(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
2010 年 7 月 1 日(01.07.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/073917 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 21/78 (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/070661

(22) 国際出願日: 2009 年 12 月 10 日(10.12.2009)

(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 2008-331057 2008 年 12 月 25 日(25.12.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社日立ハイテクノロジーズ (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目２４番１４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): 佐野 稔 (SANO Minoru) [JP/JP]; 〒3128504 茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内 Ibaraki (JP). 石沢 雅人 (ISHIZAWA Masato) [JP/JP]; 〒3128504 茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内 Ibaraki (JP). 山本 周平 (YAMAMOTO Shuhei) [JP/JP]; 〒3128504 茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 平木 祐輔 (HIRAKI Yusuke); 〒1050001 東京都港区虎ノ門４丁目３番２０号 神谷町ＭＴビル１９階 Tokyo (JP).

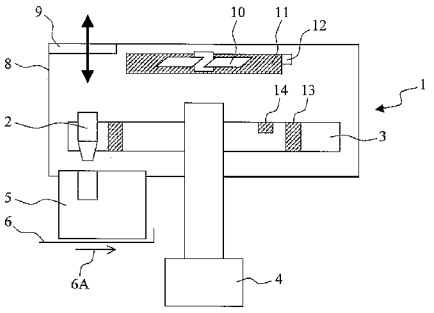
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,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

[続葉有]

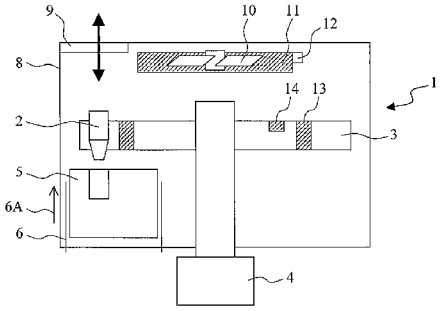
(54) **Title**: ANALYZER

(54) 発明の名称 : 分析装置

[図1A]
図１Ａ



[図1B]
図１Ｂ



(57) **Abstract**: Disclosed is a nucleic acid analyzer enabling parallel examination of multiple examination items and high sample-processing efficiency even if an examination item or the object to be measured is changed. The nucleic acid analyzer includes a carousel rotatable around the rotation axis, reactor vessels held along the circumferential edge of the carousel, and at least one detector having a light source for illuminating the reactor vessels with the exciting light and a detecting element for detecting fluorescence from the reaction liquid in a reactor vessel. The detector is detachable, and the fluorescence can be measured suitably for the examination item by attaching a desired detector. Thus, multiple examination items can be examined in parallel, and the high sample-processing efficiency can be achieved even if an examination item or the object to be measured is changed.

(57) 要約: 本発明の目的は、複数の検査項目を並列的に検査することが可能であり、検査項目や測定対象の変更があっても高い検体処理効率を得ることができる核酸分析装置を提供することに関する。本発明は、回転軸線回りに回転可能なカローセルと、カローセルの円周状の縁に沿って保持された複数の反応容器と、反応容器に励起光を照射する光源と該反応容器内の反応液からの蛍光を検出する検出素子とを有する少なくとも１個の検出器と、を有する分析装置に関する。検出器は取り外し可能であり、所望の検出器を装着することで、検査項目に応じた蛍光測定を行える。本発明によれば、複数の検査項目を並列的に検査することが可能であり、検査項目や測定対象の変更があっても高い検体処理効率を得ることができる。

WO 2010/073917 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、生体関連物質を分析する分析装置に関し、例えば、核酸を分析する分析装置に関する。

背景技術

[0002] 核酸増幅法としては、例えばPCR法が知られている。PCR法では、検体中に含まれる核酸を塩基配列特異的に増幅することで微量の核酸を高感度で検出する。一般に核酸増幅法では、核酸標識に蛍光色素を使用し、蛍光強度変化を経時的に追跡することで解析を行なう。また増幅過程では、反応液を温度調節することで反応を促進する。

[0003] 特開２００２－１１６１４８号公報（特許文献１）には、ウエルと称する反応容器を方形のプレート上に、格子状に配置した蛍光式プレート解析装置が開示されている。この装置では、プレートの底部側に、照射および検出光学系が設けられている。プレートを水平面に沿って縦及び横方向に移動させることによって、ウエルに保持された試料からの蛍光を検出する。また、この装置では、単数の検出位置だけではなく複数の検出位置で蛍光を検出することで、蛍光測定の効率化が図られている。また、安価かつコンパクト、更に、励起光源の保守が容易な装置の提供を目的として、励起光源としてＬＥＤ（発光ダイオード）を用いている。

特許文献1：特開２００２－１１６１４８号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本願発明者が、臨床検査に適した核酸分析装置について鋭意検討したところ、次のような知見を得るに至った。

[0005] 臨床検査では、ある検体から複数検査項目に対する検査結果を得たいという要求がある。また、項目検査効率を上げる目的から、複数の検査項目を並

行して処理することができれば効率的である。定対象ごとに異なる蛍光色素を核酸増幅のマーカーとして割当てることが望ましい。また、検査項目を複数とすることばかりではなく、測定対象と内部標準の２種類の蛍光色素を並行して測定できれば望ましい。更に、臨床検査では、検査項目や測定対象の変更、増減が頻繁に行なわれる為、緊急の測定又は検査に対応できることが必要である。

[0006] 本発明の目的は、複数の検査項目を並列的に検査することが可能であり、検査項目や測定対象の変更があっても高い検体処理効率を得ることができる核酸分析装置を提供することに関する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、回転軸線回りに回転可能なカローセルと、カローセルの円周状の縁に沿って保持された複数の反応容器と、反応容器に励起光を照射する光源と該反応容器内の反応液からの蛍光を検出する検出素子とを有する少なくとも１個の検出器と、を有する分析装置に関する。検出器は取り外し可能であり、所望の検出器を装着することで、検査項目に応じた蛍光測定を行える。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、複数の検査項目を並列的に検査することが可能であり、検査項目や測定対象の変更があっても高い検体処理効率を得ることができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1A]分析装置の主要部の断面構造の第１の例を示す説明図

[図1B]分析装置の主要部の断面構造の第２の例を示す説明図

[図2]分析装置の主要部の平面構成の例を示す説明図

[図3]分析装置において、隣接する検出器間でのクロストーク発生メカニズムを説明する説明図

[図4A]分析装置の主要部において、隣接する検出器間でのクロストークを防止する手段の例を示す説明図

[図4B]分析装置の主要部において、隣接する検出器間でのクロストークを防止する手段の例を示す説明図

[図5A]分析装置の検出器の光学系の例を示す説明図

[図5B]分析装置の検出器の光学系の例を示す説明図

[図6]分析装置の検出器の配列構造の例を示す説明図

[図7]蛍光色素のピーク波長の例を示す説明図

[図8]分析装置の検出器の配列構造の他の例を示す説明図

符号の説明

[0010] １…リーディングユニット、２…反応容器、３…カローセル、４…駆動機構、５…検出器、６…スロット、８…ケーシング、９…ゲート、１０…ファン、１１…熱源、１２…温度センサ、１３…熱源、１４…温度センサ、１５…遮光板、１６…シャッタ、２１…光源、２２…集光レンズ、２３…励起フィルタ、２４…蛍光フィルタ、２５…フォトダイオード２６…ダイクロイックミラー

発明を実施するための最良の形態

[0011] 実施例では、回転軸線回りに回転可能なカローセルと、カローセルの円周状の縁に沿って保持された複数の反応容器と、反応容器に励起光を照射する光源と該反応容器内の反応液からの蛍光を検出する検出素子とを有する少なくとも１個の検出器と、を有し、検出器が取り外し可能に装着され、検出器が互いに独立的に蛍光測定を行なうように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0012] また、実施例では、複数の検出器の各々が、互いに異なる波長の励起光を発生する光源と、互いに異なる波長の蛍光を検出する検出素子を有するように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0013] また、実施例では、複数の検出器の各々が、隣接する２つの検出器の光源が発生する励起光の波長の差が所定の波長差より大きくなるように、且つ、隣接する２つの検出器の検出素子が検出する蛍光の波長の差が所定の波長差より大きくなるように選択されている核酸分析装置を開示する。

[0014] また、実施例では、複数の検出器の各々が、同一の波長の励起光を発生する光源と、同一の波長の蛍光を検出する検出素子を有するように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0015] また、実施例では、複数の検出器からの出力信号に対する増幅ゲインが、互いに異なるように設定されている核酸分析装置を開示する。

[0016] また、実施例では、複数の検出器からの出力信号の分解能が、互いに異なるように設定されている核酸分析装置を開示する。

[0017] また、実施例では、検出器のうち、隣接する２つの検出器の間に遮光板が設けられている核酸分析装置を開示する。

[0018] また、実施例では、検出器には、開閉可能なシャッタが設けられ、検出器によって反応容器内の反応溶液を光学的に検出するときには、シャッタが開き、検出器によって反応容器内の反応溶液を光学的に検出しないときには、シャッタが閉じるように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0019] また、実施例では、検出装置の光源が発光ダイオードを有し、検出素子がフォトダイオードを有する核酸分析装置を開示する。

[0020] また、実施例では、検出器を取り外し可能に支持するためのスロットと、を有し、検出器をスロットに沿って移動させることによって、検出器を取り外すことができ、又は、検出器を装着することができるように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0021] また、実施例では、反応容器及び反応容器中の反応液を所定の温度に保持する温度調節装置が設けられている核酸分析装置を開示する。

[0022] また、実施例では、温度調節装置が、ファン、熱源、及び、温度センサを有する核酸分析装置を開示する。

[0023] また、実施例では、温度調節装置が、カローセルに設けられた熱源、及び、温度センサを有する核酸分析装置を開示する。

[0024] また、実施例では、少なくともカローセル、及び、反応容器を収容するケーシングが設けられ、該ケーシングが開閉可能なゲートを有し、反応容器の出し入れが、ゲートを介して行うことができる核酸分析装置を開示する。

[0025] また、実施例では、回転軸線回りに回転可能なカローセルと、カローセルの円周状の縁に沿って保持された複数の反応容器と、反応容器に励起光を照射する光源と該反応容器内の反応液からの蛍光を検出する検出素子とを有する少なくとも１個の検出器と、反応容器及び反応容器中の反応液を所定の温度に保持する温度調節装置と、を有し、検出器が取り外し可能に装着され、検出器が互いに独立的に蛍光測定を行なうように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0026] また、実施例では、カローセルが、反応容器を設置し又は取り出すためにカローセルを停止される容器設定期間とカローセルを一定速度にて回転させる蛍光測定期間とからなるサイクルによって操作され、蛍光測定期間では、反応容器が、検出器上の検出位置を通過する間に、検出器によって蛍光強度を測定するように構成されている核酸分析装置を開示する。

[0027] また、実施例では、回転軸線回りに回転可能なカローセルを用いて核酸を分析する核酸分析方法において、カローセルの円周状の縁に沿って複数の反応容器を設置し、カローセルを回転させながら、当該カローセルの外周に沿って設置されている複数の検出器によって反応容器に収納された反応溶液からの蛍光を測定し、複数の検出器の各々が所定の反応溶液の蛍光測定を互いに独立的に行ない、反応容器の数又は種類が変化したとき、検出器を増設又は取り外す方法が開示されている。

[0028] また、実施例では、複数の検出器が、互いに異なる波長の蛍光を検出する核酸分析方法を開示する。

[0029] 以下、上記及びその他の新規な特徴と効果について図面を参酌して説明する。尚、図面は専ら発明の理解のために用いるものであり、権利範囲を減縮するものではない。

実施例

[0030] 図１Ａ、図１Ｂ及び図２を参照して、分析装置の主要部であるリーディングユニットの例を説明する。本例のリーディングユニット１は、分析対象である反応液を収納する複数の反応容器２と、反応容器２を保持するカローセ

ル３と、カローセルを回転させるための駆動機構４と、カローセル３の円周に沿って配置された少なくとも１つの検出器５とケーシング８を有する。

[0031] カローセル３は、円板状のアルミ合金製のディスクを有し、中心軸線回りに回転可能である。カローセル３の縁には、多数の反応容器２が保持されている。検出器５は、カローセル３の円周に沿って等間隔に配置されている。検出器５は、反応容器２の下方に配置されている。図１Ａの例では、検出器５はケーシング８の外側に設けられているが、図１Ｂの例では、検出器５はケーシング８の内側に設けられている。ここでは、５個の検出器５が設けられているが、５個以外の数の検出器５を設けてよい。

[0032] 検出器５は、交換可能であり、着脱が自由である。検出器５は、スロット６に挿入されている。スロット６は、図１Ａに示す例のように、半径方向に沿って延びるように構成してよいが、図１Ｂに示す例のように、軸線方向に沿って延びるように構成してもよい。更に、図示していないが、スロット６は、軸線方向に対して傾斜して配置されてもよい、即ち、円錐面に沿って配置されてよい。検出器５を装填するには、矢印６Ａに示すように、検出器５をスロット６に沿って内方に移動させればよい。検出器５を取り外す場合には、矢印６Ａと反対方向に、検出器５をスロット６に沿って外方に移動させればよい。スロット６には、スナップ型の締結装置が設けられてよい。矢印６Ａに示すように、検出器５をスロット６に沿って内方に移動させると、検出器５は所定の位置にて締結装置に係合し、それ以上移動することはできない。検出器５を取り外す場合には締結装置を解除する。締結装置の代わりに、ネジによって、検出器５を固定してもよい。

[0033] 本例によると、検出器５は互いに独立的に反応容器２内の反応液の検出又は測定を行なう。従って、１個の検出器が故障した場合やメンテナンスを必要とする場合には、その検出器のみを取り外せばよい。この場合、残存の検出器は、そのまま使用できる。即ち、残存の検出器に対する特別な作業は不要である。検出器の削減は、残存の検出器における検出感度に影響を与えない。従って、作業前後にて、検査結果を一致させることが可能である。

[0034] 図１Ａ及び図１Ｂに示すように、本例のケーシング８には、開閉可能なゲート９が設けられている。尚、図２では、ケーシング８が除去されている。少なくとも、反応容器２、及び、カローセル３は、ケーシング８内に収納されている。こうして、ケーシング８を設けることによって、ケーシング８内の温度を一定に保持することができる。更に、ケーシング８を設けることによって、不要な光が、反応容器２に照射されることが防止され、更に、検出器５に不要は光が入射されることが防止される。反応容器２をカローセル３に装填する場合には、ゲート９を介して行なわれる。従って、反応容器２を装填するとき、ケーシング８全体を取り外す必要はない。

[0035] 本例のリーディングユニット１は、更に、反応容器２に収納された反応液の温度を所定の温度に支持するための温度調節装置を有する。本例の温度調節装置は、ファン１０、熱源１１及び温度センサ１２を有する。ファン１０、熱源１１及び温度センサ１２は、ケーシング８の天井付近に設けられている。カローセル３にも、同様に、熱源１３及び温度センサ１４が設けられてよい。

[0036] ファン１０によってケーシング８内の空気が循環し、ケーシング８内の特定の領域における空気の停滞が防止される。特に、反応容器の周囲の空気が循環し、反応容器の周囲に空気が停滞することが防止される。温度センサ１２、１４として、感温素子を被測定部に接触させるように構成された通常のセンサを用いてもよいが、非接触の赤外線温度計を用いてもよい。赤外線温度計によって反応容器および反応液の非接触の温度測定が可能である。ここでは、ケーシング８の天井付近に設けられた第１の温度調節装置と、カローセル３に設けた第２の温度調節装置を説明した。本発明によると、第１の温度調節装置と第２の温度調節装置の一方を設けてもよいが、両方を設けてもよい。

[0037] 本例の分析装置は、様々な検体の分析装置に適用可能である。しかしながら、ここでは、核酸分析装置を例に説明する。また、リーディングユニットの例として蛍光検出を行なう場合を説明する。検出器５は、カローセル３に

保持された反応容器２に励起光を照射するための励起光源を有する。この励起光源には、発光ダイオード（ＬＥＤ）、ガスレーザー、半導体レーザー、キセノンランプ、ハロゲンランプ等を用いてよい。しかしながら、励起光源には、好ましくは、発光ダイオードを用いる。

[0038] 反応容器には、蛍光標識された核酸等を含む試料溶液が保持されている。励起光源からの励起光を反応容器２に照射すると、反応液は蛍光を発する。検出器は、反応液からの蛍光を検出するための検出素子を有する。この検出素子には、フォトダイオード、フォトマルチプライヤー、ＣＣＤ等が用いられる。しかしながら、検出素子には、好ましくは、フォトダイオードを用いる。

[0039] 核酸増幅を促進するための温度調節には、PCR法の場合のように、周期的に段階的に温度変化をさせる周期制御と、NASBA法やLAMP法の場合のように、一定の温度を一定の時間保持する恒温制御がある。更に、核酸分析装置が比較的高温の環境にある場合には、冷房が必要である。そこで、熱源１１、１３としては、ヒータのように加温素子ばかりでなく、ペルチェ素子のような冷却機能を有する温度調節素子が好ましい。

[0040] 本例の分析装置を用いて核酸増幅法によって核酸を増幅する場合を説明する。核酸増幅法では、蛍光物質を定量的に合成産物へ取り込ませることにより、合成産物を経時的にモニタすることができる。ここでは、核酸増幅法の１つであるＮＡＳＢＡ法を実行する場合を説明する。ＮＡＳＢＡ法は、１温度のみで増幅可能な恒温増幅法の一つである。本例では、この温度を４１℃とする。励起光源として用いる発光ダイオード（ＬＥＤ）は、ＬＥＤ本体の温度変化により、ピーク波長及び光量が変化することが知られている。そこで、ケーシング８の天井付近に設けられた第１の温度調節装置と、カローセル３に設けた第２の温度調節装置の両者を用いることにより、発光ダイオード（ＬＥＤ）の周囲の温度を４１℃に保持する。それによって、発光ダイオード（ＬＥＤ）の発光特性のバラツキを排除し、同時に反応容器２の温度を４１℃に保持することができる。

[0041] 反応容器２には、検体と蛍光物質で標識された塩基を含む反応液が収納されている。反応容器２は、一定の周期にて、カローセルに順次投入され、蛍光測定を行う。

[0042] カローセルの動作サイクルは、容器設定期間と蛍光測定期間とからなる。容器設定期間では、カローセルは停止させて、反応容器を設置し、または取り出す。蛍光測定期間では、カローセルを一定速度にて回転させながら、蛍光測定を行なう。蛍光測定期間では、反応容器が、検出器上の検出位置を通過する間に、蛍光強度を測定する。容器設定期間と蛍光測定期間の長さは一定であり、所定の周期にて繰り返す。

[0043] カローセルが１回転する毎に、反応容器は、円周状に配置された全ての検出器を通過する。各検出器には、測定すべき波長の蛍光が割り当てられている。各検出器は、自身に割り当てられた波長の蛍光を独立的に検出する。各反応容器２には、同一の検体が採取されているものとする。各検出器によって測定されたデータは、反応液の経時変化として外部コンピュータに蓄積され、更に、定量分析結果として外部出力される。

[0044] 本例によると、検査項目が新たに開発された場合、又は、新規の蛍光色素を採用する場合、検出器５を追加し、又は、交換する。従って、検査項目が増加したり、蛍光色素の種類が変化しても、新たな核酸分析装置を導入する必要がない。

[0045] 上述のように、通常、各検出器には、互いに異なる波長の蛍光測定が割り当てられる。即ち、各検出器は、互いに異なる波長の蛍光を検出する。しかしながら、複数の検出器に対して、同一の波長が割り当てられてもよい。ここでは、複数の検出器が、同一の波長の蛍光を測定する場合を説明する。

[0046] 先ず、検出器毎に異なるゲインを付与することにより、測定レンジを最適化する方法を説明する。例えば、第１の検出器５aと第２の検出器５bに対して同一波長の蛍光を割り当てる。しかしながら、第１の検出器５aと第２の検出器５bで、信号増幅のゲインが異なるように構成する。即ち、互いに異なる増幅ゲインを付与する。それによって、測定可能な蛍光強度のレンジを最適

化することができる。例えば、第１の検出器５aのゲインは低く設定し、第２の検出器５bのゲインは高く設定する。核酸増幅を行う検体の濃度が高い場合には、第１の検出器５aによって蛍光を検出する。第１の検出器５aでは、ゲインが低いため、検出限界が高い。従って高濃度の検体であっても、蛍光を検出することができる。検体の濃度が低い場合には、第２の検出器５ｂによって蛍光を検出する。第２の検出器５ｂでは、ゲインが高いため、検出限界が低い。従って低濃度の検体であっても、蛍光を検出することができる。２つの検出器によって同一の波長の蛍光を検出するが、２つの検出器ではゲインが異なるため、蛍光が検出限界を超えているために検出不能となることが回避される。即ち、検出器毎にゲインを変化させることにより、測定レンジを最適化することができる。それによって、検体をロスする危険性を下げることができる。

[0047] 検出器毎に異なるゲインを付与するには、検出器からの出力信号を電圧信号に変換した後の信号増幅器に、検出器毎に異なる利得を付与すればよい。しかしながら、検出器毎に、フォトダイオード、フォトマルプライヤ等の異なる検出素子を組み込んでも同様な結果が得られる。

[0048] 次に、検出器毎に異なるビット分解能を付与することにより、分解能を最適化する方法を説明する。例えば、第１の検出器５ａのＡ／Ｄコンバータの分解能を８ビットとし、第２の検出器５ｂのＡ／Ｄコンバータの分解能を１６ビットとする。８ビットは、通常の濃度の検体を想定した低分解能である。１６ビットは、低濃度の検体を想定した高分解能である。こうして、第１の検出器５ａに、通常の濃度の検体の蛍光を割り当て、第２の検出器５ｂに、低濃度の検体の蛍光を割り当てることにより、微小な濃度差を検出することができる。

[0049] 検出器毎に異なるビット分解能を付与する方法として、検出器毎にＡ／Ｄコンバータに異なるビット分解能を付与してもよい。しかしながら、検出器毎に取得データの積算回数を変化させてもよい。

[0050] 更に、複数の検出器に対して同一の波長を割り当て、且つ、同一の増幅ゲ

インを付与してもよい。それによって、複数の検出器より同一の検出結果が得られるが、故障や装置エラーに対する耐性が増加する。本例では、カローセル３に設置された反応容器には、同一の検体が採取されている。従って、反応容器又は検出器を変更した場合には、変更箇所のみの影響を解析結果に反映することができ、測定データの信頼性を向上させる。

[0051] ここでは、核酸分析装置を例に説明したが、核酸分析装置に限定されるものではなく、広く生体から採取した検体を分析する装置に適用可能である。また、リーディングユニットの例として蛍光検出を行なう場合を説明したが、蛍光検出以外の方法によって分析対象を検出する場合にも本発明は適用可能である。

[0052] 図３を参照して、クロストークについて説明する。複数の蛍光色素を検出する場合に、近接する検出器の間で、蛍光の混入が問題になる。このクロストークは蛍光測定を行なう核酸分析装置において、S/N比を低下させる原因となる。第１の検出器５aによって第１の反応容器２ａからの蛍光が検出されると、同時に、第２の検出器５bによって、第２の反応容器２ｂからの蛍光が検出されるように構成されているものとする。

[0053] 第１の検出器５aによって検出されるクロストークを考える。隣接する第２の反応容器２ｂからの蛍光３０１が、第１の検出器５aによって検出されると、それがクロストークとなる。隣接する第２の検出器５ｂからの励起光３０２が、第１の反応容器２ａに照射されると、それによって蛍光が発生する。この蛍光は、第１の検出器５aによって検出されると、クロストークとなる。

[0054] 図４Ａ及び図４Ｂを参照して、本発明によるクロストークの防止手段を説明する。図４Ａに示す例では、第１の検出器５aと第２の検出器５ｂの間に、遮光板１５が設けられている。遮光板１５によって、隣接する第２の反応容器２ｂからの蛍光３０１が、第１の検出器５aに到達することが防止され、更に、隣接する第２の検出器５ｂからの励起光３０２が、第１の反応容器２ａに照射されることが防止される。図４Ｂに示す例では、検出器５ａ、５ｂにはそれぞれ、シャッタ１６が設けられている。シャッタ１６は、検出器の励

起光照射口または蛍光読取口を塞ぐように構成されている。シャッタ１６によって遮光板１５と同様な機能が提供される。

[0055] シャッタ１６は、蛍光を測定する必要がない反応容器が、検出位置に存在するときは閉じ、蛍光を測定する必要がある反応容器が、検出位置に存在するときに開くように構成してもよい。更に、図４Ｂに示すように、隣接する２つの検出装置の間の距離Ｌを、十分大きくしてもよい。それによって、遮光板１５又はシャッタ１６の機能と同様な機能が得られる。即ち、隣接する第２の反応容器２ｂからの蛍光３０１が、第１の検出器５aに到達することが防止され、更に、隣接する第２の検出器５ｂからの励起光３０２が、第１の反応容器２ａに照射されることが防止される。尚、隣接する反応容器２ａ、２ｂの間の間隔を大きくしてもよい。しかしながら、反応容器２ａ、２ｂの間の間隔Ｌが大きすぎると、カローセルに設置する反応容器の数が少なくなる。したがって、反応容器２ａ、２ｂの間の間隔Ｌは、所定の範囲にある。

[0056] ここでは、クロストークの防止手段として、遮光板１５、シャッタ１６、２つの検出装置の間の距離Ｌを大きくする場合を説明した。この３つの手段の幾つかを適宜組合せてよい。

[0057] 図５Ａを参照して検出器５の光学系の第１の例を説明する。光学系は、励起光学系と検出光学系を有する。励起光学系は、光源２１、集光レンズ２２、励起フィルタ２３を有する。検出光学系は、集光レンズ２２、蛍光フィルタ２４及びフォトダイオード２５を有する。本例では、反応容器２の底面に励起光を照射し、反応容器２の側方に開口された読取口から蛍光を検出する。尚、図５Ａの例では、図４Ｂに示したシャッタ１６は図示していないが、シャッタ１６を設けてもよい。

[0058] 図５Ｂを参照して検出器５の光学系の第２の例を説明する。光学系は、励起光学系と検出光学系とダイクロイックミラー２６とシャッタ１６を有する。励起光学系は、光源２１、集光レンズ２２、励起フィルタ２３を有する。検出光学系は、集光レンズ２２、び蛍光フィルタ２４及びフォトダイオード２５を有する。

[0059] 図６及び図７を参照して、クロストークの防止手段の他の例を説明する。図６に示すように、４つの検出器５ａ、５ｂ、５ｃ、５ｄが、順に、カローセル３の円周に沿って、並んで配置されている。本例によると、これらの検出器は、互いに隣接する２つの検出器の光源が発生する励起光の波長の差が所定の波長差より大きくなるように選択される。更に、互いに隣接する２つの検出器の検出素子が検出する蛍光の波長の差が所定の波長差より大きくなるように選択されている。ここで、４つの蛍光色素FAM、ROX、CY５、Alexa405からの蛍光を検出するものとする。図７は、４つの蛍光色素FAM、ROX、CY５、Alexa405の各々の励起光の波長と蛍光の波長を示す。波長４００ｎｍ付近の２つのピーク７０１は、蛍光色素Alexa405の吸収波長と放射波長、波長５００ｎｍ付近の２つのピーク７０２は、蛍光色素FAMの吸収波長と放射波長、波長６００ｎｍ付近の２つのピーク７０３は、蛍光色素ROXの吸収波長と放射波長、波長６５０から７００ｎｍ付近の２つのピーク７０４は、蛍光色素CY５の吸収波長と放射波長である。２つの蛍光色素FAM-ROX間およびROX-Ｃｙ５間で特にクロストークが大きい。そのため、これらの蛍光色素の検出器は、互いに隣接させないよう配置する。例えば、第１の検出器５ａに蛍光色素ROX、第２の検出器５ｂに蛍光色素Alexa４０５、第３の検出器５ｃに蛍光色素Cy５、第４の検出器５ｄに蛍光色素FAMを割り当ててよい。２つの蛍光色素FAM-ROXに対する検出器が隣接しないで、且つ、２つ蛍光色素ROX-Ｃｙ５に対する検出器が隣接しないなら、これ以外の割当であってもよい。

[0060] 図８を参照して、分析結果の信頼性を高める手段の例を説明する。核酸分析装置で使用する核酸増幅用の試薬、消耗品等は一般に生化学や免疫装置に比して高価であり、かつコンタミネーションリスクが高い。そのため、分析結果に対する信頼性はより一層高いものが求められる。

[0061] 本例では、図８に示すように、８つの検出器５ａ、５ｂ、５ｃ、５ｄ、５ｅ、５ｆ、５ｇ、５ｈが、順に、カローセル３の円周に沿って、並んで配置されている。本例では、第１群の検出器５ａ、５ｂ、５ｃ、５ｄは第２群の検出器５ｅ、５ｆ、５ｇ、５ｈと同一の構成を有する。即ち、カローセル３

の直径の両端に配置された１対の検出器は同一の構成を有する。例えば、第１の検出器５ａと第５の検出器５ｅは、同一の構成を有し、同一波長の励起光を発生し、同一波長の蛍光を検出する。同様に、第２の検出器５ｂと第６の検出器５ｆは、同一の構成を有し、同一波長の励起光を発生し、同一波長の蛍光を検出する。第３の検出器５ｃと第７の検出器５ｇは、同一の構成を有し、同一波長の励起光を発生し、同一波長の蛍光を検出する。第４の検出器５ｄと第８の検出器５ｈは、同一の構成を有し、同一波長の励起光を発生し、同一波長の蛍光を検出する。カローセル３が１回転すると、各反応容器の反応液の各蛍光色素に対して１対の検出器による２個の測定データが得られる。１対の検出器によって得られる測定データは同一であるはずである。例えば、第１の検出器５ａと第５の検出器５ｅによって、同一の測定結果が得られるはずである。同一の測定結果が得られない場合には、検出器の異常、又は、データ処理、表示等の処理が異常であると判断される。もし、異常の原因を突き止め、一方の検出器の不具合が判明した場合には、他方の検出器は正常であったと判断できる。この場合、正常であった検出器からの測定データを採用することにより、再測定を行なう必要性がなくなる。そおため、貴重な検体をロスせずに解析結果を出力することができる。

[0062] 本例では、同一試料に対して、2ポイントのデータが得られるから、多くのデータポイントから近似曲線を作成する場合に近似曲線の精度を高めることができる。そのため、精度の高い分析結果を得ることができる。

[0063] 更に、第１群の検出器５ａ、５ｂ、５ｃ、５ｄと第２群の検出器５ｅ、５ｆ、５ｇ、５ｈの対応する１対の検出器において、構成要素及び測定パラメータの１つを異なるように設定し、他の構成要素及び測定パラメータを同一にする。それによって異なる結果が得られた場合には、その結果は、異なる構成要素又は測定パラメータに起因するものであると判断することができる。

[0064] こうして、構成要素及び測定パラメータのうち、測定結果に影響を及ぼすものと影響を及ぼさないものの判別が可能になる。更に、測定結果に影響を

及ぼす構成要素又は測定パラメータについてどのように影響を及ぼすかを知ることができる。

[0065] 以上本発明の例を説明したが、本発明は上述の例に限定されるものではなく、特許請求の範囲に記載された発明の範囲にて様々な変更が可能であることは当業者により容易に理解されよう。

請求の範囲

[請求項1] 回転軸線回りに回転可能なカローセルと、前記カローセルの円周状の縁に沿って保持された複数の反応容器と、前記反応容器に励起光を照射する光源と該反応容器内の反応液からの蛍光を検出する検出素子とを有する少なくとも１個の検出器と、を有し、

前記検出器は取り外し可能に装着され、前記検出器は互いに独立的に蛍光測定を行なうように構成されている核酸分析装置。

[請求項2] 請求項１記載の核酸分析装置において、

複数の前記検出器の各々は、互いに異なる波長の励起光を発生する光源と、互いに異なる波長の蛍光を検出する検出素子を有するように構成されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項3] 請求項１記載の核酸分析装置において、

複数の前記検出器の各々は、隣接する２つの検出器の光源が発生する励起光の波長の差が所定の波長差より大きくなるように、且つ、隣接する２つの検出器の検出素子が検出する蛍光の波長の差が所定の波長差より大きくなるように選択されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項4] 請求項１記載の核酸分析装置において、

複数の前記検出器の各々は、同一の波長の励起光を発生する光源と、同一の波長の蛍光を検出する検出素子を有するように構成されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項5] 請求項４記載の核酸分析装置において、

複数の前記検出器からの出力信号に対する増幅ゲインは、互いに異なるように設定されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項6] 請求項４記載の核酸分析装置において、

複数の前記検出器からの出力信号の分解能は、互いに異なるように設定されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項7] 請求項１記載の核酸分析装置において、

前記検出器のうち、隣接する２つの検出器の間に遮光板が設けられていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項8] 請求項１記載の核酸分析装置において、

前記検出器には、開閉可能なシャッタが設けられ、前記検出器によって前記反応容器内の反応溶液を光学的に検出するときには、前記シャッタは開き、前記検出器によって前記反応容器内の反応溶液を光学的に検出しないときには、前記シャッタは閉じるように構成されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項9] 請求項１記載の核酸分析装置において、

前記検出装置の前記光源は発光ダイオードを有し、前記検出素子はフォトダイオードを有することを特徴とする核酸分析装置。

[請求項10] 請求項１記載の核酸分析装置において、前記検出器を取り外し可能に支持するためのスロットと、を有し、

前記検出器を前記スロットに沿って移動させることによって、前記検出器を取り外すことができ、又は、前記検出器を装着することができるように構成されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項11] 請求項１記載の核酸分析装置において、

前記反応容器及び前記反応容器中の反応液を所定の温度に保持する温度調節装置が設けられていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項12] 請求項１１記載の核酸分析装置において、

前記温度調節装置は、ファン、熱源、及び、温度センサを有することを特徴とする核酸分析装置。

[請求項13] 請求項１１記載の核酸分析装置において、

前記温度調節装置は、前記カローセルに設けられた熱源、及び、温度センサを有することを特徴とする核酸分析装置。

[請求項14] 請求項１記載の核酸分析装置において、

少なくとも前記カローセル、及び、前記反応容器を収容するケーシングが設けられ、該ケーシングは開閉可能なゲートを有し、前記反応

容器の出し入れは、前記ゲートを介して行うことができることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項15] 回転軸線回りに回転可能なカローセルと、前記カローセルの円周状の縁に沿って保持された複数の反応容器と、前記反応容器に励起光を照射する光源と該反応容器内の反応液からの蛍光を検出する検出素子とを有する少なくとも１個の検出器と、前記反応容器及び前記反応容器中の反応液を所定の温度に保持する温度調節装置と、を有し、

前記検出器は取り外し可能に装着され、前記検出器は互いに独立的に蛍光測定を行なうように構成されている核酸分析装置。

[請求項16] 請求項１５記載の核酸分析装置において、前記検出器を取り外し可能に支持するためのスロットと、を有し、

前記検出器を前記スロットに沿って移動させることによって、前記検出器を取り外すことができ、又は、前記検出器を装着することができるように構成されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項17] 請求項１５記載の核酸分析装置において、

前記カローセルは、前記反応容器を設置し又は取り出すために前記カローセルを停止される容器設定期間と前記カローセルを一定速度にて回転させる蛍光測定期間とからなるサイクルによって操作され、前記蛍光測定期間では、前記反応容器が、前記検出器上の検出位置を通過する間に、前記検出器によって蛍光強度を測定するように構成されていることを特徴とする核酸分析装置。

[請求項18] 回転軸線回りに回転可能なカローセルを用いて核酸を分析する核酸分析方法において、

前記カローセルの円周状の縁に沿って複数の反応容器を設置し、

前記カローセルを回転させながら、当該カローセルの外周に沿って設置されている複数の検出器によって前記反応容器に収納された反応溶液からの蛍光を測定し、前記複数の検出器の各々が所定の反応溶液の蛍光測定を互いに独立的に行ない、

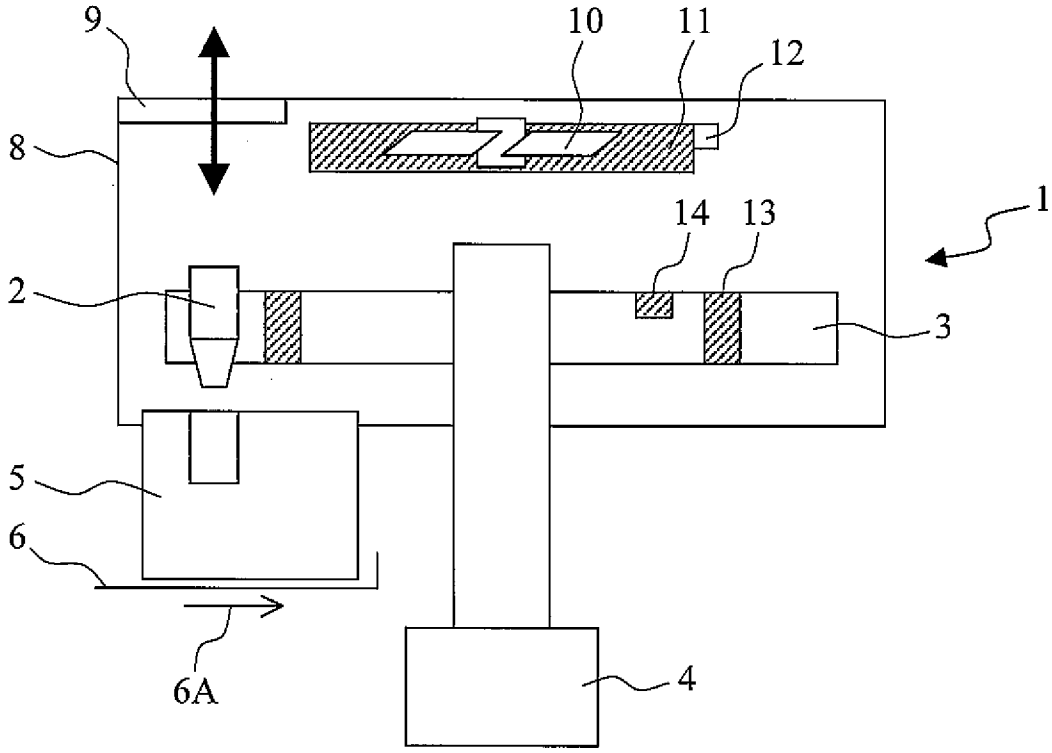
前記反応容器の数又は種類が変化したとき、前記検出器を増設又は取り外す核酸分析方法。

[請求項19] 請求項１８記載の核酸分析方法において、

前記複数の検出器は、互いに異なる波長の蛍光を検出することを特徴とする核酸分析方法。

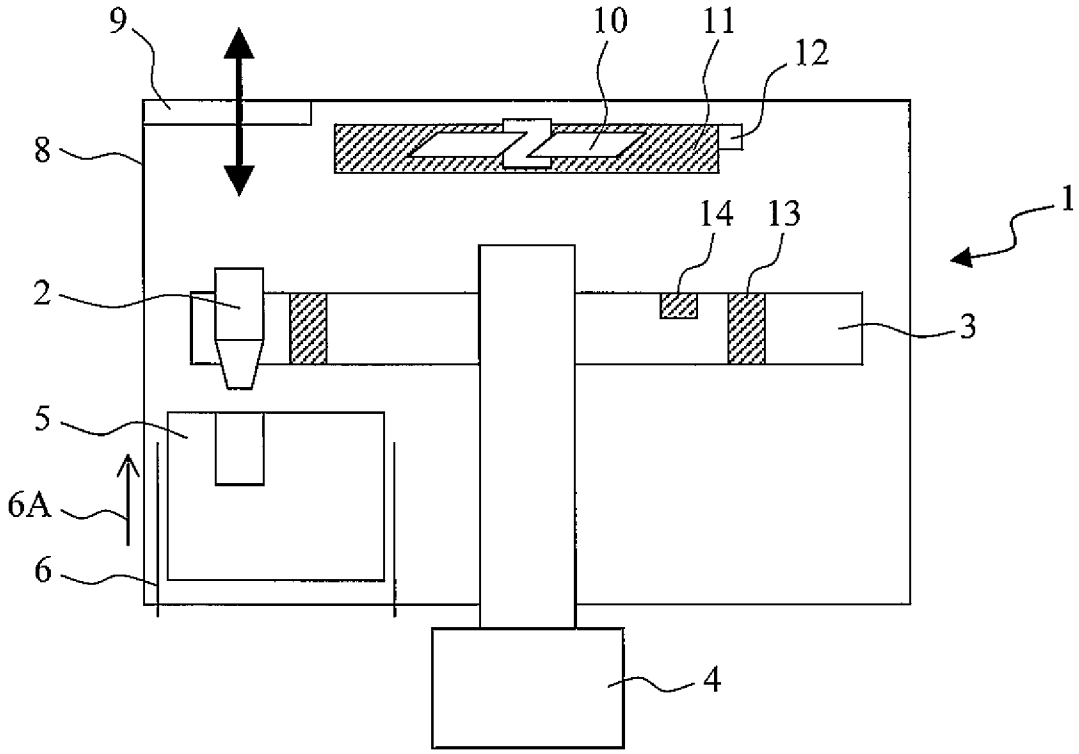
[図1A]

図１Ａ



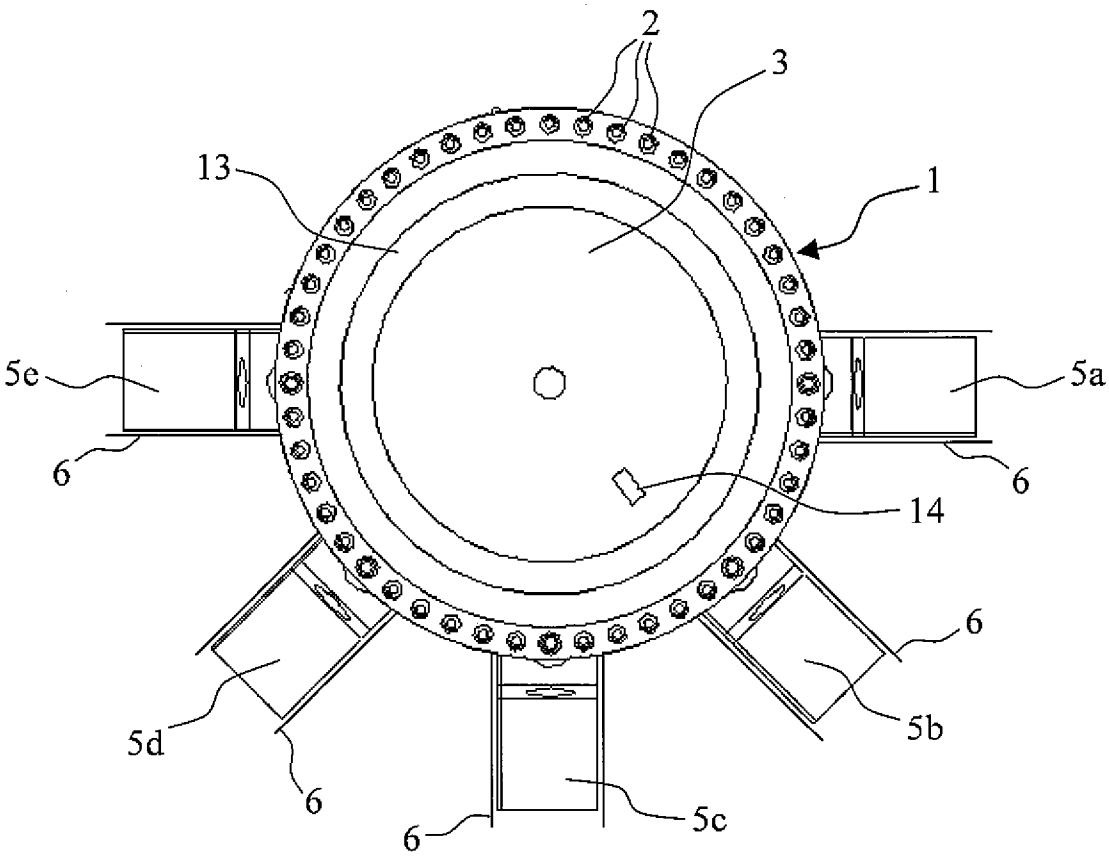
[図1B]

図１Ｂ



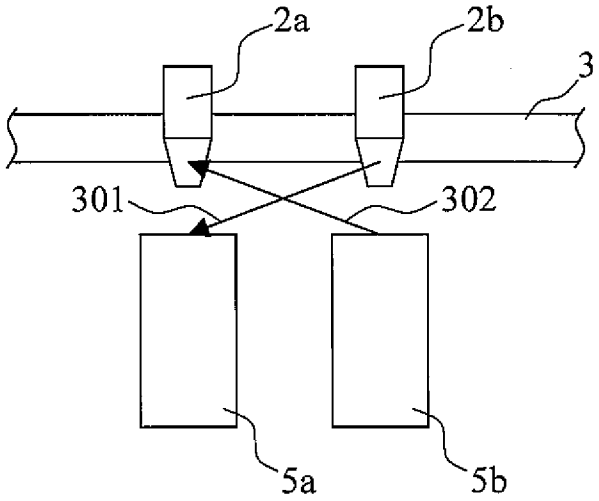
[図2]

図２



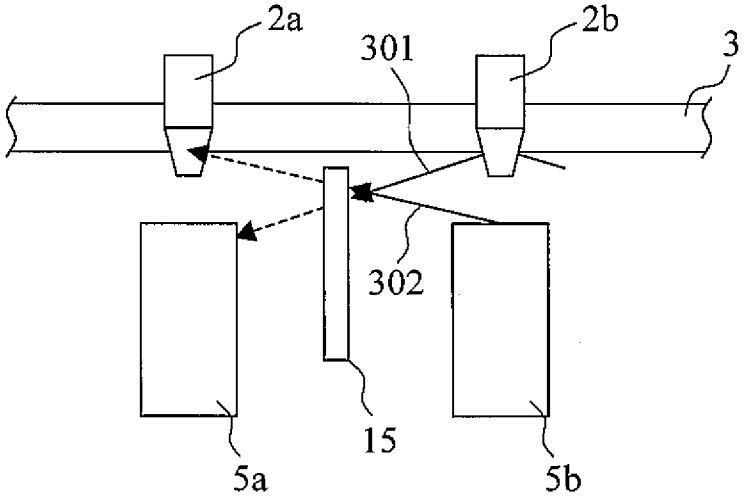
[図3]

図３



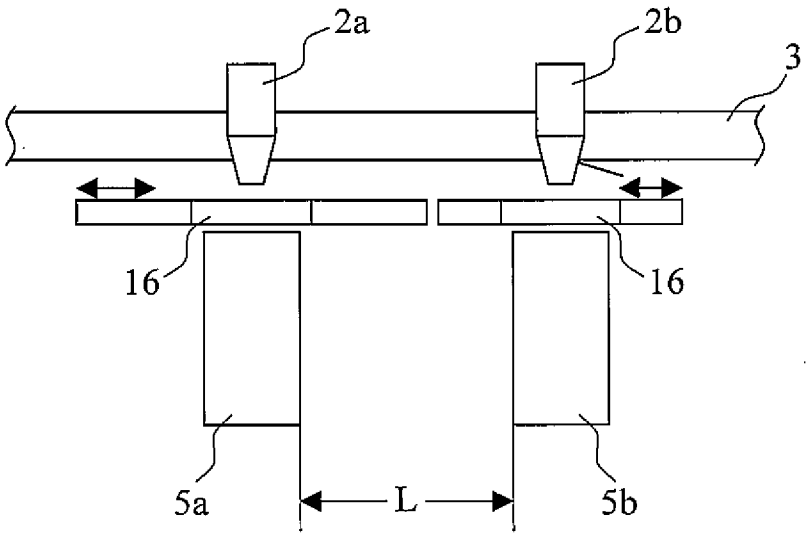
[図4A]

図４Ａ



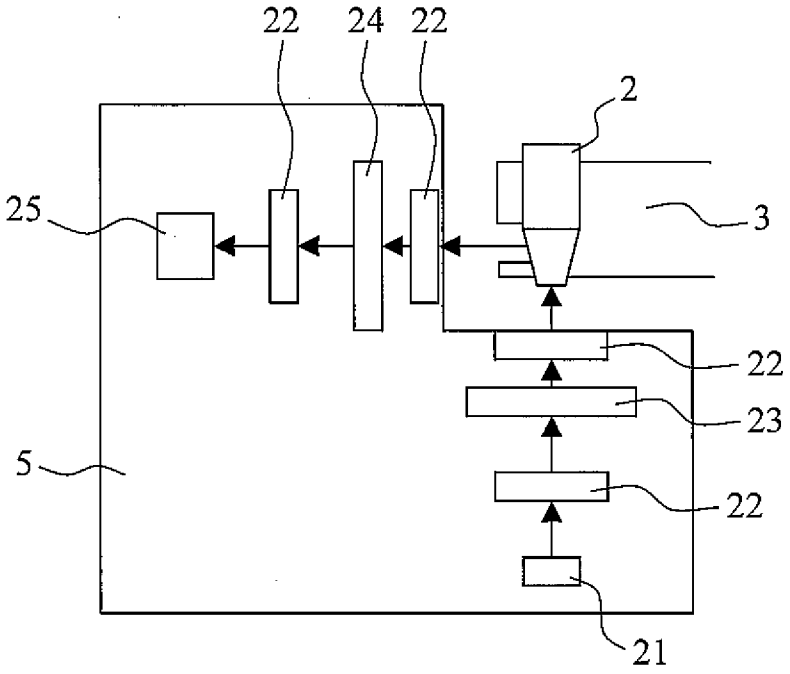
[図4B]

図４Ｂ



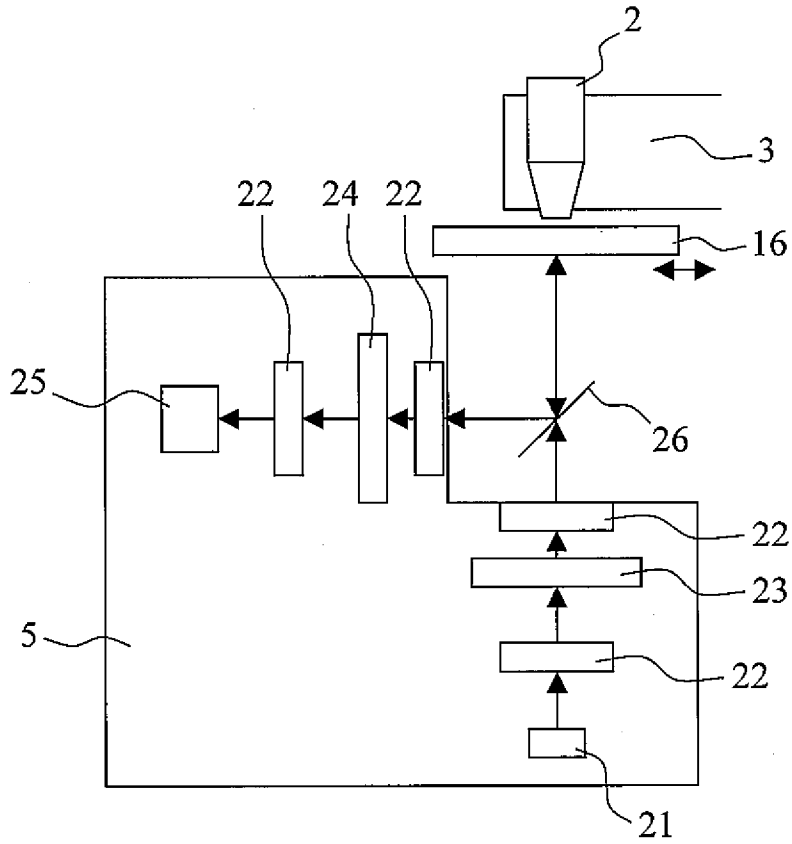
[図5A]

図５Ａ



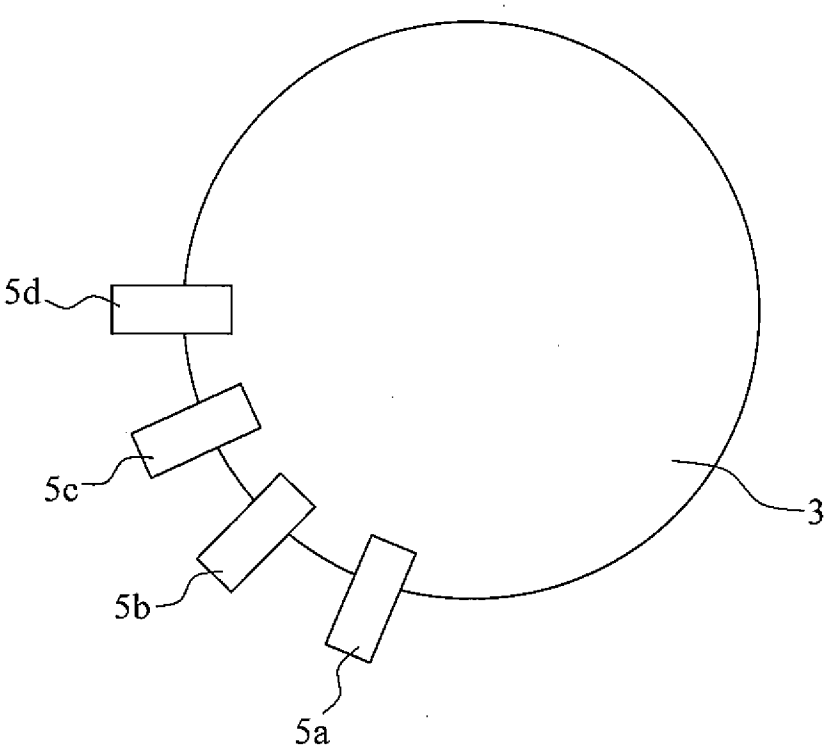
[図5B]

図５Ｂ



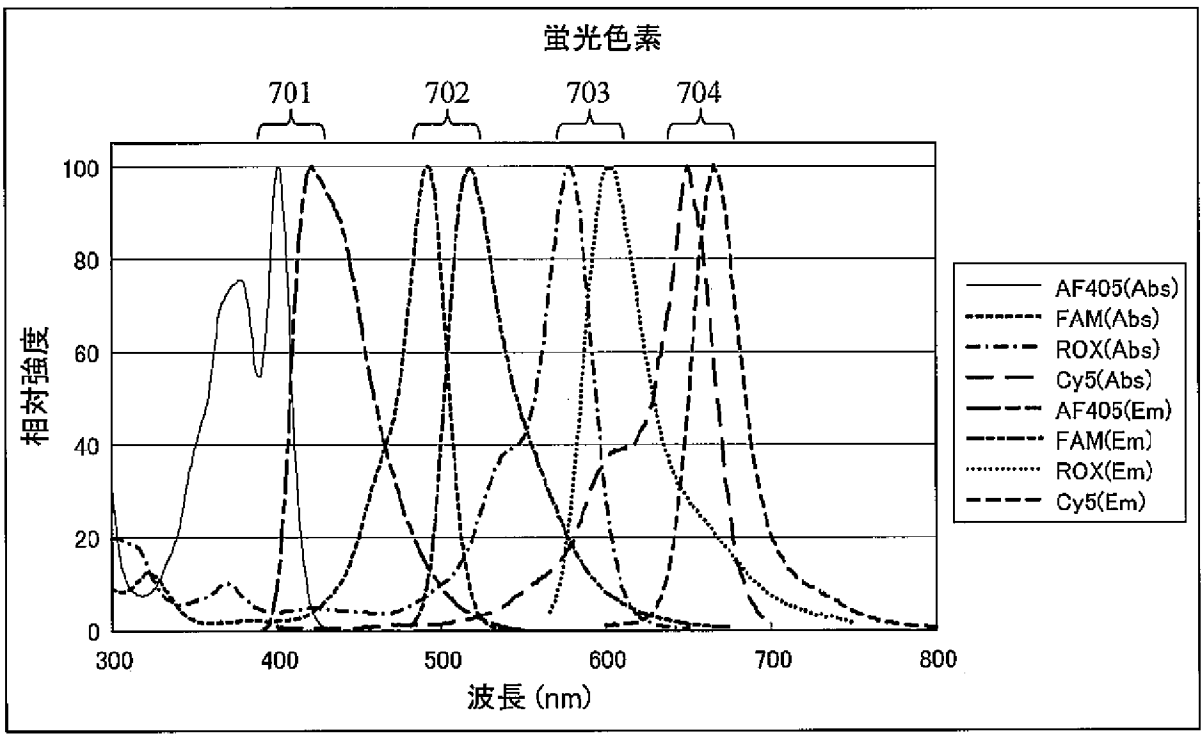
[図6]

図 6


5d
5c
5b
5a
3

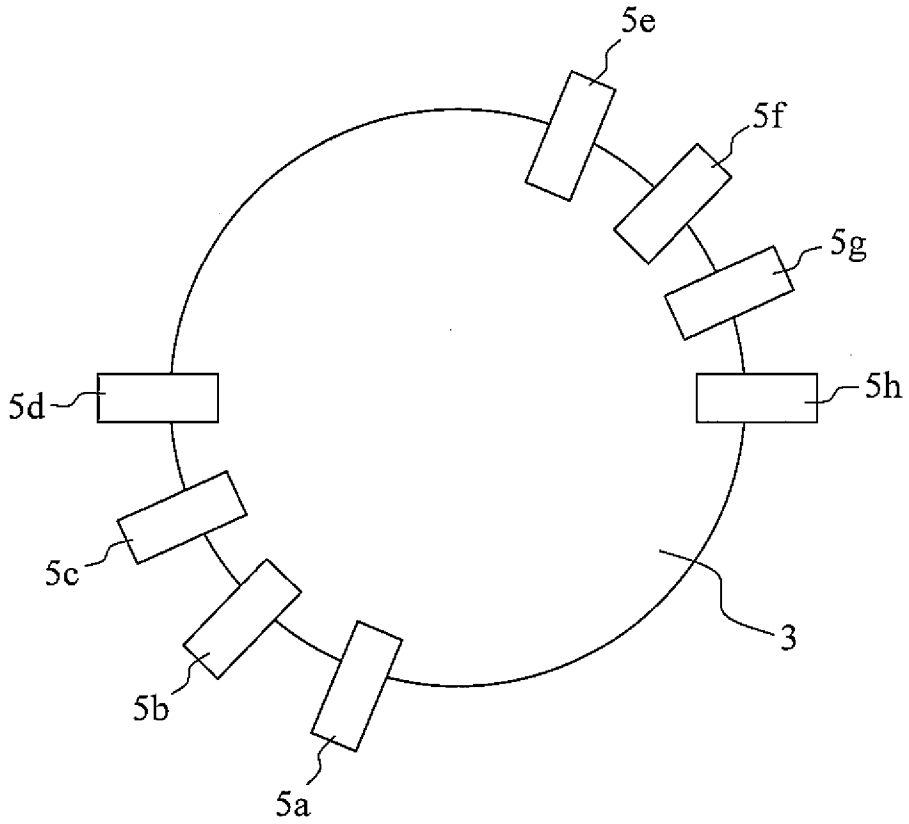
[図7]

図 7


蛍光色素
701
702
703
704
100
80
60
40
20
0
相対強度
300
400
500
600
700
800
波長 (nm)
AF405(Abs)
FAM(Abs)
ROX(Abs)
Cy5(Abs)
AF405(Em)
FAM(Em)
ROX(Em)
Cy5(Em)

[図8]

図８



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/070661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N21/78(2006.01)i, *G01N21/64*(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)
G01N21/00-21/83, G01N35/00-35/10

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 59-184844 A (Shimadzu Corp.), 20 October 1984 (20.10.1984), fig. 1 (Family: none)	1-19
A	JP 2001-208760 A (JEOL Ltd.), 03 August 2001 (03.08.2001), fig. 1 (Family: none)	1-19
A	JP 2008-58123 A (Hitachi High-technologies Corp.), 13 March 2008 (13.03.2008), paragraph [0015] & EP 1895307 A1	1-19

☒ 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
07 January, 2010 (07.01.10)	19 January, 2010 (19.01.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/070661

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-277389 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 25 September 2002 (25.09.2002), paragraph [0045] (Family: none)	1-19
A	JP 2007-271361 A (Fujifilm Corp.), 18 October 2007 (18.10.2007), claim 1 (Family: none)	1-19
A	JP 6-160401 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 07 June 1994 (07.06.1994), fig. 1; abstract (Family: none)	1-19
A	WO 2008/114372 A1 (Shimadzu Corp.), 25 September 2008 (25.09.2008), paragraphs [0025], [0051] to [0054]; fig. 5 (Family: none)	1-19

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０７０６６１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N21/78(2006.01)i, G01N21/64(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.　G01N21/00-21/83, G01N35/00-35/10

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	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０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(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
A	JP 59-184844 A (株式会社島津製作所) 1984.10.20, 図１（ファミリーなし）	1-19
A	JP 2001-208760 A (日本電子株式会社) 2001.08.03, 図１（ファミリーなし）	1-19
A	JP 2008-58123 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2008.03.13, [0015] & EP 1895307 A1	1-19

☑　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 ０７．０１．２０１０	国際調査報告の発送日 １９．０１．２０１０
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）　２Ｗ　３３１１ 島田　英昭 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２９２

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	関連する請求項の番号
A	JP 2002-277389 A（富士写真フイルム株式会社）2002.09.25, [0045]（ファミリーなし）	1-19
A	JP 2007-271361 A（富士フイルム株式会社）2007.10.18, [請求項 1]（ファミリーなし）	1-19
A	JP 6-160401 A（三菱化成株式会社）1994.06.07, 図 1,[要約]（ファミリーなし）	1-19
A	WO 2008/114372 A1（株式会社島津製作所）2008.09.25, [0025],[0051]-[0054],図 5（ファミリーなし）	1-19