

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3776246号
(P3776246)

(45) 発行日 平成18年5月17日(2006.5.17)

(24) 登録日 平成18年3月3日(2006.3.3)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 21/01 (2006.01)

GO 1 N 21/01 B

GO 1 N 21/64 (2006.01)

GO 1 N 21/64 F

GO 1 N 27/447 (2006.01)

GO 1 N 27/26 3 2 5 B

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平10-343038	(73) 特許権者	000005201
(22) 出願日	平成10年12月2日(1998.12.2)		富士写真フイルム株式会社
(65) 公開番号	特開2000-171388(P2000-171388A)		神奈川県南足柄市中沼210番地
(43) 公開日	平成12年6月23日(2000.6.23)	(74) 代理人	100073184
審査請求日	平成16年3月5日(2004.3.5)		弁理士 柳田 征史
		(74) 代理人	100090468
			弁理士 佐久間 剛
		(72) 発明者	伊神 盛志
			神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地
			富士写真フイルム株式会社内
		(72) 発明者	吉田 光治
			神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地
			富士写真フイルム株式会社内
		審査官	樋口 宗彦
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 画像情報読取装置に使用される試料台およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布した試料が載置される試料台であって、励起光を照射する励起光源と、該励起光の照射を受けて前記蛍光色素から発せられる蛍光を、前記試料中の前記生体由来物質の分布画像として光電的に読み取る光電読取手段とを備え、これら励起光源、試料台、試料および光電読取手段を外光から遮光して用いる画像情報読取装置に使用される試料台において、

少なくとも前記試料が載置される面がフッ素樹脂コーティングされ、

該試料が載置される面に前記光電読取手段による読取りの範囲を示す凹状または凸状のマーキングが形成されていることを特徴とする試料台。

10

【請求項2】

前記フッ素樹脂が、PTFEとPFAとの複合系樹脂であることを特徴とする請求項1記載の試料台。

【請求項3】

蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布した試料が載置される試料台であって、励起光を照射する励起光源と、該励起光の照射を受けて前記蛍光色素から発せられる蛍光を、前記試料中の前記生体由来物質の分布画像として光電的に読み取る光電読取手段とを備え、これら励起光源、試料台、試料および光電読取手段を外光から遮光して用いる画像情報読取装置に使用される試料台の製造方法において、

少なくとも前記試料が載置される面をフッ素樹脂でコーティングし、

20

その後、前記光電読取手段による読取りの範囲を示す凹状または凸状のマーキングを前記載置される面に形成するマーキング形成工程と前記フッ素樹脂コーティングによる熱変形を修正する塑性変形工程とを一括して行なうことを特徴とする試料台の製造方法。

【請求項 4】

前記フッ素樹脂が、PTFEとPFAとの複合系樹脂であることを特徴とする請求項 3 記載の試料台の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は蛍光標識された試料の蛍光画像を読み取る画像情報読取装置に使用される試料台 およびその製造方法に関するものである。 10

【0002】

【従来の技術】

従来より、生化学・分子生物学分野においては、蛍光色素を標識物質として使用した蛍光検出 (fluorescence) システムが知られている。このシステムによれば、蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布する試料に係る画像情報を読み取ることにより、遺伝子配列、遺伝子の発現レベル、実験用マウスにおける投与物質の代謝・吸収・排泄の経路・状態、タンパク質の分離・同定、あるいは分子量、特性の評価などを行なうことができる。

【0003】

例えば、懸濁液中の生細胞や溶液中の生物学的化合物 (タンパク質など) をその電荷によって電場中を陽極または陰極に移動させる電気泳動により、複数の DNA 断片を含む溶液中に蛍光色素を加えた後、複数の DNA 断片をゲル支持体上で電気泳動させ、あるいは蛍光色素を含有させたゲル支持体上で複数の DNA 断片を電気泳動させ、あるいは複数の DNA 断片をゲル支持体上で電気泳動させた後にこのゲル支持体を蛍光色素を含む溶液に浸すなどして、蛍光で標識された特定の DNA 断片 (生体由来物質として) が分布したゲル支持体 (試料として) を得、これに、外光から遮光された状態で、標識物質として用いられた蛍光色素を励起せしめる励起光を照射して、ゲル支持体上で発光する蛍光を光電的に読み取り、これにより蛍光で標識された DNA 断片の分布を表す画像情報を取得し、得られた画像情報に基づいて CRT 等の表示部に可視画像を表示することにより、DNA 断片の分子量などの評価を行うことができる。 20 30

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

ところで、上述した蛍光検出システムに使用される画像情報読取装置において、ゲル支持体等の試料は試料台上に載置されるが、この試料台は通常、蛍光の誤検出が生じないように、黒アルマイト処理されたアルミニウム製の試料台が提供されていた。

【0005】

しかし、上述した試料台に一旦、蛍光色素等が付着すると、これを完全に洗浄するのは、非常に労力が掛かり、蛍光検出に悪影響を与えない程度まで排除できない場合には、蛍光の誤検出となるため、当該試料台は再使用できない等取扱い上の細心の留意が必要であった。 40

【0006】

そこで、黒アルマイト処理のアルミ板に平坦なガラス板を重ねたハイブリッドな試料台を作製し、試料はそのガラス板の上に載せるようにしたが、ガラス裏面からの反射で、ゴーストが映り込んだり、乱反射によってノイズが上昇するなどの副作用を生じる場合があった。

【0007】

本発明は上記事情に鑑みなされたものであって、画像情報読取装置に使用される、取扱いが容易な試料台を提供することを目的とするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明の試料台は、試料の載置面にフッ素樹脂コーティングを施すことで、洗浄を容易にし、繰り返しの使用に耐えるものとしたものである。

【0009】

すなわち本発明の試料台は、蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布した試料が載置される試料台であって、励起光を照射する励起光源と、該励起光の照射を受けて前記蛍光色素から発せられる蛍光を、前記試料中の前記生体由来物質の分布画像として光電的に読み取る光電読取手段とを備え、これら励起光源、試料台、試料および光電読取手段を外光から遮光して用いる画像情報読取装置に使用される試料台において、

少なくとも前記試料が載置される面が、フッ素樹脂コーティングされたものであることを特徴とするものである。

10

【0010】

ここでフッ素樹脂としては例えば、黒色をベースとしたPTFE（四フッ化エチレン系樹脂）とPFA（四フッ化エチレン・パーフロロアルキルビニルエーテル共重合体樹脂）との複合系樹脂などが好ましく、具体的には、シルキーブラック（デュポン社商標（以下、省略））を黒色顔料としたプラチナストーン（同社商標（以下、省略）：Primer;459-30170, Midocoat;456-30270, Topcoat;456-30370）や、工業用855-023プライマ（同社：以下、省略）をベースとした855-100系（同社（以下、省略）のPTFEとPFAとの複合系樹脂）等を適用するのが好ましい。従来の黒アルマイト処理のアルミ板にガラス板を重ね合わせた試料台では、そのガラス板からのゴーストや乱反射が、試料から発

20

【0011】

また本発明の試料台の、試料が載置される面には、光電読取手段による読取りの範囲を示す、凹状または凸状のマーキングが形成されたものであることが、使用者の便宜において望ましい。特に、画像情報読取装置が画角を可変にできるものである場合、すなわち、光電読取手段と試料台との間の距離が可変とされている構成においては、両者間の距離に応じた読取り範囲に適合する部分ごとにマーキングがそれぞれ形成されていれば、使用者が

30

【0012】

なお、マーキングを試料台自体の凹凸形状により形成したものは、塗料等でマーキングを表示したものよりも、精度よく画像信号を取得することができる。すなわち、マーキングに用いる塗料の中には、少なからず蛍光を発する場合があるが、このような場合、励起光で試料を照射したとき、試料に含まれた蛍光色素から発光する蛍光に、マーキングから発光した蛍光が混じり、これがノイズ成分として光電読取られることとなる。一方、このような塗料を用いることなく、試料台自体の凹凸形状によってマーキングを表現したものは、そのような局所的なノイズが生じることが無く、画像信号を精度よく取得することが

40

【0013】

試料としては、蛍光色素で標識された特定の生物由来物質が分布したもので有れば、ゲル支持体、このゲルを転写したメンブレンフィルタ、マイクロタイタープレート、スライドガラス等、種々のものを対象とすることができる。

【0014】

本発明の試料台の製造方法は、蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布した試料が載置される試料台であって、励起光を照射する励起光源と、該励起光の照射を受けて前記蛍光色素から発せられる蛍光を、前記試料中の前記生体由来物質の分布画像として光電的に読み取る光電読取手段とを備え、これら励起光源、試料台、試料および光電読取手段

50

を外光から遮光して用いる画像情報読取装置に使用される試料台の製造方法において、少なくとも前記試料が載置される面をフッ素樹脂でコーティングし、その後、前記光電読取手段による読取りの範囲を示す、凹状または凸状のマーキングを、前記載置される面に形成することを特徴とするものである。

【 0 0 1 5 】

なお、フッ素樹脂としては、P T F E と P F A との複合系樹脂であることが望ましい。

【 0 0 1 6 】

【 発明の効果 】

本発明の試料台によれば、試料の載置面にフッ素樹脂コーティングが施されているため、載置面に蛍光色素や試料等が付着しても、簡単な洗浄でこれらを洗い流すことができるため、取扱いが容易で、繰り返しの使用にも十分耐えることができる。

10

【 0 0 1 7 】

また本発明の試料台の製造方法によれば、フッ素樹脂のコーティング後に、凹状または凸状のマーキングを形成するため、マーキング形成後にフッ素樹脂のコーティングを行う場合に比して、マーキング部およびその近傍部分におけるフッ素樹脂コートの厚さの不均一が生じにくく、フッ素樹脂コートの厚さの不均一によって生じる読取画像情報への影響を低減させる効果がある。

【 0 0 1 8 】

さらにフッ素樹脂のコーティング工程は、最終的に 4 0 0 前後で焼付けを行う必要があるが、この焼付け処理は試料台を熱変形させる。このため焼付け処理後には、この変形を塑性変形させて修正する必要があるが、上述したマーキングの形成工程をコーティング工程後としたことで、マーキング形成工程と熱変形を修正する塑性変形の工程とを一括して行うことができ、マーキング工程、コーティング工程および塑性変形工程の順に製造する場合よりも、工程数を減少させることができる。

20

【 0 0 1 9 】

【 発明の実施の形態 】

以下、本発明の試料台の具体的な実施の形態について、図面を用いて説明する。

【 0 0 2 0 】

図 1 は本発明の試料台の一実施形態を示す図、図 2 は図 1 に示した試料台を用いた画像情報読取装置の一例の概略構成を示す斜視図、図 3 は図 2 に示した画像情報読取装置の内部を示す図である。

30

【 0 0 2 1 】

図示の試料台 10 は、基材であるアルミ板 10 d に、黒色をベースとした P T F E と P F A との複合系樹脂 10 c でコーティングしたもの（図 1（2）の部分拡大図参照）であり、具体的には、シルキーブラックを黒色顔料としたプラチナストーンでコーティングされている。

【 0 0 2 2 】

また試料台 10 の周縁部は上方に立ち上がってフランジ 10 b が形成されている。さらに周縁部以外の平坦部には、後述する画像情報読取装置 10 への配置位置に応じて変化する C C D 51 の読取可能範囲、すなわちゲル等の試料を配置すべき、大きさの異なる複数の範囲を示すマーキング 10 a が形成されている。このマーキング 10 a は、上述した複合系樹脂 10 c によるコーティング処理の後に形成されたものであり、小さい円形をゲル等の試料の載置面に対して凹状に陥凹させたものである。なお、これとは反対に載置面に対して凸状に形成してもよいが、試料の大きさによってはこの凸状マーキングに乗り上げて傾くこともあるため、凹状としたものが好ましい。

40

【 0 0 2 3 】

一方、図示の画像情報読取装置 100 は、内部が遮光された暗箱 20 内に、蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布するゲル 11 を載置した、図 1 に示した試料台 10 と、試料台 10 上に載置されたゲル 11 に励起光を照射する L E D 45 と、励起光の照射を受けてゲル 11 中の蛍光色素から発光する蛍光を光電検出し、得られた画像信号を外部の画像処理装置等へ

50

出力する、冷却素子を備えたインターライン型CCD51と、試料台10上のゲル11の像をCCD51の受光面上に結像するレンズ40と、このレンズ40を光軸方向に移動させるモータ32と、CCD51とレンズ40との間に設けられた、蛍光は通過させるが励起光は通過させないように帯域設定された励起光カットフィルタ46とが設けられている。

【0024】

また暗箱本体25の内壁両側面にはレンズ40からの距離が互いに異なる7段の、試料台10を配置し得るレール21a,21b,...,21gが設けられており、各レール21a～21gに対応した内壁後面には、各レール21a～21g上に試料台10が配置されたか否かを検出するセンサ22a,22b,...,22gが設けられている。すなわち、センサ22aは、レール21aに試料台10が載置されているか否かを検出し、センサ22bは、レール21bに試料台10が載置されているか否かを検出し、同様にセンサ22cはレール21cに、センサ22dはレール21dに、センサ22eはレール21eに、センサ22fはレール21fに、センサ22gはレール21gに、それぞれ対応している。

10

【0025】

CCD51は、暗箱本体25の内壁上面を貫通して設けられており、CCD51にゲル11の像を結像させるレンズ40は、試料台10が配置された各レール21a,...に応じて、その光軸方向Xにおける停止位置(レンズ位置)が、41a,41b,...,41gというように段階的に設定されている。すなわち、レンズ位置41aは、レール21aに試料台10が載置されているときに、その試料台10上のゲル11の像をCCD51に結像させるのに適した位置であり、レンズ位置41bは、レール21bに試料台10が載置されているときに、その試料台10上のゲル11の像をCCD51に結像させるのに適した位置であり、同様に、レンズ位置41cはレール21cに、レンズ位置41d(41d～41fは図示省略)はレール21dに、レンズ位置41eはレール21eに、レンズ位置41fはレール21fに、レンズ位置41gはレール21gに、それぞれ対応している。そして試料台10に形成されている大きさの異なる複数の範囲を示すマーキング10aは、各レール21a,...に試料台10を配置したときのCCD51との距離に応じた、CCD51の読取可能範囲に対応している。

20

【0026】

この移動可能なレンズ40は、暗箱20内部に設けられたステッピングモータ32により、上記各レンズ位置41a～41fに移動されるように構成されており、ステッピングモータ32への、各レンズ位置41a,41b,...,41gにそれぞれ対応した入力パルス数D1,D2,D3,D4,D5,D6,D7は、各レール21a～21gと予め対応付けられた参照テーブルとして、暗箱20内部に設けられた記憶部33に記憶されている。

30

【0027】

暗箱20の内部にはさらに、いずれのレール22a～22gに試料台10が載置されたかの、センサ22a～22gによる検出結果を受けて、この検出結果に対応するパルス数を、記憶部33に記憶された参照テーブルを参照して求め、求められたパルス数をステッピングモータ32に入力するフォーカスコントロール手段31が設けられている。

【0028】

このように構成された画像情報読取装置100の概略作用を以下に説明する。

【0029】

40

試料台10上に、蛍光色素で標識された特定の生体由来物質が分布するゲル11を、マーキング10aを目安として所定の範囲内に載置する。そしてこのゲル11が載置された試料台11を、ゲル11を載置した範囲のマーキング10aに適した、画像情報読取装置100のいずれかのレール21a～21gに載置する。最初、レンズ40は所定の初期位置に停止しているが、試料台10の載置により、暗箱20内に設置されたセンサ22a～22gのうち、試料台10が載置されたレール(例えば4段目のレール21dとする)に対応するセンサ22dが、試料台10が載置されたことを検出し、検出信号をフォーカスコントロール手段31に送る。このとき、他のセンサ22a～22cおよび22e～22gは、それぞれ対応するレール21a～21cおよび21e～21gに試料台10が存在しないため、検出信号を出力することはない。

【0030】

50

フォーカスコントロール手段31は、検出信号を受けて、その検出信号がセンサ22d から出力されたものと認識し、記憶部33に記憶されている参照テーブルを参照して、センサ22d と対応付けられたパルス数D 4を求め、このパルス数D 4をステッピングモータ32に入力する。ステッピングモータ32は、フォーカスコントロール手段31から入力されたパルス数に基づいて、レンズ40を、初期位置からレンズ位置41d に移動させる。

【0031】

ここでレンズ位置41d は、4段目のレール21d に試料台10が載置されているときに、その試料台10上のゲル11の像をCCD51に結像させるのに適した位置として予め設定されているため、CCD51には、4段目のレール21d 上に配置された試料台10上のゲル11から発光する蛍光の像をピントのずれ無く適切に結像可能な状態とされる。

10

【0032】

暗箱20の扉が閉じられて、内部が遮光状態とされた後に、LED45から試料台10上のゲル11に対して励起光が照射される。この励起光が照射されたゲル11は、内部に分布する特定の生体由来物質を標識している蛍光色素が励起されることによって、蛍光を発し、このゲル11から発光した蛍光はレンズ40および励起光カットフィルタ46を介してCCD51の受光面上に、ゲル11における蛍光の分布画像として結像される。

【0033】

ここで試料台10は、従来の黒アルマイト処理に比して、蛍光色素の含有量が少ないシルキーブラックを黒色顔料としたブラチナストーン10c でコーティングされているため、試料台10自体から発光する蛍光を極めて低いものとすることができる。

20

【0034】

一方、ゲル11を照射した励起光は、その一部がゲル11や試料台10の表面等で反射してCCD51の方向にも進むが、CCD51の受光面の前に設けられた励起光カットフィルタ46が、励起光の通過を阻止するため、励起光がCCD51の受光面に入射することはない。

【0035】

CCD51は、このように結像されたゲル11から発光する蛍光を光電的に検出し、得られた信号を外部の画像処理装置や画像表示装置等に出力する。

【0036】

以上の一連の画像情報の読取り操作が終了すると、暗箱20の扉が開放され、オペレータは、画像情報読取装置100の内部から試料台10を引き出す。そしてこの取り出された試料台10から、載置されていたゲル11を除去し、その後に水道水や所定の薬品により、試料台10は洗浄される。ここで試料台10は、その表面がブラチナストーン10c でコーティングされているため、載置面に付着した蛍光色素や生体由来物質またはゲル等を、簡単に洗い流すことができ、従来の黒アルマイト処理された試料台よりも取扱いが容易で、繰り返しの使用にも十分耐えることができる。

30

【0037】

なお、本実施形態の試料台10は、図2および3に示す多段の試料台配置位置を有する画像情報読取装置に用いるものの実施形態であるため、大きさが互いに異なる複数の試料載置範囲を示すマーキングが複数形成されたものであるが、本発明の試料台はこの態様に限るものではなく、読取りの範囲が常に一定であるような画像情報読取装置に用いる試料台の場合は、単一の試料載置範囲を示すマーキングのみを形成したものや、全くマーキングが形成されていないものであってもよい。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の試料台の一実施形態の構成を示す図

【図2】図1に示した試料台を用いる画像情報読取装置の一例を示す概略斜視図

【図3】図2に示した画像情報読取装置の内部を示す要部断面図

【符号の説明】

10 試料台

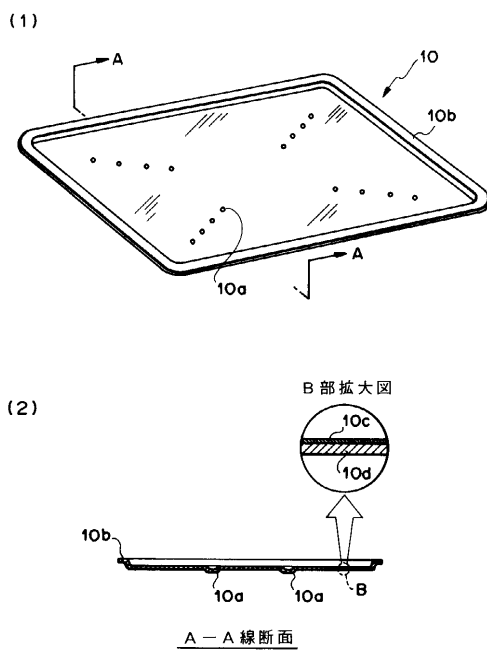
10a マーキング

10b フランジ

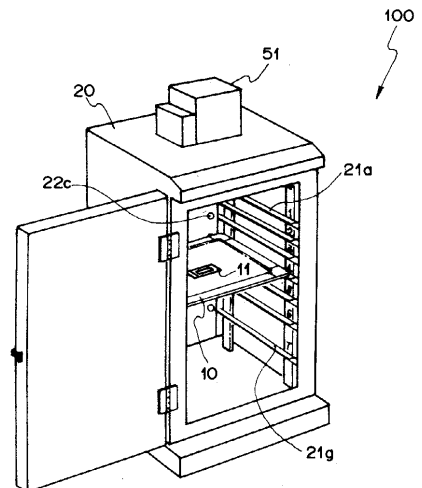
50

10c PTFEとPFAとの複合系樹脂コーティング
 10d 基材

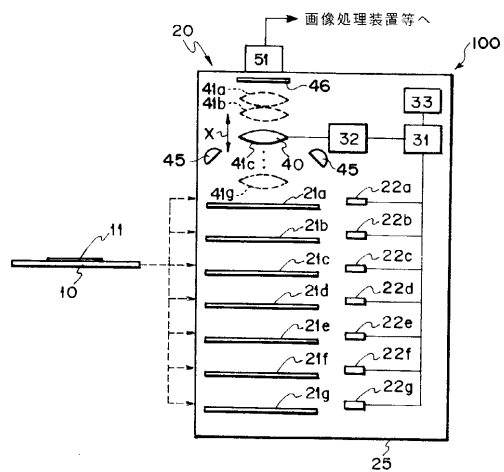
【図1】



【図2】



【図 3】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭63-269044(JP,A)
特開平09-257640(JP,A)
特開平09-203865(JP,A)
特開平05-284998(JP,A)
特開平05-240785(JP,A)
実開昭58-002656(JP,U)
実開平06-040849(JP,U)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N21/00-21/61

G01N21/62-21/74

PATOLIS