

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成19年2月22日(2007.2.22)

【公開番号】特開2005-331407(P2005-331407A)

【公開日】平成17年12月2日(2005.12.2)

【年通号数】公開・登録公報2005-047

【出願番号】特願2004-150828(P2004-150828)

【国際特許分類】

G 0 1 N 25/16 (2006.01)

G 0 1 N 21/41 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 25/16 C

G 0 1 N 21/41 Z

G 0 1 N 37/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月22日(2006.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

溶液あるいは生体組織中等の超微量の試料を扱う場合には、高精度で高い空間分解能での分析ができる、光学領域の顕微鏡の使用が必須である。このような光学領域の顕微鏡として実際に利用されているのはレーザー蛍光顕微鏡に限られている。したがって、分析の対象もおのずとレーザー蛍光顕微鏡で観察できる蛍光分子に限られている。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

多くの場合、熱レンズを用いた光熱変換分光分析方法を用いる場合には、励起光の焦点位置と検出光の焦点位置とが異なっていることが必要となる。図3(a)は対物レンズが色収差をもつ場合の励起光の光軸(Z軸方向)に関する熱レンズの形成位置と検出光の焦点位置との関係を説明するための図であり、図3(b)は対物レンズが色収差を持たない場合の励起光の光軸(Z軸方向)に関する熱レンズの形成位置と検出光の焦点位置との関係を説明するための図である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

I_c は、共焦点長 (nm) として、 $I_c = \pi \cdot (d/2)^2 / \lambda_1$ で計算される。ここで、 d は $d = 1.22 \times \lambda_1 / NA$ で計算されるエアリーディスクの直径であり、 λ_1 は、励起光の波長 (nm) であり、 NA は、屈折率分布型ロッドレンズ102の開口数であ

る。光ファイバーを用いる場合は、光ファイバーの出射光の開口数が小さいため、大きな開口数を有するロッドレンズを用いた場合の共焦点長の計算には光ファイバーの開口数を考慮する必要がある。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

マイクロ化学システムに用いられる板状部材に作製する流路は、 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ の深さとする。これは下記の理由によるためである。マイクロ化学システムでは、板状部材内に作製された微細な流路内で液中試料の混合、反応、分離、抽出、検出等を行うため、ビーカー等を用いた一般的な化学操作に比較して、用いる試料の量を少なくすることができる、反応を高速に行うことができる、装置を小型化することができる等の利点を有している。この中で、反応の高速化に関してより詳しく説明する。マイクロ化学システムを用いることで特にメリットが得られる反応としては、界面を介して反応が進行する液液界面反応がある。この反応においては、各溶液中に含まれる反応物が界面で接触することによって反応が進行する。反応は界面のみで起こるため、反応速度は各溶液中の反応物がいかに界面に到達するかで決定される。よって、比界面積（溶液の体積に対する界面の割合）が重要となる。マイクロ化学システムでは流路にそって界面を形成できるため、ビーカー等での反応に対して非常に大きな比界面積を取ることが可能となり、そのため、反応の高速化が可能となる。この比界面積をより大きくして反応を高速化するためには、界面からの溶液の深さ、すなわち溝の幅を小さくすることが重要となる。しかしながら、現在マイクロ化学システムで用いられている溝の作製方法のウェットエッチング等の方法では、作製できる溝のアスペクト比（溝幅と深さの比）が限られているため、溝幅のみを単独で制御することはできず、溝幅を狭くするためには溝の深さも小さくする必要がある。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0052】

以上のことから、反応を高速化するためには溝の深さは小さいほどよいことがわかる。ただ、あまり溝の深さを小さくしすぎると、溝中で液体の特性が維持されなくなる、溝内へ液体を挿入することが難しくなる等の問題がでてくるため、 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ 程度の深さを有する溝を用いることが多い。上記のような流路に検出対象物質を含む溶液が流れている状態で光熱変換分光分析法を実施することは、試料の厚みが励起光の共焦点長に対して非常に厚いことを意味する。例えば、波長 658 nm の励起光を NA （開口数） 0.25 の対物レンズで集光した場合の共焦点長は、 $12.3 \mu\text{m}$ であるが、流路の厚みはその4倍以上あることとなる。このように検出対象物質が共焦点長に対して厚い場合は、熱レンズを形成する共焦点長より薄い試料が厚み方向に数多く積層した状態と同じになり、厚い試料の場合に熱レンズが形成される領域の体積は、最終的には薄い試料の場合の積分値になるので、熱レンズが薄い試料で形成された場合よりも熱レンズが厚い試料で形成された場合のほうが励起光と検出光との焦点位置のずれの最適値は大きなものとなる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

このような焦点位置のずれを大きくした集光レンズを用いた場合は、励起光の焦点位置と検出光の焦点位置とが離れるため、励起光によって形成される熱レンズの深さ方向成分の影響をより受けることとなる。このため、光熱変換分光分析測定においては、用いる溝の深さは大きいほど得られる信号強度が強くなるので望ましい。しかしながら、上述した反応速度と溝の深さとの関係では溝の深さは小さいほど望ましいため、両者を考慮すると、溝の深さは色収差すなわち励起光と検出光の焦点位置差の2倍以上であることが望ましく、より望ましくは3倍以上である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

流路付き板状部材の材質がパイレックス（登録商標）ガラス、流路上の厚み（上部ガラス201の厚み）が0.9mm、流路の深さ0.1mm、屈折率分布型ロッドレンズSLWの直径1mm、ロッド長2.3mm、励起光波長658nm、検出光波長785nm、励起光の焦点位置が流路の真ん中とした場合に得られる焦点位置差（ ΔL ）、つまり色収差は37 μm である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

以上のように、マイクロ化学システムに用いる流路の深さは反応の高速化を考えると小さい程よいが、あまり浅くしすぎってしまうと得られる熱レンズ信号の強度が小さくなり、検出感度が低下してしまうという問題がある。そのため、溝の深さを集光レンズの色収差すなわち励起光と検出光の焦点位置差の2倍以上にすることにより、熱レンズ信号の強度を最高値の5割以上とすることができ、反応速度を大きく保ったまま、光熱変換分光分析測定を行うための十分な検出強度を得ることが可能となる。また、反応速度が大きい反応を測定するときや、反応速度が小さくても良い測定の場合、マイクロ化学システムに用いる流路の深さを集光レンズの励起光と検出光の焦点位置差の3倍以上にしてもよい。反応速度はやや小さくなるが、熱レンズ信号の強度を最高値の7割以上とすることができ、検出感度をより向上させることが可能となる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

【図1】本発明の実施の形態に係るマイクロ化学システムの概略構成を示す概略図である。

【図2】熱レンズの原理の説明図である。

【図3】（a）は、対物レンズが色収差をもつ場合の励起光の光軸（Z軸方向）に関する熱レンズの形成位置と検出光の焦点位置との関係を説明するための図であり、（b）は、対物レンズが色収差をもたない場合の励起光の光軸（Z軸方向）に関する熱レンズの形成位置と検出光の焦点位置との関係を説明するための図である。

【図4】（a）は、熱レンズが検出光の焦点位置よりも対物レンズ側に形成する場合の励起光の光軸（Z軸方向）に関する熱レンズの形成位置と検出光の焦点位置との関係を説明するための図であり、（b）は、熱レンズが検出光の焦点位置よりも遠方側に形成する場

合の励起光の光軸（Z軸方向）に関する熱レンズの形成位置と検出光の焦点位置との関係を説明するための図である。

【図5】従来の光熱変換分析装置における熱レンズの屈折率の変化を検出する方法の説明図であり、検出光を光路の途中に凹レンズを入れて発散光とし、励起光の焦点距離位置よりも遠方に焦点位置がくるようにした場合を示す。

【図6】色収差37 μm の集光レンズを用いた場合における、板状部材に作製された流路の深さと熱レンズ信号強度の関係を示す図である。

【図7】色収差20 μm の集光レンズを用いた場合における、板状部材に作製された流路の深さと熱レンズ信号強度の関係を示す図である。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

- 10 先端にレンズを取り付けた光ファイバー
- 20 流路付き板状部材
- 101 光ファイバー
- 102 屈折率分布型ロッドレンズ
- 103 フェルルール
- 104 チューブ
- 105 励起光用光源
- 106 検出光用光源
- 107 励起光変調器
- 108 2波長合波器
- 130 対物レンズ
- 131 熱レンズ
- 132 励起光の焦点位置
- 133 検出光の焦点位置
- 134 熱レンズによってずれた検出光の焦点位置
- 201、202、203 ガラス基板
- 204 混合、攪拌、合成、分離、抽出、検出用溝
- 401 光電変換器
- 402 波長フィルター
- 404 ロックインアンプ
- 405 コンピューター

【手続補正11】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】

