

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年10月12日 (12.10.2006)

PCT

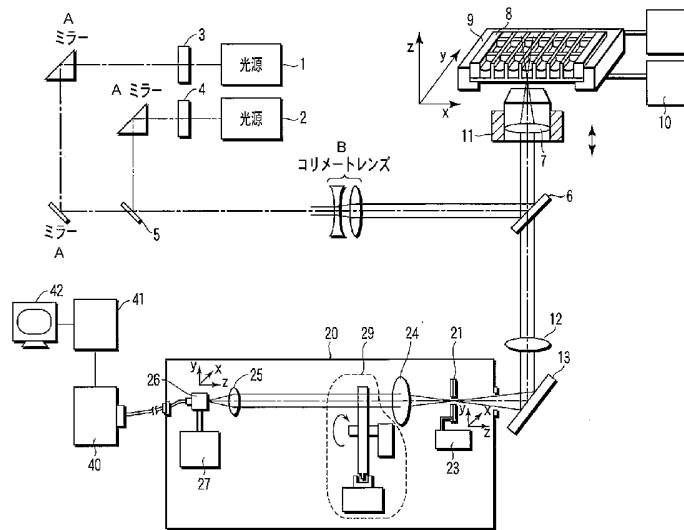
(10) 国際公開番号
WO 2006/106966 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/306935
- (22) 国際出願日: 2006年3月31日 (31.03.2006)
- (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2005-106530 2005年4月1日 (01.04.2005) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2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): 三谷 欣之 (MITANI, Yoshiyuki) [JP/JP].
- (74) 代理人: 鈴江 武彦, 外(SUZUYE, Takehiko et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門1丁目1番9号 鈴榮特許総合事務所内 Tokyo (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: OPTICAL MEASURING APPARATUS

(54) 発明の名称: 光測定装置



A MIRROR
1 LIGHT SOURCE
2 LIGHT SOURCE
B COLLIMATING LENS

(57) Abstract: In optical measuring equipment, a light guiding optical system is provided with a plurality of optical elements (21, 24, 25, 26, 29) for guiding a generated light to a photodetector; positioning means (23, 27, 33) for adjusting the arrangement of at least one of the optical elements; and a position detecting means (31) for detecting the position of at least one of the optical elements by an optical method. The optical measuring equipment starts light emission from the position detecting means at the time of adjusting the position of at least one of the optical elements, and stops the light emission from the position detecting means at the time of measuring a sample.

(57) 要約: 導光光学系は、発生光を光検出器に導くための複数の光学素子(21、24、25、26、29)と、少なくとも一つの光学素子の配置を調整するための位置決め手段(23、27、33)と、少なくとも一つの光学素子の位置を光学的方法で検出する位置検出手段(31)とを備え、少なくとも一つの光学素子の位置を調整するときは位置検出手段の発光を開始し、試料を

[続葉有]



WO 2006/106966 A1



(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, LS, MW, MZ, NA, 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 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

光測定装置

技術分野

[0001] 本発明は、ノイズ光を有効に低減してS/N比の高い測定データを得ることのできる光測定装置に関する。

背景技術

[0002] 共焦点光学系を用いた1分子蛍光分析装置では、複雑な光学系が必要である。ここでいう複雑な光学系とは、共焦点光学系の光路調整や、各種波長に対応した複数のフィルタの組み合わせを変えられるように構成されているということである。

[0003] 特開平7-244238号公報には、光路の調整の必要のない共焦点走査型顕微鏡についての発明が開示されている。この発明では、1台の波長可変レーザからの光を波長選択反射板を用いて波長を切り換えるため、複数のレーザ光源を切り換える必要がなく、光路のズレは生じない。

[0004] 一般に、生体試料から発せられる蛍光や生物発光などは極めて微弱な光であることが多く、これを測定するための共焦点光学顕微鏡を基本とする測定装置では、光電子増倍管やアバランシェ・フォトダイオード(APD)などといった高感度光検出器が用いられている。

[0005] 特開平7-244238号公報に開示された発明では、必要な波長以外のレーザ光がカットされるので光強度のロスとなり、出力が低減する。励起用レーザ光の強度が弱いと試料から発せられる蛍光強度も微弱となるため、光検出器の感度を上げる必要があるが、同時にノイズ光も信号光と一緒に増幅されてしまう。

[0006] ここで、ノイズ光には、外乱光とは別に、測定装置内部で発生する光も含まれる。例えば、複数の光源を用いて溶液中の単一分子レベルの生体試料から発せられる微弱な光を測定する光測定装置では、微小領域に光を絞り込み、高感度に光検出を行なうためにピンホールやフィルタなど、測定光路内光学素子を組み込み、その位置調整を精度良く行なう必要がある。

[0007] これらの光学素子の位置調整は一般には各々の光学素子に取り付けられた光位

置検出器により位置座標を検出して自動的に行われることが多い。高感度光検出器で試料からの微弱光を検出する場合、この光位置検出器の内部に組み込まれた光源から発せられる光も測定用の光検出器によって検出されてしまい、これがノイズとして測定データに影響を与えることがある。

[0008] したがって、微弱な光を信号光として扱うような測定装置では、従来よりももっと厳密なノイズ光を低減する対策が必要となる。

発明の開示

[0009] 本発明は、外乱光とともに、装置内部で発生するノイズ光を有効に低減してS/N比の高い測定データを得ることのできる光測定装置を提供することを目的とする。

[0010] 本発明における光測定装置は、試料に光照射する光源と、前記照射光を前記試料に照射した結果として発生する発生光を光検出器に導く導光光学系とを有する光測定装置であって、前記導光光学系は、前記発生光を前記光検出器に導くための複数の光学素子と、少なくとも一つの前記光学素子の配置を調整するための位置決め手段と、少なくとも一つの前記光学素子の位置を光学的方法で検出する位置検出手段とを備え、少なくとも一つの前記光学素子の位置を調整するときは前記位置検出手段の発光を開始し、前記試料を測定するときは前記位置検出手段の発光を停止する。

[0011] 従って、装置内部で発生するノイズ光の影響を有効に低減してS/N比の高い測定データを得ることができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]第1の実施の形態に係る光測定装置の概略の構成を示す図。

[図2]遮光ボックスを示す図。

[図3]バリア・フィルタ切り替え機構の構成を示す図。

[図4A]光位置検出器を示す図。

[図4B]光位置検出器を示す図。

[図5]コンピュータにより自動的に測定を行う場合の手順を示すフロー図。

[図6]コンピュータの自動操作手順を示すフロー図。

[図7]光位置検出器の電源のON-OFFのロジックを示す図。

[図8]変形例に係るコンピュータの自動操作手順を示すフロー図。

[図9]測定結果を示す図。

発明を実施するための最良の形態

[0013] [第1の実施の形態]

図1は、第1の実施の形態に係る光測定装置の概略の構成を示す図である。本実施の形態による光測定装置の本体部分の基本的な装置構成は共焦点光学顕微鏡をベースとしている。以下、図1を参照しつつ、光測定装置の構成と動作について説明する。

[0014] 本光測定装置には2種類の光源が設けられている。光源1には発振出力2mW、波長633nmのヘリウムネオン・レーザを用い、光源2には発振出力10mW、波長488nmのアルゴン・レーザを用いる。

[0015] 光源1、2からそれぞれシャッタ3、4を介して照射された光は、ミラーによって進行方向が変えられた後、ダイクロイック・ミラー5で合成されて1つの光路を進行する。1つにされた光ビームは、コリメートレンズでビーム直径を拡大した平行光ビームとなり、ダイクロイック・ミラー6で反射され、対物レンズ7に到達する。

[0016] 対物レンズ7の上方には、マイクロプレート8が試料ステージ9に載置されて固定されている。そして、マイクロプレート8の所定のウエル内の領域に、対物レンズ7で集光した領域即ち、共焦点領域が形成されるように、マイクロプレート8の水平位置、垂直位置を試料ステージXY軸駆動機構10、及び対物レンズZ軸調整機構11により調整する。

[0017] なお、マイクロプレート8は一般的に用いられる樹脂、及びガラス製で96個のウエルを備えたものを用いる。ここでウエルは試料を収容する円形あるいは四角形の溝をいう。各ウエルの底面はガラスなどの可視光を透過する素材で作成された窓となっている(図示しない)。

[0018] また、対物レンズ7としては、例えば×40でNA=0.9の水浸対物レンズを用いている。そのため、マイクロプレート8の底面と対物レンズ7との先端部の間には、水が満たされている。

[0019] 対物レンズ7で集光されたレーザ光は試料内に浮遊する蛍光分子を励起するので

、蛍光分子から蛍光が発せられる。蛍光物質としてローダミン・グリーン (Rhodamine Green: RhG) を用いる。ローダミン・グリーンは励起光の波長が490nm付近で最も効果的に励起され、波長530nm付近で最も効率良く発光する。従ってアルゴン・レーザでローダミン・グリーンを励起する。またサイファイヴ (Cy5) を用い、ヘリウムネオン・レーザで励起する。サイファイヴ (Cy5) は励起光の波長が640nm付近で最も効果的に励起され、波長670nm付近で最も発光強度が大きいという特性を持っている。

- [0020] この蛍光は再び対物レンズ7、続いてダイクロイック・ミラー6に入射する。ここで、ダイクロイック・ミラー6はガラス製の平板の一方に多層膜コーティングを施して、透過、反射のスペクトル特性が最適になるように製作されている。そこで、蛍光は、ダイクロイック・ミラー6を通過して、集光レンズ12に到達し、集束光となってミラー13で反射され、遮光ボックス20内に入射する。
- [0021] 遮光ボックス20は、図2に示すように中空の箱状で、ステンレス、アルミニウムなどの金属からなり、側壁面に光導入孔と信号線取出し孔とが設けられており、装置の上から被せるように設置されている。この遮光ボックス内には、ピンホール21、コリメートレンズ24、光検出器26などが収められている。
- [0022] 遮光ボックス20内で、集光レンズ12のフォーカス位置には、ピンホール21が配置されている。このピンホール21には光位置検出器(不図示)とピンホール駆動装置23が取り付けられており、ピンホール21はピンホール駆動装置23により、X-Y-Z軸方向に位置調整できるようになっている。光位置検出器の検出値に基づいて原点位置が求められる。この原点位置からの所定の距離だけピンホール駆動装置23を動作させることにより、集光レンズ12の焦点面とピンホール21の開口面とをほぼ一致させることができる。これはピンホール位置の粗調整である。このピンホール21により、ウェル内に形成された光の共焦点領域外から生じるバックグラウンド光が除去される。更に、遮光ボックス20を設けることによって装置外部からの外乱光を除去することができる。
- [0023] ピンホール21を通過した信号光はコリメートレンズ24により平行光とされる。そして信号光はレンズ25に達し、レンズ25で光検出器26の受光面に集光される。光検出

器26には光位置検出器(不図示)と光検出器駆動装置27が取り付けられており、光検出器の受光面は光検出器駆動装置27により、X-Y-Z軸方向に沿って位置調整できるようになっている。光位置検出器の検出信号に基づいて光検出器駆動装置27を動作させることにより、光検出器26の位置をほぼ最適な位置に設定することができる。以上を光検出の粗調整とする。

[0024] 一方、コリメートレンズ24とレンズ25との間には、バリア・フィルタ切り替え機構29が設けられている。バリア・フィルタ切り替え機構29は、入射する信号光から所望の波長の幅の光を透過させるためのバリア・フィルタを複数個保持している。バリアフィルタ切り換え機構29は回転によりバリア・フィルタを切り替えて光路中に設定する。

[0025] 図3は、バリア・フィルタ切り替え機構29の構成を示す図である。

[0026] バリア・フィルタ切り替え機構29は、架台30上に配設された光位置検出器31、バリア・フィルタ回転切り替え器32及びバリア・フィルタ回転切り替え器駆動装置33で構成されている。

[0027] バリア・フィルタ回転切り替え器32は、図3に示すように円板形状であり、その中心軸がバリア・フィルタ回転切り替え器駆動装置33と接続している。従って、バリア・フィルタ回転切り替え器駆動装置33を駆動することにより、その円板の中心を回転軸として回転できる。

[0028] バリア・フィルタ回転切り替え器32の回転中心から一定距離離れた位置にバリアフィルタ34の中心が一致している。即ちバリアフィルタ回転切り替え器32の同心円の円周上にその中心を一致させて、複数のバリア・フィルタ34が配列されている。従って、バリア・フィルタ回転切り替え器駆動装置33を駆動することにより、必要なバリア・フィルタ34をコリメートレンズ24により平行とされた光路中に配置することができる。従って、バリア・フィルタ34は確実に光路中に配置される。

[0029] バリア・フィルタ34は蛍光の発光スペクトル強度分布に合わせて、透過光のスペクトルが調整されるようになっており、信号光となる蛍光の発光スペクトルの波長域の光のみが通過する。一方、蛍光の波長とバックグラウンド光の波長とは異なっている。従って、マイクロプレート8の所定のウエル内で発生する散乱光をカットすることができる。また、入射光の一部がウエルの壁などから反射して、入射光路に戻ってくるときに

発生するノイズ光をカットすることができる。

[0030] また、バリア・フィルタ回転切り替え器32の所定の位置には、位置検出用ターゲット35が取り付けられている。位置検出用ターゲット35は、バリア・フィルタ回転切り替え器32の回転に伴って回転する。

[0031] 図4A、図4Bは、光位置検出器31を示す図である。

[0032] 図4Aは、光位置検出器31の斜視図である。光位置検出器31は、架台30と接続する取付部材36上にU字型の検出部37が設けられた構造である。この検出部37の、一方の側面には検出用の光源が設けられ、他方の側面には光センサが設けられている。

[0033] 図4Bは、検出部37を拡大して横から見た図である。位置検出用の光源と光センサが向き合って保持され、これらの間を位置検出用ターゲット35が通過する。従って、位置検出用ターゲット35が光位置検出器31の光源と光センサとの間に位置したときは、光源からの光が遮られるため、光センサの出力がなくなる。例えば、この光センサの出力は位置検出用ターゲット35がないときには5Vであり、位置検出用ターゲット35が光センサの前にあるときには0Vとなる。この光センサの出力変化を観測することにより、バリア・フィルタ回転切り替え器32の回転位置の原点を検知することができる。即ち、光センサの出力が0Vになった位置を原点位置として、バリア・フィルタ回転切り替え器駆動装置33の回転駆動パルスをカウントすることにより、バリア・フィルタ回転切り替え器32の回転位置を知ることができる。

[0034] なお、光位置検出器31の光源は赤外のLED、または半導体レーザを用いることができる。また、光センサは半導体光センサを用いることができる。

[0035] 図1において、光検出器26は例えばアバランシェ・フォトダイオード(APD)、あるいは光電子増倍管などの微弱光検出器を用いる。ここで、光検出器26で受光する信号光は微弱光であり、フォトン・パルスとなっている。光検出器26によって、信号光は電気信号である光電流パルスに変換され、信号処理装置40に入り、増幅される。つづいて光電流パルスは波形整形されて、on-off電圧パルスに変換されて、コンピュータ41に導かれる。

[0036] この電圧パルスはコンピュータ41のメモリ(図示しない)に記憶され、続いて相関解

析などの演算が行なわれる。これによって蛍光の強度はもとより、蛍光の寿命や、得られた蛍光の強度ゆらぎの自己相関関数、あるいは相互相関関数などの解析結果がコンピュータ41の表示装置42に提示される。

- [0037] なお、光位置検出器31は、上述のように光検出方式を採用している。この理由は、接触式位置検出器や静電容量を利用した検出器などと比較すると、例えば半導体光位置検出器は安価で、また小型であり取り扱いにも優れているという特徴を備えているからである。しかしながら、光学素子の位置調整に光位置検出器を用いた場合、光位置検出器で用いられている光源から発せられる光が、測定に用いられる光検出器にとってはノイズ光となるので、正しい光信号の検出を行なうためには、これを低減、または遮断する対策が必要である。
- [0038] 次に、このノイズ光対策内容を含め、光測定装置の測定動作について図5乃至図8を参照しつつ説明する。
- [0039] 図5は、コンピュータ41により自動的に測定を行う場合の手順を示すフロー図である。
- [0040] ステップS01において、ユーザが光測定装置のメイン電源を投入したときは、コンピュータ41は、初期化動作を開始する。即ち、各種の光学素子や試料ステージなどの可動部品の位置を初期位置に合わせる。初期位置とは、原点から所定のステップカウントだけ光学素子を駆動した位置である。
- [0041] 例えば、バリア・フィルタ回転切り替え器32を初期位置に合わせる場合には、次のように動作させる。まず、位置検出用ターゲット35を回転し、光位置検出器31がこの位置検出用ターゲット35を検出した位置を原点とする。そして、この原点から予め定めた所定角度だけバリア・フィルタ回転切り替え器32を回転し、その位置を初期位置とする。ピンホール10の初期位置、光検出器26の初期位置についても同様に、光位置検出器(不図示)の出力信号をモニターしながら、その出力値と所定の回転駆動パルス数に基づいて初期位置に設定する。
- [0042] ステップS02において、計測時間、測定に使用する光源の指定、測定対象とする複数ウエルの指定などの測定条件を獲得する。これらの測定条件はユーザが直接入力する。

- [0043] ステップS03において、測定対象のウェルが対物レンズ7の直上に位置するように、試料ステージXY軸駆動機構10を駆動して試料ステージ9の水平位置を位置決めする。
- [0044] ステップS04において、光学素子の位置を調整する必要があるかどうかを調べる。例えば、最初に測定する場合、または所定数以上のウェルを測定した場合、またはマイクロプレート8の特定の領域にあるウェルを測定する場合など、予め定めた再調整の条件に合致するかどうかを調べる。
- [0045] ステップS04においてYesの場合は、ステップS05～S06において、光位置検出器の電源をオンして、光学素子位置の位置決めを行う。まず光源1、2に対応するシャッタ3、4を開放して、対物レンズ7を通してウェル内の試料溶液に照射する。試料から発せられる蛍光信号を測定用の光検出器26で検出しながら、信号光が通過する光路内の光学素子を光軸方向、さらにX-Y軸方向(水平方向)にそれぞれ位置調整し、光学素子の設置位置を最適化する。この際にも、各光学素子の位置調整のために光位置検出器を用いる。
- [0046] 例えば、ピンホール20、光検出器26の位置については、光位置検出器(不図示)の出力値で求められた原点位置と、所定の回転駆動パルス数に従い、ピンホール駆動装置23、および光検出器駆動装置27を駆動して粗調整を行う。その次に、その後、シャッタを開いて、上述のように光検出器26の出力が最も大きくなるようにピンホール駆動装置23、および光検出器駆動装置27の位置の微調整を行うことで最適な位置に位置決めする。
- [0047] そして、光学素子全ての位置調整が終了すると光位置検出器を使用する必要はなくなる。ここで光位置検出器の電源をオン状態にしたままにすると、光位置検出器に用いられている光源から発せられる光がノイズとして光検出器26で検出されてしまう。そこで、ステップS07において、複数の光学素子全ての位置調整が終了し、測定装置の光軸調整が終了した後、コンピュータ41は、光位置検出器の電源を切り、ノイズ光の発生を停止させる。遮光ボックス20で外乱光をカットし、遮光ボックス内で生じる光ノイズも光位置検出器の電源を切ることによってカットする。これにより、測定信号以外のノイズ光を除去する。

- [0048] ステップS08において、計測が終了すると、ステップS09において、ユーザが指定した複数のウェルについて全ての計測が終了したかどうかを調べる。そして、まだ計測するウェルが残っている場合は、ステップS03からS09の処理を繰り返す。
- [0049] 即ち、試料ステージ9を駆動して、マイクロプレート8の水平位置を移動し、次に測定を行なうマイクロプレート8のウェル内の試料に位置合わせを行なう。このとき、ステップS04において、光学素子の位置を調整する必要がある場合は、光位置検出器の電源をONし、位置調整を再度実施する。そして、調整終了後、光位置検出器の電源をOFFする。
- [0050] ステップS09において、ユーザが指定した複数のウェルについて全ての計測が終了した場合は、ステップS11において、計測によって得られたデータを表示装置42に表示する。
- [0051] 図6は、図5のステップS05～S08の動作に対応したコンピュータ41の自動操作手順を示すフロー図である。
- [0052] ステップT01からT03において、コンピュータ41は、光位置検出器の電源をONとして、必要な光学素子の位置調整を行う。その後、光位置検出器の電源をOFFとする。そして、ステップT04において、計測スタートのコマンドを出力する。この計測スタートコマンドを受け取った、光測定装置の各部分は所定の計測開始の一連の動作を実行する。例えば、シャッタ3, 4を開放する。そして、計測が終了したときは、ステップT06において、コンピュータ41は、計測終了のコマンドを出力する。この計測終了コマンドを受け取った、光測定装置の各部分は所定の計測終了の一連の動作を実行する。例えば、シャッタ3, 4を閉止するなどである。
- [0053] 第1の実施の形態によれば、位置調整を必要とする光学素子は、装置内の外乱光を防止する遮光ボックス20に囲まれている。上述の光位置検出器の発光調整と遮光ボックス20との組み合わせによって、外乱光と光位置検出器からの迷光の両者をカットすることができる。従って、測定時のノイズ光を大幅に低減することができる。
- [0054] [第1の実施の形態の変形例1]
- 第1の実施の形態の変形例1では、計測時に光位置検出器の電源をOFFし、計測終了で光位置検出器の電源をONするという動作は第1の実施の形態と同じだが、

光測定装置のロジック回路を用いてその判断を行う点が異なっている。

- [0055] 図7は、光位置検出器の電源のON-OFFのロジックを示す図である。ステップT10に示すように、光学素子の位置調整を行うためのモーターに供給する光学素子位置駆動電源が働いているとき、あるいは、ステップT11に示すように、レーザー光源のシャッターが閉じているときは、計測が行われていないと判断する。そしてステップT12において、光位置検出器の電源をONする。一方、これらの2つの条件がともに成立していないときは計測中と見なし、光位置検出器の電源をOFFする。
- [0056] 変形例1では光源として用いているレーザーのシャッターが開いていて、かつすべての光学素子を切り替えるための駆動源が働いていないとき、すなわち光学調整が終了して測定できる状態では光位置検出器の電源を切るという制御を電氣的に、即ち電気回路上で行なう。これにより、測定時に光位置検出器から発せられる光である赤外線が迷光として光検出器で検出されることを防ぐことができる。
- [0057] [第1の実施の形態の変形例2]
- 第1の実施の形態の変形例2では、計測時に光位置検出器の電源をOFFし、計測終了で光位置検出器の電源をONするという動作を行う。これは第1の実施の形態と同じだが、光測定装置本体に光位置検出器の電源をオン、オフできるスイッチを設け、光学調整時には光位置検出器の電源をON、測定時には光位置検出器の電源をOFFという動作をオペレーターが手動で行なう。
- [0058] 図8は、図5のステップS05からS08の動作に対応した変形例2に係る手順を示す図である。
- [0059] ステップT16において、オペレータは、スイッチを操作して光位置検出器の電源をONとして、光学素子の位置調整開始をコンピュータ41に指示する。この指示を受け取ったコンピュータ41は、ステップT17において、必要な光学素子の位置調整を行なう。そして、表示装置42に位置調整終了のメッセージを表示する。このメッセージを確認したオペレータは、ステップT18において、スイッチを操作して光位置検出器の電源をOFFとする。そして、計測開始をコンピュータに指示する。
- [0060] ステップT19において、コンピュータ41は、一連の計測作業を開始する。即ち、計測スタートのコマンドを出力する。光測定装置の各部は、この計測スタートコマンドを

受け取り、所定の計測開始の一連の動作を実行する。例えば、シャッタ3, 4を開放するなどである。そして、計測が終了したときは、コンピュータ41は、計測終了のコマンドを出力する。この計測終了コマンドを受け取った、光測定装置の各部は所定の計測終了の一連の動作を実行する。

[0061] 変形例2では、迷光を防止する方法として、電気的な自動制御のほかに、光学調整が終わった時点で手動で光位置検出器の電源を切るなどによっても同様の効果を得ることができる。従って、簡易な構成の装置によって、所望の効果、すなわちノイズ光の低減を実現することができる。

[0062] [実機適用結果]

以上説明した構成の光測定装置を用いて、光軸調整完了後、試料ステージ9にマイクロプレート8を設置し、ウェルに緩衝液であるリン酸バッファ液(PBS)を収容する。そして、このウェルに波長633nm, 出力300 μ Wのヘリウム・ネオンレーザの光を照射した。この時得られる光検出器26からの出力値、すなわちカウントレートを測定した。なお、緩衝液として用いたリン酸バッファ液には蛍光物質は入っていない。

[0063] そして、光位置検出器の電源をONにしたときの出力値と、光位置検出器の電源をOFFにしたときの出力値とを比較した。なお、測定時間は10秒である。

[0064] 測定結果を図9に示す。蛍光物質が入っていない試料を含む溶液に励起光を照射しても、光検出器26から出力される光パルス信号のカウントレートは0.2~0.5kHzであった。このとき、出力信号として得られたのは暗電流によるものと考えられる。一方、光位置検出器の電源をONにしたときは、光検出器26から出力される光パルス信号は、5~6kHzであった。

[0065] この図9に示す結果から、光学調整に必要な位置検出器の光源が大きな内部ノイズ光となっていることがわかる。そして、本発明に係る光位置検出器のON-OFF操作によってこのノイズ光の影響が効果的に低減できることがわかる。

[0066] なお、本光測定装置で取り扱う光は、レーザに限定されるものではない。光源としてタングステンランプを用いることもでき、また検出する光は、蛍光のみでなく、燐光、発光、散乱光、反射光を対象とするものであっても良い。

[0067] [本実施の形態の効果]

光位置検出器による光学素子の位置や角度を検出して位置調整を行うため、複数の光源を用いた複雑な光学系の配置が可能である。その際生じるノイズ光をカットすることができるので、精度の高い測定ができる。

[0068] 光位置検出器の電源制御と遮光ボックスを組み合わせることによって、外乱光と装置内のノイズ光のどちらもカットできるので、S/N比の高い測定データを得ることができる。

[0069] 光学素子の調整時には光位置検出器を用い、試料を測定する時には電源を切るという制御を行うことで、正しい光軸調整と高感度測定のどちらも実施することができる。

[0070] なお、この発明は、上記実施形態そのままに限定されるものではなく、実施段階ではその要旨を逸脱しない範囲で構成要素を変形して具体化できる。また、上記実施形態に開示されている複数の構成要素の適宜な組み合わせにより種々の発明を形成できる。例えば、実施形態に示される全構成要素から幾つかの構成要素を削除してもよい。更に、異なる実施形態に亘る構成要素を適宜組み合わせてもよい。

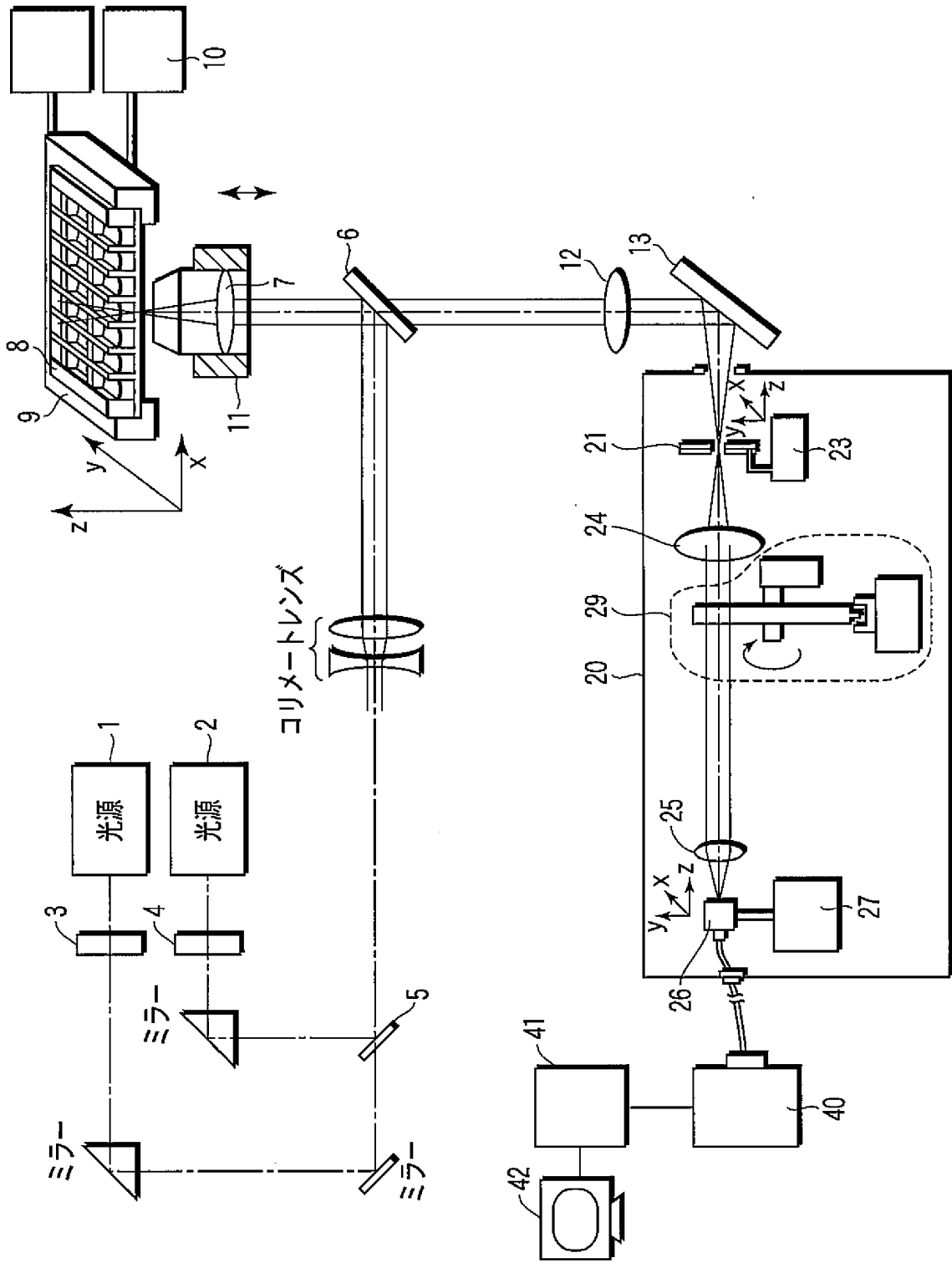
産業上の利用可能性

[0071] 本発明は装置内部で発生するノイズ光の影響を有効に低減してS/N比の高い測定データを得ることができる光測定装置を製造する産業に広く利用することができる。

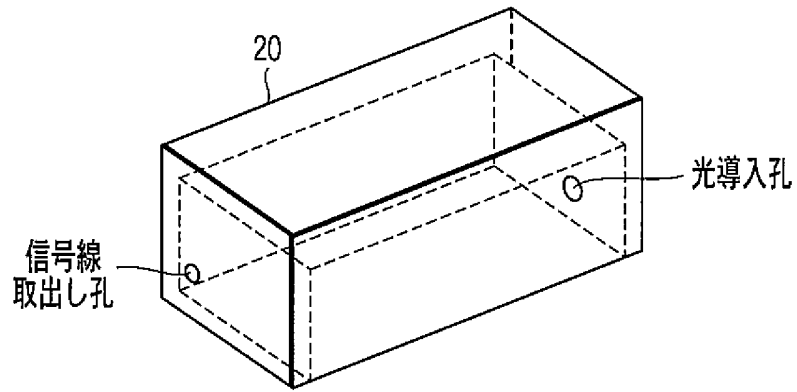
請求の範囲

- [1] 試料に光照射する光源と、前記照射光を前記試料に照射した結果として発生する発生光を光検出器に導く導光光学系とを有する光測定装置において、
前記導光光学系は、
前記発生光を前記光検出器に導くための複数の光学素子と、
少なくとも1つの前記光学素子の配置を調整するための位置決め手段と、
少なくとも1つの前記光学素子の位置を光学的方法で検出する位置検出手段とを備え、
少なくとも1つの前記光学素子の位置を調整するときは前記位置検出手段の発光を開始し、前記試料を測定するときは前記位置検出手段の発光を停止することを特徴とする光測定装置。
- [2] 複数の前記光学素子、前記位置決め手段及び前記位置検出手段は外乱光を遮断する遮光装置内に配置してなることを特徴とする請求項1に記載の光測定装置。
- [3] 複数の前記光学素子は、少なくともピンホールと、入射光の波長を選択的に透過、または反射する機能を備えたフィルタとを含むことを特徴とする請求項1に記載の光測定装置。
- [4] 複数の前記光学素子、前記位置決め手段及び前記位置検出手段は外乱光を遮断する遮光装置内に配置してなることを特徴とする請求項2に記載の光測定装置。

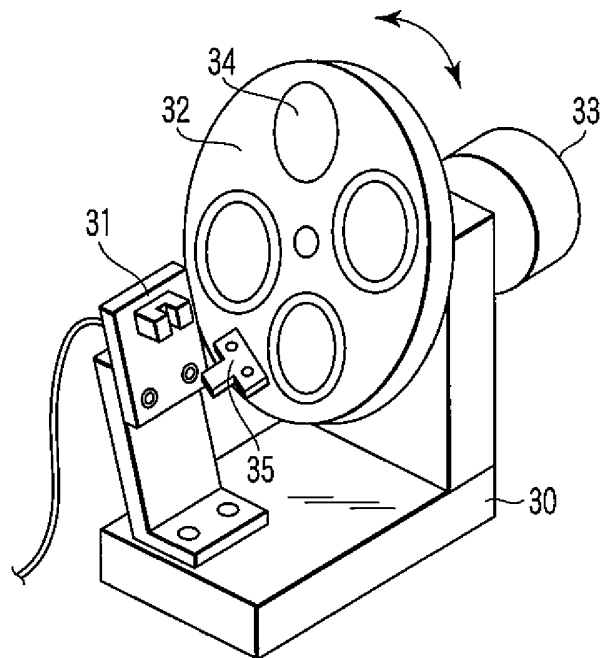
[図1]



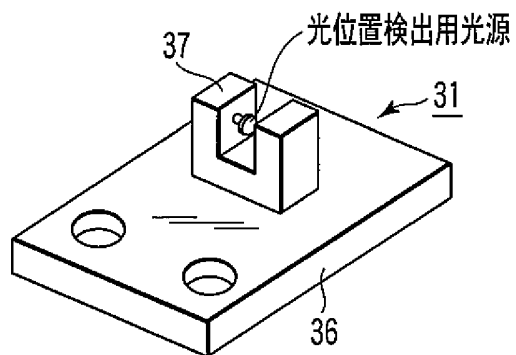
[図2]



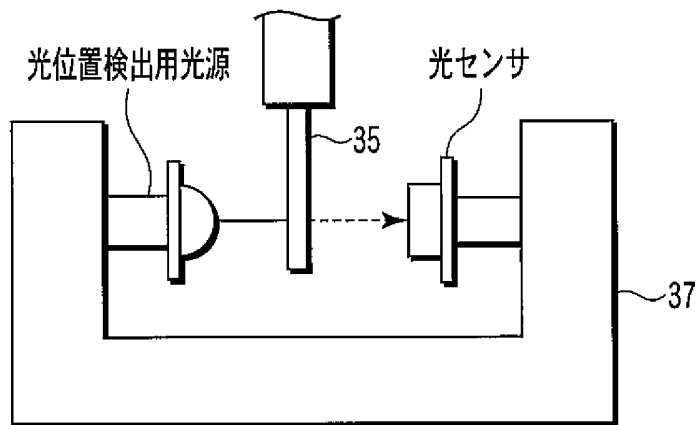
[図3]



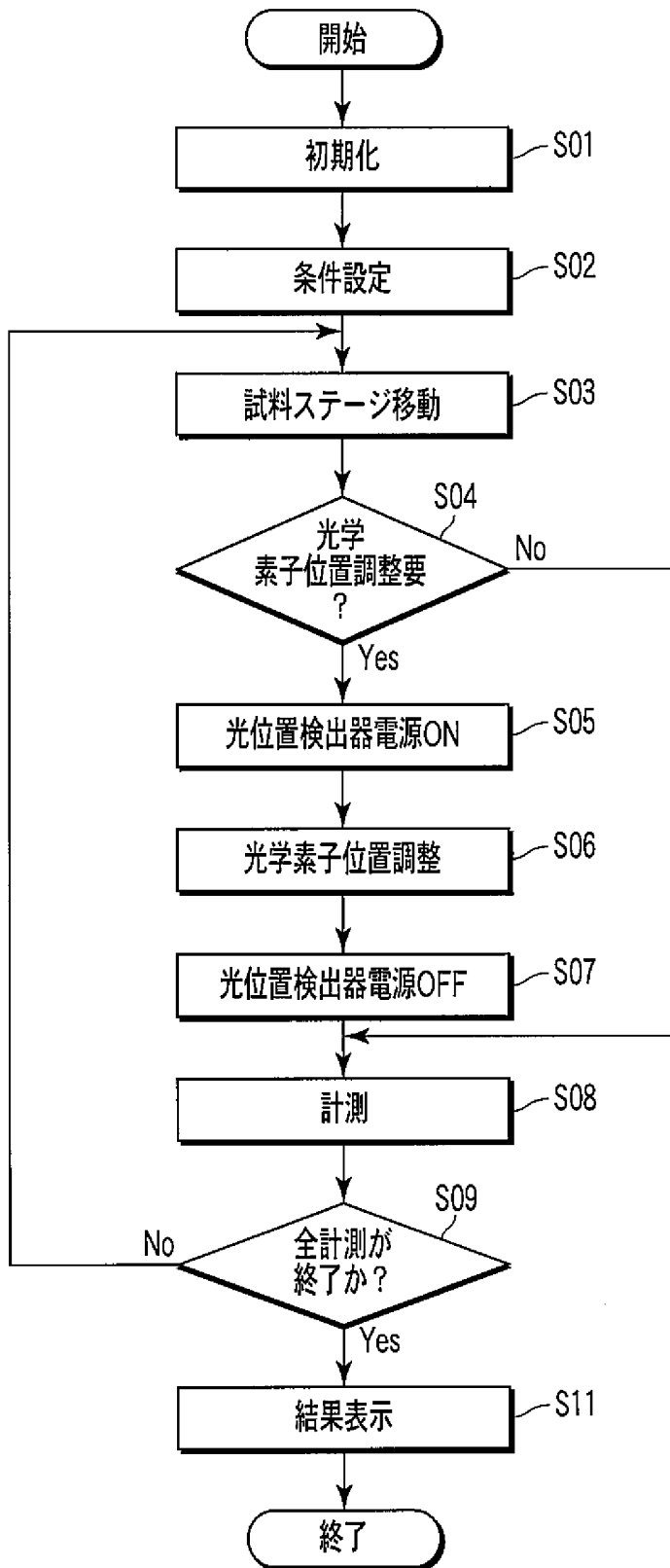
[図4A]



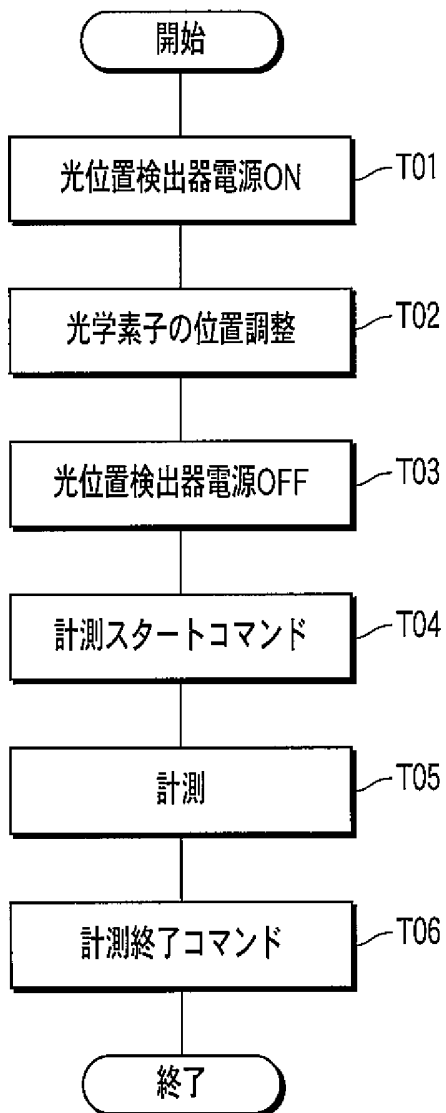
[図4B]



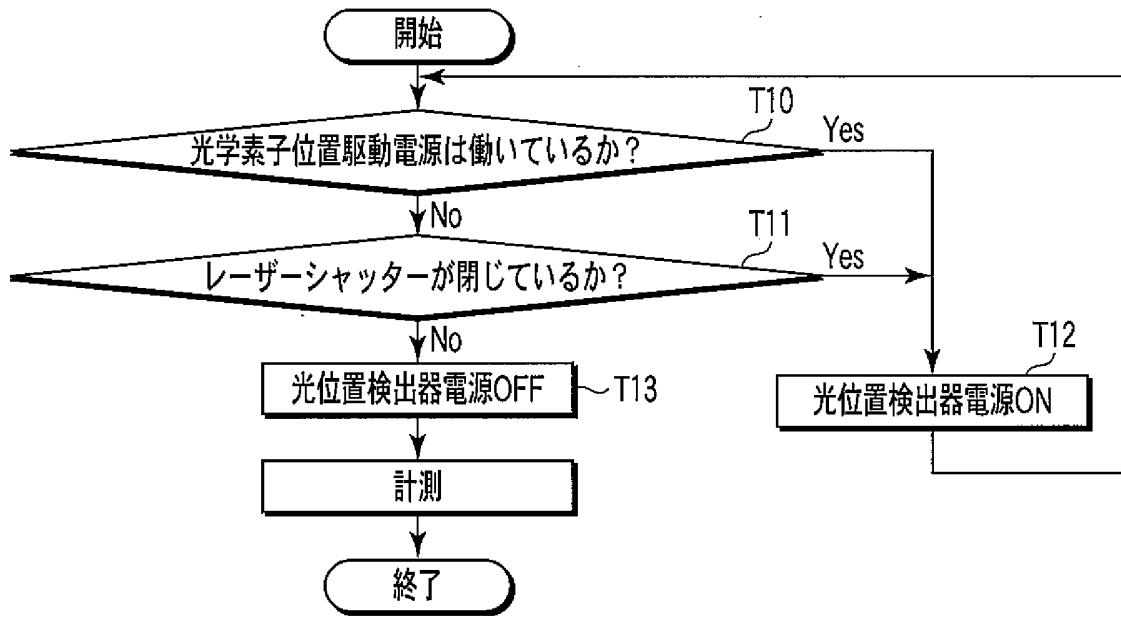
[図5]



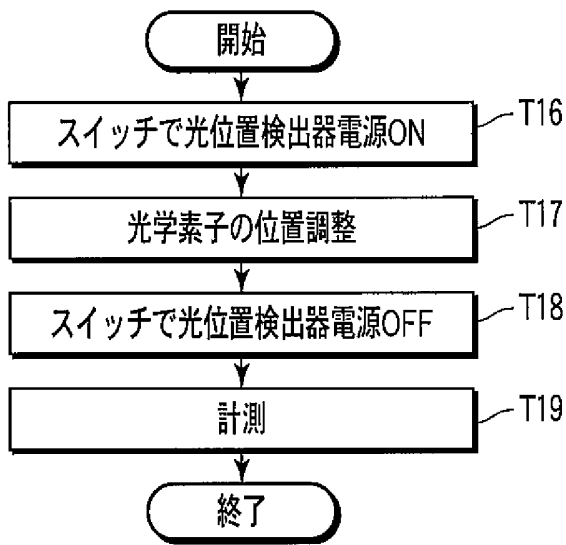
[図6]



[図7]



[図8]



[図9]

	光位置検出器ON	光位置検出器OFF
カウントレート [kHz]	5~6	0.2~0.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/64 (2006.01)

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)
G01N21/62-G01N21/74, G02B21/00

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-202212 A (Nikon Corp.), 30 July, 1999 (30.07.99), Full text; Figs. 1, 2 (Family: none)	1-4
Y	JP 2004-354347 A (Olympus Corp.), 16 December, 2004 (16.12.04), Par. Nos. [0017] to [0032]; Fig. 1 (Family: none)	1-4
Y	JP 7-92392 A (Nikon Corp.), 07 April, 1995 (07.04.95), Full text; Figs. 1 to 4 (Family: none)	1-4

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
12 June, 2006 (12.06.06)

Date of mailing of the international search report
20 June, 2006 (20.06.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306935

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-21956 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 23 January, 1996 (23.01.96), Full text; Figs. 5, 6 (Family: none)	1-4
Y	JP 2002-168784 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 14 June, 2002 (14.06.02), Full text; Figs. 1, 5, 7 (Family: none)	1-4
Y	JP 2004-245979 A (Keyence Corp.), 02 September, 2004 (02.09.04), Claim 1 (Family: none)	2,4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N21/64 (2006.01)		
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 21/62 - G01N 21/74 G02B 21/00		
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 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006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)		
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 請求の範囲の番号
Y	JP 11-202212 A (株式会社ニコン) 1999.07.30, 全文、第1,2図 (ファミリー無し)	1-4
Y	JP 2004-354347 A (オリンパス株式会社) 2004.12.16 【0017】 - 【0032】、第1図 (ファミリー無し)	1-4
Y	JP 7-92392 A (株式会社ニコン) 1995.04.07, 全文、第1-4図 (ファミリー無し)	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 12.06.2006	国際調査報告の発送日 20.06.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 横井 亜矢子 電話番号 03-3581-1101 内線 3292	2W 9706

C (続き) . 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 請求の範囲の番号
Y	JP 8-21956 A (オリンパス光学工業株式会社) 1996. 01. 23 全文、第 5, 6 図 (ファミリー無し)	1-4
Y	JP 2002-168784 A (富士写真フィルム株式会社) 2002. 06. 14 全文、第 1, 5, 7 図 (ファミリー無し)	1-4
Y	JP 2004-245979 A (株式会社キーエンス) 2004. 09. 02 【請求項 1】 (ファミリー無し)	2, 4