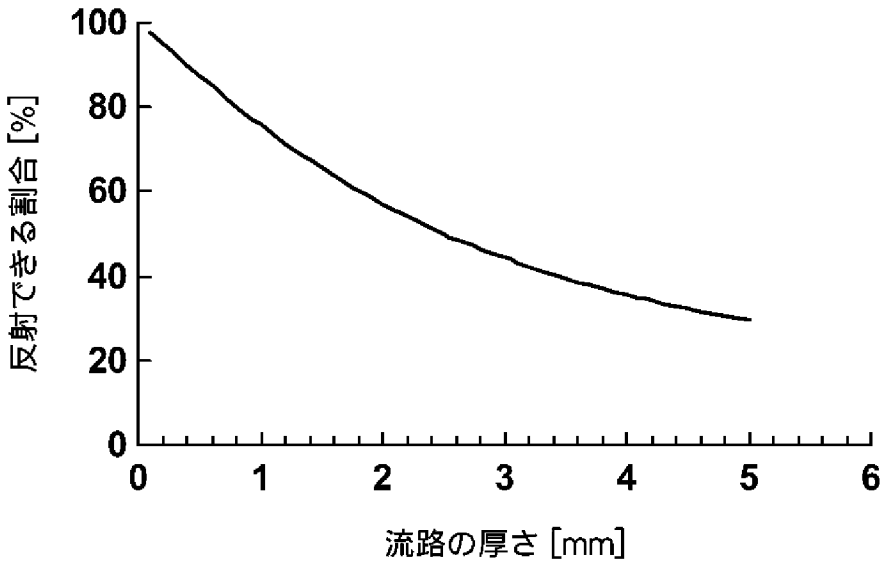
[図8]


A点
θ
5mm
M

[図9]


180
150
120
90
60
30
0
臨む角[°]
0
1
2
3
4
5
6
流路の厚さ [mm]

[図10]


100
80
60
40
20
0
反射できる割合 [%]
0
1
2
3
4
5
6
流路の厚さ [mm]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/001911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N35/00(2006.01)i, *G01N33/543*(2006.01)i, *G01N37/00*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N21/00-21/958, G01N33/48-33/98, G01N35/00-35/10, G01N37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2000-65732 A (Nippon Laser Denshi Kabushiki Kaisha), 03 March 2000 (03.03.2000), claim 1; paragraphs [0013], [0014], [0020] (Family: none)	1-4,6-9 5
Y A	JP 2011-43520 A (Arkray, Inc.), 03 March 2011 (03.03.2011), paragraphs [0002], [0054] to [0057] & JP 4742184 B & US 2008/0019881 A1 & EP 1795898 A1 & WO 2006/035830 A1 & CN 101031800 A	1-4,6-9 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 June, 2012 (18.06.12)	03 July, 2012 (03.07.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/001911

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2005/054826 A1 (Omron Corp.), 16 June 2005 (16.06.2005), paragraph [0042] & US 2007/0211254 A1 & US 7342663 B2 & EP 1701151 A1 & CN 1890553 A	4,8 1-3,5-7,9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１２／００１９１１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N35/00(2006.01)i, G01N33/543(2006.01)i, G01N37/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N 21/00-21/958, G01N 33/48-33/98, G01N 35/00-35/10, G01N 37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y A	JP 2000-65732 A（日本レーザ電子株式会社）2000.03.03,　【請求項１】、【００１３】、【００１４】、【００２０】（ファミリーなし）	1-4,6-9 5
Y A	JP 2011-43520 A（アークレイ株式会社）2011.03.03,　【０００２】、【００５４】－【００５７】 & JP 4742184 B & US 2008/0019881 A1 & EP 1795898 A1 & WO 2006/035830 A1 & CN 101031800 A	1-4,6-9 5
Y A	WO 2005/054826 A1（オムロン株式会社）2005.06.16, [0042] & US 2007/0211254 A1 & US 7342663 B2 & EP 1701151 A1 & CN 1890553 A	4,8 1-3,5-7,9

☐　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １８．０６．２０１２	国際調査報告の発送日 ０３．０７．２０１２
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｊ　４６３５ 谷垣　圭二 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２