

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3846397号
(P3846397)

(45) 発行日 平成18年11月15日(2006.11.15)

(24) 登録日 平成18年9月1日(2006.9.1)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 21/64 (2006.01)

GO 1 N 21/64 Z

GO 1 N 37/00 (2006.01)

GO 1 N 37/00 1 O 2

GO 2 B 21/00 (2006.01)

GO 2 B 21/00

請求項の数 8 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2002-301288 (P2002-301288)
 (22) 出願日 平成14年10月16日(2002.10.16)
 (65) 公開番号 特開2004-138420 (P2004-138420A)
 (43) 公開日 平成16年5月13日(2004.5.13)
 審査請求日 平成16年11月2日(2004.11.2)

(73) 特許権者 000002945
 オムロン株式会社
 京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町
 8 O 1 番地
 (72) 発明者 西川 武男
 京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町
 8 O 1 番地 オ
 ムロン株式会社内
 (72) 発明者 松下 智彦
 京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町
 8 O 1 番地 オ
 ムロン株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 共焦点光学系を備えたバイオチップ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の試料を備えた基板と、前記基板の前記試料が備えられた面とは反対側の面に設けられた遮光部材とを有するバイオチップであって、
 前記基板は、前記試料の各々に対応したレンズを備えており、
 前記遮光部材は、前記試料の各々に対応する開口を有し、
 前記試料と前記開口とが前記レンズを介して共焦点の関係にあることを特徴とする、バイオチップ。

【請求項 2】

前記基板は、屈折率の異なる複数の物質を積層して形成されることを特徴とする、請求項 1 に記載のバイオチップ。 10

【請求項 3】

前記基板を形成する複数の物質のうち、前記試料と接する物質の屈折率が、前記試料の屈折率より大きいことを特徴とする、請求項 2 に記載のバイオチップ。

【請求項 4】

前記基板の前記試料が備えられた面側に、前記試料を挟んで第 1 マイクロレンズアレイが配置されており、
 前記第 1 マイクロレンズアレイは、前記試料の各々に対応する第 1 レンズを有し、
 前記第 1 レンズの焦点は前記試料の位置に一致することを特徴とする、請求項 1 に記載のバイオチップ。

【請求項 5】

前記試料が生物の遺伝情報を含んでいることを特徴とする、請求項 1 に記載のバイオチップ。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のバイオチップと、光源と、光源からの励起光を前記試料に集光するための対物レンズと、前記試料から前記基板側に発生して前記遮光部材の前記開口を通過した光を受光するための受光レンズと、前記励起光を遮断するための光学フィルタと、前記受光レンズおよび前記光学フィルタを通過した光を受光する受光器とからなるバイオチップ読取装置。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のバイオチップと、光源と、受光器とを用いた光検出方法であって、前記光源からの励起光を前記試料に照射することにより前記試料から発生した光のうち前記基板側に射出した光を、前記レンズにより集光し、前記試料の各々に対応するように前記遮光部材上に設けた開口を通過させて受光器により検出することを特徴とする、光検出方法。

10

【請求項 8】

前記光源からの励起光の照射を停止したのち、前記受光器による光検出を行うことを特徴とする、請求項 7 に記載の光検出方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、微弱な光の進行方向を所定方向に制御する機能を有するバイオチップに関し、具体的には共焦点光学系を備えたバイオチップに関する。また本発明は、当該バイオチップを用いたバイオチップ読取装置および光検出方法に関する。

20

【0002】**【従来の技術】**

ガラスやシリコンなどの基板上に複数の試料を並べて固定化したバイオチップ（DNAチップ、タンパク質チップ、DNAアレイおよびDNAマイクロアレイなどを含む）を用いた物性評価試験や定量試験では、蛍光あるいは化学発光の検出が行われることが多い。こうした微弱な光を検出する代表的な装置としては、共焦点光学系を用いたバイオチップ読取装置が挙げられる（例えば、特許文献 1 を参照のこと）。

30

【0003】

共焦点光学系とは、結像する位置（合焦点位置）にピンホールを置くことで、合焦点以外の光を一切排除し、コントラストの良い像を得るための光学系である。

【0004】

共焦点光学系を用いた従来のバイオチップ読取装置 22 は、図 6 に示すように、試料 23 を備えたバイオチップ 24、対物レンズ 25、ビームスプリッター 26、ミラー 27、光学フィルタ 28、受光レンズ 29、共焦点ピンホール 30、受光器 31 などから構成される。光源（図示されない）から出射される励起光 32 をビームスプリッター 26 で反射させて試料 23 に照射すると、励起された試料 23 から蛍光 33 が発生する。その蛍光 33 を、試料 23 の上側に位置する対物レンズ 25 で取り込み、ビームスプリッター 26 を透過させ、ミラー 27 により光学フィルタ 28 に導き、受光レンズ 29 により集光し、共焦点ピンホール 30 によりノイズ光を除去して、受光器 31 により検出する。化学発光検出の場合、励起光 32 は照射されないが、試料 23 から発せられた光が受光器 31 により検出されるまでの過程は同様である。

40

このような共焦点型のバイオチップ読取装置は、検出光の S/N 比が高いが、ノイズ光を低減させるための光学系が複雑かつ大型なので装置価格が高い。

【0005】**【特許文献 1】**

特開 2001-311690 「バイオチップ読取装置及び電気泳動装置」

50

【発明が解決しようとする課題】

上述の事情に鑑み、本発明は、バイオチップ読取装置の小型化および低価格化を目的とする。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

本発明にかかるバイオチップは、複数の試料を備えた基板と、前記基板の前記試料が備えられた面とは反対側の面に設けられた遮光部材とを有するバイオチップであって、前記基板は、前記試料の各々に対応したレンズを備えており、前記遮光部材は、前記試料の各々に対応する開口を有し、前記試料と前記開口とが前記レンズを介して共焦点の関係にあることを特徴とする。

10

このような構成のバイオチップは、事実上チップ内に共焦点光学系を有しているので、バイオチップ読取装置の複雑かつ大型な光学系を要しない。すなわち、上記バイオチップにより、基板上の励起された試料から発生した光のうち基板側に出射した光を、レンズにより集光させ、試料の各々に対応するように遮光部材上に設けた開口を通過させることができる。従って、上記バイオチップを用いて、励起光の照射と試料が発生する光の検出とを、基板を挟んで反対側で行うようにすれば、バイオチップ読取装置の小型化および低価格化が可能となる。

【0007】

前記基板は、屈折率の異なる複数の物質を積層して形成しても良い。

このように基板を形成することで、内部にレンズ機能を有する基板を容易に形成することができる。

20

また、前記基板を形成する複数の物質のうち、前記試料と接する物質の屈折率を、前記試料の屈折率より大きくすると良い。

このように、試料と接する基板の材質として試料よりも屈折率が大きなものを選べば、試料から発生して基板側に進行する蛍光は基板の光入射面に対して法線の方に屈折するため、基板と反対側に発生する蛍光よりも集光効率が良い。

【0008】

前記基板の前記試料が備えられた面側には、前記試料を挟んで第1マイクロレンズアレイがさらに形成されており、前記第1マイクロレンズアレイは、前記試料の各々に対応する第1レンズを有し、前記第1レンズの焦点が前記試料の位置に一致するようにしても良い。

30

このように、バイオチップが第1マイクロレンズアレイを備えることで、光源からの光を試料に集光するための対物レンズが不要となり、装置を小型化することができる。

さらに、このような構成により励起光を各試料に効率良く集光することができるので、複数の試料を同時に精度良く励起することができる。

【0009】

前記基板の前記試料が備えられた面とは反対側の面に、前記遮光部材を挟んで、第2マイクロレンズアレイが配置されており、前記第2マイクロレンズアレイは、前記開口の各々に対応する第2レンズを有し、前記第2レンズの焦点は前記開口の位置に一致するようにしても良い。

40

このように、バイオチップが第2マイクロレンズアレイを備えることで、遮光部材の開口を通過した光を受光する受光レンズが不要となり、装置を小型化することができる。

さらに、このような構成により各試料が発生した光を効率良く集光することができるので、複数の試料が発生する光を同時に精度良く検出することができる。

【0010】

前記試料は、生物の遺伝情報を含んでいても良い。

生物の遺伝情報を含む試料を備えたバイオチップを用いることで、遺伝子配列の決定、特定遺伝子の有無の確認、SNP（単一塩基多型）の解析、タンパク質の同定または機能解析などを行うことができる。

【0011】

50

本発明のバイオチップ読取装置は、光源と、光源からの励起光を試料に集光するための対物レンズと、バイオチップと、前記試料から前記基板側に発生して前記遮光部材の前記開口を通過した光を受光するための受光レンズと、前記励起光を遮断もしくは減衰させるための光学フィルタと、前記受光レンズおよび前記光学フィルタを通過した光を受光する受光器とからなり、前記バイオチップは、複数の試料を備えた基板と、前記基板の前記試料が備えられた面とは反対側の面に設けられた遮光部材とを有するバイオチップであって、前記基板は、前記試料の各々に対応したレンズを備えており、前記遮光部材は、前記試料の各々に対応する開口を有し、前記試料と前記開口とが前記レンズを介して共焦点の関係にあることを特徴とする。

このような構成のバイオチップ読取装置は、バイオチップ内に共焦点光学系を有するので、従来の装置に比べて小型で低価格である。

【0012】

本発明にかかる光検出方法は、上記バイオチップと、光源と、受光器とを用いた光検出方法であって、前記光源からの励起光を前記試料に照射することにより前記試料から発生した光のうち、前記基板側に出射した光を、前記レンズにより集光し、前記試料の各々に対応するように前記遮光部材上に設けた開口を通過させて受光器により検出することを特徴とする。

このように、共焦点光学系を備えたバイオチップを用いて、励起光の照射と試料が発生する光の検出とを、基板を挟んで反対側で行うことにより、従来の光検出装置のような複雑な光学系が不要となり、装置を小型化することができる。

【0013】

上記光検出方法において、前記光源から励起光の照射を停止したのち、前記受光器による光検出を行っても良い。

このように、励起光の照射を停止した状態で試料が発生する光の検出を行うことにより、励起光がノイズ光として検出されることはないので、S/N比が飛躍的に向上する。

【0014】

【詳細な説明】

以下、本発明の好適な実施形態を、蛍光を検出する場合を例に、図面を参照しながら詳しく説明する。但し、この実施形態に記載されている構成部品の寸法、材質、形状、その相対的配置などは説明例に過ぎず、特に記載がない限りこの発明の範囲をそれらに限定する意図はない。また、各図面は模式図であり、構成要素の屈折率の相異を考慮して描かれてはいない。

【0015】

図1は、本発明の一つの実施形態にかかるバイオチップ読取装置1を示す。バイオチップ読取装置1は、光源2、対物レンズ4、バイオチップ5、受光レンズ6、光学フィルタ7、および受光器8から構成される。

【0016】

まず、図2により、バイオチップ読取装置1で使用されるバイオチップ5aの細部を説明する。バイオチップ5aにおいて、基板11は、屈折率の異なる物質12および13から形成され、基板11の表面上には試料9が備えられている。ここで、物質12と13との境界面は、試料9の各々に対応したレンズ120を有するマイクロレンズアレイを形成している。望ましくは、各レンズ120の有効半径は試料の配置間隔に等しい。さらに、基板11の試料9が備えられた面とは反対側の面には遮光部材14が形成され、遮光部材14には各試料に対応した開口15が設けられている。ここで、試料9と開口15は、物質12および13から形成されるマイクロレンズアレイを介して共焦点の関係にある。

【0017】

次に、バイオチップ読取装置1の動作を説明する。光源2からの励起光3は、対物レンズ4で集束されて、基板11上の試料9に照射される。試料9は励起光3を吸収して、蛍光10を発生する。蛍光10は、励起光3とは異なる波長特性を有する。試料9から発生した蛍光10は、バイオチップ5a内に物質12および13により形成されたマイクロレン

10

20

30

40

50

ズアレイによって屈折作用を受ける。このとき、試料 9 と開口 15 は共焦点の関係にあるので、蛍光 10 は遮光部材 14 の開口 15 を通過する。ここで、励起光 3 も同様にレンズの屈折作用によって開口 15 を通過するので、受光レンズ 6 と受光器 8 との間に波長選択特性を有する光学フィルタ 7 を設け、蛍光 10 を透過させ、励起光 3 を透過させないようにする。光学フィルタ 7 を透過した蛍光 10 は、受光器 8 で検出される。

ここで、光学フィルタとは、特定の波長の光を透過させるかまたは吸収もしくは反射することにより遮断する機能を有する波長選択素子をいう。

【0018】

このように、本発明のバイオチップは、従来のバイオチップと違い、試料から発生した蛍光のうち基板側に発生した蛍光を検出するための構成となっている。図 6 に示すような従来の共焦点型バイオチップ読取装置を用いて基板と反対側に発生する蛍光を検出する場合、検出される光の量は、対物レンズ 25 の開口数 (NA) に依存してわずかである。一方、本発明に従って基板側に発生した蛍光を検出する場合、基板の材質として試料よりも屈折率が大きなものを選べば、基板側に進行する蛍光は基板の光入射面に対して法線の方向に屈折するため、基板と反対側に発生する蛍光よりも効率良く集光することができる。

ここで、試料の屈折率は 1.33 ~ 1.50 程度であるから、例えば、試料の屈折率が 1.4 であるとき、基板の材料として屈折率が 1.6 程度の樹脂を選択すれば、蛍光の屈折角は約 60 度となり、集光効率が良い。従って、基板に用いる材料としては、透明で屈折率が大きなガラスや樹脂などが相応しい。

【0019】

基板内部に形成するレンズの曲率および基板の厚みは、試料および基板の屈折率に応じて、蛍光の集光効率が最適となるように選択される。

【0020】

基板 11 は、屈折率の異なる複数の樹脂により形成されても良いし、樹脂層と空気層とで形成されても良い。空気の屈折率は 1 であるから、屈折率の大きな樹脂層を組み合わせると NA の大きなレンズを形成することができ、より多くの蛍光を検出することができる。

【0021】

図 3 は、本発明にかかる別のバイオチップ 5b を示す。図 3 に示すように、基板 11 は、2 つ以上のマイクロレンズアレイを光軸方向に積層した構成であっても良い。ここで、物質 16 および 18 の屈折率は同じであっても良いし、異なっても良い。

このように 2 つ以上のマイクロレンズアレイを積層することにより、レンズの合成 NA を大きくすることができるので、より多くの蛍光を検出することができる。

【0022】

図 4 は、本発明のさらに別の実施形態にかかるバイオチップ読取装置 19 を示す。バイオチップ読取装置 19 は、バイオチップが備える複数の試料に一度に励起光を照射し、各試料が発生した光を同時に検出することを特徴とする。図 5 に、バイオチップ読取装置 19 に使用されるバイオチップ 5c の細部を示す。

【0023】

バイオチップ 5c は、バイオチップ 5b の構成に加えて、基板 11 の試料 10 が備えられた面側にスペーサ 21 を介して第 1 マイクロレンズアレイ 20 を備える。ここで、第 1 マイクロレンズアレイ 20 は、試料の各々に対応する第 1 レンズ 200 を有し、第 1 レンズ 200 の焦点は前記試料の位置に一致する。

【0024】

このように、バイオチップ 5c が第 1 マイクロレンズアレイ 20 を備えることで、光源からの励起光 3 を試料に集光するための対物レンズが不要となる。即ち、第 1 マイクロレンズアレイ 20 により、励起光 3 は各試料 10 の位置に効率良く集光されるので、複数の試料 10 を同時に精度良く励起することができる。対物レンズを用いる場合には、焦点位置を各試料に合わせる必要があるが、第 1 マイクロレンズアレイ 20 が備えられている場合は、第 1 レンズ 200 の焦点が各試料の位置に一致しているので焦点位置を調節する必要がない。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

さらに、図示しないが、基板の試料が備えられた面とは反対側の面に、遮光部材を挟んで第2マイクロレンズアレイを備えても良い。第2マイクロレンズアレイは、遮光部材の開口の各々に対応する第2レンズを有し、第2レンズの焦点は前記開口の位置に一致するようにする。

このように、バイオチップ5cが第2マイクロレンズアレイを備えることで、各試料が発生した光は効率良く集光されるので、複数の試料が発生する光を同時に精度良く検出することができる。受光器としては高感度CCDカメラなどが用いられる。

【 0 0 2 6 】

従って、バイオチップ5cを用いれば、複数の試料を同時に励起し、複数の試料が発生する光を同時に検出することができるので、基板を走査する必要がない。

ただし、バイオチップ5bに第1マイクロレンズアレイ20および第2マイクロレンズアレイを設ける際には、精度の高い位置合わせが必要である。位置合わせにはアラインメントマークを用いる。

【 0 0 2 7 】

第1マイクロレンズアレイ20の第1レンズ200は、空気と接触していても良いが、屈折率の異なる樹脂を用いてレンズ表面を平坦化しても良い。そうすれば、レンズ表面を粉塵から保護することができると同時に取り扱いが容易となる。

【 0 0 2 8 】

以上の実施例においては、基板が備えるレンズとして、屈折率の異なる複数の物質を積層して形成したマイクロレンズアレイの例を示したが、屈折率分布型レンズ（GRINレンズ）を配列したGRINレンズアレイとしても同様の効果が得られる。

【 0 0 2 9 】

本発明にかかる光検出方法は、以上で説明したバイオチップと、光源と、受光器とを用いた光検出方法であって、光源からの励起光を試料に照射し、励起された試料から発生した光のうち、基板側に出射した光を、チップ内部のレンズにより集光し、試料の各々に対応するように遮光部材上に設けた開口を通過させて受光器により検出することを特徴とする。

このように、共焦点光学系を備えたバイオチップを用いて、励起光の照射と試料が発生する光の検出とを、基板を挟んで反対側で行うことにより、従来の光検出装置のような複雑な光学系が不要となり、装置を小型化することができる。

【 0 0 3 0 】

さらに、上記光検出方法において、光源からの励起光の照射を停止したのち、受光器による光検出を行えば、励起光がノイズ光として検出されることはないので、SN比が飛躍的に向上する。また、光検出装置において励起光を除去するための光学フィルタは不要となり、装置を小型化することができる。

【 0 0 3 1 】

以上、蛍光を検出する場合を例に説明したが、化学発光を検出する場合においても本発明にかかるバイオチップにより同様の効果が得られることは明白である。

【 0 0 3 2 】

本発明の光検出方法は、遺伝子配列の決定、特定遺伝子の有無の確認、特定遺伝子の発現レベルの測定、SNP（単一塩基多型）の解析、実験用マウスに投与した物質の代謝・吸収・排泄の経路または状態の確認、細胞内のイオン濃度測定、タンパク質の同定または機能解析などに用いることができる。また、個人の健康状態を判別する健康診断や個人セキュリティのための検査などにも応用することができる。

【 発明の効果 】

本発明にかかるバイオチップは、例えば、複数の試料を備える基板を屈折率の異なる物質を積層して形成することで、基板にレンズ機能を持たせている。さらに、基板の試料が備えられた面とは反対側の面に、試料の各々に対応する開口を有する遮光部材を設けることでチップ内部に共焦点光学系を備える構成とした。本発明のバイオチップを用いて、励起

10

20

30

40

50

光の照射と試料が発生する光の検出とを、基板を挟んで反対側で行えば、従来の複雑かつ大型な光学系が不要となり、バイオチップ読取装置の小型化および低価格化が可能となる。

【図面の簡単な説明】

- 【図 1】 本発明の実施形態にかかるバイオチップ読取装置を示す。
 【図 2】 本発明の実施形態にかかるバイオチップ読取装置の要部を示す。
 【図 3】 本発明の別の実施形態にかかるバイオチップを示す。
 【図 4】 本発明の別の実施形態にかかるバイオチップ読取装置を示す。
 【図 5】 本発明の別の実施形態にかかるバイオチップ読取装置の要部を示す。
 【図 6】 従来の共焦点型バイオチップ読取装置を示す。

10

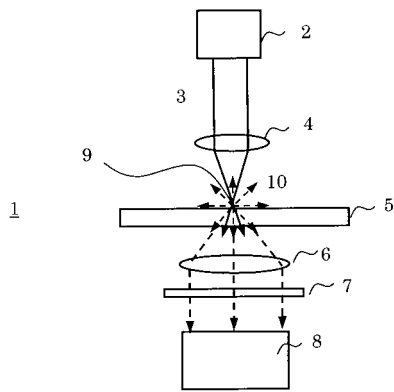
【符号の説明】

- 1、19、22 バイオチップ読取装置
 2 光源
 3、32 励起光
 4、25 対物レンズ
 5、24 バイオチップ
 6、29 受光レンズ
 7、28 光学フィルタ
 8、31 受光器
 9、23 試料
 10、33 蛍光
 11 基板
 14 遮光部材
 15 開口
 20 第 1 マイクロレンズアレイ
 21 スペーサ
 26 ピームスプリッタ
 27 ミラー
 30 共焦点ピンホール
 120 レンズ
 200 第 1 レンズ

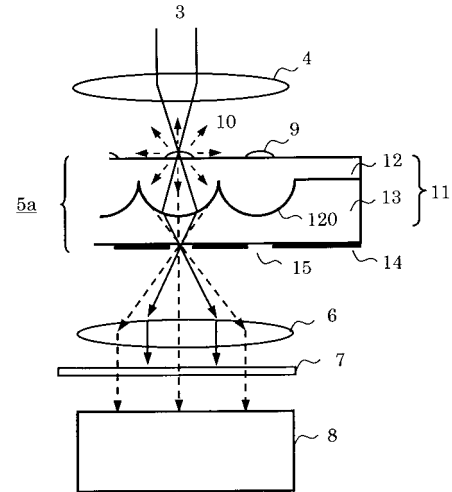
20

30

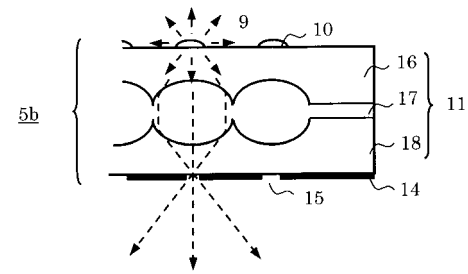
【図 1】



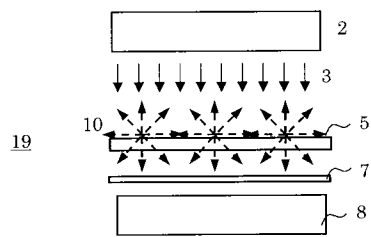
【図 2】



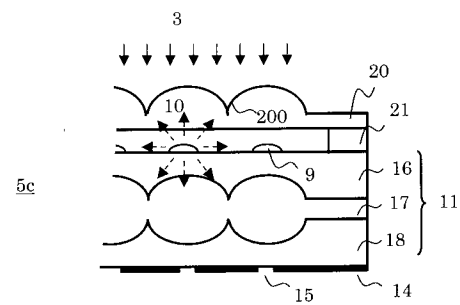
【図 3】



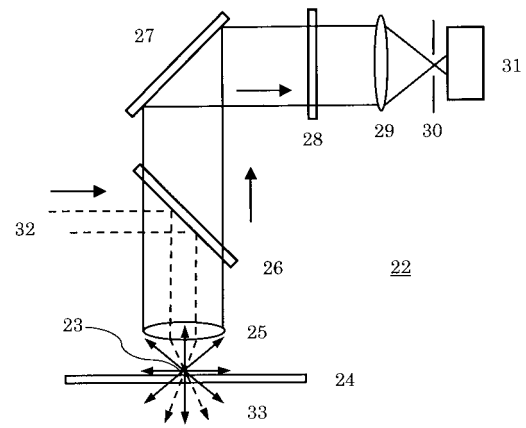
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 青山 茂

京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地
社内

オムロン株式会

審査官 横井 亜矢子

(56)参考文献 特開 2 0 0 2 - 1 6 2 3 5 1 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 4 0 4 2 3 (J P , A)

実開平 0 1 - 1 5 1 8 4 0 (J P , U)

特表 2 0 0 2 - 5 1 4 7 3 9 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 3 1 1 6 9 0 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 0 4 5 0 4 6 (J P , A)

特開平 1 0 - 3 1 8 7 3 3 (J P , A)

内田大道 他, ビルトイン平板マイクロレンズアレー, 1997年春季 第44回応用物理学関係連合
講演会予稿集 第3分冊, (社)応用物理学会, 1 9 9 7 年 3 月 2 8 日, 第1041頁

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

G01N 21/03-21/15

G01N 21/62-21/74

G01N 37/00

G02B 21/00