

(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  
2012年2月2日(02.02.2012)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2012/014551 A1

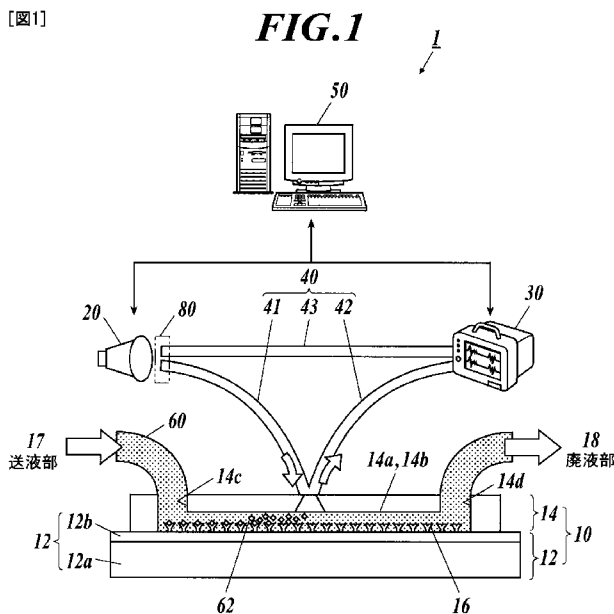
- (51) 国際特許分類:  
G01N 21/27 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/061369
- (22) 国際出願日: 2011年5月18日(18.05.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2010-167835 2010年7月27日(27.07.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): コニカミノルタオプト株式会社(KONICA MINOLTA OPTO, INC.) [JP/JP]; 〒1928505 東京都八王子市石川町2970番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柏崎 治 (KASHIWAZAKI, Osamu) [JP/JP]; 〒1928505 東京都八王子市石川町2970番地 コニカミノルタオプト株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人光陽国際特許事務所 (KOYO INTERNATIONAL PATENT FIRM); 〒
- (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, JP, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (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, LR, 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 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: DETECTION DEVICE AND DETECTION METHOD FOR INTERMOLECULAR INTERACTION

(54) 発明の名称: 分子間相互作用の検出装置及び検出方法

[図1]



17 SOLUTION SENDING UNIT  
18 SOLUTION DISCARDING UNIT

(57) Abstract: In order to improve the detection accuracy of a reflection spectrum, a detection device for intermolecular interaction is provided with a detector (10) which has a ligand (16), a white light source (20) which emits white light, a spectroscope (30) which detects the spectral intensity of received light, a light transmission unit (40) which has a first light transmission path (41) for transmitting the white light from the white light source to the detector, a second light transmission path (42) for transmitting reflected light of the white light from the detector to the spectroscope, and a third light transmission path (43) for transmitting the white light from the white light source to the spectroscope, a switching unit (80) which performs switching between a reflected light receiving state in which the transmission of the reflected light of the white light in the detector to the spectroscope via the first and second light transmission paths is enabled and a white light receiving state in which the transmission of the white light from the white light source to the detector via the third light transmission path is enabled, and a control unit (50) which controls the switching unit and the spectroscope to perform control for detecting the spectral intensities in the white light receiving state and the reflected light receiving state, respectively.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/014551 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

---

反射スペクトルの検出精度を向上させる。リガンド 16 を有する検出器 10 と、白色光の発光を行う白色光源 20 と、受光する光の分光強度を検出する分光器 30 と、白色光源から検出器に白色光を伝達する第一の光伝達経路 41 と検出器から分光器に白色光の反射光を伝達する第二の光伝達経路 42 と白色光源から分光器に白色光を伝達する第三の光伝達経路 43 とを有する光伝達部 40 と、第一及び第二の光伝達経路による検出器での白色光の反射光の分光器への伝達を可能とする反射光受光状態と、第三の光伝達経路による白色光源から検出器への白色光の伝達を可能とする白色光受光状態とを切り換える切り換え部 80 と、切り換え部と分光器とを制御して、白色光受光状態と反射光受光状態のそれぞれにおいて分光強度を検出する制御を行う制御部 50 とを備えている。

## 明 細 書

### 発明の名称：分子間相互作用の検出装置及び検出方法

#### 技術分野

[0001] 本発明は分子間相互作用の検出装置及び検出方法に関し、特に生体分子や有機高分子などの分子間相互作用を検出するための検出装置及び検出方法に関する。

#### 背景技術

[0002] 従来、抗原抗体反応などの生体分子同士の分子間相互作用や、有機高分子同士の分子間相互作用などの結合の測定は、一般的に、放射性物質や蛍光体などの標識を用いることで行われてきた。この標識には手間がかかり、特にタンパク質への標識は方法が煩雑な場合や標識によりタンパク質の性質が変化する場合があった。近年では、生体分子や有機高分子間の結合を、簡便に標識を用いることなく直接的に検出する手段として、光学薄膜の干渉色変化を利用したR I f S方式 (Reflectometric interference spectroscopy : 反射型干渉分光法) が知られている。その基本原理は特許文献1や非特許文献1などに言及されている。

[0003] R I f S方式について簡単に説明すると、この方式では、図15A～Cに示す検出器100が用いられる。図15Aに示すとおり、検出器100は基板102を有しており、基板102上に光学薄膜104が設けられている。この状態の検出器100に対し白色光を照射した場合、図16に示すとおり、白色光そのものの分光強度は実線106で表され、その反射光の分光強度は実線108で表される。照射した白色光とその反射光との各分光強度から反射率を求めると、図17に示すとおり、実線で表された反射スペクトル110が得られる。

[0004] 分子間相互作用を検出するにあたっては、図15Bに示すとおり、光学薄膜104上にリガンド120が設けられる。光学薄膜104上にリガンド120を設けると、光学的厚さ112が変化して光路長が変化し、干渉波長も

変化する。すなわち、反射光の分光強度分布のピーク位置がシフトし、その結果図17に示すとおり、反射スペクトル110が反射スペクトル122（点線部参照）にシフトする。この状態において、検出器100上にサンプル溶液を流し込むと、図15Cに示すとおり、検出器100のリガンド120とサンプル溶液中のアナライト130とが結合する。リガンド120とアナライト130とが結合すると、光学的厚さ112がさらに変化し、図17に示すとおり、反射スペクトル122が反射スペクトル132（1点鎖線部参照）にシフトする。そして、反射スペクトル122のボトムピーク波長（ボトムピーク波長）と反射スペクトル132のボトムピーク波長との変化量を検出することにより、分子間相互作用を検出することができるようになっている。

- [0005] ボトムピーク波長の変化の推移を経時的に観測すると、図18に示すとおり、時点140において、リガンド120によるボトムピーク波長の変化を確認することができ、時点142において、リガンド120とアナライト130との結合によるボトムピーク波長の変化を確認することができる。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：特許第3786073号公報

### 非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Sandstrom et al, APPL. OPT., 24, 472, 1985

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0008] ところで、上記R I f S方式を利用した従来の分子間相互作用の測定装置は、一般に、反射光の検出を行う分光器が、光源から検出器の基板に反射された白色光を受光するようにその光の経路が形成されており、光源から直接的に白色光を受光する経路を備えていなかった。このため、反射スペクトルを求めるための基準となる白色光の分光強度の波長分布特性は、予め、装置組み立て調整時に測定したものをデータとして保有し（以下、基準データと

いう)、実際の試験体検出時に基準データを読み出して反射スペクトルの算出に使用するのが実情である。

しかしながら、そのような予め用意された波長分布特性の基準データは、試験体検出時における光源の温度特性や経年劣化に対する光源強度の波長分布特性は加味されてはいないことから、当該基準データを用いて反射光の反射スペクトルを求めると光源の温度特性や経年劣化等の影響により、検出精度が低下すると言う問題が生じていた。

[0009] 本発明は、分子間相互作用の検出時においてその検出精度の向上を図ることをその目的とする。

### 課題を解決するための手段

- [0010] 本発明の他の態様によれば、
- リガンドを有する検出器と、
  - 白色光の発光を行う白色光源と、
  - 受光する光の分光強度を検出する分光器と、
- 前記白色光源から前記検出器に白色光を伝達する第一の光伝達経路と、前記検出器から前記分光器に前記白色光の反射光を伝達する第二の光伝達経路と、前記白色光源から前記分光器に白色光を伝達する第三の光伝達経路とを有する光伝達部と、
- 前記第一及び第二の光伝達経路による前記検出器での白色光の反射光の前記分光器への伝達を可能とする反射光受光状態と、前記第三の光伝達経路による前記白色光源から前記検出器への白色光の伝達を可能とする白色光受光状態とを切り換える切り換え部と、
- 前記切り換え部と前記分光器とを制御して、前記白色光受光状態と前記反射光受光状態のそれぞれにおいて分光強度を検出する制御を行う制御部とを備えることを特徴とする分子間相互作用の検出装置が提供される。
- [0011] また、前記検出装置は、前記制御部の制御によって得られた前記白色光の分光強度と前記反射光の分光強度とに基づいて、一定の波長間隔ごとの反射率を算出して反射スペクトルを求める算出部を備えることができる。

さらに、前記検出装置の切り換え部は、位置切り換えが行われる遮蔽体により、前記第一の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態と、前記二又は第三の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態とを選択的に切り換え可能なシャッター機構とすることができる。

或いは、前記検出装置の切り換え部は、前記第一の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態と、前記二又は第三の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態とを選択的に切り換え可能な液晶フィルタとすることができる。

[0012] また、本発明の一態様によれば、

リガンドを有する検出器と、白色光の発光を行う白色光源と、受光する光の分光強度を検出する分光器と、前記白色光源から前記検出器に白色光を伝達する第一の光伝達経路と前記検出器から前記分光器に前記白色光の反射光を伝達する第二の光伝達経路と前記白色光源から前記分光器に白色光を伝達する第三の光伝達経路とを有する光伝達部とを備える検出装置を用いて分子間相互作用の検出を行う検出方法であって、

前記第一及び第二の光伝達経路により前記検出器での白色光の反射光を受光してその分光強度を前記分光器で検出する第1の検出工程と、

前記第1の検出工程に前後して、前記第三の光伝達経路により前記白色光源からの白色光を受光してその分光強度を前記分光器で検出する第2の検出工程と、

前記第1の検出工程と前記第2の検出工程によって得られた前記白色光の分光強度と前記反射光の分光強度とに基づいて、一定の波長間隔ごとの反射率を算出して反射スペクトルを求める算出工程とを備えることを特徴とする分子間相互作用の検出方法が提供される。

## 発明の効果

[0013] 本発明によれば、光伝達部の第三の光伝達経路を用いて白色光源から分光器に白色光を伝達することができるので、検出器の反射光から分光強度を検出する際に、時を隔てることなく、基準となる白色光の分光強度も検出することができる。これにより、白色光源の温度変化や経年劣化の影響がほぼ等

しい状態で白色光と反射光のそれぞれの分光強度を検出し、反射スペクトルを求めることができるため、計測精度を従来より向上させることが可能となる。

[0014] また、検出装置の切り換え部として、遮蔽体を用いたシャッター機構とした場合には、非遮蔽状態には遮蔽体が光伝達経路に対して待避している状態にあるため、切り換え部の存在が光の伝達の妨げとならず、良好な光伝達を実現することが可能となる。

[0015] また、検出装置の切り換え部として、液晶フィルタを用いる場合には、二つの光伝達経路の断面が複合的な構造を採る場合でも、任意の形状に応じた遮蔽領域を形成することができ、良好な光伝達経路の切り換えを実現することが可能である。

また、切り換えを行う二つの光伝達経路を離間して配置しなくとも、それぞれの光伝達経路の切り換えを実現することが可能である。

### 図面の簡単な説明

[0016] [図1]分子間相互作用の検出装置の概略構成を示す図面である。

[図2A]装置の上枠及びカバーを外して内部構成が見える状態とした検出装置の右側面図である。

[図2B]装置の上枠及びカバーを外して内部構成が見える状態とした検出装置の左側面図である。

[図3]分子間相互作用の検出装置のブロック構成図である。

[図4]検出器の概略構成を示す図面である。

[図5]第一の光ファイバと第二の光ファイバの結合された検出器側の端面を示す図面である。

[図6]第二の光ファイバと第三の光ファイバの結合された分光器側の端部を示す図面である。

[図7]白色光源及び切り換え部の構成を示す図面である。

[図8]検出装置が実行する分子間相互作用の検出方法の処理工程を概略的に示すフローチャートである。

[図9] リガンドとアナライトとの結合の様子を模式的に表した図面である。

[図10A] 検出により得られた反射スペクトルの線図である。

[図10B] 反射スペクトルを近似した高次関数の線図である。

[図11] 第一の光ファイバ及び第三の光ファイバの途中に切り換え部を設けた例を示す図面である。

[図12] 液晶フィルタを用いた切り換え部を設けた例を示す図面である。

[図13] 第一の光ファイバ及び第三の光ファイバの途中に液晶フィルタを用いた切り換え部を設けた例を示す図面である。

[図14] 第二の光ファイバと第三の光ファイバとをプリズムを用いて分光器に接続した例を示す図面である。

[図15A] R I f S方式の概略を順番に説明した図面であり、基板上に光学薄膜が設けられた状態を示す。

[図15B] R I f S方式の概略を順番に説明した図面であり、光学薄膜上にリガンドが設けられた状態を示す。

[図15C] R I f S方式の概略を順番に説明した図面であり、リガンドとサンプル溶液中のアナライトとが結合した状態を示す。

[図16] 波長と分光強度との概略的な関係を示すスペクトル例である。

[図17] 波長と反射率との概略的な関係を示すスペクトル例である。

[図18] ボトムピーク波長の変化の概略的な推移を示すグラフである。

## 発明を実施するための形態

### [0017] (分子間相互作用の検出装置の構成)

以下、図面を参照しながら本発明の好ましい実施形態について説明する。

図1は本発明の実施形態である分子間相互作用の検出装置1の構成を簡略的に図示した模式図、図2Aは装置の上枠及びカバーを外して内部構成が見える状態とした検出装置1の右側面図、図2Bは左側面図、図3は検出装置1の機能ブロック図である。

図1乃至図3に示すように、検出装置1は、主に、検出器10、白色光源20、分光器30、光伝達部40、切り換え部80、温度制御部90、制御

装置 50 などから構成されている。

[0018] 検出器 10 は基本的にはセンサーチップ 12、フローセル 14 から構成されている。

図 4 に示すとおり、センサーチップ 12 は矩形状を呈したシリコン基板 12a を有している。シリコン基板 12a 上には SiN 膜 12b (窒化シリコン) が蒸着されている。SiN 膜 12b は光学薄膜の一例である。

フローセル 14 はシリコーンゴム製の透明な部材である。フローセル 14 には溝 14a が形成されている。フローセル 14 をセンサーチップ 12 に密着させると、密閉流路 14b が形成される (図 1 参照)。溝 14a の両端部はフローセル 14 の表面から露出しており、一方の端部が送液部 17 に接続されてサンプル溶液が供給される流入口 14c として機能し、他方の端部は廃液部 18 に接続されてサンプル溶液の流出口 14d として機能するようになっている。

また、フローセル 14 の溝 14a の底部にはリガンド 16 が結合されている (図 1 参照)。

[0019] 検出器 10 では、センサーチップ 12 に対しフローセル 14 を貼り替え可能となっており、フローセル 14 はディスポーザブル (使い捨て) 使用が可能となっている。センサーチップ 12 の表面には、シランカップリング剤などにより、表面修飾をおこなってもよく、この場合フローセル 14 の貼り替えが容易となる。

[0020] 図 1 に示すとおり、フローセル 14 の上面であって密閉流路 14b の上方には後述する第一及び第二の光ファイバ 41、42 の端部端面が密着して設置されている。

第一の光ファイバ 41 は、白色光源 20 から発せられた白色光をフローセル 14 まで導くためのものであり、白色光源 20 が点灯すると、その白色光が第一の光ファイバ 41 を介して密閉流路 14b を照射する。

第二の光ファイバ 42 は、フローセル 14 から分光器 30 に光を導くためのものであり、白色光源 20 の白色光が密閉流路 14b を照射した時の反射

光を分光器 30 に導いて検出することを可能としている。

[0021] 温度制御部 90 は、例えば、ペルチェ素子のような加温と冷却を行う温度調節素子と温度検出素子とからなり、これらは検出器 10 に併設される。そして、制御装置 50 が、後述するマイコン 52 を通じて温度検出素子により検出器 10 の温度を検出し、温度調節素子による加温又は冷却によって、設定温度となるように温度制御を実行する。

[0022] 光伝達部 40 は、白色光源 20 からの白色光をフローセル 14 の密閉流路 14 b に導くための第一の光伝達経路としての第一の光ファイバ 41 と、第一の光ファイバ 41 からの白色光の照射による反射光をフローセル 1 の密閉流路 14 b から分光器 30 に導くための第二の光伝達経路としての第二の光ファイバ 42 と、白色光源 20 からの白色光を直接分光器 30 に導くための第三の光伝達経路としての第三の光ファイバ 43 とを備えている。

なお、上記「白色光を直接分光器 30 に導く」とは、白色光源 20 からの白色光がいずれかを經由して反射を行うことなく分光器 30 まで導くことを意味する（光ファイバの内部反射は除く）。

上記各光ファイバ 41 ~ 43 は、いずれも微細ファイバを束ねた構造となっている。

そして、第一の光ファイバ 41 と第二の光ファイバ 42 のフローセル 14 側の端部は、図 5 に示すように、各々の微細ファイバが一つの束となるように複合的に寄り合わされている。即ち、第一の光ファイバ 41 を構成する微細ファイバ 41 a は、フローセル 14 側の端面において中央に分布し、第二の光ファイバ 42 を構成する微細ファイバ 42 a は第一の光ファイバ 41 の微細ファイバの束を取り囲むようにその周囲に分布している。なお、図 5 ではそれぞれの微細ファイバ 41 a, 42 a を識別できるように第一の光ファイバ 41 の微細ファイバのみ色彩を付して図示しているが実際にはいずれの微細ファイバ 41 a, 42 a とも無色透明である。

[0023] 上記第二の光ファイバ 42 と第三の光ファイバ 43 の分光器 30 側の端部は、図 6 に示すように、当該分光器 30 の受光を行う接続ポートに接続され

ている。分光器 30 はその接続ポートを一つしか備えていないため、第二の光ファイバ 42 と第三の光ファイバ 43 とは、それぞれの端部を寄り合わせた状態で一体化して分光器 30 に接続されている。

この分光器 30 は、受光部で受光する光に含まれる一定の波長間隔ごとの光について光強度を検出し、分光強度として制御装置 50 に出力する。

[0024] 上記第一の光ファイバ 41 と第三の光ファイバ 43 の白色光源 20 側の端部は、図 7 に示すように、当該白色光源 20 の二つの接続ポート 23, 24 にそれぞれ接続されている。

白色光源 20 は、ハロゲンランプ 21 と、これを格納する筐体 22 とから構成されている。筐体 22 には、前述したように、第一の光ファイバ 41 と第三の光ファイバ 43 とをそれぞれ接続するための接続ポート 23, 24 が設けられている。

各接続ポート 23, 24 に接続された各光ファイバ 41, 43 はいずれもそれぞれの光入射端面がハロゲンランプ 21 に対向するように配置されており、ハロゲンランプ 21 と各光ファイバ 41, 43 との間には、切り換え部 80 が設けられている。

[0025] 切り換え部 80 は、第一の光ファイバ 41 の入射端面を遮蔽する位置と第二の光ファイバ 42 の入射端面を遮蔽する位置とに位置切り換えが行われる遮蔽体としてのシャッター板 81 と、その駆動源となるステッピングモータ 42 とから主に構成される。

シャッター板 81 は、遮光性の高い素材からなる平板であり、上記二位置間を移動可能となるように図示しないガイド機構により保持されている。また、このシャッター板 81 は、各光ファイバ 41, 43 の入射端面を遮蔽する際に隙間を生じないようにシールが施されており、密閉性を高めている。

また、ステッピングモータ 42 とシャッター板 81 との間には、ステッピングモータ 42 の回転駆動を直動動作に変換する図示しない変換機構が設けられている。

なお、切り換え部 80 の駆動源はステッピングモータ 42 に限らず動作の

制御が可能な他の種類のモータでも良いし、直動動作を行うエアシリンダやソレノイド等のアクチュエータでも良い。

[0026] 切り換え部 80 は、制御装置 50 の制御指令に基づいてマイコン 52 を介して動作制御が行われる。

切り換え部 80 により、第三の光ファイバ 43 の入射端面が遮蔽状態の時には、第一の光ファイバ 41 を通じてフローセル 14 の密閉流路 14b に白色光を照射することができ、さらに、その反射光を第二の光ファイバ 42 を通じて分光器 30 に伝達し、その分光強度を検出することができる。

また、切り換え部 80 により、第一の光ファイバ 41 の入射端面が遮蔽状態の時には、

第一の光ファイバ 41 を通じて分光器 30 に白色光を伝達することができ、その分光強度を検出することができる。

[0027] 制御装置 50 は、例えば PC (Personal Computer) から構成され、オペレータから検出動作の実行の入力を受け付けて、検出装置 10 への検出動作制御の実行指令を出力する。これにより、制御装置 50 は、制御部として機能する。

また、制御装置 50 は、分光器 30 から基準となる白色光の分光強度や測定に基づく反射光の分光強度の検出データを受信し、これらに基づいて各波長帯域ごとの反射率を算出し、反射スペクトルを算出する。これにより、制御装置 50 は、算出部として機能する。

[0028] 図 3 に示すデータ通信部 51 は、制御装置 50 と分光器 30 及びマイコン 52 とを接続し、制御装置 50 からの制御指令を分光器 30 及びマイコン 52 に伝達する。また、分光器 30 の検出した分光強度データを制御装置 50 側に送信する。

マイコン 52 は、制御装置 50 の制御指令に応じて白色光源 20 の点灯と消灯を切り換える制御を行ったり、制御装置 50 の設定温度指令に応じて温度制御部 90 の温度制御を行ったり、制御装置 50 の制御指令に応じて切り換え部 80 のシャッター板 81 の位置切り換え動作制御を実行する。

## [0029] (分子間相互作用の検出方法)

次に、検出装置 1 を用いた分子間相互作用の検出方法について図 8 ~ 10 に基づいて説明する。図 8 は分子間相互作用の検出時の検出装置 1 の動作フローチャートである。

検出を行う際には予め検出器 10 の暖気が行われる (ステップ S 1)。即ち、制御装置 50 は、予め定めた設定温度となるようマイコン 52 に指令を送り、マイコン 52 は温度制御部 90 の温度制御を実行する。

[0030] 次に、暖気により検出器 10 の温度が安定すると、制御装置 50 はマイコン 52 を通じて切り換え部 80 のステッピングモータ 82 を制御して第一の光ファイバ 41 の入射端面を遮蔽するようにシャッター板 81 の位置切り換え制御を実行する。これにより、白色光源 20 の白色光を直接的に分光器 30 に導くことができ、第三の光ファイバ 43 による基準光の取得経路が確保される (ステップ S 3)。

そして、制御装置 50 はマイコン 52 を通じて、白色光源 20 のハロゲンランプ 21 を点灯させ、第三の光ファイバ 43 を通じて白色光 (基準光) が分光器 30 に受光され、分光強度が検出される (ステップ S 5 : 第一の検出工程)。

[0031] 制御装置 50 は、基準光の分光強度データを受信し、最大値を示すいずれかの波長帯域での光強度が予め設定された設定レベル以上か否かを判定する (ステップ S 7)。これは、ハロゲンランプ 21 の劣化による光量低下の有無を判定するための処理であり、例えば、光強度が使用開始当初の 90 パーセントまで程度まで低下したか否かの判定が行われる。

その結果、設定レベルに満たない時には、光源発光量エラーとして、検出処理を中止して終了する (ステップ S 9)。

[0032] 一方、基準光が設定レベル以上の場合には、送液部 17 からフローセル 14 の密閉流路 14 b に、アナライト 62 を含むサンプル溶液 60 が供給され、流入口 14 c から密閉流路 14 b を経て流出口 14 d に流通される (図 1 参照)。アナライト 62 とは、リガンド 16 と特異的に結合する物質であり

、検出しようとする目的の分子である。アナライト62としては、例えばタンパク質、核酸、脂質、糖などの生体分子や、薬剤物質、内分泌錯乱化学物質などの生体分子と結合する外来物質などが使用される。

[0033] そして、フローセル14にサンプル溶液が供給されると、制御装置50はマイコン52を通じて切り換え部80のステップモータ82を制御して第三の光ファイバ43の入射端面を遮蔽するようにシャッター板81の位置切り換え制御を実行する。これにより、第一の光ファイバ41が白色光源20の白色光をフローセル14の密閉流路14bに導いて照射する。そして、密閉流路14bでの反射光が第二の光ファイバ42により分光器30まで伝達する。これにより、第一及び第二の光ファイバ41、42による測定光の取得経路が確保される（ステップS11）。

次いで、第二の光ファイバ42を通じて反射光（測定光）が分光器30に受光され、分光強度が検出される（ステップS13：第二の検出工程）。そして、この分光強度は制御装置50に送信される。

[0034] 次に、制御装置50において、測定を継続するか判定を行い（ステップS15）、継続しない場合には処理を終了する。かかる判定は、例えば、予め測定時間が設定され、当該測定時間が経過したか否かを判定しても良いし、測定の終了の入力を受けるまで測定を継続する設定として、測定終了の入力の有無を判定しても良い。

[0035] また、測定を継続する場合には、光源の温度特性や経年劣化等の影響により白色光（基準光）の分光強度に変化を生じ得る時間（光源再確認時間）が基準光の分光強度の取得時から経過したか否かを判定する（ステップS17）。なお、光源再確認時間については制御装置50に予め設定されている。

[0036] そして、光源再確認時間が経過していない時には、ステップS13に処理を戻し、再び、反射光（測定光）に対する分光強度の測定が実行される。

また、光源再確認時間が経過した場合には、ステップS3に処理を戻し、切り換え部80によって第一の光ファイバ41の遮蔽状態に切り換えられ、白色光（基準光）についての分光強度が再び検出される。

[0037] 図8に示すフローチャートの動作制御を実行することにより、制御装置50は、基準光の分光強度データと測定光の分光強度データを取得する。

そして、制御装置50は、白色光（基準光）の分光強度と反射光（測定光）の分光強度とにより、同一の波長帯域ごとに測定光の光強度を基準光の測定強度で除算することで各波長ごとに反射率を求めて反射スペクトルを算出することができる。

[0038] また、フローセル14の密閉流路14bにサンプル溶液が供給されると、図9に示すように、サンプル溶液60中のアナライト62がリガンド16と結合して、光学的厚さ70が変化し、干渉色（分光器30による検出強度が最も小さくなる波長）が変化する。

制御装置50では、分光器30による検出結果を受けてアナライト62とリガンド16との結合前後での反射スペクトルの各ボトムピーク波長 $\lambda_{\text{bottom}}$ を算出・特定する。

[0039] 測定により取得した基準光の分光強度データと測定光の分光強度データから反射スペクトル72を算出した場合、その波形は微小な凹凸が繰り返されるような不規則な形状を呈しており、ボトムピーク波長 $\lambda_{\text{bottom}}$ を算出・特定するのが困難な状態となっている（図10A）。

従って、反射スペクトル72を20次程度の高次関数で近似し、図10Bに示すとおり、反射スペクトル72の波形を滑らかにする。当該近似は公知のいずれの手法によるものであってもよく、例えば線形の関数と擬似 *v o i g t* 関数の和で実現することができる。

そして、かかる高次多項式からその解（最小値）を求めて、これをボトムピーク値として特定する。

[0040] また、制御装置50は、繰り返される計測により、周期的に基準光の分光強度データと測定光の分光強度データを取得する。そして、これにより、周期的に反射スペクトルを算出し、さらに、そのボトムピーク波長 $\lambda_{\text{bottom}}$ を算出して、時系列的な変化を記録する。

[0041] （実施形態における効果）

以上のように、分子間相互作用の検出装置 1 では、光伝達部 40 の第三の光ファイバ 43 を用いて白色光源 20 から分光器 30 に白色光を伝達することができるので、検出器 10 の反射光から分光強度を検出する際に、時を隔てることなく、基準となる白色光の分光強度も検出することができる。これにより、白色光源 20 の温度変化や経年劣化の影響がほぼ等しい状態で白色光（基準光）と反射光（測定光）のそれぞれの分光強度を検出し、制御装置 50 において、反射スペクトルを求めることができるため、計測精度をより向上させることが可能となる。

[0042] また、切り換え部 80 がシャッター機構であるため、それぞれの光ファイバ 41, 43 を遮蔽していない時にはその入射端面からシャッター板 81 が待避しているため、入射光を減衰させるものが存在せず、良好な光伝達を実現することが可能となる。

[0043] （切り換え部の他の例 [1]）

前述した切り換え部 80 の配置は白色光源 20 に限定されるものではない。切り換え部は、第一及び第二の光ファイバ 41, 42 による検出器 10 での白色光の反射光の分光器 30 への伝達を可能とする反射光受光状態と第三の光ファイバ 43 による白色光源 20 から検出器 10 への白色光の伝達を可能とする白色光受光状態とを切り換えることが可能であればよく、このため、第一の光ファイバ 41 及び第三の光ファイバ 43 の途中、第二の光ファイバ 42 及び第三の光ファイバ 43 の途中又は第二の光ファイバ 42 及び第三の光ファイバ 43 と分光器 30 との間に切り換え部 80 を設けても良い。

図 11 は、第一の光ファイバ 41 及び第三の光ファイバ 43 の途中に切り換え部 80 を設けた例を示している。この場合、分割された第一の光ファイバ 41 及び第三の光ファイバ 43 の間にシャッター板 81 が挟み込まれるように配置され、各光ファイバ 41, 43 の端面とシャッター板 81 との間には隙間からの光の侵入が生じないようにシールされている。

切り換え部 80 をこのように配置する場合、白色光源 20 の筐体 22 に接続ポート 23 が一つしか設けられていない場合でも、第一の光ファイバ 41

と第三の光ファイバ43を寄り合わせて結合させた状態で接続ポート23に接続することが可能となる。なお、このように光ファイバの途中で切り換え部80を設ける場合には、各光ファイバの端面の隙間からの外部の光の侵入を防止するために筐体83を設けることが望ましい。

[0044] (切り換え部の他の例 [2])

また、シャッター機構を利用する切り換え部80に限らず、図12に示すような液晶フィルタ81Aを利用した切り換え部80Aを利用しても良い。

この切り換え部80Aは、白色光源20の筐体22内に配置され、二つの光ファイバ41, 43の入射端面に密接配置した液晶フィルタ81Aとその駆動回路82Aとを備えている。液晶フィルタは、第一の光ファイバ41の入射端面と第三の光ファイバ43の入射端面とを覆う二つの遮蔽エリアを有し、各遮蔽エリアの光透過状態と遮蔽状態とを駆動回路82Aの動作信号に応じて切り換えることが可能となっている。また、駆動回路82Aは、マイコン52の制御の下で、液晶フィルタ81Aの切り換え駆動を行うようになっている。

液晶フィルタ81Aを利用する場合、部材の移動動作を不要とすることができるので、動作による隙間などが生じにくく、高い遮光性を実現することができる。従って、二つの光ファイバ41, 43をより近接配置することが可能となり、切り換え部80Aの小型化を図ることが可能となる。また、遮光するエリアの形状に任意に製造することができ、図5の例のようにそれぞれの光ファイバ41, 43を構成する微細ファイバを複合的に寄り合わされた場合でも、光ファイバ41, 43それぞれの微細ファイバの分布に応じた遮蔽エリアを形成することが可能である。

[0045] また、液晶フィルタ81Aを利用する切り換え部80Aも、第一の光ファイバ41及び第三の光ファイバ43の途中、第二の光ファイバ42及び第三の光ファイバ43の途中又は第二の光ファイバ42及び第三の光ファイバ43と分光器30との間に切り換え部80を設けても良い。

図13は第一の光ファイバ41及び第三の光ファイバ43の途中で切り換

え部 80A を設けた例を示している。この場合、分割された第一の光ファイバ 41 及び第三の光ファイバ 43 の間に液晶フィルタ 81A が挟み込まれるように配置され、各光ファイバ 41, 43 の端面と液晶フィルタ 81A との間には隙間からの光の侵入が内容にシールされている。また、この場合も、各光ファイバの端面の隙間からの外部の光の侵入を防止するために筐体 83A を設けることが望ましい。

[0046] (第二及び第三の光ファイバと分光器との他の接続例)

前述した図 6 の例では、第二の光ファイバ 42 と第三の光ファイバ 43 とを寄り合わせて同時に分光器 30 に接続したが、接続方法としてはこれに限るものではない。

例えば、図 14 に示すように、内部に反射面を有するプリズム 31 を利用して、一方の光ファイバ 43 (42 でも良い) からの光を直進透過可能として分光器 30 に導き、他方の光ファイバ 42 (43 でも良い) からの光を反射面で反射させることで分光器 30 に導くように各光ファイバ 42, 43 を接続しても良い。図 6 の例では、第二の光ファイバ 42 と第三の光ファイバ 43 とが分光器 30 の受光面における異なる部分に光が受光することとなるが、上記プリズムを利用する場合には、いずれの光ファイバ 42, 43 も分光器 30 の受光面における同一部分に光を受光させることができ、検出状態の均一化を図ることを可能とする。

### 符号の説明

- [0047]
- 1 検出装置
  - 10 検出器
  - 12 センサーチップ
  - 14 フローセル
  - 16 リガンド
  - 20 白色光源
  - 30 分光器
  - 40 光伝達部

- 4 1 第一の光ファイバ（第一の光伝達経路）
- 4 2 第二の光ファイバ（第二の光伝達経路）
- 4 3 第三の光ファイバ（第三の光伝達経路）
- 5 0 制御装置（制御部、算出部）
- 6 0 サンプル溶液
- 6 2 アナライト
- 7 2 反射スペクトル
- 8 0, 8 0 A 切り換え部
- 8 1 シャッター板（遮蔽体）
- 8 1 A 液晶フィルタ

## 請求の範囲

[請求項1]

リガンドを有する検出器と、  
白色光の発光を行う白色光源と、  
受光する光の分光強度を検出する分光器と、  
前記白色光源から前記検出器に白色光を伝達する第一の光伝達経路と、前記検出器から前記分光器に前記白色光の反射光を伝達する第二の光伝達経路と、前記白色光源から前記分光器に白色光を伝達する第三の光伝達経路とを有する光伝達部と、  
前記第一及び第二の光伝達経路による前記検出器での白色光の反射光の前記分光器への伝達を可能とする反射光受光状態と、前記第三の光伝達経路による前記白色光源から前記検出器への白色光の伝達を可能とする白色光受光状態とを切り換える切り換え部と、  
前記切り換え部と前記分光器とを制御して、前記白色光受光状態と前記反射光受光状態のそれぞれにおいて分光強度を検出する制御を行う制御部とを備えることを特徴とする分子間相互作用の検出装置。

[請求項2]

前記制御部の制御によって得られた前記白色光の分光強度と前記反射光の分光強度とに基づいて、一定の波長間隔ごとの反射率を算出して反射スペクトルを求める算出部を備えることを特徴とする分子間相互作用の検出装置。

[請求項3]

前記切り換え部は、位置切り換えが行われる遮蔽体により、前記第一の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態と、前記二又は第三の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態とを選択的に切り換え可能なシャッター機構であることを特徴とする請求項1又は2記載の分子間相互作用の検出装置。

[請求項4]

前記切り換え部は、前記第一の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態と、前記二又は第三の光伝達経路による光伝達の遮蔽状態とを選択的に切り換え可能な液晶フィルタであることを特徴とする請求項1又は2記載の分子間相互作用の検出装置。

## [請求項5]

リガンドを有する検出器と、白色光の発光を行う白色光源と、受光する光の分光強度を検出する分光器と、前記白色光源から前記検出器に白色光を伝達する第一の光伝達経路と前記検出器から前記分光器に前記白色光の反射光を伝達する第二の光伝達経路と前記白色光源から前記分光器に白色光を伝達する第三の光伝達経路とを有する光伝達部とを備える検出装置を用いて分子間相互作用の検出を行う検出方法であって、

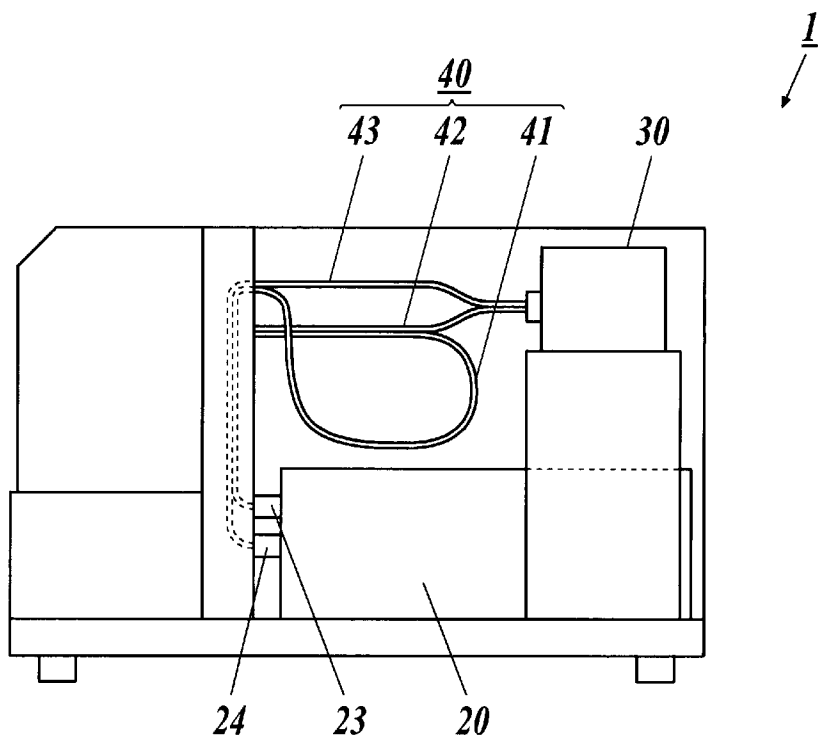
前記第一及び第二の光伝達経路により前記検出器での白色光の反射光を受光してその分光強度を前記分光器で検出する第1の検出工程と、

前記第1の検出工程に前後して、前記第三の光伝達経路により前記白色光源からの白色光を受光してその分光強度を前記分光器で検出する第2の検出工程と、

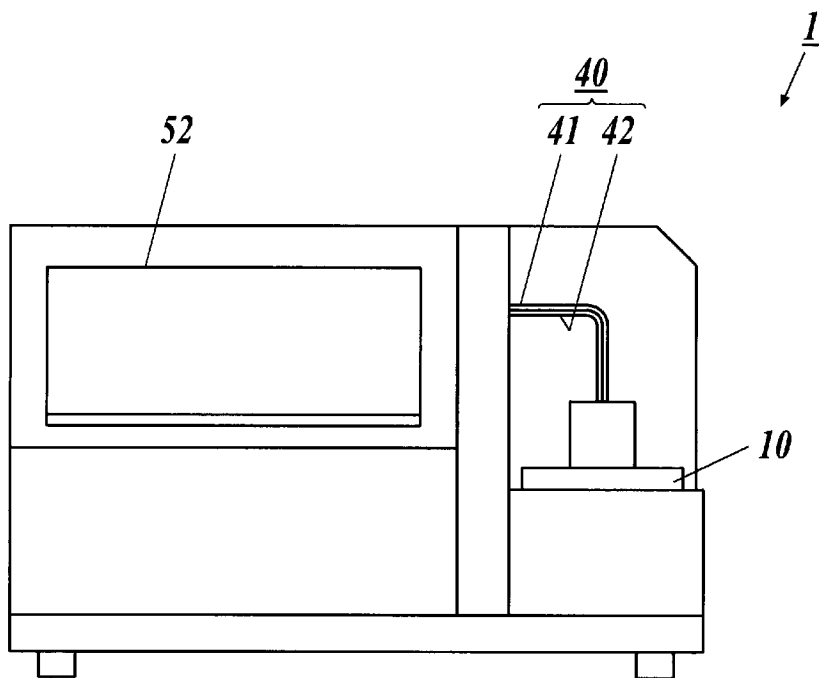
前記第1の検出工程と前記第2の検出工程によって得られた前記白色光の分光強度と前記反射光の分光強度とに基づいて、一定の波長間隔ごとの反射率を算出して反射スペクトルを求める算出工程とを備えることを特徴とする分子間相互作用の検出方法。



[FIG. 2A]

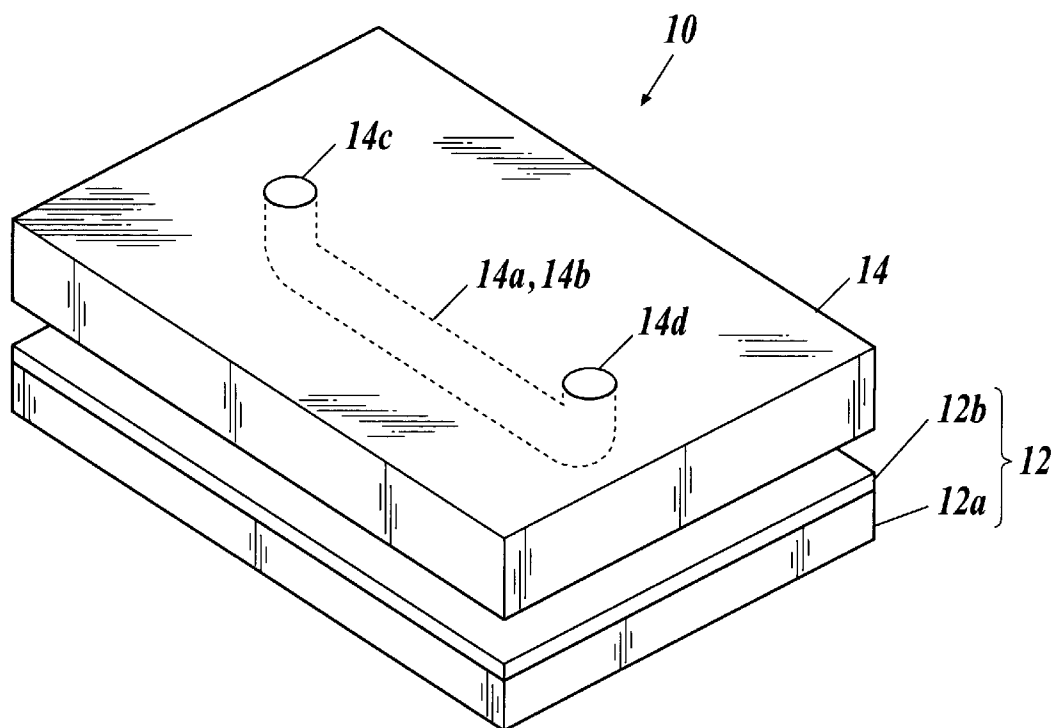
**FIG. 2A**

[FIG. 2B]

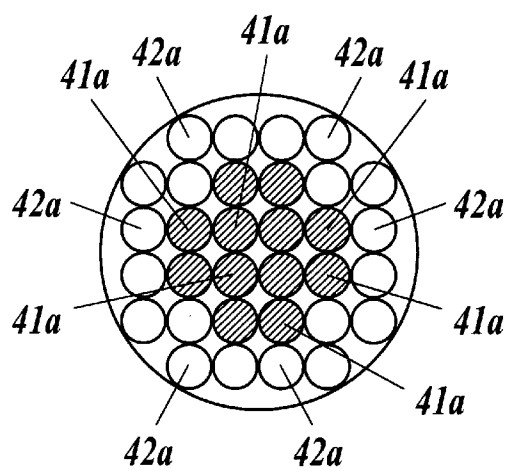
**FIG. 2B**



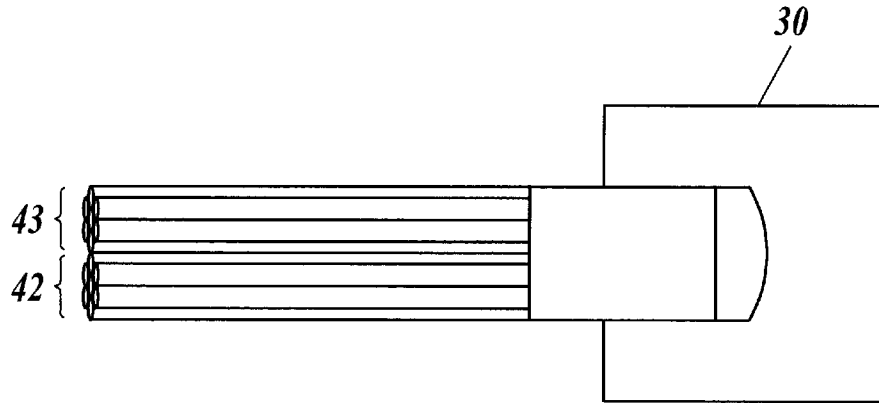
[圖4]

**FIG. 4**

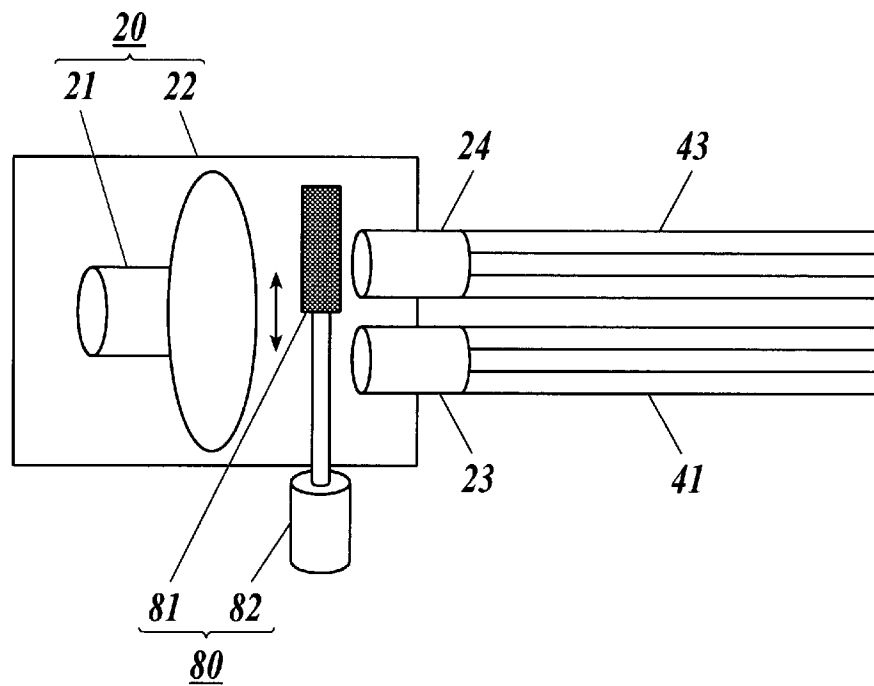
[圖5]

**FIG. 5**

[図6]

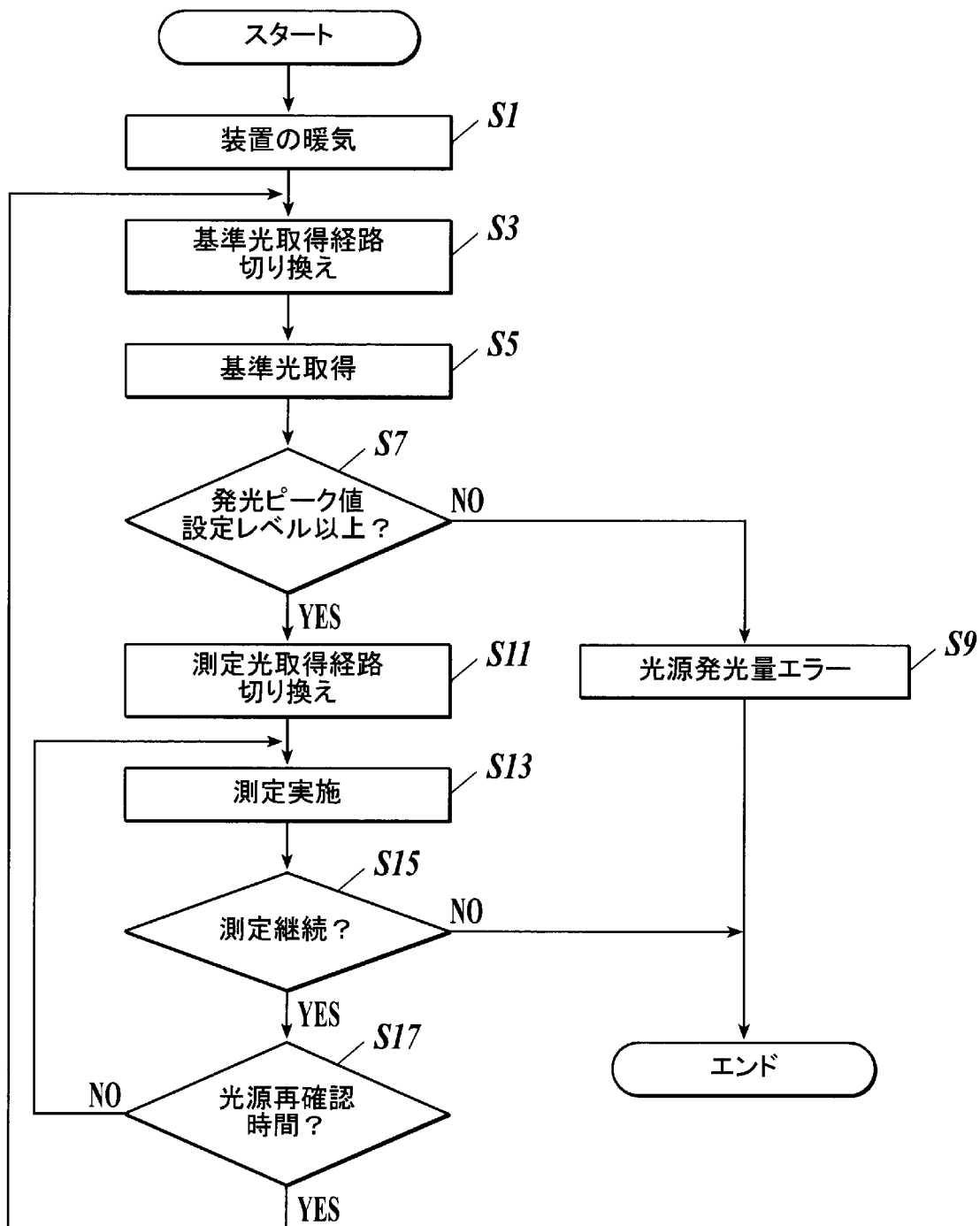
**FIG. 6**

[図7]

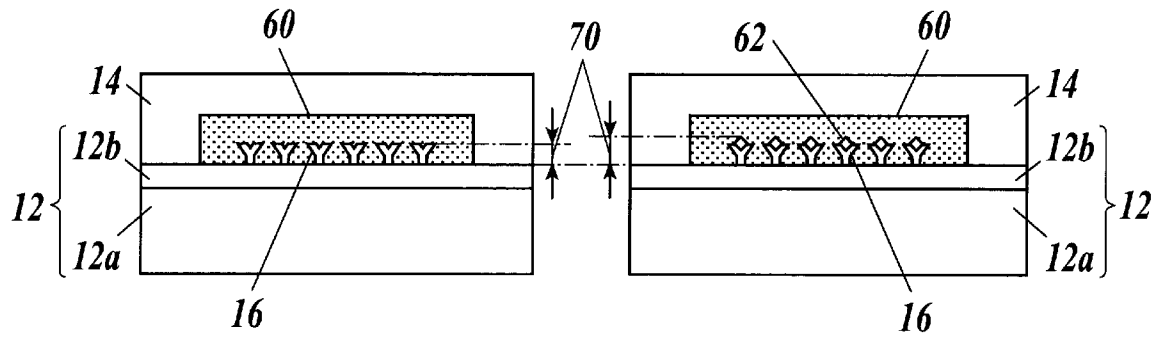
**FIG. 7**

[図8]

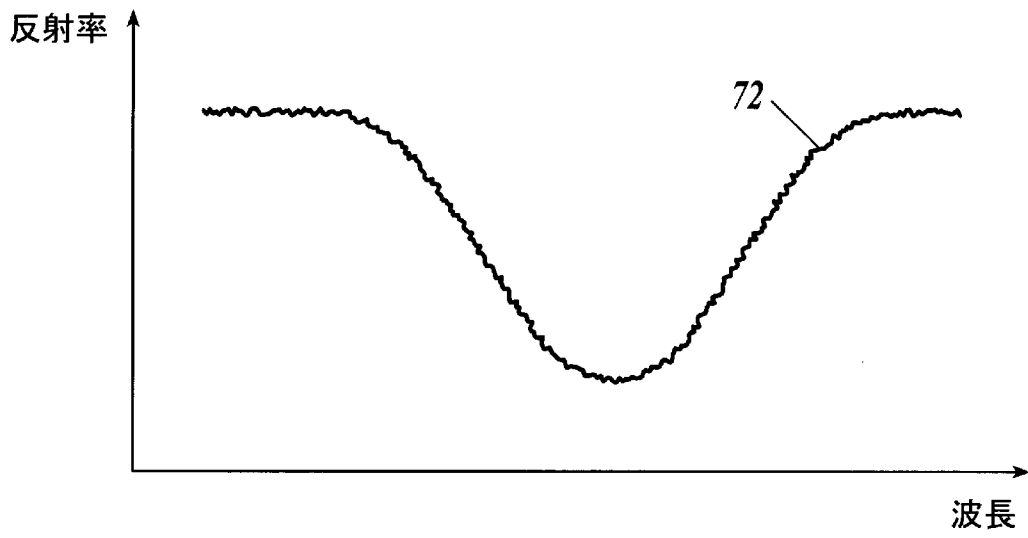
FIG. 8



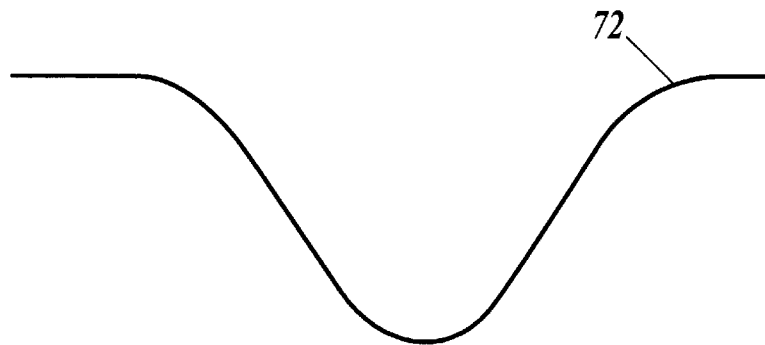
[図9]

**FIG. 9**

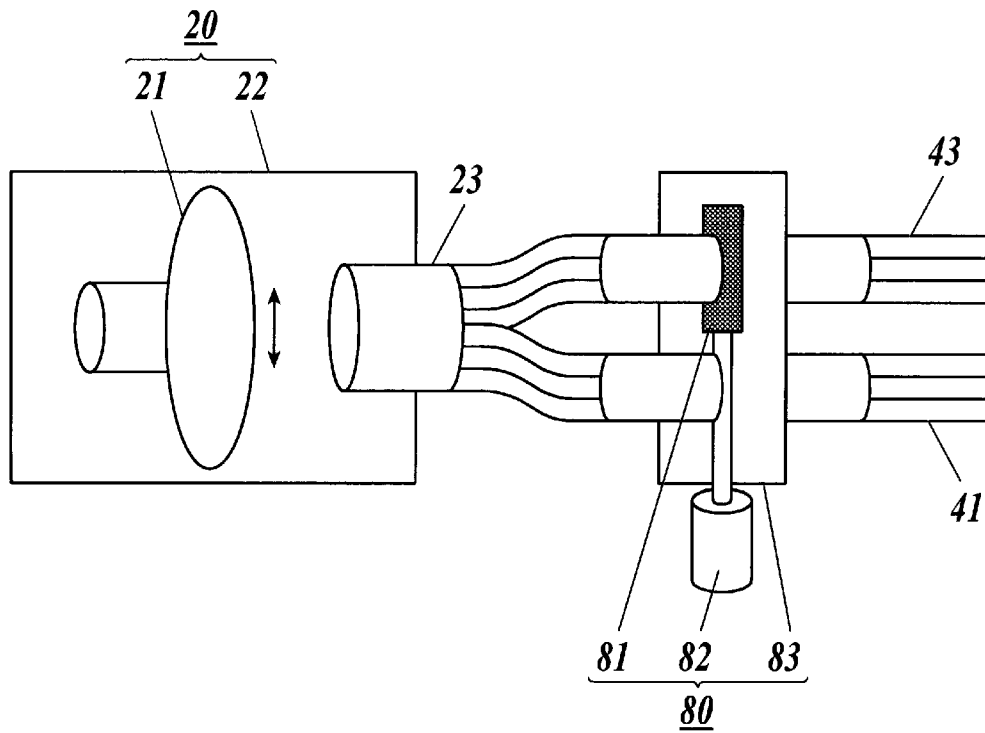
[図10A]

**FIG.10A**

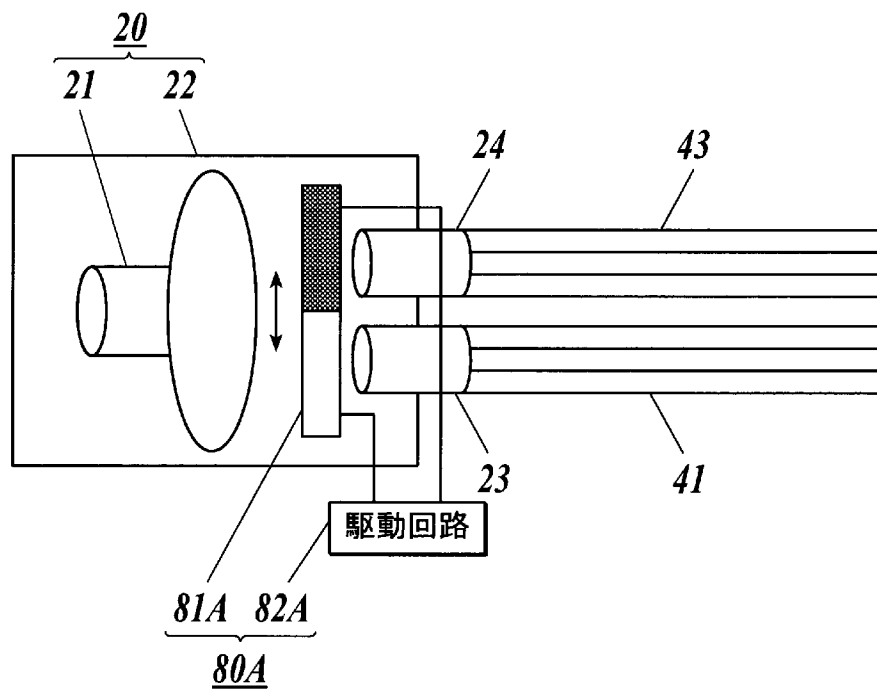
[図10B]

**FIG.10B**

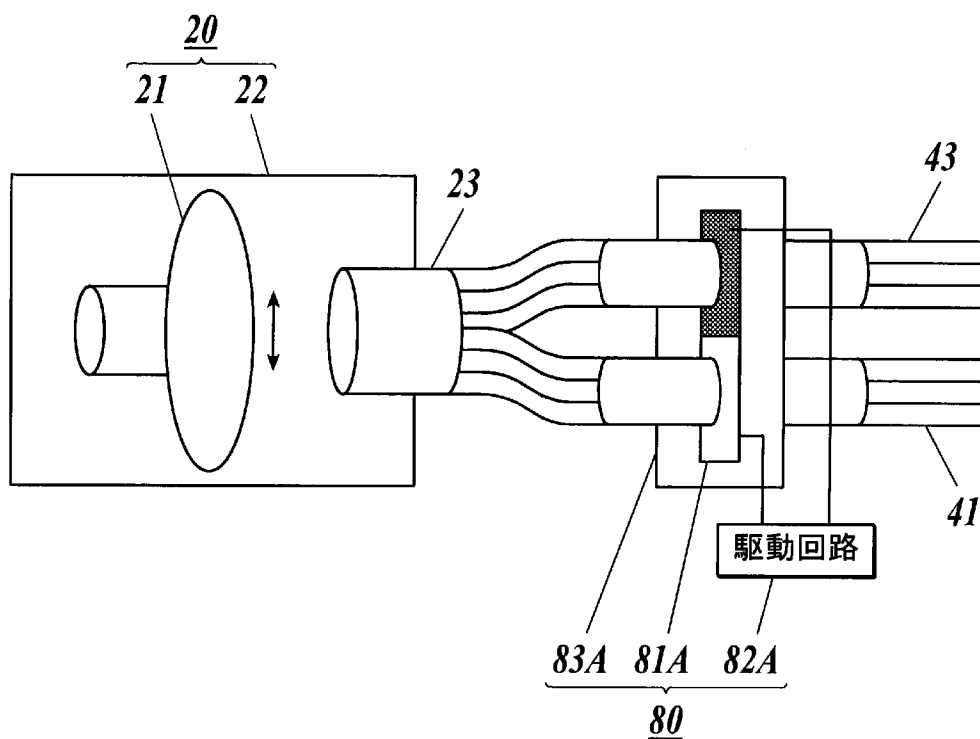
[図11]

**FIG.11**

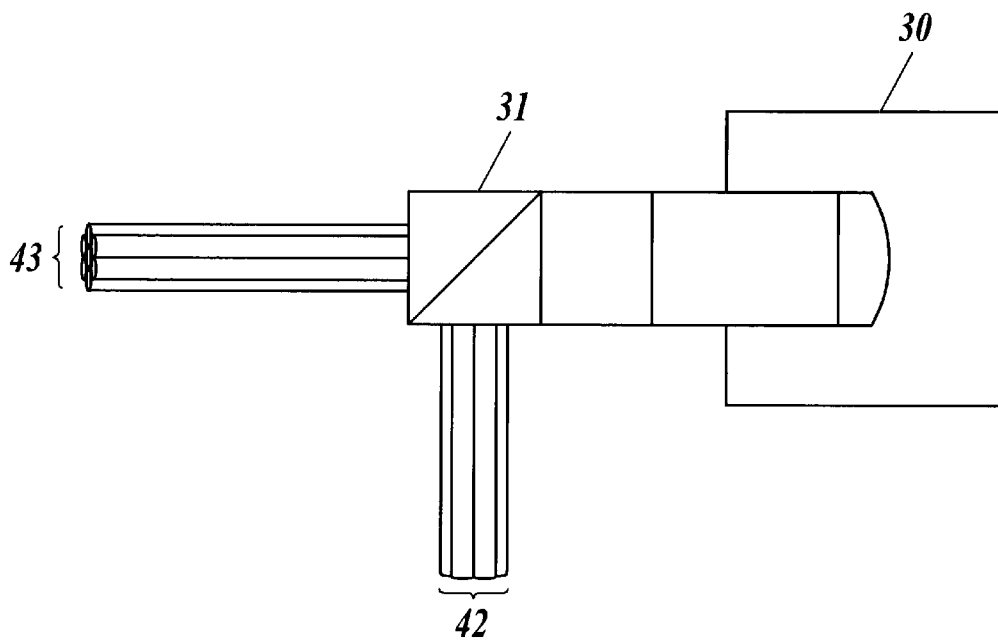
[図12]

**FIG.12**

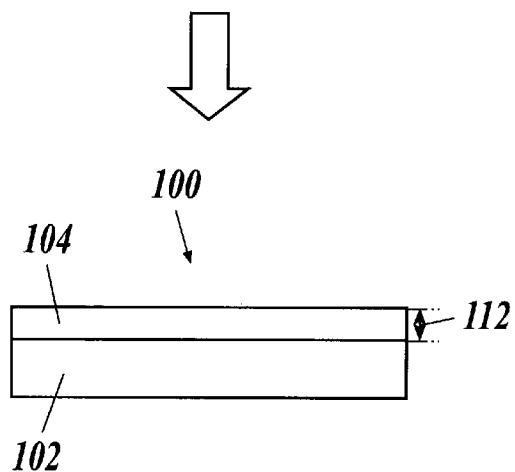
[図13]

**FIG. 13**

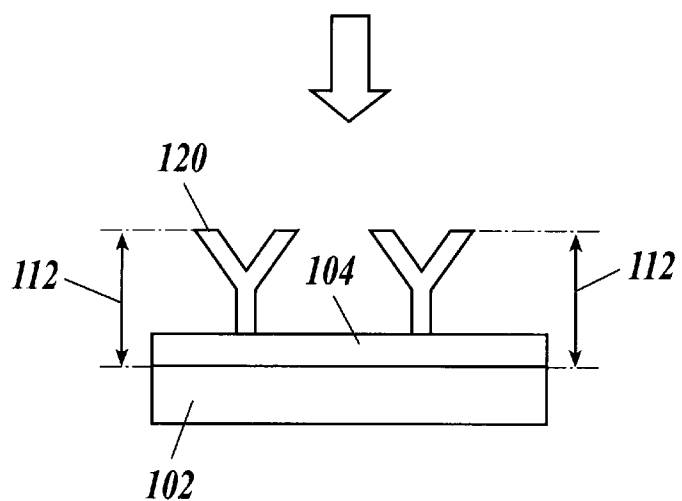
[図14]

**FIG. 14**

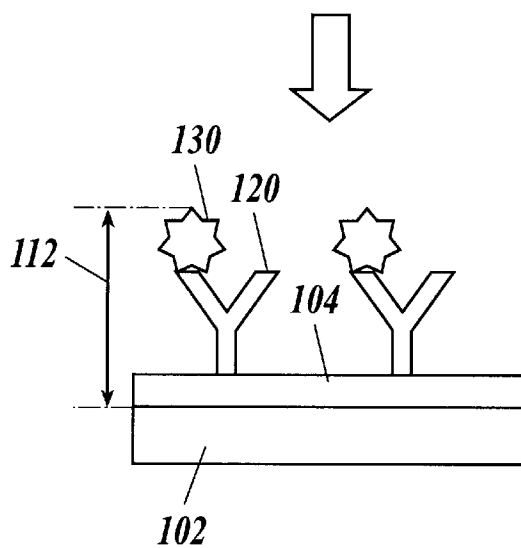
[図15A]

**FIG.15A**

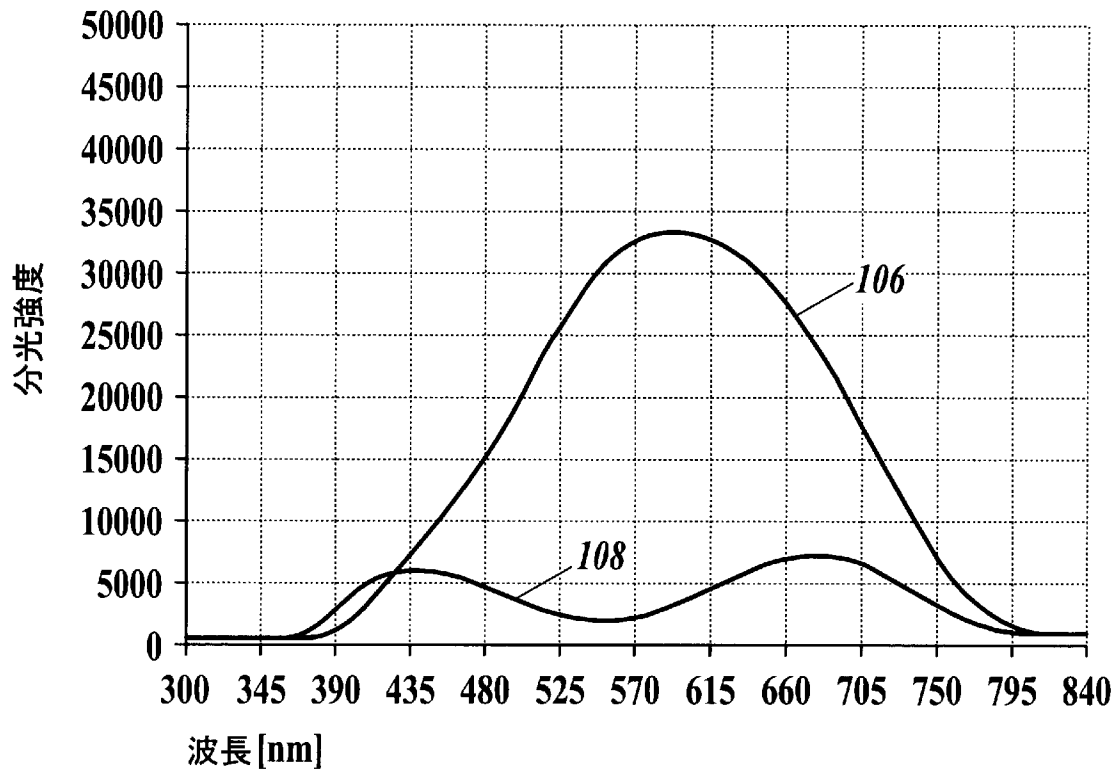
[図15B]

**FIG.15B**

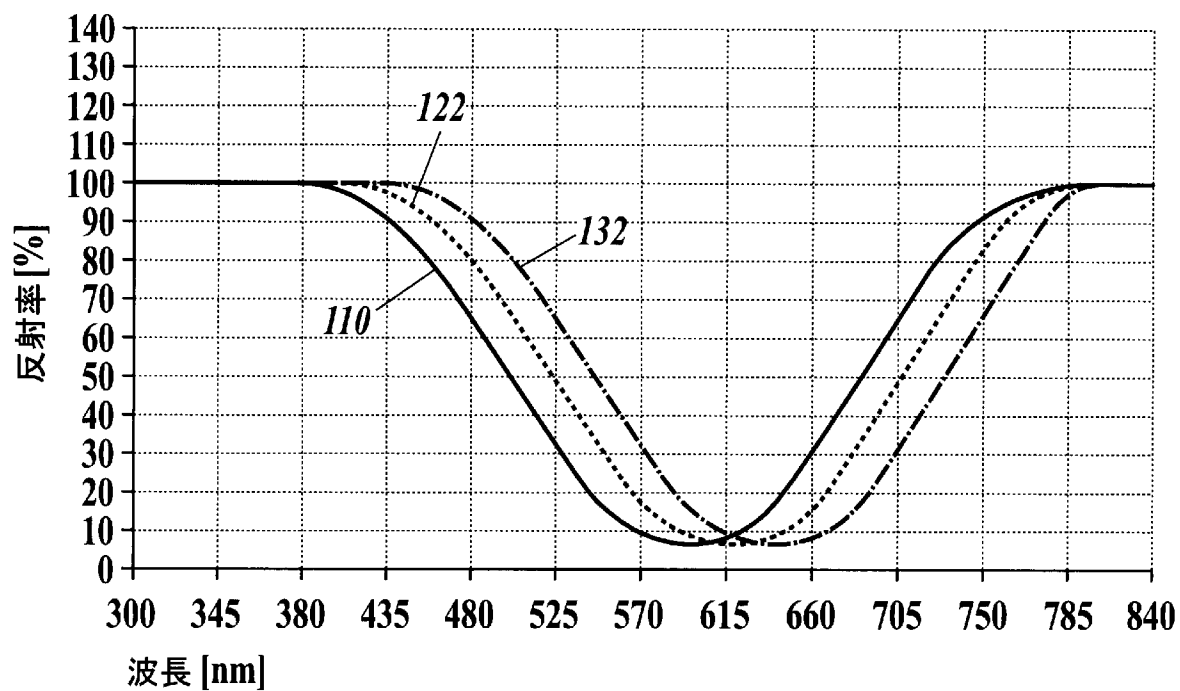
[図15C]

**FIG.15C**

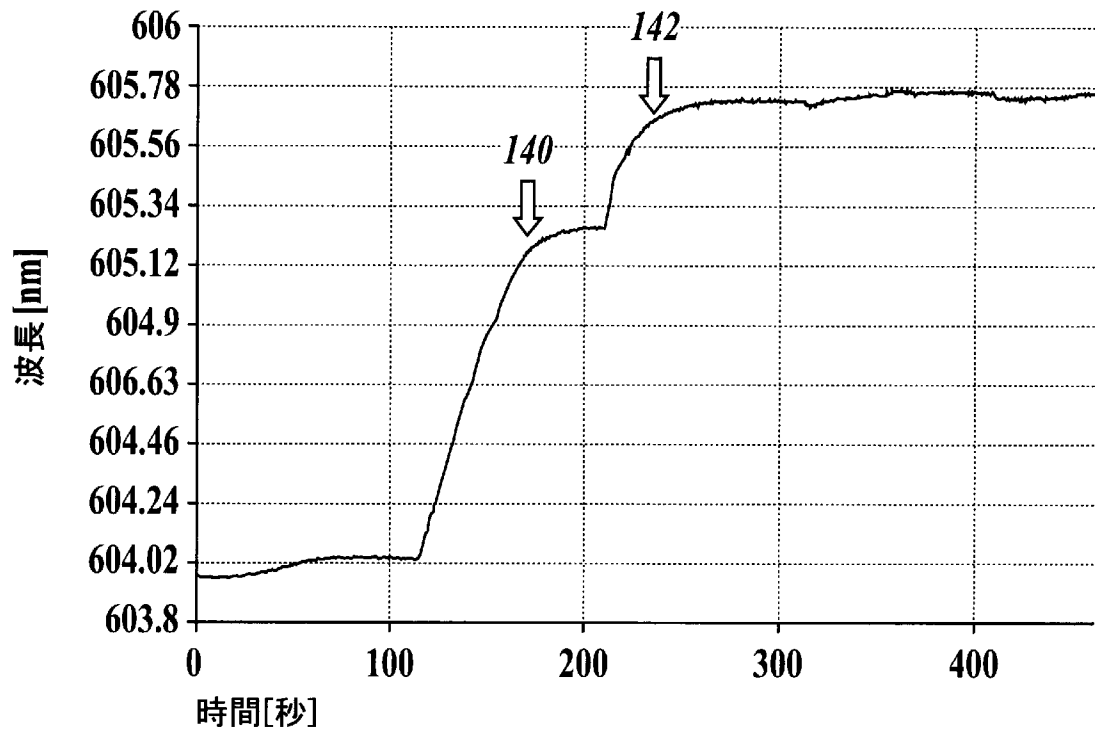
[図16]

**FIG.16**

[図17]

**FIG.17**

[図18]

**FIG.18**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/061369

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/27(2006.01) i, G01N33/543(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)

G01N21/27, G01N33/543

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-132799 A (Hitachi, Ltd.), 30 April 2004 (30.04.2004), claims; paragraphs [0025] to [0031]	1-5
Y	JP 63-200026 A (Sumitomo Electric Industries, Ltd.), 18 August 1988 (18.08.1988), claims; page 3, lower left column, line 18 to page 5, upper right column, line 5; fig. 2 to 4	1-5
Y	JP 2005-321349 A (Ishikawajima-Harima Heavy Industries Co., Ltd.), 17 November 2005 (17.11.2005), claims; paragraphs [0026] to [0035]; fig. 1, 2	1-5

 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 August, 2011 (02.08.11)Date of mailing of the international search report  
16 August, 2011 (16.08.11)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2011/061369

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 2009-507569 A (Edwards Lifesciences Corp.), 26 February 2009 (26.02.2009), paragraphs [0049] to [0050]; fig. 5	1-5
Y	JP 11-160317 A (Suzuki Motor Corp.), 18 June 1999 (18.06.1999), paragraphs [0039] to [0040]	4
A	JP 11-83628 A (Omron Corp.), 26 March 1999 (26.03.1999), paragraphs [0041] to [0057]; fig. 10 to 14	1-5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2011/061369

JP 2004-132799 A	2004.04.30	JP 3786073 B2	2006.06.14
		US 2004/070764 A1	2004.04.15
		US 7439073 B2	2008.10.21
JP 63-200026 A	1988.08.18	(Family: none)	
JP 2005-321349 A	2005.11.17	(Family: none)	
JP 2009-507569 A	2009.02.26	CA 2610753 A1	2007.03.22
		CN 101232843 A	2008.07.30
		EP 1924195 A2	2008.05.28
		US 2007/060810 A1	2007.03.15
		US 7319894 B2	2008.01.15
		US 2007/060809 A1	2007.03.15
		US 7426407 B2	2008.09.16
		US 2008/108887 A1	2008.05.08
		WO 2007/033318 A2	2007.03.22
JP 11-160317 A	1999.06.18	EP 898162 A1	1999.02.24
		JP 11-064338 A	1999.03.05
		JP 11-281647 A	1999.10.15
		JP 11-344438 A	1999.12.14
		JP 2000-002654 A	2000.01.07
		US 6139797 A	2000.10.31
JP 11-083628 A	1999.03.26	JP 3451536 B2	2003.09.29

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. G01N21/27(2006.01)i, G01N33/543(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. G01N21/27, G01N33/543

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	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011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/JMEDPlus/JST7580(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
Y	JP 2004-132799 A (株式会社日立製作所) 2004.04.30、特許請求の範囲, 【0025】 - 【0031】	1-5
Y	JP 63-200026 A (住友電気工業株式会社) 1988.08.18、特許請求の範囲, 第3頁左下欄第18行-第5頁右上欄第5行, 第2-4図	1-5
Y	JP 2005-321349 A (石川島播磨重工業株式会社) 2005.11.17、特許請求の範囲, 【0026】 - 【0035】, 図1, 2	1-5

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	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 02.08.2011	国際調査報告の発送日 16.08.2011
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) 廣田 健介 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
Y	JP 2009-507569 A (エドワーズ ライフサイエンシーズ コーポレイション) 2009.02.26、【0049】 - 【0050】、図5	1 - 5
Y	JP 11-160317 A (スズキ株式会社) 1999.06.18、【0039】 - 【0040】	4
A	JP 11-83628 A (オムロン株式会社) 1999.03.26、【0041】 - 【0057】、 図10 - 14	1 - 5

JP 2004-132799 A	2004. 04. 30	JP 3786073 B2	2006. 06. 14
		US 2004/070764 A1	2004. 04. 15
		US 7439073 B2	2008. 10. 21
-----	-----	-----	-----
JP 63-200026 A	1988. 08. 18	(ファミリーなし)	
-----	-----	-----	-----
JP 2005-321349 A	2005. 11. 17	(ファミリーなし)	
-----	-----	-----	-----
JP 2009-507569 A	2009. 02. 26	CA 2610753 A1	2007. 03. 22
		CN 101232843 A	2008. 07. 30
		EP 1924195 A2	2008. 05. 28
		US 2007/060810 A1	2007. 03. 15
		US 7319894 B2	2008. 01. 15
		US 2007/060809 A1	2007. 03. 15
		US 7426407 B2	2008. 09. 16
		US 2008/108887 A1	2008. 05. 08
		WO 2007/033318 A2	2007. 03. 22
-----	-----	-----	-----
JP 11-160317 A	1999. 06. 18	EP 898162 A1	1999. 02. 24
		JP 11-064338 A	1999. 03. 05
		JP 11-281647 A	1999. 10. 15
		JP 11-344438 A	1999. 12. 14
		JP 2000-002654 A	2000. 01. 07
		US 6139797 A	2000. 10. 31
-----	-----	-----	-----
JP 11-083628 A	1999. 03. 26	JP 3451536 B2	2003. 09. 29
-----	-----	-----	-----