

(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
2016年1月21日(21.01.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/009796 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01) *G01N 21/53* (2006.01)
G01N 21/05 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/068048
- (22) 国際出願日: 2015年6月23日(23.06.2015)
- (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:
PCT/JP2014/068657 2014年7月14日(14.07.2014) JP
- (71) 出願人: 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2番14号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 穴沢 隆(ANAZAWA Takashi); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 児玉 佳孝(KODAMA Yoshitaka); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目2番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP). 山崎 基博(YAMAZAKI Motohiro); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目2番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ

内 Tokyo (JP). 原田 邦男(HARADA Kunio); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).

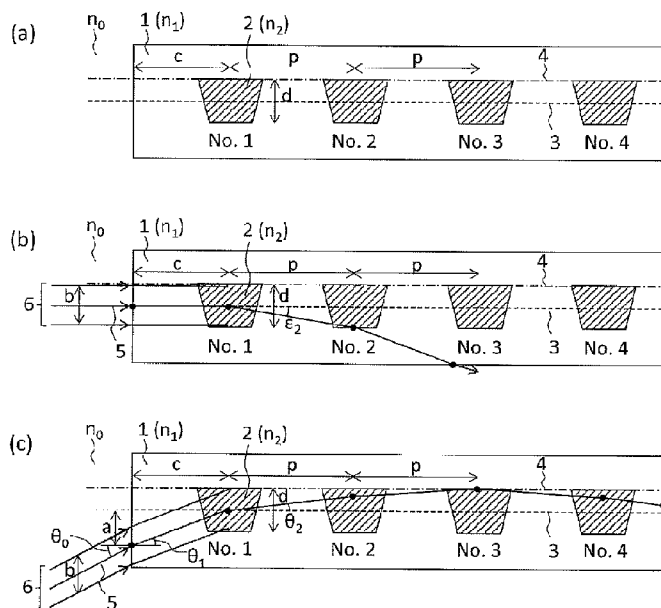
- (74) 代理人: 平木 祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒1056232 東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[続葉有]

(54) Title: MULTICHANNEL ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称: マルチチャンネル分析装置

図1



(57) Abstract: In cases when the cross sections of a plurality of channels (2) have trapezoid shapes in which the upper bases > the lower bases, a laser beam (6) with which irradiation is performed along the same plane from a side surface of a microchip (1) in which the plurality of channels (2) filled with a member having a refractive index (n_2) are arranged in parallel along the same plane inside a member having a refractive index (n_1) ($n_2 < n_1$), undergoes refraction in a direction towards the lower bases from the upper bases, and swiftly departs from the channel arrangement. Accordingly, irradiation with the laser beam (6) is performed from the side surface of the microchip (1), such that the laser beam (6) is tilted, with respect to the same plane, in a direction towards the upper bases from the lower bases, and thus the laser beam (6) is made to depart slowly from the channel arrangement. As a result, the plurality of channels (2) can be more effectively irradiated with the laser beam.

(57) 要約: 屈折率 n_1 の部材の内部に屈折率 n_2 ($n_2 < n_1$) の部材が充填された複数のチャンネル2が同一平面上に平行に配列されたマイクロチップ1の側面から、同一平面に沿って照射されたレーザービーム6は、チャンネル2の断面が上底 > 下底の台形形状である場合、上底から下底に向かう方向に屈折を受け、速やかにチャンネル配列から逸脱してしまう。そこで、マイクロチップ1の側面から、レーザービーム6を同一平面に対して下底から上底に向かう方向に傾けて照射すること

により、レーザービーム6が緩やかにチャンネル配列から逸脱するようにする。この結果、より多数のチャンネル2を効率良くレーザービーム照射することが可能となる。

WO 2016/009796 A1



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 添付公開書類:

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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： マルチチャンネル分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、内部に設けられた複数のチャンネルにレーザビーム等の光を照射し、内部に存在する物質を高感度に蛍光検出、散乱光検出する等により分析するためのマイクロチップ及びその製造方法、レーザビーム照射方法、及びそのマイクロチップを用いて試料を分析するマルチチャンネル分析装置に関する。

背景技術

[0002] マイクロメートルサイズの流路や反応槽であるチャンネルをチップ上に構成し、生体物質等の試料の分析を行うマイクロチップの研究開発がこの20年間精力的に行われ、その実用化が進みつつある。マイクロチップは、透明なガラスや樹脂を部材とする場合が多く、外寸は数mmから数十cmまでと様々であり、厚さは上記サイズよりも小さい。マイクロチップによって、微量の試料を、短時間で、その場で簡便に分析することが可能である。既に実用化されているマイクロチップの例としては、PCR、リアルタイムPCR、デジタルPCR、電気泳動分析、免疫分析（イムノアッセイ）、フローサイトメータ（セルソータ）、単一細胞解析、マイクロリアクタ、等々がある。試料の導入、抽出、試薬との混合、反応を含めた分析の工程を集積したマイクロチップは、マイクロTAS（Total Analysis System）あるいはLab on a Chipと呼ばれ、実用化に向けた種々の課題を解決する研究開発が引き続き盛んに行われている。マイクロチップの計測手段としては、チャンネル内部に存在する物質を非接触に計測できる光計測が用いられる場合が多い。例えば、チャンネル中で生体物質に蛍光体を標識し、未標識の蛍光体を除去した後、レーザビームを照射して発光した蛍光を計測する。あるいは、生体物質を光学顕微鏡で観察し、その形状や数を計測する、等である。

[0003] 樹脂製のマイクロチップは、射出成形やナノインプリント等の加工技術に

より製造可能であり、低コストで量産可能であるため、使い捨ても可能である。このような使い捨て可能なマイクロチップは、医療診断や食品検査など、分析すべき試料以外のコンタミネーションを避けることが強く求められる分野で特に重要である。また、多数のチャンネルを単一のチップに構成し、これらを並列計測することは、一つの試料について多項目を並列分析する場合、あるいは複数種の試料を並列計測する場合、また、これらによって計測のスループットを向上させ、一つの分析あたりのコストを低減させる上で重要である。あるいは、単一のチャンネルの複数箇所を並列計測することによって、反応や分離の時系列変化を解析することが可能になる。

[0004] ここで、マイクロチップに設けられた複数チャンネルを如何に効率良くレーザビーム照射して蛍光計測、散乱光計測、透過光計測等による分析を行うかが大きな課題であり、従来法は以下の(1)～(5)に分類される。以下、蛍光計測を例に説明する。いずれの方法も、複数のチャンネルのレーザビーム照射部はチップ内の同一平面上に互いに平行に配列している。以降、この平面を配列平面と呼ぶ。単一のチャンネルの複数箇所を並列計測する場合は、チャンネルを複数回折り返すことによって、チャンネルの計測したい箇所が、チップ内の同一平面上に平行に配列される。

(1) ビーム拡大方式：複数チャンネルを跨るようにレーザビームを拡大して同時照射し、複数チャンネルからの蛍光を同時検出

レーザビームをライン状に拡大して複数のチャンネルを同時照射する場合と、レーザビームを円状あるいは楕円状に拡大して複数のチャンネルを同時照射する場合とがある。レーザビームを単一のチャンネルに絞って照射する場合と比較すると、N本のチャンネルを同時照射する場合、レーザビーム強度密度は、ライン状に拡大すると $(1/N)$ 以下に、円状に拡大すると $(1/N^2)$ 以下に減少する。このため、各チャンネルの蛍光検出感度が低下する。ビーム拡大方式の一形態として、レーザビームを複数本に分割し、それぞれを各チャンネルに照射する場合も考えられるが、上記と同様の課題を有する。

(2) スキャン方式：単一チャンネルにレーザビームを絞って照射し、同チャンネルからの蛍光を検出する系を、複数のチャンネルに対してスキャン

レーザビームを単一のチャンネルに絞って照射してスキャンしない場合と比較すると、N本のチャンネルをスキャンによりシリアルに照射する場合、レーザビーム強度の実効密度は $(1/N)$ 以下に減少し、各チャンネルの蛍光検出感度が低下する。また、各チャンネルの時間分解能も $(1/N)$ 以下となり、計測上で不利になることがある。さらに、スキャン機構が必要となるため、装置が大型化、高コスト化し、故障が多くなる欠点もある。

(3) 独立照射検出系方式：単一チャンネルにレーザビームを絞って照射し、同チャンネルからの蛍光を検出する系を、複数のチャンネルに対して同数設置

チャンネル毎に、最適なレーザや検出器を用いることができれば、いずれのチャンネルにおいても高い蛍光検出感度を得ることができるが、その場合は装置のコストが非常に高くなる。一方、同一チップ上にレイアウトできる複数のチャンネルは互いに近接せざるを得ないため、チャンネル毎に高感度なレーザ照射蛍光検出系を設けることは物理的に困難である。したがって、比較的感度が低い、小型で低コストなレーザ照射蛍光検出系を採用する必要がある。

(4) 光導波路方式：複数のチャンネルに隣接する光導波路にレーザビームを通してエバネッセント波で複数のチャンネルを照射し、複数チャンネルからの蛍光を同時検出

エバネッセント波はレーザビーム照射体積を非常に小さくできるため、チャンネル内の溶液に由来した背景光を低減することによって、例えば単一蛍光分子に由来する蛍光を高感度に検出する場合に有利である。しかし、マイクロチップで検出する対象物質は、多くの場合、そのような少数分子ではなく、多数分子である。そのような場合は、レーザビーム照射体積を小さくし過ぎると、逆に感度が低下してしまう。

(5) 横入射方式：チップ平面の側面から、配列平面に沿って、各チャンネル

ルの長軸に垂直に、レーザビームを複数チャンネルを横切るように照射し、配列平面に垂直方向から複数チャンネルからの蛍光を同時検出

最も簡便な構成で、最も高感度を期待できるが、各チャンネルの界面でレーザビームが屈折するため、複数のチャンネルを効率良く照射することは困難である。横入射方式によってレーザビーム照射される各チャンネルの中心位置は同一直線上に並ぶ。この直線を横入射軸と以降呼ぶ。横入射軸は配列平面上にあり、各チャンネルの長軸と垂直である。ここで、各チャンネルの長軸とは、各チャンネルの長手方向の中心あるいは断面の重心を通る直線又は曲線である。特許文献1では、レーザビームを横入射軸と一致させて照射し、チャンネル間にレンズ又はミラーを挿入することによって、各チャンネルによって屈折したレーザビームを集光することで横入射軸から逸脱させずに複数のチャンネルを貫通させることができ、高感度な蛍光検出が可能である。一方、非特許文献1では、レーザビームを横入射軸と一致させ、レーザビーム幅をチャンネル幅よりも拡大して照射し、複数のチャンネルを同時に照射している。レーザビーム幅を流路幅よりも拡大して照射する場合、レーザビーム強度密度が減少して蛍光検出感度が低下する。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2011-59095号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Anal. Chem., 2008, 80, 3897-3903

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] レーザビームを、絞った状態で、例えば、レーザビーム幅をチャンネル幅と同程度以下に絞った状態で、複数のチャンネルの長軸が平行に配列する配列平面に沿って、各チャンネルの長軸に垂直に導入し、複数のチャンネルを貫通させて同時にレーザビーム照射する横入射方式は、複数のチャンネルの

最も効率の良いレーザ照射蛍光検出法であり、最も高感度を可能とする方法である。言い換えると、横入射方式は、ひとつのチャンネルを照射し、通過したレーザビームが他のチャンネルの照射にも寄与する方式である。ここで、導入されたレーザビームが複数のチャンネル中を屈折を受けずに直進する場合のレーザビームの中心軸は、先に定義した横入射軸と一致する。横入射方式は、他の従来方式と比較して、レーザビームの利用効率が極めて高いこと、レーザビームが直接的又は反射等により間接的に検出器に進入する割合が非常に小さいこと、さらにマイクロチップの部材がレーザビーム照射によって発するレーリ―散乱、ラマン散乱、蛍光等が、チャンネルから発せられる計測対象である蛍光等と交じり合う割合が非常に小さいこと、等の特長を有する。いずれも、簡便な構成による高感度な蛍光検出の実現に寄与している。

[0008] 特許文献1では、チャンネル間にレンズ又はミラーを挿入し、チャンネルを通過する際に屈折して横入射軸から外れようとするレーザビームを集光し、レーザビームを横入射軸に戻すことで次のチャンネルを通過させ、これを繰り返すことで横入射方式を実現している。しかしながら、実際にレンズ等をチャンネル間に配置することは困難である。まず、マイクロチップにレンズ等を挿入するための空間を形成する必要がある。例えば、複数のチャンネルを有するマイクロチップを製造した後に、マイクロチップを貫通し、レンズ等を収納できるサイズの穴を切削加工する必要がある。次に、レンズ等をこの空間に挿入し、レンズ等の光学的な中心軸を横入射軸と一致させた状態で固定する必要がある。ここで、レンズ等の光学系の中心軸は、チャンネルの長軸方向、及びチャンネルの配列平面に垂直な方向のいずれに対しても、マイクロメートルレベルの精度で位置合わせしなければならない。また、このような高精度な位置合わせを、チャンネル間に配置する複数のレンズ等の全てについて行わなければならない。マイクロチップに設けられた穴にレンズ等をはめ込む際の機械精度だけで、このような位置精度を出すことは極めて困難であるため、例えば、個々のレンズ等をチャンネル間に挿入した後で

、その位置を微調整して固定する必要がある。仮に、レンズ等の中心軸が横入射軸からずれると、レーザビームは横入射軸から偏向してしまうため、複数のチャンネルの同時照射が不可能になる。以上のような位置合わせは、手間と時間がかかる上、位置合わせの微調整ための機構が別途必要になり、マイクロチップの製造コストの高騰につながる。これはマイクロチップを使い捨てて使用するような場合に特に不利になる。

[0009] また、特許文献1では、導入するレーザビームの中心軸と各レンズ等の中心軸を一致させながら、各レンズ等の位置はマイクロチップに固定化されているため、導入するレーザビームの中心軸を各チャンネルの長軸方向に自由に動かすことができない。レーザビームがレンズ等の中心軸からずれると、レーザビームは横入射軸から偏向してしまうためである。このことは、例えば、チャンネル内のキズやゴミが存在する位置を避けて横入射軸を設定し、最も検出感度が高くなるように調節することができないことを意味する。同様に、レーザビームを各チャンネルの長軸方向に拡大して横入射したり、各チャンネルの長軸方向に位置をずらした複数の横入射軸を設定し、それぞれに対して異なる複数のレーザビームを照射したりすることができない。これらは、各チャンネルに存在する蛍光物質の挙動を2次元イメージで捉えたり、異なる多種類の蛍光物質の蛍光発光をそれぞれ独立かつ高感度に検出したりすることができないことを意味する。

[0010] さらに、特許文献1では、チャンネル間にレンズ等を挿入し、それを高い精度で位置合わせするため、隣り合うチャンネル間の距離を大きく取る必要があり、単一のマイクロチップ内に設けることができるチャンネル数が、従来の(1)ビーム拡大方式や(2)スキャン方式と比較して少なくなってしまう課題がある。

[0011] 一方、非特許文献1では、レーザビーム幅を流路幅よりも拡大して照射することによってレーザビーム強度密度が減少する課題に加えて、レーザビームが各チャンネルによって一方向に屈折を受けるため、レーザビームが通過するチャンネルの数が増えるに従い急速に横入射軸から逸脱するため、複数

のチャンネルを効率良く同時照射することができない課題がある。これは本発明で新たに見出した課題であり，「発明を実施するための形態」で詳細に説明する。

[0012] 本発明は，横入射方式の従来法の抱える上述の課題を解決し，簡便な構成でありながら，単一のマイクロチップに設けられた複数のチャンネルに，レーザビームを横入射方式により同時に照射し，高感度に蛍光検出する方法を提示する。同時に，レーザビームの照射位置及び横入射軸を各チャンネルの長軸方向に移動可能とし，レーザビームを各チャンネルの長軸方向に拡大して照射したり，異なる複数のレーザビームを各チャンネルの長軸方向に横入射軸をずらして照射したりすることも可能とする方法を示す。マイクロチップの部材としては，ガラスだけでなく，単価の安い樹脂を対象とする。マイクロチップの製法としては，切削加工，光造形加工，半導体プロセス加工といった時間とコストを要する方法だけでなく，射出成形，ナノインプリントといった低コスト性と量産性に優れる方法を対象とする。例えば，樹脂材を用いた射出成形は低コスト性と量産性に優れるが，そのような使い捨て利用も可能なマイクロチップを用いながら，横入射方式を実現するための方法を提示する。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明によるマルチチャンネル分析装置は，屈折率 n_1 の透明固体部材の内部に，屈折率 n_2 の部材が満たされた複数のチャンネルが少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が互いにほぼ平行に，かつ同一平面上又は同一円筒面上に配列されたマイクロチップと，レーザ光源と，レーザ光源から発生されたレーザビームを，マイクロチップの側面から，互いにほぼ平行に配列された複数のチャンネルの長軸にほぼ垂直に入射させる照射光学系と，レーザビームの照射による複数のチャンネルからの発光をそれぞれ分離して検出する光検出光学系とを含み，マイクロチップの側面から入射し，最初に照射されるチャンネルに接近するレーザビームの方向は，従来の横入射方式と異なり，最初に照射されるチャンネルの長軸と最後に照射されるチャンネル

ルの長軸の両方を含む平面に対して平行とせずに、一定の角度を持たせる。
あるいは、レーザビームの中心軸を含み、各チャンネルに垂直な断面において、最初に照射されるチャンネルに接近するレーザビームの方向は、最初に照射されるチャンネルの中心と最後に照射されるチャンネルの中心を結ぶ直線に対して平行とせずに、一定の角度を持たせる。

[0014] 各チャンネルが同一平面上に配置される場合は上記平面は配列平面と一致し、上記断面において、各チャンネルの中心が同一直線上に配置される場合は上記直線は横入射軸と一致する。この際、最初に照射されるチャンネルに接近するレーザビームの方向が、各チャンネルによってレーザビームが屈折を受ける方向と反対向きとする。あるいは、上記の一定の角度の向きは、各チャンネルによってレーザビームが屈折する角度の向きと逆向きとする。一例として、複数のチャンネルの長軸に垂直な断面がテーパ形状であり、 $n_1 > n_2$ であるとき、最初に照射されるチャンネルの断面において、レーザビームがテーパ形状の幅が広がる方向に向かうとき上記一定の角度の符号を正とする。このことにより、各チャンネルがもたらす屈折によってレーザビームがチャンネル配列から逸脱するまでの距離を稼ぎ、より多くのチャンネルを効率良く同時照射することが可能となる。また、レーザビームを複数本設け、複数本のレーザビームを複数のチャンネルの長軸方向の異なる位置に入射するようにしてもよい。

[0015] 一例として、検出すべき蛍光体は生体由来の試料に標識された蛍光体であり、レーザビームの照射によって複数のチャンネルから発光する蛍光を、マイクロチップの上面又は下面に対してほぼ垂直方向から同時に検出するように構成する。

[0016] また、本発明によるマイクロチップの製造方法は、一例として、透明固体部材の内部に複数のチャンネルが少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が同一平面上又は同一円筒面上に互いに平行に配列されたマイクロチップの製造方法であって、射出成形により、表面に断面形状が台形である複数の溝が前記少なくとも一部の領域において互いに平行になるように形成

された屈折率 n_1 の第 1 の板状の透明固体部材を作製する工程と、第 1 の板状の透明固体部材の上に屈折率 n_1 の第 2 の板状の透明固体部材を張り合わせて複数の溝によって複数のチャンネルを構成する工程を有する。

発明の効果

[0017] 本発明によると、単一のマイクロチップに設けられた複数のチャンネルに対して横入射方式によりレーザビームを効率良く同時照射することができる。それによって、各チャンネルの内部に存在する蛍光物質を励起し、発光する蛍光を各チャンネルの配列平面又はマイクロチップの上面又は下面に対して垂直方向から一括計測することによって、複数のチャンネルの高感度な蛍光検出を実現するシステムを構成できる。この際に用いるマイクロチップは射出成形等の量産性のある加工法で安価に製造可能なものであり、マイクロチップを使い捨てにすることも可能である。また、検出に用いる光学系を簡便にすることが可能であり、システム全体を小型で低コストにすることが可能である。

[0018] 上記した以外の課題、構成及び効果は、以下の実施形態の説明により明らかにされる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]複数のチャンネルを含むマイクロチップの断面図を用いた本発明の課題と解決策の説明図。

[図2]二等辺三角形プリズムに入射するレーザビームの屈折角の定義を示す図。

[図3]マイクロチップの製造プロセスを示す工程図。

[図4]本発明の解決策を示す複数のチャンネルを含むマイクロチップの断面模式図。

[図5]本発明によるマルチチャンネル分析装置の一例を示す概略説明図。

[図6] $\theta_1 = 0$ 度、 $n_2 = 1.33$ 、24本チャンネルに横入射したレーザビームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図7] $\theta_1 = 0$ 度、 $n_2 = 1.33$ 、24本チャンネルに横入射したレーザビー

ムの照射効率の計算結果を示す図。

[図8] $\theta_1 = 4$ 度, $n_2 = 1.33$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図9] $\theta_1 = 4$ 度, $n_2 = 1.33$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの照射効率の計算結果を示す図。

[図10] $\theta_1 = 3$ 度, $n_2 = 1.33$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図11] $\theta_1 = 3$ 度, $n_2 = 1.33$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの照射効率の計算結果を示す図。

[図12] $\theta_1 = 0$ 度, $n_2 = 1.41$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図13] $\theta_1 = 0$ 度, $n_2 = 1.41$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの照射効率の計算結果を示す図。

[図14] $\theta_1 = 3$ 度, $n_2 = 1.41$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図15] $\theta_1 = 3$ 度, $n_2 = 1.41$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの照射効率の計算結果を示す図。

[図16] $\theta_1 = 2$ 度, $n_2 = 1.41$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図17] $\theta_1 = 2$ 度, $n_2 = 1.41$, 24本チャンネルに横入射したレーザービームの照射効率の計算結果を示す図。

[図18] 本発明によるマルチチャンネル分析装置の一例を示す概略説明図。

[図19] 湾曲配置した24本チャンネルに横入射したレーザービームの光線追跡シミュレーション結果と照射効率計算結果を示す図。

[図20] 湾曲配置した24本チャンネルに横入射したレーザービームの照射効率の計算結果を示す図。

[図21] レーザビームと横入射軸のなす角度を制御する機構を示す説明図。

[図22] 複数のチャンネルが湾曲配置したマイクロチップの構成図。

[図23]複数のチャンネルが湾曲配置する曲面の曲率半径を制御する機構を示す説明図。

[図24]校正用マーカを備えるマイクロチップの断面模式図。

[図25]マイクロチップの両側から2分割したレーザビームを横入射した場合の照射効率の計算結果を示す図。

[図26]射出成形による樹脂製マイクロチップ作製手順の比較例の説明図。

[図27]マイクロチップ側面の表面粗さによるレーザ散乱を示す説明図。

[図28]射出成形による樹脂製のマイクロチップの作製手順を示す説明図。

[図29]マイクロチップ側面を局所的に研磨する例を示す図。

[図30]平滑化されたマイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す図。

[図31]マイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す図。

[図32]ガラス窓を接着したマイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す図。

[図33]マイクロチップに対するレーザ横入射の評価実験系を示す図。

[図34]マイクロチップの側面及び正面のレーザ顕微鏡像と表面粗さを示す図。

[図35]マイクロチップ側面の平滑化と表面粗さの関係の測定結果を示す図。

[図36]マイクロチップ側面の平滑化とレーザ透過性能の測定結果を示す図。

[図37]マイクロチップ側面の表面粗さとレーザ透過性能の関係を示す図。

[図38]マイクロチップ側面における張り合わせ位置の段差の例を示す図。

[図39]マイクロチップ側面における張り合わせ位置の盛上りの例を示す図。

[図40]マイクロチップ側面における張り合わせ位置の窪みの例を示す図。

[図41]切削及び平滑化されたマイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す図。

[図42]透明物質堆積及び平滑化されたマイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す図。

[図43]平滑化されたマイクロチップ側面に対するレーザ斜め照射の例を示す図。

[図44]透明物質堆積及び窓貼り付けされたマイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す図。

[図45]片方の基板が平滑化されたマイクロチップ側面に対するレーザ斜め照射の例を示す図。

[図46]マイクロチップ側面における張り合わせ位置の盛上りと、切削及び研磨により盛上りを解消した側面の光学顕微鏡像の例を示す図。

[図47]マイクロチップの張り合わせ面におけるレーザ散乱の例を示す説明図。

[図48]マイクロチップ側面に対するレーザ斜め照射の例を示す図。

[図49]湾曲したマイクロチップの張り合わせ面におけるレーザ散乱の例を示す説明図。

[図50]切削及び平滑化されたマイクロチップ側面に対するレーザ照射の例を示す説明図。

[図51]15本のチャンネルを有するマイクロチップの例を示す図。

[図52]15本のチャンネルに対して横入射されたレーザビームの光線追跡シミュレーション結果を示す図。

[図53]8本のAチャンネルで取得した蛍光強度分布の実験結果を示す図。

発明を実施するための形態

[0020] 図1(a)は、複数のチャンネル2の配列（以降、チャンネル配列と呼ぶ）を有するマイクロチップ1の代表例を示す断面模式図である。マイクロチップ1の横入射軸3（図1に点線で示す）を含み、複数のチャンネル2の長軸に垂直な断面図である。マイクロチップ1の断面は長方形形状であり、長方形の長辺は横入射軸3及びチャンネル配列と平行である。各チャンネル2の長軸は互いに平行に、同一平面上に、かつ一定間隔 p で配列している。各チャンネル2の長軸上にある、図1における各チャンネル2の断面の中心点は一直線上に並び、その直線は横入射軸3と一致している。各チャンネル2には、レーザビームが導入される左側から右側に向かって順番にNo. 1, 2, 3, …の番号を付ける。図1には、No. 1から4までが示されている。

No. 1のチャンネルと、マイクロチップ1の左側面の距離は c である。各チャンネル2の断面はテーパ形状、ここでは同一の等脚台形形状である。各チャンネル2の横入射軸3と垂直方向の幅、すなわち等脚台形の高さは d である。マイクロチップ1は屈折率 n_0 の媒質の中に配置されている。ここでは、マイクロチップが空中に配置されているため、 $n_0=1.00$ である。マイクロチップ1の部材はガラスや樹脂等の透明な固体部材であり、屈折率は n_1 である。これに対して、各チャンネル2に充填される部材は水溶液等の液体やゲル状の材料であり、屈折率は n_2 であり、 $n_2 < n_1$ である。

[0021] 図1のように、断面が等脚台形形状のチャンネル2を有するマイクロチップ1は、射出成形のような量産性に優れる加工法を用いて製造することが可能である。マイクロチップ1を各チャンネル2の上端面を含む平面を接合面4（図1に一点鎖線で示す）とする上下2つの部品で構成し、これら2つの部品を接合面4で張り合わせて一体化することで製造できる。上下の部品の張り合わせは熱圧着等の方法により行われる。接合面4は光学的に透明となるようにされ、空気や接着剤の層が含まれないようにするとさらに良い。接合面4より下側の部品の接合面4にはチャンネルを構成する断面が四角形の溝が複数設けられており、接合面4より上側の部品の接合面4は溝が設けられていない平面である。このため、上下の部品の相互の張り合わせ位置がずれても、各チャンネル2の形状や位置は影響を受けない。射出成形では、型に樹脂等の部材を流し込んで固めた後に型を抜き取るプロセスが必要なため、形成できる溝の断面形状は、溝の底から接合面4に向かうに従って幅が広がっていくテーパ形状である必要がある。つまり、等脚台形の上底を接合面4の一部、下底を接合面4より下側の部品に設けられた溝の底とすると、図1のように上底の幅 $>$ 下底の幅となっているマイクロチップ1であれば、射出成形等の加工法において型を抜き取るプロセスが容易となり、量産性を高くすることが可能である。等脚台形の底角のうち、 90 度を超える部分を抜き勾配と呼ぶ。すなわち、抜き勾配を D 度とすると、等脚台形の底角は $90 + D$ 度となる。抜き勾配 D は $0 \text{度} < D < 90 \text{度}$ であり、 D は大きいほど

型を抜き取るプロセスが容易となるが、各チャンネルの断面形状としては均等であることが望ましく、 D は小さいほど良い。加工精度を考慮すると $D > 2$ 度とすることが望ましい。

[0022] 図1 (b) 及び (c) は、図1 (a) のマイクロチップ1 にレーザービーム6 をそれぞれ異なる条件で照射した場合の光路を模式的に示している。ここに示すマイクロチップ1 の構成及びレーザービーム6 の照射条件は、本発明の基本的な考えを説明するための代表例に過ぎず、同様の考えに基づく他の構成及び照射条件についても、本発明の対象となることは言うまでもない。例えば、各チャンネル2 の断面形状は等脚台形でなくとも良いし、配列間隔は一定でなくとも良い。

[0023] 図1 (b) に示すように、レーザービーム6 の中心軸5 を横入射軸3 と一致あるいは平行にした状態で、マイクロチップ1 の左側面から照射する。マイクロチップ1 に入射する前、及びマイクロチップ1 に入射してからNo. 1 のチャンネルに到達するまでのレーザービーム6 の配列平面と垂直な方向の幅、すなわち図1 (b) においては横入射軸3 と垂直な方向の幅は b である。レーザービーム6 は、多数の無限小幅のビーム要素で構成されていると考える。各ビーム要素がほぼ平行となるように、レーザービーム6 はコリメートしてからマイクロチップ1 を照射するようにする。これらのビーム要素のうち、No. 1 より左側のレーザービーム6 については、中心軸5 及び上下端のビーム要素を描いているが、No. 1 より右側のレーザービーム6 については、代表として中心軸5 のみを描いている。

[0024] レーザービーム6 は、各チャンネル2 を通過する毎に、横入射軸3 から接合面4 とは反対側に、図1 においては横入射軸3 から下側に偏向し、チャンネル配列から逸脱するため、多数のチャンネルを効率良く同時照射することができない。この現象は以下のように説明できる。各チャンネル2 の断面形状である等脚台形は二等辺三角形のプリズムの断面の一部と見なすことができるが、プリズムの周囲の屈折率、すなわちマイクロチップ1 の部材の屈折率 n_1 よりも、プリズムの屈折率、すなわち各チャンネル2 に充填された部材の

屈折率 n_2 の方が小さいため、プリズムに入射したレーザービームは、二等辺三角形の底辺とは反対側に、つまり頂角の側に、屈折するのである。この課題は、本発明において初めて見出されたものである。

[0025] 図2は、二等辺三角形プリズムに入射するレーザービームの屈折角の定義を示す図であり、この現象を分かりやすく模式化したものである。屈折率 n_1 の部材の中に、屈折率 n_2 の部材からなり、断面が頂角 A の二等辺三角形プリズムが、底辺を水平に、頂角を下向きにして位置している。図2に定義されている通り、このプリズムに対して、仮想的に幅ゼロのレーザービームを水平に入射させた際の、入射面における入射角を α 、屈折角を β 、出射面における入射角を γ 、屈折角を δ 、レーザービームがプリズムを通過する際の正味の屈折角を ε_2 とする。 α 、 β 、 γ 、 δ はいずれも0度と90度の間の正の値を取るが、 ε_2 は $-90^\circ < \varepsilon_2 < 90^\circ$ であり、符号は、レーザービームが図2のように底辺側に屈折する場合を正、逆に頂角側に屈折する場合を負とする。 ε_2 は、図1で言えば、レーザービーム6がチャンネル2を通過する際に受ける屈折角のことである。ここで、スネルの法則及び幾何学的関係より、以下が成り立つ。

$$[0026] \quad n_1 \times \sin \alpha = n_2 \times \sin \beta \quad (1)$$

$$n_2 \times \sin \gamma = n_1 \times \sin \delta \quad (2)$$

$$\gamma = A - \beta \quad (3)$$

$$\varepsilon_2 = \alpha + \delta - A \quad (4)$$

また、射出成形の抜き勾配を D とすると、

$$A = 2D \quad (5)$$

が成り立ち、入射レーザービームと底辺が平行であるため、

$$\alpha = D \quad (6)$$

が成り立つ。以上より、

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{ 2D - \sin^{-1} (\sin D \times n_1 / n_2) \} \times n_2 / n_1] - D \quad (7)$$

と表現される。ここで、 $n_2 < n_1$ であるため、屈折角は $\varepsilon_2 < 0$ となる。したが

って、図2ではレーザビームはプリズムを通過する際に頂角側に屈折し、図1(b)では、レーザビーム6はチャンネル2を通過する際に、横入射軸3から離れる方向に、接合面4と反対方向に屈折する。さらに複数のチャンネル2を通過する際は、上記の屈折角が積算されるため、レーザビーム6はチャンネル配列から急速に逸脱する。したがって、図1(b)の構成は、レーザビーム6を横入射させて複数のチャンネル2を同時照射するには必ずしも効率が良くないと言える。

[0027] そこで、図1(c)に示す通り、レーザビーム6の中心軸5を、横入射軸3と一致あるいは平行とせず、横入射軸3に対して $\theta_0 (>0)$ だけ傾けてマイクロチップ1の左側面から導入し、横入射軸3に対して $\theta_1 (>0)$ だけ傾けてNo. 1のチャンネルを照射する。ここでも、各ビーム要素がほぼ平行となるように、レーザビーム6はコリメートしてからマイクロチップ1を照射するようにする。ここで、マイクロチップ1の左側面は横入射軸と垂直とし、

$$\theta_1 = \sin^{-1} (1 / n_1 \times \sin \theta_0) \quad (8)$$

である。角度 θ_0 及び θ_1 の符号はいずれも、角度 ε_2 の場合と同様に、レーザビーム6が横入射軸3から接合面4に向かう方向、つまり図1の右上方向に進行する場合を正とする。換言すると、溝が設けられたマイクロチップ1の下側の部品から溝の無い上側の部品の方にレーザビーム6が向かうとき角度 θ_0 及び θ_1 の符号を正とする。あるいは、No. 1のチャンネルの断面において、レーザビーム6がテーパー形状の幅が広がる方向に向かうとき、すなわちテーパー形状の幅の狭い方から幅の広い方に向かってNo. 1のチャンネルに接近するとき、角度 θ_1 の符号を正とする。

[0028] このとき、各チャンネルによる屈折角 $\varepsilon_2 (<0)$ によってレーザビーム6がチャンネル配列から接合面4と反対側に逸脱するまでの横入射軸3方向の距離を稼ぎ、より多くの数のチャンネル2を横入射方式により同時照射することが可能となる。ここで、レーザビーム6がマイクロチップ1の左側面に導入される位置は横入射軸3上とせず、横入射軸3から接合面4と反対側

に $a (>0)$ だけずらすことによって、N o. 1 のチャンネルを良好に照射できるようにする。横入射方式を効率良く実現するためには、 θ_1 の大きさは、大き過ぎても、小さ過ぎても駄目であり、適切な範囲に収まっていることが重要である。

[0029] まず、 θ_1 の上限を考える。例えば、 $\theta_1 = 90$ 度、つまり、図 1 において、レーザビーム 6 を横入射軸 3 に対して垂直に、下から上に向かって照射する場合、N o. 1 のチャンネル 2 を通過したレーザビーム 6 は N o. 2 以降のチャンネルを照射することができないため、横入射方式とはなり得ず、複数のチャンネルを効率良く同時照射することができない。効率の良い横入射方式を実現するためには、N o. 1 のチャンネルを照射し、通過したレーザビーム 6 が少なくとも N o. 2 のチャンネルを照射することが必要である。このためには、N o. 1 のチャンネルの下端に入射したビーム要素が、N o. 2 のチャンネルの上端より低い位置に入射すれば良く、その条件は、

$$p \times \tan \theta_2 < d \quad (9)$$

である。ここで θ_2 は、図 1 (c) に示す通り、N o. 1 のチャンネル 2 で屈折を受けたビーム要素が、N o. 2 のチャンネルに向かう方向の横入射軸 3 に対する角度であり、

$$\theta_2 = \theta_1 + \varepsilon_2 \quad (10)$$

で与えられる。

[0030] 同様に、N o. 2 から N o. 3 に向かうビーム要素が横入射軸 3 となす角度 θ_3 、N o. 3 から N o. 4 に向かうビーム要素が横入射軸 3 となす角度 θ_4 、さらに N o. $(L-1)$ から N o. L に向かうビーム要素が横入射軸 3 となす角度 θ_L は、

$$\theta_3 = \theta_2 + \varepsilon_2 = \theta_1 + 2 \varepsilon_2 \quad (11)$$

$$\theta_4 = \theta_3 + \varepsilon_2 = \theta_1 + 3 \varepsilon_2 \quad (12)$$

...

$$\theta_L = \theta_{L-1} + \varepsilon_2 = \theta_1 + (L-1) \varepsilon_2 \quad (13)$$

で与えられる。ここで、 L は同時照射するチャンネルの総数を示す。 θ_2 、 θ_3

, $\theta_4, \dots, \theta_L$ の符号の取り方は θ_1 及び ε_2 の場合と同じである。 $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \dots, \theta_L$ は正から始まりいずれ負に転じる。図1(c)の例では, $\theta_1 \sim \theta_3$ は正であるが, θ_4 以降は負に転じるため、中心軸5の光線がNo. 3のチャンネルまでは上方向に偏向しているのに対して、それ以降は下方向に偏向している。一般に, θ_{M+1} で正から負に転じるとすると、その直前のNo. Mのチャンネルは、

$$M = \text{int}(-\theta_1 / \varepsilon_2 + 1) \quad (14)$$

で表される。ここで、 $\text{int}(X)$ はXの整数部分を導出する関数である。式(9)よりも、さらに効率良く横入射方式を実現するためには、No. 1のチャンネルの下端に入射したビーム要素が、No. Mのチャンネルの上端より低い位置に入射すれば良く、その条件は、

$$p \times \tan \theta_2 + p \times \tan \theta_3 + \dots + p \times \tan \theta_M < d \quad (15)$$

である。

[0031] 次に、 θ_1 の下限を考える。 $\theta_1 = 0$ 度の場合は、図1(b)の通りとなり、横入射方式の効率が悪い。つまり、

$$\theta_1 > 0 \quad (16)$$

が最低条件となる。さらに効率の良い横入射方式を実現するためには、No. 1のチャンネルを照射し、通過したレーザビーム6が少なくともNo. 2のチャンネルを照射することが必要である。このためには、No. 1のチャンネルを通過したビーム要素の横入射軸3に対する角度 θ_2 が正であれ良く、その条件は、式(10)より

$$\theta_2 = \theta_1 + \varepsilon_2 > 0 \quad (17)$$

である。

[0032] 一方、本発明では、図1(c)に示す通り、レーザビーム6はマイクロチップ1の側面から照射しているが、マイクロチップ1の下面から照射する場合について考えてみる。横入射軸3に対して、つまりマイクロチップ1の下面方向に対して角度 θ_0 で入射し、No. 1のチャンネルを照射するビーム要素のチャンネル1の下面方向に対する角度 θ_1 は、式(8)と異なり、

$$\theta_1 = 90 - \sin^{-1} \{ 1 / n_1 \times \sin (90 - \theta_0) \} \quad (18)$$

となる。後述する通り、式(18)による θ_1 は、式(8)による θ_1 と比較して非常に大きくなるため、式(9)又は式(15)と両立可能な θ_1 は存在しない。したがって、本発明は、レーザビーム6をマイクロチップ1の側面から照射する構成が必然であり、マイクロチップ1の下面又は上面から照射する場合には適用できない。これは、従来法である(1)ビーム拡大方式、及び(2)ビームスキャン方式と基本的に構成が異なる点である。

[0033] 続いて、レーザビーム6の横入射軸と垂直方向の幅bを拡大することによって、横入射方式によって、より効率的に多数のチャンネル2を同時照射する方法を説明する。図1(c)の構成は、図1(b)の構成と比較すると、横入射方式によって、より多くの数のチャンネル2の同時照射が可能である。しかし、図1(c)の構成で個々のビーム要素が同時照射できるチャンネル2の数は、図1(b)の構成の場合の2～3倍程度である。ここで、レーザビーム6の幅bを各チャンネル2の幅dよりも拡大すれば、図1(c)のように最初にNo. 1のチャンネル2を照射したビーム要素がNo. 2以降のチャンネル2を照射することに加えて、最初にNo. 2以降のチャンネル2を照射するビーム要素が存在し、そのようなビーム要素がさらに後段のチャンネル2を照射することが可能であり、全体として、より多くのチャンネル2を、より均一に照射できるようになる。ここで、レーザビーム6の幅bの拡大はレーザビーム強度密度の低下を招くため、そのバランスが重要である。しかし、少なくとも、従来法である(1)ビーム拡大方式と比較すると、横入射方式であるが故、つまり、特定のビーム要素が複数のチャンネルの照射に寄与するが故に、効率的な同時照射が可能である。

[0034] 効率的な横入射方式を実現するのに適したレーザビーム6の幅bは、同時照射すべきチャンネル2の総数Lに依存する。ここで、Lは、必ずしも、マイクロチップ1に含まれるチャンネル2の総数と一致するとは限らない。L個のチャンネル2のそれぞれを最初に照射するビーム要素が存在すれば、L個すべてのチャンネル2を同時照射可能である。このためには、マイクロチップ

プ1の左側面から入射したレーザビーム6の横入射軸3方向の幅が、No. 1のチャンネル2とNo. Lのチャンネル2の距離： $p \times (L - 1)$ よりも大きければ良く、その条件は、

$$b > p (L - 1) \tan \theta_1 \quad (19)$$

である。次に、bの大きさを式(19)よりも絞りながら、より効率的に、L個すべてのチャンネル2を同時照射する条件を考える。図1(c)の構成で個々のビーム要素が同時照射できるチャンネル2の数が、典型例として図1(b)の構成の場合の2倍とすると、式(14)を用いて、その数は $2 \times M - 1$ 個と表すことができる。ここで、図1(c)において、レーザビーム6が上方向に偏向し、やがて下方向に転じるまでのチャンネル数と、下方向に偏向してからチャンネル配列を逸脱するまでのチャンネル数がいずれもMと仮定している。つまり、 $L - (2M - 1)$ 個のチャンネル2を最初に照射するビーム要素が存在すれば、L個すべてのチャンネル2を同時照射可能である。このためには、マイクロチップ1の左側面から入射したレーザビーム6の横入射軸3方向の幅が、No. 1のチャンネルとNo. $\{L - (2M - 1)\}$ のチャンネルの距離： $p \times [\{L - (2M - 1)\} - 1] = p (L - 2M)$ よりも大きければ良く、その条件は、

$$b > p (L - 2M) \tan \theta_1 \quad (20)$$

である。

[0035] 以上では、レーザビーム6の配列平面に垂直方向の幅b、すなわち図1(b)及び図1(c)においては横入射軸3に垂直方向の幅bを、チャンネル2の横入射軸3と垂直方向の幅dよりも拡大させる効果について説明した。一方で、レーザビーム6の配列平面に平行方向の幅、すなわち各チャンネル2の長軸方向の幅については同様の拡大を行わない、例えばチャンネル2の幅dと同程度にする方が多い場合が多い。これには二つの理由がある。一つは、各チャンネル2の内部において、電気泳動する物質をレーザビーム照射及び蛍光検出によって分析するような場合、各チャンネル2の長軸方向のレーザビーム幅が各チャンネル2の幅よりも大きくなると電気泳動分解能が低

下してしまうことである。もう一つは、レーザビーム 6 を配列平面に垂直方向だけでなく、平行方向にも拡大すると、その分だけレーザビーム強度密度が低下するため、各チャンネル 2 の照射効率及び蛍光検出感度が低下してしまうためである。したがって、シリンドリカルレンズ等を用いて、レーザビーム 6 を配列平面と垂直方向にのみ拡大する、すなわち、レーザビーム 6 の断面が楕円状、あるいはライン状になるように整形してマイクロチップ 1 及び各チャンネル 2 を照射するのが良い。

[0036] レーザビーム 6 の照射による各チャンネル 2 からの散乱光あるいは蛍光を計測する方向は、図 1 (c) において、マイクロチップ 1 の上方向からでも下方向からでも構わない。つまり、図 1 を上下反転したとしても、以上の発明の内容は影響を受けない。ただし、光検出系の中心軸は、図 5 で後述する通り、チャンネル 2 の配列平面、マイクロチップ 1 の上面、又は下面の少なくともいずれかに対して垂直とするのが、各チャンネル 2 の蛍光検出感を向上し、ばらつきを低減する上で良い。したがって、以上では θ_0 , θ_1 , θ_2 , ..., θ_L をレーザビーム 6 の横入射軸 3, 又は配列平面となす角度と定義したが、これらの角度を光検出系の中心軸に垂直な平面に対する角度と定義しても良い。

[0037] 一方で、各チャンネル 2 の下底面及び上底面にレーザビーム 6 が反射しやすいようにコーティング等の修飾を施すことは、より多くのチャンネル 2 を照射する上で有効である。もちろん、下底面あるいは上底面の一方のみをコーティングするのでも構わない。上底面にコーティングするには、マイクロチップ 1 の接合面 4 より上側の部品の接合面 4 の全体にコーティングを施すのが良い。

[0038] 図 3 は、図 1 に示したマイクロチップ 1 を射出成形により製造するプロセスを断面模式図で示した工程図である。(a) に示す金型 7 に対して、(b) のように透明な樹脂を加熱溶融させた部材を射出注入し、冷却及び固体化させる。次に、金型 7 を抜き取ることによって、(c) のようにマイクロチップ 1 のチャンネルとなる複数の溝を有する部品 8, すなわちマイクロチッ

プ1の接合面4より下側の部品8を得る。部品8の部材は屈折率 n_1 の透明固体部材である。部品8は、板状の透明固体部材の表面に台形の断面形状を有する複数本の溝が形成されたものである。この溝は、少なくとも一部の領域で相互に平行に配列されている。

[0039] 一方、(d)に示すように、マイクロチップ1のチャンネルを有さない部品9、すなわちマイクロチップ1の接合面4より上側の部品9として板状の屈折率 n_1 の透明固体部材を別途作製し、部品8と接合面4で熱溶着等により張り合わせ、(e)に示すように、屈折率 n_1 のマイクロチップ1を得る。すなわち、この工程によって、部品8の表面に形成された複数本の溝によってマイクロチップ1の内部に複数のチャンネル2が構成されることになる。この状態では、いずれのチャンネル2も内部は空気で満たされている。最後に、(f)に示すように、複数のチャンネル2に分析に用いる屈折率 n_2 の媒質を充填し、チャンネル2を作製する。マイクロチップ1は、例えば(e)又は(f)の状態ではユーザに配布される。部品9はその表面が平面であるため、柔軟性のある薄いシートの形状、例えば厚さが $100\mu\text{m}$ 程度であっても構わない。このように部品9を薄いシート形状にすることはマイクロチップ1の製造コストを低減することに寄与する。本実施例では、レーザビーム6が屈折する方向は接合面4から遠ざかる向きであるため、部品9の厚みが薄くなることによる問題は特に生じない。

[0040] 以上では、チャンネル2の断面形状が等脚台形の場合を考えたが、等脚でない台形の場合についても同様に考えることができる。台形の2つの底角を $90 + D_L$ 度($0\text{度} < D_L < 90\text{度}$)及び $90 + D_R$ 度($0\text{度} < D_R < 90\text{度}$)とするとき、 $D = (D_L + D_R) / 2$ とすれば、近似的に式(5)から(7)までの関係式をそのまま適用して構わない。また、複数のチャンネルの断面形状が同一でない台形であっても、それらの平均の D_L 、 D_R 、及び D を用いれば、同様に以上の関係式が成立すると考えて良い。

[0041] また、チャンネル2の断面形状が台形以外であっても同様の効果を得ることが可能である。少なくとも射出成形やナノインプリントのような加工法で

製造可能なチャンネル 2 の断面形状は対象となる。例えば、等脚でない台形、三角形、あるいは各辺が直線ではなく円弧状になっていたり、台形や三角形の角が丸みを帯びていたりしても、同様の効果を得ることができる。このような一般的な断面形状の場合は、次のようにして D を求めることによって、以上の関係式が成立すると考えて良い。

[0042] 各チャンネルの断面形状の横入射軸と平行な幅の最小値を $W_{\min}$ 、最大値を $W_{\max}$ 、横入射軸と垂直な幅の最大値を d とする。ここで、断面形状はテーパ形状になっているため、 $W_{\min}$ は接合面から最も離れた位置で得られ、 $W_{\max}$ は接合面から最も近い位置で得られる。テーパ形状の平均の傾きを考えると、 $D = 90 - \tan^{-1} \{ 2d / (W_{\max} - W_{\min}) \}$ となる。複数のチャンネルの断面形状が同一でない場合は、このようにして求めた D の平均値を用いれば良い。また、各チャンネルは等しい間隔で配列しているが、そのように各チャンネルが等間隔で配列していなくても同様の効果が得られる。そのような場合は間隔の平均値を p とすれば良い。

[0043] 本発明で初めて見出された新たな課題、すなわち、図 1 (b) に示されている通り、レーザビーム 6 を横入射軸 3 と一致させて横入射すると、チャンネル 2 がもたらす屈折作用により、レーザビーム 6 が横入射軸 3 及びチャンネル 2 の配列から逸脱し、多数のチャンネル 2 を効率的に横入射できない課題に対して、他の解決策を次に示す。

[0044] 図 4 は、他の解決策を示す複数のチャンネルを含むマイクロチップの断面模式図である。図 4 に示す通り、各チャンネル 2 のレーザビーム照射される中心位置を同一直線上、すなわち横入射軸 3 上に並べずに、曲線上、すなわち横入射曲線 28 上に並べる。チャンネル配列も、横入射軸 3 を含む平面上ではなく、横入射曲線 28 を含む曲面上に乗る。すなわち、複数のチャンネル 2 の長軸が曲率半径 R の円筒面上に配列されている。複数のチャンネルは、長軸に垂直な断面がテーパ形状（ここでは、等脚台形）である。レーザビーム 6 を、中心軸 5 が No. 1 のチャンネル 2 の断面である等脚台形の上底及び下底に平行に、つまり、図 1 (b) と同様に $\theta_1 = 0$ 度とし、かつ中心

軸5がNo. 1のチャンネル2の中心を通過するように、No. 1のチャンネル2を照射する。このとき、No. 1のチャンネル2を透過したレーザビーム6は、No. 1のチャンネル2による屈折作用により、No. 1のチャンネル2に入射する前のレーザビーム6に対して、 ε_2 の角度をなして進む。そこで、その中心軸5が、No. 2のチャンネル2の断面である等脚台形の上底及び下底に平行となり、かつNo. 2のチャンネル2の中心を通過するように、No. 2のチャンネル2の配置を調整する。すると、No. 2のチャンネル2を透過したレーザビーム6は、No. 2のチャンネル2による屈折作用により、No. 1のチャンネル2に入射する前のレーザビーム6に対して、 $2 \times \varepsilon_2$ の角度をなして進む。以上が繰り返されるように、No. 1、No. 2、No. 3、…の各チャンネル2の中心を横入射曲線28上に配置することによって、レーザビーム6は、横入射曲線28に沿って進み、円筒面上のチャンネル配列から逸脱しないため、多数のチャンネル2を効率的に同時照射することが可能である。

[0045] このとき、接合面4も、横入射曲線28と同様に湾曲させる。横入射曲線28は、各チャンネル2によってレーザビーム6が屈折する方向と同じ方向に湾曲させる。すなわち、チャンネル2の断面の等脚台形において上底>下底となるときに、上底から下底に向かう方向に横入射曲線28を湾曲させる。あるいは、チャンネル2の中心から、マイクロチップ1の接合面4に向かうのとは逆方向に横入射曲線28を湾曲させる。このとき、湾曲の程度を示す曲率半径Rは、チャンネル2の配列間隔pが一定のとき、位置によらずに一定とするのが良い。つまり、測定しようとする複数のチャンネル2が配置されている領域に渡って、一定の曲率半径Rでチャンネル2の配列位置を湾曲させるのが良い。理想的な曲率半径Rは、

$$R = p / |\varepsilon_2| \quad (21)$$

で表される。複数のチャンネル2の配列間隔が一定でない場合は、配列間隔の平均値をpとする。このとき、原理的にはチャンネル2の数がいくら増えても、レーザビーム6がチャンネル配列から逸脱することはなく、理想的な

横入射照射を実現できる。実際には、上記の理想値からずれても効率的な横入射照射を実現でき、その条件は、少なくとも

$$p / |2 \varepsilon_2| < R < p / |\varepsilon_2 / 2| \quad (22)$$

が満たされることであり、さらに、効率を上げる条件は、

$$p / |1.2 \varepsilon_2| < R < p / |0.8 \varepsilon_2| \quad (23)$$

が満たされることである。以上の式(21)、式(22)及び式(23)の根拠、有効性については実施例4で詳しく説明する。

[0046] 図4においては、マイクロチップ1の上面及び下面はNo. 1のチャンネル2に入射する前のレーザビーム6の方向と平行であり、マイクロチップ1の左側面及び右側面はNo. 1のチャンネル2に入射する前のレーザビーム6の方向と垂直に描いているが、これらが必然的な構成でないことは明らかである。また、レーザビーム6の照射による各チャンネル2からの散乱光あるいは蛍光を計測する方向は、図4において、マイクロチップ1の上方向からでも下方向からでも構わない。つまり、図4を上下反転したとしても、以上の発明の内容は影響を受けない。図4にしたがって、No. 1～No. Lの合計L本のチャンネル2をレーザビーム6で照射して光検出する場合、No. 1のチャンネル2の長軸とNo. Lのチャンネル2の長軸の両者を含む平面に対して、光検出系の中心軸を垂直とすることが、各チャンネル2の光検出感度を向上し、ばらつきを低減する上で良い。

[0047] なお、図4に示したマイクロチップに設けた複数のチャンネル2とレーザビーム6の配置は、レーザビームによって最初に照射されるNo. 1のチャンネルと、レーザビームによって最後に照射されるNo. Lのチャンネルのそれぞれの長軸を含む平面に対して、No. 1のチャンネルに接近するレーザビームのなす角度 θ_1 が、 $\theta_1 > 0$ である配置である。

[0048] 以下、本発明の実施の形態を説明する。

[実施例1]

図5は、本発明によるマルチチャンネル分析装置の一例を示す概略説明図である。本実施例は生体試料に含まれるDNAの電気泳動分析を行うシステ

ムを示し、(a)はマイクロチップ1の鳥瞰図、(b)はシステムを構成するマイクロチップ1に対するレーザビーム6の横入射軸3を含む断面、蛍光検出光学系13～16の断面、及びデータ解析装置17を示し、(c)は2次元センサ16で得られる2次元蛍光像18を示している。レーザビーム6の励起による各チャンネル2からのレーザ散乱光及び蛍光の波長分散像19が互いに独立して計測される。以上の構成によって、各チャンネル2で同時に検出可能な蛍光の種類を増やしたり、異なる蛍光を精度良く分離して検出することで微量な蛍光を識別することが可能となる。本実施例では、異なる試料をそれぞれ異なる蛍光体で標識し、同じチャンネルで同時に分析することでスループットを向上させた。

[0049] 図5(a)に示すように、屈折率 n_0 の媒質中0に、屈折率 n_1 の部材で構成されるマイクロチップ1が配置され、そのマイクロチップ1の中に屈折率 n_2 の部材が充填された複数のチャンネル2が配列されている。各チャンネル2のそれぞれに入口ポート10、及び各チャンネル2に共通の出口ポート11が設けられている。入口ポート10の近傍のチャンネル2のそれぞれには、試料を導入するためのクロスインジェクション部又はダブルTインジェクション部が設けられているが、図5では省略してある。試料中のDNAは、予め興味のある領域が増幅され、蛍光体が標識されている。試料導入後、入口ポート10を負極、出口ポート11を正極として各チャンネル2の両端に電圧を印加することによって、試料に含まれる蛍光標識DNAを入口ポート10から出口ポート11に向かって電気泳動分離する。複数のチャンネル2は、少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が互いにほぼ平行に配列されている。レーザ光源から発生されたレーザビームは、マイクロチップの側面から、互いにほぼ平行に配列された複数のチャンネルの長軸にほぼ垂直に入射される。

[0050] 図5(b)に示す通り、レーザ光源12から出射したレーザビーム6を、レンズを含む照射光学系により絞り、マイクロチップ1の側面から導入し、各チャンネル2を照射する。図5(a)及び(b)では、簡単のため、マイ

クロチップ 1 に導入するレーザビーム 6 の中心軸 5 と横入射軸 3 が一致あるいは平行になっているように表現されているが、正確には上述の通り、また図 2 1 で後述する通り、これらは有意な角度を有している。各チャンネル 2 の中を電気泳動する蛍光標識 DNA は、レーザビーム 6 が照射される位置を横切る際、レーザビーム 6 による励起を受け、蛍光を発光する。各チャンネル 2 から発光する蛍光は蛍光検出光学系によって検出される。すなわち、共通の集光レンズ 1 3 で平行光束にされ、フィルタ及び回折格子 1 4 を透過し、結像レンズ 1 5 によって 2 次元センサ 1 6 のセンサ面上に結像される。フィルタは蛍光検出の際の背景光となるレーザビーム 6 の波長を遮断するために設けられ、回折格子は蛍光を波長分散して多色検出するために設けられる。なお、チャンネル 2 の断面は、チャンネル 2 の長軸方向に対して同一形状であるため、マイクロチップ 1 へのレーザビーム 6 の入射位置がチャンネル 2 の長軸方向に多少ずれても、同様の効果が得られ、蛍光検出感度には影響がない。

[0051] 図 5 (c) は、2 次元センサ 1 6 で得られる 2 次元蛍光像 1 8 を示す模式図である。波長分散の方向は、各チャンネル 2 の長軸方向 (図 5 (b) の断面図に垂直な方向)、つまり複数のチャンネル 2 の配列方向と垂直であるため、各チャンネル 2 からの発光蛍光の波長分散像が互いに重なり合うことなく、独立に計測される。ここで、各チャンネル 2 からはフィルタでは除去し切れないレーザ光散乱及び蛍光の波長分散像 1 9 が得られる。このようにして計測された蛍光の信号はデータ解析装置 1 7 によって解析され、各チャンネル 2 に導入された試料の分析が行われる。

[0052] 図 2 1 は、図 5 に示したレーザビーム 6、マイクロチップ 1、及び複数のチャンネル 2 の部分を詳細に示した断面模式図であり、レーザビームと横入射軸のなす角度を制御する機構を示す説明図である。マイクロチップ 1 及び分析装置は、マイクロチップ 1 を分析装置のステージ 2 7 上に設置しただけで、No. 1 のチャンネル 2 に照射されるレーザビーム 6 の横入射軸 3 に対する角度 θ_1 等、上記で規定したパラメータが所望の値になるように設計され

ていることが望ましい。しかし、マイクロチップ1の加工精度のばらつき、劣化等による変形、あるいは分析装置の環境要因による変形等が原因して、 θ_1 等が設計した値からずれてしまうことが想定される。そこで、 θ_1 等を調整により設計値に近づけることができるような校正機構を分析装置が備えていることが有効である。図21(a)は校正機構の一例を示し、複数のミラー24の位置及び角度を調整機構26で制御することにより、レーザビーム6のマイクロチップ1に対する照射角度が所望の角度 θ_1 になるようにする。あるいは、図21(b)に示すように、ステージ27の位置及び角度を調整機構26で制御することにより、所望の角度 θ_1 が得られるようにする。もちろん、図21(a)の調整機構と図21(b)の調整機構を併用しても構わない。

[0053] 例えば、試料の分析を開始する前に、各チャンネル2からの信号強度をモニタしながら、図21(a)あるいは図21(b)の調整機構26によってレーザビーム6とマイクロチップ1の相対角度を変化させ、上記信号強度が設計値に近づくように調整することが有効である。信号強度としては各チャンネル2から得られる水のラマン散乱強度等を利用するのが便利である。マイクロチップ1の内部に、試料の分析に用いるチャンネル2とは別に、校正用のマーカを予め内蔵させておくのも有効である。例えば、図24(a)に示すように、分析に用いるチャンネル2の配列の両脇に、校正用のチャンネル31を設ける。チャンネル31の内部には、チャンネル2と同様に、屈折率 n_2 の、比較的強いラマン散乱が得られる媒質を充填する。チャンネル31から得られるラマン散乱強度をモニタしながら、図21(a)あるいは図21(b)の調整機構26を制御し、適切な相対角度を得る。さらに、チャンネル31からの発光は、図5(b)に示した蛍光検出光学系によって、チャンネル2からの発光と同時かつ独立に計測できるため、分析をしながらリアルタイムで調整機構26を制御することもできる。これは、分析の最中に、例えば温度上昇等によってマイクロチップが変形する場合の対処法として有効である。

[0054] 本実施例では、その効果を実証するために、マイクロチップ1に設けられた複数のチャンネル2に対して横入射されたレーザビーム6の光線追跡シミュレーションを実施し、横入射される前のレーザビーム6の全強度に対する各チャンネル2の内部を通過するレーザビーム6の強度の比率、すなわちチャンネル2毎のレーザビーム照射効率を求め、どの程度のチャンネル数をどの程度の効率で横入射可能であるかを評価した。このような光線追跡シミュレーションから求められるチャンネル2毎のレーザビーム照射効率は、公知の文献に示されている通り、実験で得られるチャンネル2毎の蛍光強度比率と良く一致することが証明されており、極めて信頼性の高い評価方法である。本実施例では、3次元光線追跡シミュレータとして、照明設計解析ソフトウェアLightTool™ (Synopsys' Optical Solutions Group) を用いた。

[0055] 図6、図8、図10、図12、図14、及び図16に光線追跡シミュレーションの結果を示す。まず、これらの図に共通する内容を説明する。これらの図は、横入射軸3を含み、各チャンネル2の長軸に垂直な断面を示している。レーザビーム6の波長は505 nmである。各図における(a)、(b)、及び(c)はそれぞれ、マイクロチップ1に入射するレーザビーム6の、配列平面及び横入射軸3と垂直方向の幅が $b = 5 \mu\text{m}$ 、 $50 \mu\text{m}$ 、及び $300 \mu\text{m}$ の場合の結果である。マイクロチップ1内には、No. 1からNo. 24の合計24本のチャンネル2が同一平面上に配列している。つまり $L = 24$ である。ここで、No. 1はレーザビーム6が導入される側の端にあり、レーザビーム6が最初に照射されるチャンネル2の番号を示す。以降、レーザビーム6の進行方向に沿って各チャンネル2に順番に、No. 2, No. 3, ..., No. 24の番号を付ける。各図は、y軸、z軸からなるyz平面で表されているが、その原点はNo. 1のチャンネル1の中心、z軸は横入射軸3と一致させてある。

[0056] マイクロチップ1の周囲は空気、すなわち $n_0 = 1.00$ とした。マイクロチップ1の部材は、ZEONOR™ (ゼオノア, 日本ゼオン) とした。ゼオノアは、シクロオレフィンポリマー (COP) 樹脂であり、透明性が高く、吸

湿性が低いこと等の特徴によりマイクロチップの部材に良く用いられる。ゼオノアの屈折率は $n_1 = 1.53$ である。各図の右上に、レーザビーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置の横入射軸3との距離 a 、レーザビーム6の配列平面及び横入射軸3と垂直方向の幅 b 、No. 1のチャンネルに照射されるレーザビーム6の横入射軸3に対する角度 θ_1 、マイクロチップ1の部材の屈折率 n_1 、各チャンネル2の内部に充填される部材の屈折率 n_2 の条件を記した。各チャンネル2の断面形状は同一の等脚台形とした。等脚台形は、下底 $50\mu\text{m}$ 、高さ $50\mu\text{m}$ 、底角 92° とし、上底は約 $53.5\mu\text{m}$ とした。つまり、射出成形における抜き勾配は $D = 2^\circ$ である。チャンネル2の断面形状を等脚台形にしたのは、上述した通り、マイクロチップ1の量産性を向上するためである。各図には図示していないが、各等脚台形の上底を含む面が接合面4になっている。24本のチャンネル2は $p = 300\mu\text{m}$ の一定間隔で同一平面上に配列した。つまり、No. 1のチャンネルの中心とNo. 24の中心の距離は 6.9mm である。 $b = 5\mu\text{m}$ は、チャンネル2の幅である $d = 50\mu\text{m}$ と比較して十分に小さいため、無限小幅のビーム要素と見なすことができる。

[0057] レーザビーム6は、300本の無限小幅のビーム要素で構成し、これらのビーム要素の位置は、各図の(a)、(b)、及び(c)のそれぞれの径の内部で均一かつランダムに配置した。さらに、マイクロチップ1に入射する前のレーザビーム6は、その合計強度を 1.00 (100%)とし、各ビーム要素には等しくそれぞれ $1/300$ (0.33%)の強度を持たせた。光線追跡シミュレーションでは、ビーム要素毎に、マイクロチップ1への入射面、各チャンネル2への入射面、各チャンネル2からの出射面、等の屈折率が変わる位置でその都度、スネルの法則及びフレネルの法則を適用し、屈折光の進行方向と強度を追跡した。ただし、ビーム要素が屈折率が変わる位置で全反射する場合は、反射光の進行方向と強度を追跡した。各図は、そのようにして計算した300本のビーム要素の光路を示している。

[0058] 以上の光線追跡シミュレーションは3次元モデル上で実行されたが、各図

では、見やすくするため、各チャンネル2の長軸に垂直な平面に投影した2次元イメージで示した。各図の(a)で $b = 5 \mu\text{m}$ とする条件は、実際には実現するのは容易ではないが、ビーム要素の光線が各チャンネル2の屈折作用によってどのような挙動を示すかを分かりやすくするために設定した。次に、そのようにして計算した300本のビーム要素のうち、チャンネル2毎に、その内部を透過するビーム要素を抽出し、それらのその位置での強度の合計をレーザビーム照射効率として計算した。図7, 図9, 図11, 図13, 図15, 及び図17における(a), (b), 及び(c)は、それぞれ図6, 図8, 図10, 図12, 図14, 及び図16における(a), (b), 及び(c)についてチャンネル2毎にレーザビーム照射効率を計算した結果を示している。これらの計算結果は、3次元モデル上で計算した結果である。

[0059] 図6は、図1(b)に従い、マイクロチップ1の側面からレーザビーム6を横入射軸3と一致させて照射した場合の光線追跡シミュレーションの結果を示す図である。すなわち、レーザビーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置の横入射軸3との距離は $a = 0 \mu\text{m}$ であり、No. 1のチャンネル2に照射されるレーザビーム6の横入射軸3に対する角度は $\theta_1 = 0$ 度である。すなわち、式(16)は満たされていない。本実施例では、各チャンネル2の内部には、バッファ溶液を充填した。この水溶液の屈折率は純水のそれと変わりなく、 $n_2 = 1.33$ である。このとき、レーザビーム6のチャンネル2による屈折角は、式(7)により、 $\varepsilon_2 = -0.52$ 度と計算される。

[0060] 図6(a)の $b = 5 \mu\text{m}$ とする条件では、 $\varepsilon_2 = -0.52$ 度(< 0 度)であるため、レーザビーム6は、横入射軸3から下方向に向かって偏向し、No. 5以降のチャンネル2で完全に逸脱した。その結果、図7(a)に示す通り、No. 1~No. 4のチャンネル2のレーザビーム照射効率は90%以上と高いが、No. 5以降のチャンネル2でゼロとなった。図6(b)の $b = 50 \mu\text{m}$ とする条件は、レーザビーム6とチャンネル2の径を等しくし

た場合であり、レーザビーム6を絞ってから横入射する場合の典型例である。図7(b)の結果は、図7(a)のレーザビーム照射効率の変化を鈍らせたものになっている。レーザビーム照射効率は、No. 1のチャンネル2では図7(a)と同等であるが、No. 2以降のチャンネル2で単調に減少し、No. 7以降のチャンネル2でゼロとなった。図6(c)の $b = 300 \mu\text{m}$ とする条件は、レーザビーム6をチャンネル2の径よりも拡大して横入射する場合の典型例である。No. 1以降のすべてのチャンネル2で照射に寄与しないビーム要素が多く、その分だけ実効的なレーザビーム強度が低下するため、図7(c)のレーザビーム照射効率は、すべてのチャンネル2において図7(b)の場合の5分の1程度に低下し、No. 7以降のチャンネル2でゼロとなった。図6(c)では、No. 1のチャンネル2に入射されたビーム要素は図6(b)と同様に屈折によりチャンネル2の配列から逸脱し、それ以外のビーム要素は屈折を受けないため直進している様子が良く分かる。しかしながら、これらの直進するビーム要素はチャンネル2の照射にまったく寄与しないため、図7(c)のようにレーザビーム照射効率が低くなっている。

[0061] 図8及び図9は、図1(c)に従い、マイクロチップ1の側面からレーザビーム6を横入射軸3に対して $\theta_1 = 4$ 度(>0 度)だけ傾けて照射した場合の光線追跡シミュレーションの結果である。このとき、式(16)が満たされている。また、式(17)を満たす条件は $\theta_1 > 0.52$ 度であり、式(17)も満たされる。さらに、式(9)を満たす条件は $\theta_1 < 10.00$ 度であり、式(9)も満たされる。一方、式(15)を満たす条件は $\theta_1 < 3.46$ 度であり、式(15)は満たされていない。図8(a)、(b)、及び(c)について、レーザビーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置は、横入射軸3から下側、つまり接合面4から離れる方向に、距離が $a = 60 \mu\text{m}$ 、 $60 \mu\text{m}$ 、及び $180 \mu\text{m}$ だけ離れた位置である。これにより、図8(a)及び図8(b)については、レーザビーム6の中心軸5がNo. 1のチャンネル2のほぼ中心を照射するように、図8(c)については

、レーザビーム6の上端付近がNo. 1のチャンネル2を照射するようにした。これら以外の図8及び図9の条件、表示方法等については図6及び図7と同様である。

[0062] 図8(a)は、レーザビーム6がチャンネル2の配列から逸脱するまでの横入射軸3の方向の距離が稼がれた結果、図6(a)と比較してより多くのチャンネル2の照射に寄与していることを示している。図9(a)の通り、No. 1～11の11本のチャンネル2の照射が可能となり、図7(a)の4本と比較して大幅に同時照射可能なチャンネル数が増大している。ただし、レーザビーム照射効率の平均値は低下し、ばらつきは増大している。図8(b)及び図9(b)は、同様の効果により、図6(b)及び図7(b)と比較して、同時照射可能なチャンネル数が6本から11本に増大していることを示している。特に効果が高いことは、30%以上のレーザビーム照射効率を得られるチャンネル数が5本から10本に増大している点である。図8(c)及び図9(c)は、同様の理由に加えて、 $b = 300 \mu\text{m}$ とすることで任意のビーム要素が最初に照射するチャンネル2の数が増えたため、図6(c)及び図7(c)と比較して、同時照射可能なチャンネル数が6本から24本に増大していることを示している。特に効果が高いことは、30%以上のレーザビーム照射効率を得られるチャンネル数が0本から13本に増大している点である。ここで、 $\theta_1 = 4$ 度するとき、式(14)により $M = 8$ となり、式(20)を満たす条件は $b > 168 \mu\text{m}$ となり、式(20)は満たされている。一方、式(19)を満たす条件は $b > 482 \mu\text{m}$ となり、式(19)は満たされていない。

[0063] 図10及び図11は、図1(c)に従い、マイクロチップ1の側面からレーザビーム6を横入射軸3に対して $\theta_1 = 3$ 度(> 0 度)だけ傾けて照射した場合の光線追跡シミュレーションの結果である。このとき、式(16)の $\theta_1 > 0.00$ 度、式(17)の $\theta_1 > 0.52$ 度、式(9)の $\theta_1 < 10.00$ 度に加えて、式(15)の $\theta_1 < 3.46$ 度がすべて満たされている。このことにより、図8及び図9の場合と比較して、一層効率的なレーザビーム横入射

を実現できている。図10(a), (b)及び(c)について、レーザビーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置は、横入射軸3から下側、つまり接合面4から離れる方向に、距離が $a = 45\mu\text{m}$, $45\mu\text{m}$, 及び $160\mu\text{m}$ だけ離れた位置である。これにより、図10(a)及び図10(b)については、レーザビーム6の中心軸5がNo. 1のチャンネル2のほぼ中心を照射するように、図10(c)については、レーザビーム6の上端付近がNo. 1のチャンネル2を照射するようにした。これら以外の図10及び図11の条件、表示方法等については図8及び図9の場合と同様である。

[0064] 図10(a)及び図11(a)では、図8(a)及び図9(a)と比較して、式(15)も満たされたことにより一層横入射に適した条件となり、同時照射可能なチャンネル数は11本から9本に減少しているが、レーザビーム照射効率の平均値が大幅に向上すると同時に、ばらつきが大幅に減少している。図10(b)及び図11(b)では、同様の効果により、図8(b)及び図9(b)と比較して、70%以上のレーザビーム照射効率を得られるチャンネル数が2本から7本に増大している。これは多数のチャンネルで高感度な分析を実行する上で重要な性能である。図10(c)及び図11(c)は、図8(c)及び図9(c)と比較して、24本のチャンネル2についてのレーザビーム照射効率の平均値は29%から22%に低下しているが、そのばらつきを示すCV値は40%から22%に低下する効果を生じていることを示している。これは多数のチャンネルで安定した分析を実行する上で重要な性能である。ここで、 $\theta_1 = 3$ 度のとき、式(14)により $M = 6$ となり、式(20)を満たす条件は $b > 189\mu\text{m}$ となり、式(20)は満たされている。一方、式(19)を満たす条件は $b > 362\mu\text{m}$ となり、式(19)は満たされていない。

[0065] 本実施例では、長軸に垂直な断面が等脚台形であるチャンネルが複数設けられたマイクロチップを用い、マイクロチップの側面からレーザビームを横入射軸に対して $\theta_1 > 0$ だけ傾けて照射することにより、 $\theta_1 = 0$ 度で照射する

よりも多くのチャンネルを効果的に照射することができ、分析の効率増大、スループット向上に寄与できることを示した。本実施例では長軸に垂直な断面形状が等脚台形であるチャンネルを例にとって説明したが、等脚でない台形はもちろんのこと、断面が三角形、あるいは各辺が直線ではなく円弧状になっていたり、台形や三角形の角が丸みを帯びていたりしても、同様の効果を得ることができる。一般に、長軸に垂直な断面が末広がりテーパ形状であるチャンネルが複数設けられたマイクロチップに対して同様の効果を得ることができる。

[0066] ここで、レーザビーム6をマイクロチップ1の下面から導入する場合について考える。式(18)により、No. 1のチャンネル2に照射されるレーザビーム6の横入射軸3に対する角度は、任意の θ_0 に対して $\theta_1 > 50$ 度となる。したがって、式(9)の $\theta_1 < 10.00$ 度及び式(15)の $\theta_1 < 3.46$ 度のいずれも満たすことができず、効率的な横入射方式を実現することができない。したがって、本実施例では、レーザビーム6をマイクロチップ1の上面又は下面から導入するのではなく、マイクロチップ1の側面から導入することが必然的な構成である。

[0067] [実施例2]

本実施例では、実施例1との差分を中心に説明し、特に説明がない場合は実施例1と同様の説明が成り立つと考えて良い。本実施例では、各チャンネル2の内部に充填する部材をバッファ溶液から、3500/3500xL POP-7™ポリマー溶液(Life Technologies)に変更した。POP-7は8Mの尿素と電気泳動分離媒体となるポリマーを含む水溶液であり、DNAシーケンスに用いられる。この溶液の屈折率は8Mの尿素の影響により、 $n_2 = 1.41$ である。このとき、レーザビーム6のチャンネル2による屈折角は、式(7)により、 $\varepsilon_2 = -0.31$ 度と計算される。

[0068] 図12及び図13は、図6及び図7と同様に、図1(b)に従い、マイクロチップ1の側面からレーザビーム6を横入射軸3と一致させて照射した場合の光線追跡シミュレーションの結果を示す図である。すなわち、レーザビ

ーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置の横入射軸3との距離は $a = 0 \mu\text{m}$ であり、No. 1のチャンネルに照射されるレーザービーム6の横入射軸3に対する角度は $\theta_1 = 0$ 度である。すなわち、式(16)は満たされていない。

[0069] 図12(a)の $b = 5 \mu\text{m}$ とする条件では、図6(a)と比較して ε_2 の大きさが小さくなり、チャンネル2の屈折作用が小さくなったため、レーザービーム6はやや緩やかにチャンネル2の配列から逸脱した。その結果、図13(a)に示す通り、同時照射可能なチャンネル数は、図7(a)の4本から6本にやや増大している。図12(b)の $b = 50 \mu\text{m}$ とする条件では、図6(b)の場合と同様に、図12(a)と比較してレーザービーム照射効率の変化が鈍らされている。図13(b)のレーザービーム照射効率は、No. 1のチャンネル2では図7(a)と同等であるが、No. 2以降のチャンネル2で単調に減少し、No. 9以降のチャンネル2でゼロとなった。図13(a)と同様に、同時照射可能なチャンネル数がやや増大している。図12(c)の $b = 300 \mu\text{m}$ とする条件においても同様の傾向が見られた。図13(c)のレーザービーム照射効率は、全てのチャンネル2において図12(b)の場合の5分の1程度に低下し、No. 9以降のチャンネル2でゼロとなった。

[0070] 図14及び図15は、図1(c)に従い、マイクロチップ1の側面からレーザービーム6を横入射軸3に対して $\theta_1 = 3$ 度(> 0 度)だけ傾けて照射した場合の光線追跡シミュレーションの結果である。このとき、式(16)が満たされている。また、式(17)を満たす条件は $\theta_1 > 0.31$ 度であり、式(17)も満たされる。さらに、式(9)を満たす条件は $\theta_1 < 9.74$ 度であり、式(9)も満たされる。一方、式(15)を満たす条件は $\theta_1 < 2.68$ 度であり、式(15)は満たされていない。図14(a), (b), 及び(c)について、レーザービーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置は、横入射軸3から下側、つまり接合面から離れる方向に、距離が $a = 45 \mu\text{m}$, $45 \mu\text{m}$, 及び $160 \mu\text{m}$ だけ離れた位置である。これに

より、図14 (a) 及び図14 (b) については、レーザビーム6の中心軸5がNo. 1のチャンネル2のほぼ中心を照射するように、図14 (c) については、レーザビーム6の上端付近がNo. 1のチャンネル2を照射するようにした。これら以外の図14 及び図15の条件、表示方法等については図12 及び図13と同様である。

[0071] 図14 (a) は、レーザビーム6がチャンネル2の配列から逸脱するまでの横入射軸3の方向の距離が稼がれた結果、図12 (a) と比較してより多くのチャンネル2の照射に寄与していることを示している。図15 (a) の通り、No. 1～14の14本のチャンネル2の照射が可能となり、図13 (a) の6本と比較して大幅に同時照射可能なチャンネル数が増大している。ただし、レーザビーム照射効率の平均値は低下し、ばらつきは増大している。図14 (b) 及び図15 (b) は、同様の効果により、図12 (b) 及び図13 (b) と比較して、同時照射可能なチャンネル数が8本から14本に増大していることを示している。特に効果が高いことは、30%以上のレーザビーム照射効率を得られるチャンネル数が6本から13本に増大している点である。図14 (c) 及び図15 (c) は、同様の理由に加えて、 $b = 300 \mu\text{m}$ とすることで任意のビーム要素が最初に照射するチャンネル2の数が増えたため、図12 (c) 及び図13 (c) と比較して、同時照射可能なチャンネル数が8本から24本に増大していることを示している。特に効果が高いことは、30%以上のレーザビーム照射効率を得られるチャンネル数が0本から16本に増大している点である。ここで、 $\theta_1 = 3$ 度のとき、式(14)により $M = 10$ となり、式(20)を満たす条件は $b > 63 \mu\text{m}$ となり、式(20)は満たされている。一方、式(19)を満たす条件は $b > 362 \mu\text{m}$ となり、式(19)は満たされていない。

[0072] 図16 及び図17 は、図1 (c) に従い、マイクロチップ1の側面からレーザビーム6を横入射軸3に対して $\theta_1 = 2$ 度 (> 0 度) だけ傾けて照射した場合の光線追跡シミュレーションの結果である。このとき、式(16)の $\theta_1 > 0.00$ 度、式(17)の $\theta_1 > 0.31$ 度、式(9)の $\theta_1 < 9.74$ 度に

加えて、式(15)の $\theta_1 < 2.68$ 度がすべて満たされている。このことにより、図14及び図15の場合と比較して、一層効率的なレーザビーム横入射を実現できる。図16(a)、(b)、及び(c)について、レーザビーム6の中心軸5がマイクロチップ1の側面に入射する位置は、横入射軸3から下側、つまり接合面から離れる方向に、距離が $a = 30\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、及び $150\mu\text{m}$ だけ離れた位置である。これにより、図16(a)及び図16(b)については、レーザビーム6の中心軸5がNo. 1のチャンネル2のほぼ中心を照射するように、図16(c)については、レーザビーム6の上端付近がNo. 1のチャンネル2を照射するようにした。これら以外の図10及び図11の条件、表示方法等については図14及び図15の場合と同様である。

[0073] 図16(a)及び図17(a)では、図14(a)及び図15(a)と比較して、式(15)も満たされたことにより一層横入射に適した条件となり、同時照射可能なチャンネル数は11本のみであるが、レーザビーム照射効率の平均値が大幅に向上すると同時に、ばらつきが大幅に減少している。図16(b)及び図17(b)では、同様の効果により、図14(b)及び図15(b)と比較して、70%以上のレーザビーム照射効率を得られるチャンネル数が3本から9本に増大している。これは多数のチャンネルで高感度な分析を実行する上で重要な性能である。図16(c)及び図17(c)は、図14(c)及び図15(c)と比較して、24本のチャンネル2についてのレーザビーム照射効率の平均値は32%から18%に低下しているが、そのばらつきを示すCV値は33%から19%に低下する効果を生じていることを示している。これは多数のチャンネルで安定した分析を実行する上で重要な性能である。ここで、 $\theta_1 = 2$ 度するとき、式(14)により $M = 7$ となり、式(20)を満たす条件は $b > 105\mu\text{m}$ となり、式(20)は満たされている。また、式(19)を満たす条件は $b > 240\mu\text{m}$ となり、式(19)も満たされている。

[0074] 本実施例では、長軸に垂直な断面が等脚台形であるチャンネルが複数設け

られたマイクロチップを用い、マイクロチップの側面からレーザビームを横入射軸に対して $\theta_1 > 0$ だけ傾けて照射することにより、 $\theta_1 = 0$ 度で照射するよりも多くのチャンネルを効果的に照射することができ、分析の効率増大、スループット向上に寄与できることを示した。本実施例では長軸に垂直な断面形状が等脚台形であるチャンネルを例にとって説明したが、等脚でない台形はもちろんのこと、断面が三角形、あるいは各辺が直線ではなく円弧状になっていたり、台形や三角形の角が丸みを帯びていたりしても、同様の効果を得ることができる。一般に、長軸に垂直な断面が末広りのテーパ形状であるチャンネルが複数設けられたマイクロチップに対して同様の効果を得ることができる。

[0075] ここで、レーザビーム6をマイクロチップ1の下面から導入する場合について考える。式(18)により、No. 1のチャンネル2に照射されるレーザビーム6の横入射軸3に対する角度は、任意の θ_0 に対して $\theta_1 > 50$ 度となる。したがって、式(9)の $\theta_1 < 9.74$ 度及び式(15)の $\theta_1 < 2.68$ 度のいずれも満たすことができず、効率的な横入射方式を実現することができない。したがって、本実施例では、レーザビーム6をマイクロチップ1の上面又は下面から導入するのではなく、マイクロチップ1の側面から導入することが必然的な構成である。

[0076] [実施例3]

図18は、生体試料に含まれるDNAの電気泳動分析を行うシステムを示しており、(a)はマイクロチップ1の鳥瞰図、(b)はマイクロチップ1のレーザビーム6及びレーザビーム20の横入射軸3及び21を含む断面、蛍光検出光学系13～16の断面、及びデータ解析装置17を示す模式図、(c)は2次元センサ16で得られる2次元蛍光像18を示している。図18の図5と異なる点を中心に以下、説明する。

[0077] 図18(a)に示すように、屈折率 n_0 の媒質中0に、屈折率 n_1 の部材で構成されるマイクロチップ1が配置され、そのマイクロチップ1の中に屈折率 n_2 の部材が充填された複数のチャンネル2が配列されている。各チャンネル

2のそれぞれに入口ポート10、及び出口ポート11が設けられている。より多くの種類の蛍光を独立して計測できるようにするため、波長505nmのレーザビーム6及び波長635nmのレーザビーム20をマイクロチップ1の側面から導入し、チャンネル2の配列を横入射により照射している。レーザビーム6及びレーザビーム20は、各チャンネル2の長軸方向にずれた位置、すなわち横入射軸3及び横入射軸21をそれぞれ照射している。いずれの横入射軸においても、各チャンネルの断面形状、配列間隔、屈折率、等々の条件は同じであるため、同等の横入射方式を実現することが可能である。一般には、各部材の屈折率は波長によって異なるため、横入射方式の性能に影響を与えることがあるが、本実施例で用いている各部材の屈折率の波長依存性は小さいため、その影響は小さい。また、レーザビーム照射効率のチャンネル2間でのばらつきを抑えるため、レーザビーム6及びレーザビーム20はそれぞれ2分割した後、マイクロチップ1の両側面から対向させて照射している。複数種類のレーザビームを用いることと、各レーザビームをマイクロチップの両側面から導入することは、以上のように同時に実施しても良いし、いずれか一方だけ実施してももちろん良い。その他のマイクロチップ1の構造やレーザビーム6及び20の照射条件、例えば、配列平面及び横入射軸と垂直方向のレーザビーム幅 b 、レーザビームの中心軸が横入射軸となす角度 θ_1 は実施例1又は実施例2に示されるいずれかの条件と同等である。

[0078] 図18(b)に示す通り、レーザ光源12及び22から出射したレーザビーム6及び20を、ハーフミラー23及びミラー24を用いることによって、2分割した後にマイクロチップ1の両側面から照射している。図18(a)及び(b)では、簡単のため、マイクロチップ1に導入するレーザビーム6及びレーザビーム20の中心軸と横入射軸3及び横入射軸21がそれぞれ一致あるいは平行になっているように表現されているが、正確には実施例1又は実施例2に示されている通り、これらは有意な角度を有している。各チャンネル2の中を電気泳動する蛍光標識DNAは、レーザビーム6及びレー

ザビーム20が照射される位置を横切る際に励起を受け、蛍光を発光する。各チャンネル2から発光する蛍光は蛍光検出光学系13～16によって検出される。すなわち、共通の集光レンズ13で平行光束にされ、フィルタ及び回折格子14を透過し、結像レンズ15によって2次元センサ16のセンサ面上に結像される。フィルタは蛍光検出の際の背景光となるレーザビーム6及びレーザビーム20の波長を遮断するために設け、回折格子は蛍光を波長分散して多色検出するために設ける。

[0079] 図18(c)は、2次元センサ16で得られる2次元蛍光像18を示す模式図である。波長分散の方向は、各チャンネル2の長軸方向(図18(b)の断面図に垂直な方向)、つまり複数のチャンネル2の配列方向と垂直であるため、レーザビーム6の励起による各チャンネル2からのレーザ光散乱及び蛍光の波長分散像19、レーザビーム20の励起による各チャンネル2からのレーザ光散乱及び蛍光の波長分散像25は独立して計測される。以上の構成によって、各チャンネル2で同時に検出可能な蛍光の種類を増やしたり、異なる蛍光を精度良く分離して検出することで微量な蛍光を識別することが可能となる。本実施例では、異なる試料をそれぞれ異なる蛍光体で標識し、同じチャンネルで同時に分析することでスループットを向上させた。

[0080] 図25は、レーザビーム6を2分割してマイクロチップ1の両側面から照射した場合の効果を示している。以下に示す通り、両側面からのレーザビーム照射は、同時照射可能なチャンネル2の数を増大し、チャンネル2間のレーザビーム照射効率のばらつきを低減することで、均一な蛍光検出感度を得る上で有効な手段である。

[0081] 図25(a)は、図10(b)の条件： $a=45\mu\text{m}$ 、 $b=50\mu\text{m}$ 、 $\theta_1=3^\circ$ 、 $n_1=1.53$ 、 $n_2=1.33$ において、チャンネル2の総数を24本から16本に低減し、図18にしたがってレーザビーム6を2分割してマイクロチップ1の両側面から照射した場合の、各チャンネル2におけるレーザビーム照射効率を示したものである。ここで、2分割したレーザビーム6の一方は、図10(b)と同様にマイクロチップ1の側面からNo.1の

チャンネル2を照射し、もう一方は、マイクロチップ1の反対側の側面からN o. 16のチャンネル2を照射する。N o. 1及びN o. 16のチャンネル2をそれぞれ照射する2分割したレーザビーム6は、チャンネル配列の中央、つまりN o. 8とN o. 9のチャンネル2の中点を通り、横入射軸3に垂直な面を境界として対称となるようにする。図11(b)によれば、同時照射可能なチャンネル2の総数は10本、この10本のチャンネル2のレーザビーム照射効率は平均65%、標準偏差26%、CV値は40%である。これに対して、図25(a)によれば、同時照射可能なチャンネル2の総数は16本に増大し、この16本のチャンネル2のレーザビーム照射効率は平均41%とやや小さいが、標準偏差5%、CV値12%とチャンネル間で均一な照射が可能になっている。

[0082] 図25(b)は、図16(b)の条件： $a = 30\ \mu\text{m}$ 、 $b = 50\ \mu\text{m}$ 、 $\theta_1 = 2$ 度、 $n_1 = 1.53$ 、 $n_2 = 1.41$ において、チャンネル2の総数を24本から20本に低減し、図18にしたがってレーザビーム6を2分割してマイクロチップ1の両側面から照射した場合の、各チャンネル2におけるレーザビーム照射効率を示したものである。同様に、N o. 1及びN o. 20のチャンネル2をそれぞれ照射する2分割したレーザビーム6は、チャンネル配列の中央、つまりN o. 10とN o. 11のチャンネル2の中点を通り、横入射軸3に垂直な面を境界として対称となるようにする。図17(b)によれば、同時照射可能なチャンネル2の総数は12本、この12本のチャンネル2のレーザビーム照射効率は平均70%、標準偏差26%、CV値は37%である。これに対して、図25(b)によれば、同時照射可能なチャンネル2の総数は20本に増大し、この20本のチャンネル2のレーザビーム照射効率は平均42%とやや小さいが、標準偏差2%、CV値6%とチャンネル間で均一な照射が可能になっている。

[0083] [実施例4]

本実施例では、図4に従い、複数のチャンネル2を円筒面上に配置する場合について説明する。このようにチャンネル配列が湾曲配置したマイクロチ

ップ1は、いくつかの方法によって作製できる。一つの作製手段は、図4において接合面4より下側及び上側のマイクロチップ1の部品をそれぞれ射出成形で作製する段階で所望の曲率半径が得られるように、予め型を設計しておくことである。このように、加工表面を湾曲させることは射出成形が得意とするところであり、また同じ曲率半径を持つ二つの部品を熱圧着等で接合させることも容易である。

[0084] 図22は、複数のチャンネル2が所望の曲率半径の円弧上、つまり横入射曲線28上に湾曲配置されたマイクロチップ1の断面模式図である。図22(a)に示すマイクロチップは、図4と同様に、マイクロチップ1に導入するレーザビーム6に対して、マイクロチップ1の上面及び下面が平行になるようにした例である。このようなマイクロチップ1は、分析装置への設置が容易であり、またレーザビーム6の調整も容易である。

[0085] 図22(b)に示すマイクロチップは、マイクロチップ1の上面及び下面を、横入射曲線28と同等の曲率半径を持つ曲面とした例である。この場合、図23(a)又は図23(b)に示す通り、マイクロチップ1を分析装置に固定するステージ29のマイクロチップ1と接触する面も、横入射曲線28と同等の曲率半径を持つ曲面とするのが良い。図23(b)に示すように、押力30をマイクロチップ1に加えることによってマイクロチップ1をステージ29に押し付け、所望の曲率半径が維持されるようにすることが有効である。押力を発生させる手段としては、ネジを締める力、モータが押す力、等を利用できる。

[0086] もう一つの作製手段は、マイクロチップ1の上側と下側の部品を射出成形する段階では湾曲させていないが、それらを接合する段階、あるいは接合した後の段階で、マイクロチップ1に曲げの圧力を加えることで、図22(c)に示すように所望の曲率半径を得ることである。また、このようなマイクロチップ1の変形をユーザが計測に用いる直前に分析装置上で行っても良い。射出成形以降の段階で曲率半径を生じさせる場合は、マイクロチップ1を曲げやすい設計にしておくが良い。そのためには、接合面4より下側及び上

側のマイクロチップ1の部品の厚さをできるだけ薄くするのが有効である。

[0087] 図4においてマクロチップ1の接合面4より下側の部品はチャンネル2を形成するための複数の溝が存在する上、それらが湾曲しているため、この部品の厚さを薄くすることは容易ではない。一方で、図4においてマイクロチップ1の接合面4よりも上側の部品は溝が存在しないため、この部品の厚さを薄くすることが容易である。例えば、上側の部品を厚さが100 μ m程度の樹脂シートとすることも可能である。一方、射出成形以降の段階で曲率半径を生じさせる場合は、その歪を吸収するために、各チャンネル2の抜き勾配Dが若干増大してしまうことが起こり得る。その場合、湾曲の曲率半径もそれに応じて若干減少させる必要がある。抜き勾配の増大量は最大でも ε_2 程度であり、かつ $D \gg \varepsilon_2$ であるため、そのようにバランスさせることが可能である。いずれにしても、曲率半径は、計測時の抜き勾配に応じて設計するのが良い。

[0088] ユーザがマイクロチップ1を分析装置に設置するだけで、各チャンネル2の中心が乗る横入射曲線28の曲率半径R等、効率的な横入射方式を実現するために上記で規定したパラメータが所望の値になるように、あるいは複数のチャンネル2を効率的にレーザビーム照射できるように、マイクロチップ1及び分析装置が設計されていることが望ましい。しかし、マイクロチップ1の加工精度のばらつき、劣化等による変形、あるいは分析装置の環境要因による変形等が原因して、R等が設計した値からずれてしまうことが想定される。したがって、R等を調整により設計値に近づけること、あるいは複数のチャンネル2をより効率的にレーザビーム照射できるような校正機構を分析装置が備えていることが有効である。例えば、試料の分析を開始する前に、分析装置上で、各チャンネル2からの信号強度をモニタしながら、図23(a)又は図23(b)の押力30の大きさを調整することによってマイクロチップ1の湾曲の程度を制御し、上記信号強度が設計値に近づくように、あるいは複数のチャンネル2を効率的にレーザビーム照射できるようにすることが有効である。

[0089] この場合、マイクロチップ1を固定するステージ29の接触面は、必ずしも図23(a)又は図23(b)のように、横入射曲線28と同等の曲率半径を持つ必要はない。むしろ、接触面に、設計上は最適と考えられる曲率半径よりも実質的に小さな曲率半径を持たせることによって、最適と考えられる曲率半径を含む広範囲で横入射曲線28の曲率半径を制御できるようにすることが有効である。このような調整方法は、分析の最中に発熱等が原因でマイクロチップ1が変形したり、各部材の屈折率が変化することで、R等が変化したり、あるいはR等の最適値が変化した場合に、分析の最中に実施することも有効である。信号強度としては水のラマン散乱強度等を利用するのが便利である。マイクロチップ1の内部に、試料の分析に用いるチャンネルとは別に、校正用のマーカを予め内蔵させておくのも有効である。例えば、図24(b)に示すように、分析に用いるチャンネル2の配列の両脇に、校正用のチャンネル31を設ける。チャンネル31の内部には、チャンネル2と同様に、屈折率が n_2 の、比較的強いラマン散乱が得られる媒質を充填する。チャンネル31から得られるラマン散乱強度をモニタしながら、図23(a)及び図23(b)の押力30の大きさを制御し、適切な曲率半径Rを得る。さらに、チャンネル31からの発光は、図5(b)の蛍光検出光学系によって、チャンネル2からの発光と同時かつ独立に計測できるため、分析をしながらリアルタイムで押力30を制御することもできる。これは、分析の最中に、例えば温度上昇等によってマイクロチップが変形する場合の対処法として有効である。

[0090] 図19は、図4に従い、マイクロチップ1の内部に複数のチャンネル2を湾曲配置し、マイクロチップ1の側面からレーザビーム6を横入射させた場合の光線追跡シミュレーションの結果を示している。特に断りがなければ、条件や表示方法は図12(b)及び図13(b)と同様である。No. 1のチャンネル2に入射されるレーザビーム6の中心軸5は、No. 1のチャンネル2の中心を照射し、かつNo. 1のチャンネル2の断面である等脚台形の上底及び下底と平行とした。No. 1～No. 24の各チャンネル2の中

心位置は、曲率半径 R が約 55 mm の横入射曲線上に配置した。このとき、式 (21) は $R = 55\text{ mm}$ となるため、式 (21) は概ね満たされる。また、式 (22) は $27\text{ mm} < R < 110\text{ mm}$ 、式 (23) は $46\text{ mm} < R < 68\text{ mm}$ となるため、これらはいずれも満たされる。ここで、 $p = 300\text{ }\mu\text{m}$ 、 $\varepsilon_2 = -0.31$ 度である。また、図4に示されているように、レーザビーム6が各チャンネル2の断面である等脚台形の上底及び下底に対して平行になるように、各チャンネル2を横入射曲線に沿って傾けた。つまり、No. 1のチャンネル2の断面である等脚台形の上底及び下底の方向と、No. N のチャンネル2の断面である等脚台形の上底及び下底の方向のなす角度を $(N-1) \times |\varepsilon_2|$ とした。ここで、 N は1から24の任意の整数である。

[0091] 図19(a)に示す通り、すべてのビーム要素が横入射曲線28に沿って進行し、チャンネル配列からまったく逸脱することがなかった。その結果、図19(b)に示す通り、No. 1からNo. 24のすべてチャンネル2のレーザビーム照射効率は極めて高い水準となった。チャンネル番号に伴うレーザビーム照射効率のわずかな減衰は、レーザビーム6のチャンネル2の入射面における反射ロスによるものである。したがって、図19(b)に示されるレーザビーム照射効率は理想的な結果である。

[0092] 図20は、異なる曲率半径 R について、同様の計算を行った結果である。図20(a)、(b)、(c)、(d)、及び(e)は、それぞれ、 $R = 37\text{ mm}$ 、 46 mm 、 55 mm 、 68 mm 、 110 mm の場合の24本のチャンネル2のレーザビーム照射効率を示す。つまり、図20(c)の結果は図19(b)の結果と同一である。このように、曲率半径 R が最適値である 55 mm から離れるに従い、レーザビーム照射効率は低下した。図20(d)及び図20(e)において、チャンネル番号に伴うレーザビーム照射効率が減少した後に増加に転じている理由は、チャンネル2の屈折作用によりチャンネル配列から一度逸脱したビーム要素が、同じ方向に湾曲配置されている後段のチャンネル2を再び照射しているためである。図20(a)及び(e)の条件はいずれも、式(23)は満たしていないが、式(22)の 27 m

$m < R < 110\text{ mm}$ を満足しているため、図13(b)と比較して効率的なレーザビーム照射を実現できている。一方、図20の(b)及び(d)は式(22)に加えて、式(23)の $46\text{ mm} < R < 68\text{ mm}$ も満たしているため、さらに効率の良いレーザビーム照射を実現できている。

[0093] 図25(c)は、図20(b)の条件： $b = 50\text{ }\mu\text{m}$ ， $R = 46\text{ mm}$ ， $n_1 = 1.53$ ， $n_2 = 1.41$ において、チャンネル2の総数を24本から26本に増大させ、図18にしたがってレーザビーム6を2分割してマイクロチップ1の両側面から照射した場合の、各チャンネル2におけるレーザビーム照射効率を示したものである。ここで、2分割したレーザビーム6の一方は、図20(b)と同様にマイクロチップ1の側面からNo. 1のチャンネル2を照射し、もう一方は、マイクロチップ1の反対側の側面からNo. 26のチャンネル2を照射する。No. 1及びNo. 26のチャンネル2をそれぞれ照射する2分割したレーザビーム6は、チャンネル配列の中央、つまりNo. 13とNo. 14のチャンネル2の中点を通り、横入射曲線28に垂直な面を境界として対称となるようにする。図20(b)によれば、同時照射可能なチャンネル2の総数は17本、この17本のチャンネル2のレーザビーム照射効率は平均66%、標準偏差31%、CV値は46%である。これに対して、図25(c)によれば、同時照射可能なチャンネル2の総数は26本に増大し、この26本のチャンネル2のレーザビーム照射効率は平均43%とやや小さいが、標準偏差4%、CV値8%とチャンネル間で均一な照射が可能になっている。

[0094] [実施例5]

マイクロチップの側面、及び正面を次のように定義する。マイクロチップ全体を囲む最小サイズの直方体を考える。マイクロチップが直方体の場合は、マイクロチップと直方体は一致する。この直方体の異なる3辺の長さを、長い方から順番に a ， b ， c とする($a \geq b \geq c$)。以降では、直方体の $a \times b$ の2つの長方形に接する(あるいは近接する)マイクロチップの表面を「正面」と呼び、 $a \times c$ の2つの長方形及び $b \times c$ の2つの長方形に接する

(あるいは近接する) マイクロチップの表面を「側面」と呼ぶ。マイクロチップ内部に複数のチャンネルを設ける場合、複数のチャンネルを正面と平行に配列することが多い。また、正面と側面はほぼ垂直である場合が多いが、 90 ± 45 度の範囲で傾いている場合もある。

[0095] 単一のチャンネルを有する樹脂製のマイクロチップを作製し、レーザビームの側面照射方式(横入射方式)を試みたところ、マイクロチップに入射する前のレーザ強度と比較して、チャンネルに到達するレーザ強度が大きく減衰し、チャンネルの蛍光検出感度が期待に反して正面照射方式(レーザビームを正面より導入してチャンネルに照射し、正面より蛍光検出を行う方式)よりも低下する場合があることが新たに明らかになった。原因を調査すると、マイクロチップの正面は鏡面状態であるにも関わらず、側面は表面粗さが大きく、鏡面状態ではないため、レーザビームが側面に入射する際の散乱が大きいたことがその理由であった。この結果、マイクロチップに入射するレーザ強度が減衰すると同時に、マイクロチップ内部でのレーザビーム幅が入射前と比較して拡大し、チャンネルを照射する実効的なレーザ強度が大きく低下していることが分かった。

[0096] さらに究明したところ、マイクロチップがこのような状態になった原因が、マイクロチップの射出成形による作製工程にあると推定された。すなわち、図26を用いて後述するように、樹脂製のマイクロチップの部品となる平型樹脂基板(図3の接合面4より上側の部品9に対応)及び凹型樹脂基板(図3の接合面4より下側の部品8に対応)を金型から取り出す際に、各基板の正面に接する金型の移動方向は正面と垂直であるのに対して、マイクロチップの側面と接する金型(図3に図示せず)の移動方向は側面と平行であるため、側面が荒れてしまったと考えられた。一方で、マイクロチップを正面に対して垂直に(側面に対して平行に)切断加工した場合も、側面の表面粗さは大きくなった。そのような場合も、同様に、レーザビームが側面に入射する際に散乱が大きくなった。

[0097] 樹脂製のマイクロチップは、射出成形やナノインプリント等により、金型

を用いて成形品を低コストに量産できることが特長である。射出成形やナノインプリント以外の方法を含めて、コストや手間をかけることができれば、上記の課題を解決することは容易であるが、それでは樹脂製のマイクロチップの特長が失われてしまう。そこで本実施例では、マイクロチップ作製のコストや手間を大幅に増大させずに、上記の課題を解決するため、樹脂製のマイクロチップの側面の表面粗さを低減させ、側面を滑らかにする。これにより、レーザビームの側面からの入射効率が向上し、レーザ強度の減衰及びレーザビーム幅の拡大が抑えられ、チャンネルの高感度な蛍光検出が可能となる。

[0098] 以下では、さらに上記を低コストに実施することを提案する。表面粗さを低減するには、研削、研磨など、いくつかの手段があるが、いずれの手段を用いたとしても、側面全体を対象にすると、その工程は複雑かつ時間を要し、コスト高となる。そこで、側面の内、レーザビームが入射する位置近傍の側面の表面粗さだけを選択的に低減して滑らかにする。すなわち、マイクロチップの側面の内、レーザビームが入射する位置及びその周囲を含む領域の表面粗さの平均を、それ以外の側面の領域の表面粗さの平均よりも小さくする。このようにすることにより、追加で必要となる工程、時間は最小限に抑えられ、必要なコストも抑えながら課題を解決することができる。加えて、マイクロチップのレーザビームが入射する側面と反対側の側面からレーザビームが出射する位置近傍の側面の表面粗さについても選択的に低減して滑らかにすることを提案する。これにより、レーザビームがマイクロチップから出射する際の側面におけるレーザ散乱が抑えられ、それによるチャンネルの蛍光検出の感度低下を避けることができるようになる。

[0099] 側面を局所的に滑らかにする方法はどのような方法でも構わないが、具体例として、次の3方式を提案する。後述の通り、いずれの方式によっても課題を解決することができ、効果を発揮することを実験により確認できている。

[0100] (1) 樹脂基板を射出成形する際、入出射面に接する金型を垂直方向に逃

がして離型

(2) 樹脂基板を射出成形後に、入出射面を研削、研磨等により平滑化

(3) 樹脂基板を射出成形後、入出射面にガラス窓等を接着

本実施例で用いる樹脂の材質はいかなるものでも構わない。マイクロチップに適した材質としては、アクリル樹脂 (PMMA)、ポリカーボネート (PC)、ポリスチレン (PS)、シクロオレフィンポリマー (COP)、シクロオレフィン・コポリマ (COC)、等々が知られており、いずれを用いても構わない。本実施例では、例としてCOPを選択し、その商品である日本ゼオン (株) のゼオノアを用いた。

[0101] 図26に、比較例として射出成形による樹脂製のマイクロチップの作製手順を示す。図26(a)は、コア金型101 (図3の金型7に対応) 及びキャビティ金型102の断面図を示し、両金型が閉じられた状態を示す。両金型で囲まれた空間103に熱で溶かした樹脂を流し込み、冷却して樹脂を硬化させる。コア金型101を矢印104の方向、キャビティ金型102を矢印105の方向に動かして型開きする。その結果、図26(b)に断面図を示す通り、成形された凹型樹脂基板106 (図3の接合面4より下側の部品8に対応) を得る。ここで、凹型樹脂基板106の上下両方の正面107は、図26(a)の状態では接触していたコア金型101及びキャビティ金型102が正面107と垂直方向に離型するため、正面107の表面粗さ R_f は小さく、鏡面状態とすることができる。もちろん、各金型の正面107と接触する面を予め鏡面状態にする必要がある。

[0102] 一方、凹型樹脂基板106の左右両方の側面108は、図26(a)の状態では接触していたキャビティ金型102が側面108と平行方向に離型するため、その際に表面が荒れ、側面108の表面粗さ R_w は大きく、鏡面状態とすることができない。つまり、 $R_f < R_w$ の関係になっている。これはキャビティ金型102の側面108と接触する面を予め鏡面状態にしても、避けられないことである。以降、マイクロチップ断面図において、直線で示す面の表面は滑らかであり、波線で示す面の表面は滑らかでないことを表す。

[0103] 平型樹脂基板 109（図 3 の接合面 4 より上側の部品 9 に対応）も同様に射出成形により作製し、張り合わせ面 111 を境として凹型樹脂基板 106 と張り合わせることににより、図 26（c）に断面図を示す通り、マイクロチップ 110 を得る。凹型樹脂基板 106 の正面に設けられた凹みが、マイクロチップ 110 の内部でチャンネル 112 を形成する。図 26 では、単一のチャンネル 112 を有するマイクロチップ 110 の作製手順を示したが、複数のチャンネルを有するマイクロチップも同様の手順により作製できる。

[0104] 図 27 は、マイクロチップ側面の表面粗さによるレーザ散乱を示す説明図である。図 27（a）は、図 26（c）のマイクロチップ 110 に対して、レーザビーム 115 を側面 108 より、正面 107 と平行に導入した場合の正面図、図 27（b）はその横断面図を示す。側面 108 の表面粗さ R_w が大きいため、レーザビーム 115 は側面 108 で大きくレーザ散乱 116 を生じ、マイクロチップ 110 の内部に入射するレーザ強度、すなわちチャンネル 112 に到達するレーザ強度は僅かとなってしまふ。以降では、側面 108 は、マイクロチップ 110 の側面の内、レーザビーム 115 が入射される部分、及びレーザビーム 115 が出射される部分を指すことにする。側面の内、これら以外の部分は側面 114 と呼ぶことにする。また、側面 108 の表面粗さを R_w 、側面 114 の表面粗さを R_s と呼ぶことにする。図 27 の状態では、当然ながら、 $R_f < R_w \div R_s$ の関係になっている。以降、 R_f 、 R_w 、及び R_s は、対象とする領域における表面粗さの平均値とする。

[0105] 図 28 は、「レーザビームが入射する位置近傍の側面の表面粗さだけを選択的に低減して滑らかにする」手段として、「（1）樹脂基板を射出成形する際、入出射面に接する金型を垂直方向に逃がして離型」の手段を採用した場合の説明図であり、射出成形による樹脂製のマイクロチップの作製手順を示している。図 28（a）は、図 26（a）と異なり、コア金型 101、キャビティ金型 102 に加えて、スライド金型 117 を設けている。スライド金型 117 は、ピン 118 の機構により、コア金型 101 が矢印 104 の方向に動くのと連動して、矢印 119 の方向に動く。つまり、図 28（b）に

断面図を示す通り、これらの金型により成形される凹型樹脂基板 106 の側面の内、図 28 (a) においてスライド金型 117 と接触する部分（側面 108 とする）は、スライド金型 117 が側面 108 と垂直方向に離型するため、正面 107 の表面粗さ R_f と同様に、側面 108 の表面粗さ R_w を小さく、鏡面状態とすることができる（ $R_f \doteq R_w$ ）。もちろん、スライド金型 117 の側面 108 と接触する面は予め鏡面状態にしておく必要がある。

[0106] ここで、図 28 (b) には示されていないが、紙面垂直方向の手前及び奥にある側面 114 は、スライド金型 117 と接触しないため、その表面粗さ R_s は図 27 と同様に大きいままである（図 30 参照）。図 28 (a) では、側面 108 を滑らかにする射出成形の金型構造の一例を示したが、もちろん、その他の方法によって同様の特徴を有する凹型樹脂基板 106 及びマイクロチップ 110 を作製しても良い。

[0107] 平型樹脂基板 109 も同様の方法により作製し、張り合わせ面 111 を境として凹型樹脂基板 106 と張り合わせるにより、図 28 (c) に断面図を示す通り、側面 108 が滑らかなマイクロチップ 110 を得ることができる。

[0108] 図 29 は、「レーザビームが入射する位置近傍の側面の表面粗さだけを選択的に低減して滑らかにする」手段として、「(2) 樹脂基板を射出成形後に、入出射面を研削、研磨等により平滑化」の手段を採用した場合の説明図であり、図 27 に示すマイクロチップ 110 の側面 108 を選択的に研磨する例を示している。図 29 (a) は正面図、図 29 (b) はその横断面図を示す。

[0109] ここでは、グラインダの先端に研磨バフ 120 を取り付けて回転させ、これを側面 108 と接触させることで研磨する例を示す。もちろん、その他の手段によって側面 108 を研磨あるいは研削しても構わない。ただし、マイクロチップ 110 の側面全体を研磨、研削するのではなく、レーザビームが入出射する部分の側面 108 のみを研磨、研削する。

[0110] 図 30 は、図 28 及び図 29 の手段によって作製されたマイクロチップ 1

10に対して、レーザビーム115を側面108より、正面107と平行に導入した場合の模式図である。図30(a)は正面図を示し、図30(b)はその横断面図を示す。図27の場合と異なり、側面108の表面粗さ R_w が小さいため、レーザビーム115がマイクロチップ110に入射する側面108で大きく散乱することなく、マイクロチップ110の内部に入射するレーザ強度、すなわちチャンネル112に到達するレーザ強度が高くなる。またレーザビーム115がマイクロチップ110から出射する側面108においても大きく散乱することはないため、散乱光がチャンネル112に戻って蛍光検出時の背景光強度を上昇させることもない。ここで、マイクロチップ110の正面の表面粗さ R_f と同様に、レーザビーム115が入出射する側面108の表面粗さ R_w は小さいが、それ以外の側面114の表面粗さ R_s は大きいままである。すなわち、 $R_f \approx R_w < R_s$ の関係になっている。

[0111] 以上の構成により、低コストに製造可能な樹脂製のマイクロチップ110を用いて、内部に構成したチャンネルの高感度な蛍光検出が可能となる。また、図28、29、及び30では、レーザビームが入射する側面108、及び出射する側面108の両方を滑らかにする例を示したが、出射する側面108については必ずしも滑らかにせずとも、同様の効果を上げることが可能である。

[0112] 一般に、チャンネル112は、平型樹脂基板109ではなく、凹型樹脂基板106の側に存在するため、図30のように、レーザビーム115は凹型樹脂基板106の側の側面108から導入するのが効率的である。したがって、図31(a)のように、平型樹脂基板109の側面108は平滑化せず、凹型樹脂基板106の側面108だけを平滑化して、マイクロチップ110を作製しても良い。また、側面108は必ずしも正面107と垂直ではなく、傾きを持つ場合もある。このような場合も側面108の表面粗さが同様に低減されていれば、図31(b)、(c)に示すように、側面108における屈折を考慮して、マイクロチップ110に入射する前のレーザビーム115の中心軸の傾きを制御すれば、側面108におけるレーザ散乱を避け

ながら、チャンネル 112 を所望の方向から強いレーザ強度で照射することが可能である。

[0113] 図 32 は、「レーザビームが入射する位置近傍の側面の表面粗さだけを選択的に低減して滑らかにする」手段として、「(3) 樹脂基板を射出成形後、入出射面にガラス窓等を接着」の手段を採用した場合の説明図である。本実施例では、図 27 に示すマイクロチップ 110 の側面 108 にガラス窓 122 を、接着剤 121 を介して接着している。ガラス窓 122 は、予め両正面（図 32 において、ガラス窓 122 の左右の面）が滑らかになっているガラス板の小片であり、両正面が互いに平行である。図 32 (a) は正面図を示し、図 32 (b) はその横断面図を示す。図 32 に示す通り、接着剤 121 が側面 108 の表面の微細な凹凸に入り込んで表面粗さを吸収する一方で、ガラス窓 122 の自由な正面は滑らかであるため、実質的に、側面の内、側面 108 だけを選択的に滑らかにすることができている。つまり、ここでも $R_f \div R_w < R_s$ の関係になっていることが特徴である。

[0114] 以上により、レーザビーム 115 がマイクロチップ 110 に入射する側面 108 で大きく散乱することなく、マイクロチップ 110 の内部に入射するレーザ強度、すなわちチャンネル 112 に到達するレーザ強度が高くなる。また、レーザビーム 115 がマイクロチップ 110 から出射する側面 108 においても大きく散乱することはないため、散乱光がチャンネル 112 に戻って蛍光検出時の背景光強度を上昇させることもない。その結果、低コストに製造可能な樹脂製のマイクロチップ 110 を用いて、内部に構成したチャンネルの高感度な蛍光検出が可能となる。また、図 32 では、レーザビームが入射する側面 108 及び出射する側面 108 の両方を滑らかにする例を示したが、出射する側面 108 については必ずしも滑らかにせずとも、同様の効果を上げることが可能である。

[0115] 接着剤 121 は、側面 108 の表面の微細な凹凸に入り込み、両者の隙間に気泡などが入り込まないようにするため、少なくとも硬化前の状態で粘度が低いものが良い。硬化前の接着剤 121 の粘度は、好ましくは 1000 m

Pa*s以下、さらに好ましくは100mPa*s以下とするのが良い。一方で硬化後の接着剤121は、ガラス窓122が側面108から外れないように強固なものが良い。ガラス窓122の材質として、例えば、光学特性に優れる石英を選択する。マイクロチップ110の材質として、例えば、ゼオノアを用いる。この場合、石英の屈折率が1.46であるのに対して、ゼオノアの屈折率は1.53であり、両者の屈折率に大きな差が存在する。このような場合、接着剤121の屈折率は両者いずれかの屈折率の近傍とするか、両者の中間の屈折率にするのが良い。

[0116] ガラス窓の表面は滑らかであるのに対して、マイクロチップ110の側面108は比較的滑らかではなく、その表面の凹凸が大きいため、より好ましくは、接着剤121の屈折率はガラス窓122よりもマイクロチップ110の屈折率に近づけるのが良い。もちろん、ガラス窓122とマイクロチップ110の屈折率をより近接させると尚良い。例えば、顕微鏡用のスライドガラス（松浪，S1111）を用いることができる。スライドガラスはクラウンガラスから作製され、屈折率は1.52であるため、ゼオノアの屈折率1.53と非常に近い。さらに、ガラス窓ではなく、樹脂窓としても良い。その場合、樹脂の材質として、マイクロチップ110と同じものを用いるのが良い。ただし、樹脂窓の両正面が予め滑らかになっていることが必要である。接着剤121として、例えば、UV照射により硬化するものが上記に合致する。

[0117] 図32に示した手段は、図31(a)と同様に、ガラス窓を平型樹脂基板109の側面108には貼り付けずに、凹型樹脂基板106の側面108だけに貼り付けてマイクロチップ110を作製しても良い。また、側面108は必ずしも正面107と垂直ではなく、傾きを持つ場合もある。このような場合、図31(b)，(c)と同様に、傾きを持った側面108にガラス窓を貼り付けてマイクロチップ110を作製しても良い。これによって、側面108の表面粗さが同様に低減されていれば、図31(b)，(c)と同様に、側面108における屈折を考慮して、マイクロチップ110に入射する

前のレーザビーム 115 の中心軸の傾きを制御すれば、側面 108 におけるレーザ散乱を避けながら、チャンネル 112 を所望の方向から強いレーザ強度で照射することが可能である。

[0118] [実施例 6]

本実施例では、実施例 5 で示した表面粗さを、より定量的に示す。材料をゼオノアとするマイクロチップを射出成形により作製した。図 33 に正面図を示す通り、マイクロチップ 110 の正面のサイズは $20\text{ mm} \times 90\text{ mm}$ 、厚さ 1.5 mm とした。マイクロチップの内部に、断面が $40\text{ }\mu\text{ m}$ 角のチャンネル 112 を 1 本だけ設けた。チャンネル 112 の両端には、入口ポート 123 及び出口ポート 124 が設けられている。本マイクロチップの正面はいずれも滑らかで、鏡面状態であった。ゼオノアは光学的に透明のため、マイクロチップの正面を挟んで反対側にあるものが透けて見える状態であった。これに対して、本マイクロチップの側面はいずれも滑らかではなく、鏡面状態でなかった。表面が曇って見えるため、マイクロチップの側面を挟んで反対側にあるものを見ることができなかった。

[0119] 本マイクロチップの側面及び正面をそれぞれ、レーザ顕微鏡（キーエンス，VK-8700）で 100 倍の対物レンズを用いて観察した画像（縦 $212\text{ }\mu\text{ m}$ × 横 $283\text{ }\mu\text{ m}$ の領域の画像）と、その画像から導出される表面粗さ RMS をそれぞれ図 34 に示す。ここで、表面粗さ RMS は、上記の縦 $212\text{ }\mu\text{ m}$ × 横 $283\text{ }\mu\text{ m}$ の領域内で任意の縦 $50\text{ }\mu\text{ m}$ × 横 $50\text{ }\mu\text{ m}$ の領域の表面粗さ RMS を求め、その最小値で示した。このようにして表面粗さを求めたのは、特異的な傷や汚れの影響を排除するためである。また、縦 $50\text{ }\mu\text{ m}$ × 横 $50\text{ }\mu\text{ m}$ のサイズは、導入するレーザビームの径とほぼ揃えるように設定した。レーザ顕微鏡画像で明らかなように、正面が滑らかである一方で、側面は荒れているのが分かる。側面の表面粗さが $0.44\text{ }\mu\text{ m}$ と大きいのに対して、正面の表面粗さは $0.07\text{ }\mu\text{ m}$ と約 6 倍も小さかった。

[0120] 図 35 は、上記のマイクロチップの側面の様々な条件下でのレーザ顕微鏡による表面観察像及び表面粗さ RMS を示しており、側面が未処理の状態（

図34の側面と同じデータ), 側面を紙やすりで研磨した状態, 側面をダイヤモンドペーストで研磨した状態, 側面にガラス窓を接着した状態について示している。ここで, ガラス窓は, スライドガラス(松浪, S1111)を3mm角に切断して作製した。

[0121] 表面観察像より, 上記の順に表面が滑らかになることが分かり, 対応して表面粗さRMSは, $0.44\mu\text{m}$, $0.24\mu\text{m}$, $0.14\mu\text{m}$, $0.06\mu\text{m}$ と順次小さくなることが分かった。表面粗さRMSの導出法は図34と同様である。図34に示した, マイクロチップの正面の表面粗さ $0.07\mu\text{m}$ と, 上記のスライドガラスの正面の表面粗さ $0.06\mu\text{m}$ が同等であることから, 改めてマイクロチップの正面が鏡面状態であることを確認できた。このことは, 図28のような方法を用いれば, 射出成形後の段階で, 側面108を鏡面状態にすることもできることを意味している。また, ここでの紙やすり研磨, 及びダイヤモンドペースト研磨で得られた表面粗さは, 非熟練者がマニュアルで行った結果に過ぎず, 熟練者が行ったり, 機械を用いて行えば, 表面粗さはもっと小さくなり, ガラス窓と同等以上の鏡面状態にすることが可能であることは言うまでもない。

[0122] 続いて, 図35に示す, 様々な条件下の側面を有するマイクロチップのレーザービームの側面照射方式の効率を実験により評価した。図33は, その実験方法を示す図である。ただし, 図33の縮尺表示は実際とは異なっている。横幅20mmのマイクロチップ110の正面図を示す。波長505nmのレーザービーム115を, 径を約 $50\mu\text{m}$, レーザ強度を14.85mWに調整した後, マイクロチップ110の左側の側面108より概ね垂直に導入し, 幅20mmのマイクロチップ110を透過させ, 右側の側面108より出射させた。ここで, レーザビーム115の中心軸のマイクロチップ110の正面107と垂直方向(図33の紙面と垂直方向)の位置は, レーザビーム115がマイクロチップ110を透過するが, チャンネル112は照射, 透過しないように調整した。これは, レーザビーム115がチャンネル112を照射, 透過することによるレーザー強度への影響を排除し, あくまでもレー

ザビーム 115 のマイクロチップ 110 の透過性能を評価するためである。正面 107 と垂直方向（図 33 の紙面と垂直方向）から観察したレーザビーム 115 がマイクロチップ 110 の内部を透過する画像（撮影領域 127 の画像）をデジタルカメラで取得した。次に、マイクロチップ 110 から出射したレーザビーム 115 を、マイクロチップ 110 から 30 cm 程度離れた位置に設けた平板状の衝立 126 にほぼ垂直に衝突させ、衝立 126 の上にレーザビーム 115 のスポットを形成させた。このときの、衝立 126 に対して斜め方向から観察したスポットの画像をデジタルカメラで取得した。上記のデジタルカメラによる画像取得は、いずれの場合も、そのままではレーザビーム像の強度が強すぎて飽和してしまうため、レーザビームカット用の保護メガネ越しに行って飽和を回避した。さらに、衝立 126 の上のレーザビーム 115 のスポットの中心位置におけるレーザ強度を、センサエリアが約 1 cm 角のパワーメータで計測した。

[0123] 図 36 は、以上の評価結果を纏めたものである。側面状態の、未処理、紙やすり研磨、ダイヤモンドペースト研磨、ガラス窓は、図 35 のそれぞれの条件と対応している。ただし、ここでは、レーザビームが入射する側面、レーザビームが出射する側面のいずれもが同条件になるようにした。各レーザビーム透過画像では、図 33 と同様に、レーザビームが左側からマイクロチップに入射し、右側から出射している。ここで、レーザビームの像が観察されるのはマイクロチップの内部を透過する部分のみであり、その前後（マイクロチップの左右）は空気のため、レーザビームの像は観察されていない。

[0124] 未処理の状態では、マイクロチップの左側の側面から入射したレーザビームは、側面におけるレーザ散乱により、マイクロチップ内部を進行するに従いレーザビーム径が拡大した。マイクロチップの右側の側面から出射したレーザビームは、側面におけるレーザ散乱により、さらに発散し、衝立上にブロードなスポットを形成した。黒い板状のものが衝立である。そのスポットの中心位置におけるレーザ強度は 0.17 mW に過ぎず、マイクロチップに入射する前のレーザ強度 14.85 mW との比率（以降、レーザビームの透

過率と呼ぶ)で表すと1%に過ぎなかった。未処理の状態から、紙やすり研磨、ダイヤモンドペースト研磨、ガラス窓と側面の表面粗さを低減するのに従い、側面におけるレーザビーム散乱が抑えられ、透過性能が向上することが明らかになった。ダイヤモンドペースト研磨の状態では、衝立上に明確なスポットが形成され、レーザビームの透過率は38%に向上した。さらに、ガラス窓の状態では、マイクロチップが存在しない場合と同様に、衝立上にシャープなスポットが形成され、レーザビームの透過率は72%に達した。また、ガラス窓の状態では、マイクロチップ内部を進行するレーザビームは拡大することなく、入射前の50 μ m程度を保った。

[0125] 図37は、図35の結果と、図36の結果から、マイクロチップの側面の表面粗さRMSとレーザビームの透過率の関係を表したものである。この結果から、レーザビームが入射する面、及び出射する面の表面粗さとレーザビーム透過率は極めて高い相関があることが分かった。表面粗さが小さいほど、つまり表面が滑らかで鏡面状態に近づくほど、レーザビームの透過率は向上し、その結果、レーザビームの入出射面における散乱が抑えられ、マイクロチップ内部の単数又は複数のチャンネルに到達するレーザ強度を高め、各チャンネルにおける高感度な蛍光検出が可能となることが明らかになった。表面粗さは小さいほど良いが、図37の結果から、特に、表面粗さをRMSで0.24 μ m以下にすることが効果的であることが分かった。より好ましくは、表面粗さRMSを0.1 μ m以下にするのが良いことが分かった。また、任意の表面状態から、その表面粗さをRMSで少なくとも0.1 μ m低減して平滑化することで、レーザビームの透過率に顕著な向上が得られることが分かった。

[0126] 図34に示す、マイクロチップ作製後の側面、正面の状態は一例に過ぎない。マイクロチップの作製方法によって、それぞれの表面粗さが変化することは言うまでもない。作製方法には、射出成形等の金型を用いた方法に限らず、射出成形後に切削加工する場合もある。射出成形による他のマイクロチップの作製例では、表面粗さRMSが、正面で0.08 μ m、側面で0.4

1 μm であった。また、射出成形による、さらに他のマイクロチップの作製例では、表面粗さRMSが、正面で0.11 μm 、側面で1.37 μm であった。しかしながら、いずれの方法によってマイクロチップを作製したとしても、図34～37に示す傾向は共通である。つまり、側面の表面粗さは、正面の表面粗さよりも大であり、側面の少なくとも一部の平滑化によって、側面におけるレーザ散乱を低減し、側面から導入されたレーザビームを強い強度でマイクロチップ内部のチャンネルに到達させ、チャンネルにおいて高感度な蛍光検出が可能である。

[0127] [実施例7]

以上の実施例5及び実施例6に示した側面の表面粗さの課題に加えて、次の新たな課題が生じる場合があった。図38は、凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109が、それぞれの側面108が正面107に平行な方向にずれた状態で張り合わされ、両側面に段差が生じた場合のマイクロチップ110の断面図を示す。このような段差は、張り合わせ時の誤差によって生じる場合もあれば、意図的に生じさせる場合もある。図38は、凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の横幅が等しい場合を示しているが、これらの横幅が張り合わせ前から異なっている場合もある。そのような場合は、必然的に同様の段差を生じる。

[0128] 図39は、凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の張り合わせ工程で側面108の張り合わせ面111の部分に盛り113aを生じた場合のマイクロチップ110の断面図を示す。図40は、図39とは逆に、側面108の張り合わせ面111の部分に窪み113bを生じた場合のマイクロチップ110の断面図を示す。これらは、張り合わせ前の段階で凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の角が変形していたり、あるいは、張り合わせ工程における圧力や熱が影響して生じたと考えられる。

[0129] 以上は、図27に示すように側面108の表面粗さが大きい課題と同時に起こることもあるが、本実施例では、側面108の表面粗さが小さい場合について考える（図38～図40もそのように示されている）。

[0130] これまでに述べてきた通り、単数又は複数のチャンネルを有するマイクロチップにレーザビームを横入射する場合、レーザビームの中心軸は、マイクロチップの正面107、張り合わせ面111、及び複数のチャンネルが配列する場合はその配列平面に平行にするのが従来の常識である。つまり、レーザビームの中心軸と張り合わせ面111の距離を x 、チャンネル112の深さ（張り合わせ面111と垂直方向のチャンネル112の幅）を y とすると、 $x = y / 2$ である。一方、チャンネル112に照射するレーザビームの幅を ϕ とすると、高感度な蛍光検出を行う場合、 $\phi \approx y$ とするのが良いが、現実的には、 $\phi \geq y$ とすることが多い。また、 ϕ は、レーザ強度がピーク値の $1/e^2$ （13.5%）になる幅で定義されるが、これよりも小さなレーザ強度が ϕ よりも大きな幅で存在する。すなわち、側面108と張り合わせ面111が交差する位置に、レーザビームの一部が重なることになる。したがって、側面108が図38～図40のいずれかの状態（段差、盛りり、又は窪みの状態）になっていると、レーザビームは側面108において大きく散乱し、チャンネル112に十分な強度のレーザを到達させることができない。そこで、図38～図40に対する3つの解決策を次に説明する。

[0131] 図41は第一の解決策を示す。張り合わせ済のマイクロチップ110に対して、図29、図30では側面108を研磨していたのに対して、レーザビーム115が入射及び出射する側面108に切削及び研磨を施して周囲よりも内側に凹んだ構造とした。つまり、図41（a）の正面図に示す通り、切削及び研磨を受ける側面108とチャンネル112の距離を a 、切削及び研磨を受けない側面114とチャンネル112の距離を b とするとき、 $a < b$ であり、切削距離 $c = b - a > 0$ を有することを特徴とする。ここで、切削及び研磨を施す前の側面108及び側面114は、それぞれチャンネル112の側面とほぼ平行の場合とする。これらが平行ではない場合は、上記 a 及び b は定義せず、側面108の切削距離 c 、すなわち切削及び研磨を施した後の側面108と側面114の距離のみを定義する。 c は、図38～図40における段差、盛りり、又は窪みの大きさよりも大きければ良く、少なくとも

も $5\ \mu\text{m}$ 以上、望ましくは $50\ \mu\text{m}$ 以上とするのが良い。

[0132] 以上の結果、図 4 1 (b) の A A' 断面図に示す通り、レーザビーム 1 1 5 が照射される側面 1 0 8 における断面において、凹型樹脂基板 1 0 6 及び平型樹脂基板 1 0 9 の側面 1 0 8 に段差、盛りり、又は窪みが解消し、かつ表面粗さ R_w が小さいため、レーザビーム 1 1 5 の側面 1 0 8 における散乱が低減し、強い強度のレーザビームをチャンネル 1 1 2 に到達させることができるようになった。一方、図 4 1 (c) の B B' 断面図に示す通り、レーザビーム 1 1 5 が照射されない側面 1 1 4 における断面において、凹型樹脂基板 1 0 6 及び平型樹脂基板 1 0 9 の側面 1 0 8 に段差、盛りり、又は窪みが残る(図 4 1 (c) では段差が残っている場合について描いた)、かつ表面粗さ R_s が大きいままの状態であった。このように、側面の内、レーザビーム 1 1 5 が入射及び出射する部分の側面 1 0 8 のみを切削及び研磨することによって上記課題を解決し、低コストにマイクロチップを作製することができるようになる。

[0133] 図 4 6 は、図 3 9 のように、側面 1 0 8 が、凹型樹脂基板 1 0 6 と平型樹脂基板 1 0 9 の張り合わせ面 1 1 1 と交差する部分に盛りり 1 1 3 a を生じた場合のマイクロチップ 1 1 0 と、図 4 1 のように、その側面 1 0 8 に切削及び研磨を施した場合の実例を示す。図 4 6 (a) は、側面方向から光学顕微鏡(対物レンズ $\times 20$)で観察した像である。図 4 6 (a) の中央に水平方向に伸びる太い直線が、張り合わせ面に沿った盛りり 1 1 3 a を表している。この太い直線より上側が平型樹脂基板の側面、下側が凹型樹脂基板の側面を示している。上記の盛りり 1 1 3 a は、両基板の張り合わせ工程で生じたものであり、張り合わせ面と垂直方向(図 4 6 (a) の縦方向)に $50\ \mu\text{m}$ 程度、側面と垂直方向(図 4 6 (a) の紙面に垂直方向)に $50\ \mu\text{m}$ 程度の大きさを有していた。これは、レーザビームの側面からの導入を大きく阻害する。図 4 6 (b) は、グラインダに取り付けられた研削砥石によって上記側面を $100\ \mu\text{m}$ 程度切削し、鏡面状態に研磨仕上げした側面の光学顕微鏡観察像である。図 4 6 (b) の中央に水平方向に薄っすら伸びる線が張り合わせ面を示すが

，その影響は小さく，レーザビームの側面における散乱を回避し，効率的な導入が可能となった。

[0134] 図42は第二の解決策を示す。張り合わせ済のマイクロチップに対して，図41とは逆に，レーザビーム115が入射及び出射する側面108に樹脂等の透明物質125を堆積して周囲よりも外側に突出した構造とし，かつ，その側面108（透明物質125を堆積する前の側面108と反対側かつ平行な透明物質125の表面）を平滑化した。つまり，図42（a）の正面図に示す通り，堆積及び平滑化を受ける側面108とチャンネル112の距離を a ，堆積及び平滑化を受けない側面114とチャンネル112の距離を b とすると， $a > b$ であり，堆積距離 $c = a - b > 0$ を有することを特徴とする。ここで，堆積及び平滑化を施す前の側面108及び側面114は，それぞれチャンネル112の側面とほぼ平行の場合とする。これらが平行ではない場合は，上記 a 及び b は定義せず，側面108の堆積距離 c ，すなわち堆積及び平滑化を施した後の側面108と側面114の距離のみを定義する。 c は，図38～図40における段差，盛り，又は窪みの大きさよりも大きければ良く，少なくとも $5\mu\text{m}$ 以上，望ましくは $50\mu\text{m}$ 以上とするのが良い。

[0135] 以上の結果，図42（b）のAA'断面図に示す通り，レーザビーム115が照射される側面108における断面において，凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の側面108に段差，盛り，又は窪みが解消し（図42（b）では窪みが解消される場合について描いた），かつ表面粗さ R_w が小さいため，レーザビーム115の側面108における散乱が低減し，強い強度のレーザビームをチャンネル112に到達させることができるようになった。一方，図42（c）のBB'断面図に示す通り，レーザビーム115が照射されない側面114における断面において，凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の側面108には段差，盛り，又は窪みが残る（図42（c）では窪み113凹が残っている場合について描いた），かつ表面粗さ R_s が大きいままの状態であった。このように，側面の内，レーザビーム

115が入射及び出射する部分の側面108のみを堆積及び平滑化することによって上記課題を解決し、低コストにマイクロチップを作製することができるようになる。

[0136] 側面108に堆積する透明物質125には硬化性を有する樹脂、例えば、図32に示す接着剤121を用いても良い。図42では、図32とは異なり、透明物質125が側面108の表面粗さ R_w の低減だけでなく、凹型樹脂基板106と平型樹脂基板109の張り合わせ面111に存在する段差、盛り上り、又は窪みのいずれかを解消している。また、それを実現するため、透明物質125の堆積距離 c が、段差、盛り上り、又は窪みの大きさよりも大きいという特徴を有する。さらに、図44のAA'断面図に示すように、透明物質125の側面108に、ガラス窓122のような側面108が平滑化された透明板材を貼り付けても良い。

[0137] 図43は第三の解決策を示す。図43(a)は正面図、図43(b)は図43(a)のAA'断面図、図43(c)はBB'断面図である。レーザービーム115の中心軸と側面108における張り合わせ面111の距離を x 、チャンネル112の深さ（張り合わせ面111と垂直方向のチャンネル112の幅）を y とすると、上述した通り、従来は $x = y/2$ として、レーザービーム115を張り合わせ面111と平行にして側面108より照射していた（平行照射）。これに対して図43では、張り合わせ済のマイクロチップ110に対して、側面108を平滑化した上で、レーザービーム115を張り合わせ面111に対して傾けて側面108より照射した（斜め照射）。

[0138] これにより、図43(b)に示す通り、レーザービーム115が照射される側面108における断面において、凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の側面108に存在する段差、盛り上り、又は窪みが回避され（図43中段(b)では盛り上りを回避する場合について描いた）、かつ表面粗さ R_w が小さいため、レーザービーム115の側面108における散乱が低減し、強い強度のレーザをチャンネル112に到達させることができるようになった。レーザービームの幅を $\phi = y$ とする場合、従来の $x = y/2$ （平行照射）では

、側面108と張り合わせ面111の交差位置に $1/e^2$ (13.5%)のレーザ強度が存在したため、その散乱強度を無視できなかった。これに対して、 $x > 3*y/4$ (斜め照射) とすれば上記レーザ強度は1%以下となり、ほぼ無視できるようになる。さらに、 $x > y$ (斜め照射) とすることにより、上記レーザ強度は0.01%以下となる。

- [0139] 一方、図43(c)に示す通り、レーザビーム115が照射されない側面114における断面において、凹型樹脂基板106及び平型樹脂基板109の側面114に段差、盛りり、又は窪みが残る(図43(c)では盛りり113aが残っている場合について描いた)、かつ表面粗さ R_s が大きいままの状態であった。このように、側面の内、レーザビーム115が入射及び出射する部分の側面108のみを平滑化することによって上記課題を解決し、低コストにマイクロチップを作製することができるようになる。図43では、レーザビーム115は凹型樹脂基板106の側面108から入射させているが、平型樹脂基板109の側面108から入射させても同様の効果が得られる。ただし、その場合も、 $x > 3*y/4$ 、あるいは $x > y$ の条件に従う。
- [0140] 図45は、図43の変形例を示す。図45は、図43(a)のAA'断面図に相当する図である。図43(b)では、凹型樹脂基板106の左右両側の側面108、及び平型樹脂基板109の左右両側の側面108の表面粗さ R_w をいずれも低減させ、平滑化していたが、必ずしも、これら4箇所をすべて平滑化させる必要はない。一例として、図45では、レーザビーム115が入射する凹型樹脂基板106の左側の側面108のみを平滑化している。なお、図45では、凹型樹脂基板106と平型樹脂基板109に段差が生じている場合について描かれている。このような方法によっても、レーザビームの散乱は抑えられ、さらにマイクロチップ110の作製を簡易化し、低コスト化することが可能である。

- [0141] 以上の実施例では、凹型樹脂基板106と平型樹脂基板109の厚さをほぼ等しく描いているが、一般には等しくない場合もある。例えば、平型樹脂基板109が、凹型樹脂基板106よりも薄く、フィルム状になっている場

合もある。そのような薄い基板の側面を平滑化することは比較的困難であるため、図45に示すように、どちらか一方の基板の側面だけを平滑化する方法がより有効となる。

[0142] 以上では、レーザビームの入射側及び出射側の両側面について、切削、堆積、平滑化等の処理を行う場合を主に示したが、出射側の側面については必ずしも必要がない場合がある。また、マイクロチップ110に構成されるチャンネル112は単数であったが、チャンネル112が複数の場合でも、同じ手段によって同様の効果を発揮できることは言うまでもない。

[0143] [実施例8]

上述した通り、レーザビームをチャンネルに照射して高感度に蛍光検出する際は、レーザビーム径を、チャンネル深さと同程度か、それ以上にすると同時に、レーザビーム中心軸をチャンネル中心と一致させることにより、チャンネル内部を漏れなく、効率良くレーザビーム照射する。通常、マイクロチップの両正面と張り合わせ面は互いに平行であり、側面から導入するレーザビームの中心軸もこれらと平行である。レーザビーム径を ϕ 、マイクロチップの側面における張り合わせ面とレーザビーム中心軸の距離を x 、各チャンネルの深さを y とすると、上記は $\phi \geq y$ 、 $x = y / 2$ 、と表現される。

[0144] しかし、この際、レーザビームの少なくとも一部が、樹脂製のマイクロチップを構成する平型樹脂基板及び凹型樹脂基板の張り合わせ面を透過するため、張り合わせ面の仕上がり状況によっては、レーザビームが透過の際に散乱することが明らかになった。張り合わせ面において、平型樹脂基板と凹型樹脂基板が完全に同質化、均質化していれば、そのような散乱は生じ得ないが、通常の張り合わせ工程では、張り合わせ面近傍における気泡の混入や密度変化を生じる。つまり、マイクロチップの側面におけるレーザビーム散乱が回避されているにも関わらず、マイクロチップ内部の張り合わせ面におけるレーザビーム散乱が新たに発生し、結果として、チャンネルに到達するレーザ強度が大きく減衰し、チャンネルの蛍光検出感度が低下する課題が生じた。さらに、射出成形又は張り合わせ工程における歪によって、張り合わせ

面が湾曲してしまう場合があり、そのような場合は、上記のマイクロチップ内部の張り合わせ面におけるレーザビーム散乱が一層大きくなってしまったことが分かった。

[0145] 本実施例では、これらの課題に対しても、マイクロチップ作製のコストや手間を大幅に増大させずに、解決する手段を提案する。マイクロチップ内部の張り合わせ面におけるレーザビーム散乱を低減するため、レーザビームの中心軸を張り合わせ面から通常よりも引き離す。これにより、レーザビームがチャンネルに到達する手前で張り合わせ面を透過することを回避したり、少なくとも透過の程度又は比率を低減することができる。

[0146] 図47は、マイクロチップ110の側面108を滑らかにした場合においても、平型樹脂基板109と凹型樹脂基板106の張り合わせ面111の状態によって、マイクロチップ内部に入射したレーザビーム115が張り合わせ面111を透過する際にレーザ散乱116を受け、結果としてチャンネル112に到達するレーザ強度が低下する状態を示している。

[0147] これまでの各図においては、レーザビーム115はその中心軸のみを示していたが、図47から図50においては、レーザビーム115は実際の径に近いサイズで示している。図47では、 $\phi \doteq y$ とし、レーザビーム115の中心軸を正面107と平行に側面108から導入している。このとき、マイクロチップ110の側面108における張り合わせ面111（あるいは張り合わせ面111を延長した平面）とレーザビーム中心軸の距離 x は、 $x \doteq y/2$ である。この際、レーザビーム115の少なくとも一部が、張り合わせ面111を透過し、張り合わせ面の仕上がり状況によってレーザ散乱116を生じる。

[0148] 図48は、図47に示されるレーザ散乱116を回避あるいは低減する手段を示す。 $x > y/2$ とすることによって、より好ましくは $x > y$ とすることによって、マイクロチップ110の内部において、レーザビーム115が、張り合わせ面111との距離が大きくなるため、側面108からチャンネル112に到達するまでの間で張り合わせ面111を透過することを回避あ

るいは低減している状態を示している。この際、レーザビーム中心軸をチャンネル中心と一致させるため、図48に示すように、レーザビームの中心軸は正面107及び張り合わせ面111と平行にしない。結果として、チャンネル112に到達するレーザ強度を大きくすることができ、チャンネル112における高感度な蛍光検出が可能となる。

[0149] 図49は、マイクロチップ110の側面108を滑らかにした場合においても、平型樹脂基板109と凹型樹脂基板106の張り合わせ面111が湾曲していることによって、マイクロチップ110内部に入射したレーザビーム115が張り合わせ面111を透過する際にレーザ散乱116を生じ、結果としてチャンネル112に到達するレーザ強度が低下する状態を示している。

[0150] 図50は、図49に示されるレーザ散乱116を回避あるいは低減する手段を示す。図50(a)はマイクロチップ110の正面図、図50(b)はレーザビーム115を含むその横断面図を示す。図50に示すように、マイクロチップ110のレーザビーム115が入射する側の側面108の近傍領域を部分的に切削することにより、上記の側面108とチャンネル112の距離を短縮し、その結果生じる側面108を以上のいずれかの手段によって平滑化する。一方で、図50(a)において、側面108の上側及び下側の領域は切削せず、すなわち、側面114とチャンネル112の距離を短縮しない。つまり、側面108とチャンネル112の距離を a 、側面114とチャンネル112の距離を b とすると、 $a < b$ となっている。そのような構成にするのは、マイクロチップ110全体の機械強度を保ったり、ハンドリングの容易性を確保したり、あるいは、側面108の上側及び下側の領域に存在する機能を維持するためである。ここで、切削を施す前の側面108及び側面114は、それぞれチャンネル112の側面とほぼ平行の場合とする。これらが平行ではない場合は、上記 a 及び b は定義せず、側面108の切削距離 c 、すなわち切削後の側面108と側面114の距離のみを定義する。

[0151] 以上の構成にすることによって、図50に示すように、レーザビーム11

5が側面108からチャンネル112に到達するまでの間で張り合わせ面111を透過することを回避あるいは低減することができる。結果として、チャンネル112に到達するレーザ強度を大きくすることができ、チャンネル112における高感度な蛍光検出が可能となる。図41では、切削距離 $c = b - a > 0$ として、少なくとも $c \geq 5 \mu\text{m}$ 、望ましくは $c \geq 50 \mu\text{m}$ とするのが良いとしていた。これに対して図50では、 $c \geq 10 \text{mm}$ とするのが良く、 $a \leq 10 \text{mm}$ とするのが良いことが実験により分かった。

[0152] 以上では、マイクロチップの一部を切削することによって $c = b - a > 0$ を実現したが、切削以外の方法によって $c = b - a > 0$ を実現しても良い。その場合は、 c は切削距離ではなく、凹ませ距離として定義する。例えば、図50に示される平型樹脂基板109と凹型樹脂基板106、つまり、 $c = b - a > 0$ を満たす各基板を射出成形の段階で作製しても良い。凹ませた部分の側面108は、射出成形時に平滑化しても良いし、研磨により平滑化しても良いし、あるいは、ガラス窓を貼り付けて平滑化しても良い。

[0153] 以上の説明では、マイクロチップ110に構成されるチャンネル112は単数であったが、チャンネル112が複数の場合でも、同じ手段によって同様の効果を発揮できることは言うまでもない。

[0154] [実施例9]

材料をゼオノアとするマイクロチップを射出成形により作製した。図51に正面図を示す通り、マイクロチップ110の正面のサイズは $40 \text{mm} \times 13.5 \text{mm}$ 、厚さ 1.5mm とした。ただし、図51は縮尺通りには描かれていない。

[0155] マイクロチップ110の内部に、断面が $40 \mu\text{m}$ 角のチャンネル112を15本、マイクロチップ110の正面と平行に配列した。各チャンネル112には個別の入口ポート123と共通の出口ポート124を設けた。各チャンネル112の配列間隔は入口ポート123では疎であるのに対して、出口ポート124では密とした。出口ポート124付近にレーザビーム115を照射する領域を設け、この領域において各チャンネル112の配列間隔は0

、2 mmとした。この領域における15本のチャンネル配列の幅は、 $0.2 \text{ mm} \times (15 - 1) = 2.8 \text{ mm}$ とした。

[0156] 一方、図51に示す通り、マイクロチップ110の正面形状は、 $40 \text{ mm} \times 135 \text{ mm}$ の長方形に対して、レーザビーム115が入射する部分を幅5.0 mm、長さ13.6 mmだけ凹ませた。その結果、レーザビーム115がマイクロチップ110に入射する側面108と、レーザビーム115が最初に照射するチャンネル112（図51で一番左に配置するチャンネル112）の距離が5.0 mmとなるようにした。また、レーザビーム115が最後に照射するチャンネル112（図51で一番右に配列するチャンネル112）と、レーザビーム115がマイクロチップ110から出射する側面108の距離が18.6 mmとなるようにした。

[0157] このようなマイクロチップ110の作製は、射出成形により実現し、切削加工は用いなかった。また、図28に示すような金型機構を用いることによって、側面108の表面粗さ R_w が、他の部分の側面114の表面粗さ R_s と比較して小さくなるようにした。ただし、図51では、簡単のため、表面粗さ R_s が大きい面を波線ではなく、直線で描いた。実際に、側面108の表面粗さ R_w を計測したところ、RMSで $0.07 \mu\text{m}$ と正面と同等の鏡面状態であった。

[0158] 以上では、主として、チャンネル112の断面形状は正方形、又は長方形で近似して表現していたが、正確には、チャンネルの断面形状は台形である。ただし、図38～図45では、チャンネルの断面形状を台形で描いた。図26を用いて説明すると、コア金型101の凸部にテーパ形状を持たせないで、コア金型101を凹型樹脂基板106から離型するのが困難となる。上記テーパ形状は、凹型樹脂基板106の凹部にもそのまま転写される。結果、チャンネル112は、下底<上底なるテーパ形状を持つ台形となるのが一般的である。このとき、台形の底角から90度を差し引いた角度を抜き勾配と呼び、少なくとも5度の抜き勾配を持たせる場合が多い。本実施例では、各チャンネルの下底（以降、短底と呼ぶ）を $40 \mu\text{m}$ 、高さ $40 \mu\text{m}$ 、左右

両側の抜き勾配を7度とした。このとき、上底（以降、長底と呼ぶ）は約50 μm となる。

[0159] このような断面が台形形状のチャンネルにレーザービームを長底及び短底に平行に入射させると、樹脂の屈折率 n_C よりも、チャンネル内部を満たす分析用の水溶液の屈折率 n_A の方が小さいため、レーザービームはチャンネルの長底から短底に向かう方向に屈折を受けてチャンネルを透過する。したがって、同等な形状を持つ複数のチャンネルの配列に対して、配列平面に平行にレーザービームを入射させると、上記の屈折作用により、レーザービームはチャンネル配列から逸脱し、複数のチャンネルを効率良く同時にレーザービーム照射することができない。このような新たな課題を解決する手段として、複数のチャンネルを、屈折率が n_A ($< n_C$) なる分析用の水溶液を満たすAチャンネルと、屈折率が n_B ($> n_C$) なるレーザービーム制御液を満たすBチャンネルを交互に並べて構成する方式を考案した。つまり、 $n_A < n_C < n_B$ の関係を満たすことにより、Aチャンネルにおいてはレーザービームをチャンネル断面の長底から短底に向かう方向に屈折させるのに対して、Bチャンネルにおいてはレーザービームをチャンネル断面の短底から長底に向かう方向に屈折させることにより、両者の屈折作用を相殺させ、レーザービームをジグザグ状に進行させ、結果、複数のチャンネルを串刺し状に同時照射する方式である。

[0160] 図52は、上記方式の効果を、光線追跡シミュレーションで確認した結果である。図52は、レーザービームが照射される部分の15本のチャンネルの断面図及びレーザービームの光線追跡結果を示している。ただし、ここでは、チャンネル断面の長底が下底、短底が上底になるように（上記説明と上下反転させて）示している。図52において、レーザービームは左側から導入される。15本のチャンネルには、左側から順番に、A-ch1, B-ch1, A-ch2, B-ch2, ..., A-ch7, B-ch7, A-ch8と名付けた。ここで「A-」はAチャンネル、「B-」はBチャンネルを意味している。つまり、Aチャンネル8本と、Bチャンネル7本を、両端をAチ

チャンネルとして、交互に配列した。

[0161] 図52(a)は、レーザビームの光線追跡を表示していない図であり、各チャンネルの位置と形状を把握できる。図52(b)は、 $n_A = 1.41$, $n_C = 1.53$, $n_B = 1.66$ (すなわち, $n_A < n_C < n_B$) とした場合のレーザビームの光線追跡結果を示している。上記の期待通りに、左側から導入されたレーザビームにより、15本すべてのチャンネルを串刺し状に同時照射できた。これは、各Aチャンネルによるチャンネル断面の長底(下底)から短底(上底)に向かう方向の屈折作用と、Bチャンネルによるチャンネル断面の短底(上底)から長底(下底)に向かう方向の屈折作用を相殺できたことを示している。一方、図52(c)は、 $n_A = 1.41$, $n_C = 1.53$, $n_B = 1.41$ (すなわち, $n_A = n_B < n_C$) とした場合のレーザビームの光線追跡結果を示している。図52(b)の場合と異なり、AチャンネルとBチャンネルのいずれもが、チャンネル断面の長底(下底)から短底(上底)に向かう方向の屈折作用を持つため、左側から導入されたレーザビームはチャンネル配列軸から上方に逸脱し、すべてのチャンネルを同時照射することができなかった。

[0162] 続いて、作製したマイクロチップを用いてレーザビーム照射蛍光検出の実験を行った。図52(b)の $n_A = 1.41$, $n_C = 1.53$, $n_B = 1.66$ の条件としながら、Aチャンネルの充填液にのみ一定濃度の蛍光体(100 nMのdR110)を混入した。まず、図51において、レーザビーム115を、図示した方向と反対に、マイクロチップ110の右側の側面108より、マイクロチップの正面及びチャンネル配列平面と平行に導入した。ここで、右側の側面108は予め平滑化した。つまり、レーザビーム115の中心軸と張り合わせ面の距離は、 $x = y / 2 = 40 \mu\text{m} / 2 = 0.02 \text{ m}$ とした。レーザビーム115は、波長505 nm、強度14.85 mW、径50 μm とした。用いた蛍光検出光学系及びデータ解析装置は図5に示すものと同等とした。しかし、各チャンネル112で検出される蛍光強度は期待よりも小さかった。レーザビーム115が最初に照射する一番右側のチャ

ンネル 1 1 2（上記の名付けによると A - c h 8）で得られる蛍光強度は、図 3 3 のマイクロチップ 1 1 0 の 1 本のチャンネル 1 1 2 を用いて、同条件で得られる蛍光強度の約 1 0 % に過ぎなかった。詳細に調べたところ、図 5 1 のマイクロチップ 1 1 0、及び平型樹脂基板と凹型樹脂基板の張り合わせ面が湾曲しており、レーザビームが上記の張り合わせ面を透過する際に散乱を受け、レーザ強度が減衰していることが原因と分かった。

[0163] 対策として、図 5 1 に示す通り、マイクロチップ 1 1 0 のレーザビーム 1 1 5 の導入位置に凹み構造を設け、左側から導入したレーザビーム 1 1 5 が入射する側面 1 0 8 と、レーザビーム 1 1 5 が最初に照射する一番左のチャンネル 1 1 2（上記の名付けによると A - c h 1）の距離を 1 8 . 3 mm から 5 . 0 mm に短縮し、側面 1 0 8 を平滑した。ここでも、レーザビーム 1 1 5 は張り合わせ面と平行に導入し、レーザビーム 1 1 5 の中心軸と張り合わせ面の距離は、 $x = y / 2 = 40 \mu m / 2 = 0 . 02 mm$ とした。その結果、上記の張り合わせ面におけるレーザ散乱が抑えられた。しかし、A - c h 1 で得られる蛍光強度は、図 3 3 のマイクロチップ 1 1 0 の 1 本のチャンネル 1 1 2 を用いて、同条件で得られる蛍光強度の 5 0 % 程度に留まった。

[0164] そこで、上記に加えて、次の工夫を行った。レーザビーム 1 1 5 が入射する側面 1 0 8 において、レーザビーム 1 1 5 の中心軸と張り合わせ面の距離を、0 . 02 mm から 0 . 09 mm に拡大した。ここで、側面 1 0 8 におけるレーザビーム中心軸の位置を、張り合わせ面から凹型樹脂基板側に移動させた。すると、上記の張り合わせ面におけるレーザ散乱がほぼ無くなり、A - c h 1 で得られる蛍光強度は、図 3 3 のマイクロチップ 1 1 0 の 1 本のチャンネル 1 1 2 を用いて、同条件で得られる蛍光強度と同等になった。

[0165] 図 5 3 は、上記の条件における実験で、8 本の A チャンネルで得られた蛍光強度の分布を示す。実線が示す 8 本のピークは、8 本の A チャンネルの蛍光強度を示し、左側から順に A - c h 1, A - c h 2, . . . , A - c h 8 の蛍光強度を表す。一方、X のプロット及び破線は、図 5 2 (b) に示す光線追跡結果を元に各チャンネルで得られる蛍光強度を計算により求めた結果

を示す。実験結果と計算結果が良く一致することから、 $n_A < n_C < n_B$ の関係を満たすことにより、AチャンネルとBチャンネルの屈折作用を相殺させ、レーザビームをジグザグ状に進行させて、複数のチャンネルを串刺し状に同時照射できることが実証された。図53において、右側のAチャンネルに行くほど、少しずつ蛍光強度が低下しているが、これは各Aチャンネル及びBチャンネルとマイクロチップの境界面におけるレーザビームの反射ロスによるものである。しかしながら、その減衰は極めて低いレベルに抑えることができている。8本のAチャンネルで得られる蛍光強度は、図33のマイクロチップ110の1本のチャンネル112を用いて、同条件で得られる蛍光強度と同等であることから、8本のAチャンネルによる高感度な蛍光検出が可能であることが分かった。

[0166] 上記のように各チャンネルで高感度な蛍光検出を行うためには、レーザビームが入射するマイクロチップの側面の表面粗さをその他の部分の側面と比較して低くすることが有効である。また、レーザビームが入射するマイクロチップの側面と、レーザビームが最初に照射するチャンネルの距離を短縮することが有効である。さらに、レーザビームが入射するマイクロチップの側面において、レーザビームの中心軸とマイクロチップの張り合わせ面の距離を拡大することが有効である。

[0167] 以上の実施例は、いずれもマイクロチップを用いた電気泳動分析を例としたが、もちろんマイクロチップを用いた他の分析に本発明を応用することも可能である。例えば、複数の試料のPCRを異なる複数のチャンネル内で行い、これらにレーザビームを横入射することで同時蛍光検出を行い、複数の試料に含まれる対象DNA配列を高感度に定量することができる。また、本発明を応用したマイクロチップに前処理工程を集積化してマイクロTASあるいはLab on a Chipにすることも可能である。例えば、ヒトの血液試料をマイクロチップに注入した後、マイクロチップ内で、血球分離、ゲノム抽出等が行われ、それが分割されて複数のチャンネル内に導入され、各チャンネル内で特定の疾患に関連する複数のDNA配列の存在をPCRによって高感度

に定量し、これらの結果を元に特定の疾患の遺伝子診断を行うようなシステムに本発明を応用することができる。このようなアプリケーションにおいては、マイクロチップを低コストに量産でき、試料間のコンタミを防止するために使い捨てできるようになることが必要であり、本発明の効果が特に発揮される。この他、マイクロチップ上で実施される免疫分析、フローサイトメータ、単一細胞解析、マイクロリアクタ、等々、様々なアプリケーションに本発明を応用することが可能である。

[0168] 以上の実施例では、図5及び図18に示した通り、各チャンネル2からの発光蛍光を共通の蛍光検出系で計測したが、各チャンネルの配列平面又は配列曲面に対して垂直方向からの、チャンネル毎に独立した蛍光検出系を構築しても良い。このような構成にすることによって、チャンネル間のクロストークをより低減することが可能となる。また、各チャンネルの配列平面又は配列曲面に対して、蛍光検出を行う方向と反対方向のマイクロチップ1の外表面に光反射防止膜を形成しても良い。この反射防止膜は、マイクロチップ1の外表面に直接結合している必要は必ずしもなく、例えば光を吸収する部材をマイクロチップ1の外表面と接するように配置しても良い。このような構成にすることにより、各チャンネルからの発光蛍光のうち、蛍光検出系とは反対側の方向に進行した成分が、マイクロチップ1の外表面あるいは外部で反射し、その反射光が蛍光検出系で検出され、これによってクロストークが生じる可能性を低減することが可能となる。

[0169] なお、本発明は上記した実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施例は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

符号の説明

- [0170] 0 マイクロチップの周囲の媒質
- 1 マイクロチップ
 - 2 チャンネル
 - 3 横入射軸
 - 4 接合面
 - 5 レーザビームの中心軸
 - 6 レーザビーム
 - 7 射出成形の型
 - 8 表面に溝を有するマイクロチップの部品
 - 9 表面に溝を有さないマイクロチップの部品
 - 10 チャンネルの入口ポート
 - 11 チャンネルの出口ポート
 - 12 レーザ光源
 - 13 集光レンズ
 - 14 フィルタ及び回折格子
 - 15 結像レンズ
 - 16 2次元センサ
 - 17 データ解析装置
 - 18 2次元蛍光像
 - 19 レーザビームの励起によるチャンネルからの蛍光の波長分散像
 - 20 レーザビーム
 - 21 横入射軸
 - 22 レーザ光源
 - 23 ハーフミラー
 - 24 ミラー
 - 25 レーザビームの励起によるチャンネルからの蛍光の波長分散像
 - 26 ミラー及びステージの位置及び角度の調整機構
 - 27 マイクロチップを固定する平面型のステージ

- 28 横入射曲線
- 29 マイクロチップを固定する曲面型のステージ
- 30 マイクロチップに加えるステージ方向の押力
- 31 校正用チャンネル
- 101 コア金型
- 102 キャビティ金型
- 103 空間
- 106 凹型樹脂基板
- 107 正面
- 108 側面（レーザビームが入出射する部分）
- 109 平型樹脂基板
- 110 マイクロチップ
- 111 張り合わせ面
- 112 チャンネル
- 113 a 盛り
- 113 b 窪み
- 114 側面（レーザビームが入出射しない部分）
- 115 レーザビーム
- 116 レーザ散乱
- 117 スライド金型
- 118 ピン
- 120 研磨バフ
- 121 接着剤
- 122 ガラス窓
- 123 入口ポート
- 124 出口ポート
- 125 透明物質
- 126 衝立

1 2 7 撮影領域

n_0 マイクロチップの周囲の媒質の屈折率

n_1 マイクロチップの部材の屈折率

n_2 チャンネル及び校正用チャンネルの内部の部材の屈折率

θ_0 マイクロチップに接近するレーザビームの横入射軸となす角度

θ_1 No. 1 のチャンネルに接近するレーザビームの横入射軸となす角度

θ_2 No. 2 のチャンネルに接近するレーザビームの横入射軸となす角度

ε_2 チャンネルによるレーザビームの屈折角

R 横入射曲線の曲率半径

請求の範囲

- [請求項1] 屈折率 n_1 の透明固体部材の内部に、屈折率 n_2 の部材が満たされた複数のチャンネルが少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が互いにほぼ平行に配列されたマイクロチップと、
- レーザ光源と、
- 前記レーザ光源から発生されたレーザビームを、前記マイクロチップの側面から、前記互いにほぼ平行に配列された前記複数のチャンネルの長軸にほぼ垂直に入射させる照射光学系と、
- 前記レーザビームの照射による前記複数のチャンネルからの発光をそれぞれ分離して検出する光検出光学系とを含み、
- 前記複数のチャンネルのうち、前記レーザビームによって最初に照射されるチャンネルFと、前記レーザビームによって最後に照射されるチャンネルLのそれぞれの長軸を含む平面に対して、前記チャンネルFに接近する前記レーザビームのなす角度 θ_1 が、 $\theta_1 > 0$ であることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。
- [請求項2] 請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において、
- 前記複数のチャンネルは、長軸に垂直な断面がテーパー形状であり、
- $n_1 > n_2$ であり、
- 前記チャンネルFの前記断面において、前記レーザビームが前記テーパー形状の幅が広がる方向に向かうとき前記角度 θ_1 の符号を正とすることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。
- [請求項3] 請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において、
- 前記マイクロチップは、それぞれの接合面で張り合わされた第1の部品と第2の部品を備え、
- 前記第1の部品の前記接合面には前記複数のチャンネルを構成する複数の溝が設けられ、
- 前記第2の部品の前記接合面には溝が設けられておらず、

前記レーザビームが前記第1の部品から前記第2の部品の方に向かうとき前記角度 θ_1 の符号を正とすることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項4] 請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記複数のチャンネルの長軸が同一平面上に配列されていることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項5] 請求項4記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記複数のチャンネルは、長軸に垂直な断面が同形の台形形状であり、

D_L 及び D_R を $0^\circ < D_L < 90^\circ$ 、 $0^\circ < D_R < 90^\circ$ として、前記複数の台形の2つの底角の平均が $90^\circ + D_L$ 度及び $90^\circ + D_R$ 度であるとき、

$$D = (D_L + D_R) / 2,$$

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{ 2D - \sin^{-1} (\sin(D) \times n_1 / n_2) \} \times n_2 / n_1] - D$$

とすると、

$\theta_1 + \varepsilon_2 > 0$ を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項6] 請求項4記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記複数のチャンネルは、配列間隔の平均が p であり、長軸に垂直な断面が同形の台形形状であり、

D_L 及び D_R を $0^\circ < D_L < 90^\circ$ 、 $0^\circ < D_R < 90^\circ$ として、前記複数の台形の2つの底角の平均が $90^\circ + D_L$ 度及び $90^\circ + D_R$ 度であり、前記複数の台形の高さの平均が d であるとき、

$$D = (D_L + D_R) / 2,$$

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{ 2D - \sin^{-1} (\sin(D) \times n_1 / n_2) \} \times n_2 / n_1] - D$$

とすると、

$$p \times \tan (\theta_1 + \varepsilon_2) < d$$

を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項7]

請求項4記載のマルチチャンネル分析装置において、

前記複数のチャンネルは、配列間隔の平均が p であり、長軸に垂直な断面が同形の台形形状であり、

D_L 及び D_R を $0^\circ < D_L < 90^\circ$, $0^\circ < D_R < 90^\circ$ として、前記複数の台形の2つの底角の平均が $90 + D_L$ 度及び $90 + D_R$ 度であり、前記複数の台形の高さの平均が d であるとき、

$$D = (D_L + D_R) / 2,$$

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{ 2D - \sin^{-1} (\sin(D) \times n_1 / n_2) \} \times n_2 / n_1] - D,$$

$$M = \text{int}(-\theta_1 / \varepsilon_2 + 1)$$

とすると、

$$p \times \tan (\theta_1 + \varepsilon_2) + p \times \tan (\theta_1 + 2\varepsilon_2) + \dots + p \times \{ \theta_1 + (M - 1) \varepsilon_2 \} < d$$

を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項8]

請求項7記載のマルチチャンネル分析装置において、

前記チャンネル F に接近する前記レーザビームの、前記同一平面に垂直な方向の幅が b であり、

前記複数のチャンネルのうち、前記レーザビームにより一括照射されるチャンネルの数が L であるとき、

$$b > p (L - 2M) \tan \theta_1$$

を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項9]

請求項6記載のマルチチャンネル分析装置において、

前記チャンネル F に接近する前記レーザビームの、前記同一平面に垂直方向の幅が b であり、

前記複数のチャンネルのうち、前記レーザビームにより一括照射されるチャンネルの数が L であるとき、

$$b > p (L - 1) \tan \theta_1$$

を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項10]

請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において、

前記複数のチャンネルは、長軸に垂直な断面がテーパ形状であり

,

前記複数のチャンネルの長軸が曲率半径Rの円筒面上に配列されていることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項11]

請求項10記載のマルチチャンネル分析装置において、

前記複数のチャンネルは、配列間隔の平均がpであり、長軸に垂直な断面が同形の台形形状であり、

D_L 及び D_R を $0^\circ < D_L < 90^\circ$ 、 $0^\circ < D_R < 90^\circ$ として、前記複数の台形の2つの底角の平均が $90^\circ + D_L$ 度及び $90^\circ + D_R$ 度であるとき、

$$D = (D_L + D_R) / 2,$$

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{ 2D - \sin^{-1} (\sin(D) \times n_1 / n_2) \} \times n_2 / n_1] - D$$

とすると、

$$p / |2\varepsilon_2| < R < p / |\varepsilon_2 / 2|$$

を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項12]

請求項10記載のマルチチャンネル分析装置において、

前記複数のチャンネルは、配列間隔の平均がpであり、長軸に垂直な断面が同形の台形形状であり、

D_L 及び D_R を $0^\circ < D_L < 90^\circ$ 、 $0^\circ < D_R < 90^\circ$ として、前記複数の台形の2つの底角の平均が $90^\circ + D_L$ 度及び $90^\circ + D_R$ 度であるとき、

$$D = (D_L + D_R) / 2,$$

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{ 2D - \sin^{-1} (\sin(D) \times n_1 / n_2) \} \times n_2 / n_1] - D$$

とすると,

$$p / |1 - 2 \varepsilon_2| < R < p / |0.8 \varepsilon_2|$$

を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項13]

請求項10記載のマルチチャンネル分析装置において,

前記複数のチャンネルは, 配列間隔の平均が p であり, 長軸に垂直な断面が同形の台形形状であり,

D_L 及び D_R を $0^\circ < D_L < 90^\circ$, $0^\circ < D_R < 90^\circ$ として, 前記複数の台形の2つの底角の平均が $90^\circ + D_L$ 度及び $90^\circ + D_R$ 度であるとき,

$$D = (D_L + D_R) / 2,$$

$$\varepsilon_2 = \sin^{-1} [\sin \{2D - \sin^{-1}(\sin(D) \times n_1 / n_2)\} \times n_2 / n_1] - D$$

とすると,

$$R = p / |\varepsilon_2|$$

を概ね満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項14]

請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において,

前記角度 θ_1 を変化させる機構を備えることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項15]

請求項10に記載のマルチチャンネル分析装置において,

前記曲率半径 R を変化させる機構を備えることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項16]

レーザ光源から発生されたレーザビームを, 長軸に垂直な断面がテーパ形状である複数のチャンネルが少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が互いにほぼ平行に配列されたマイクロチップの側面から, 前記互いに平行に配列された前記複数のチャンネルの長軸にほぼ垂直に入射させるマルチチャンネルのレーザビーム照射方法において,

前記複数のチャンネルのうち, 前記レーザビームによって最初に照

射されるチャンネルFと、前記レーザビームによって最後に照射されるチャンネルLのそれぞれの長軸を含む平面に対して、前記テーパ形状の幅の狭い方から幅の広い方に向けて前記チャンネルFに接近する前記レーザビームのなす角度 θ_1 が $\theta_1 > 0$ となるように設定する工程と、

前記マイクロチップの側面から前記複数のチャンネルに前記レーザビームを照射する工程と、

を有することを特徴とするレーザビーム照射方法。

[請求項17] 屈折率 n_1 の透明固体部材の内部に、屈折率 n_2 の部材が満たされた複数のチャンネルが少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が互いにほぼ平行に配列され、

前記複数のチャンネルは長軸に垂直な断面がテーパ形状であり、
前記複数のチャンネルの長軸が曲率半径Rの円筒面上に配列されていることを特徴とするマイクロチップ。

[請求項18] 請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記マイクロチップの側面の少なくとも一部が平滑化されていることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項19] 請求項18記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記マイクロチップの側面の内、前記レーザビームが入射される位置及びその周囲を含む領域の表面粗さの平均がそれ以外の領域の表面粗さの平均よりも小さいことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項20] 請求項19記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記マイクロチップの側面の内、少なくとも前記レーザビームが入射される部分の表面粗さRMSの平均が $0.24\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項21] 請求項19記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記マイクロチップの側面の内、少なくとも前記レーザビームが入

射される部分が周囲よりも内側に凹んだ構造であることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項22] 請求項19記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記マイクロチップの側面の内、少なくとも前記レーザビームが入射される部分が周囲よりも外側に突出した構造であることを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項23] 請求項1記載のマルチチャンネル分析装置において、
前記屈折率 n_1 の透明固体部材の内部に、前記屈折率 n_2 の第1の部材が満たされた複数の第1のチャンネルに加えて、屈折率 n_3 の第2の部材が満たされた第2のチャンネルが交互に配列され、 $n_2 < n_1 < n_3$ の関係を満たすことを特徴とするマルチチャンネル分析装置。

[請求項24] 透明固体部材の内部に、複数のチャンネルが少なくとも一部の領域において各チャンネルの長軸が互いにほぼ平行に配列されたマイクロチップにおいて、
前記マイクロチップの側面の内、少なくとも一部分の表面粗さの平均がその他の部分の表面粗さの平均よりも小さいことを特徴とするマイクロチップ。

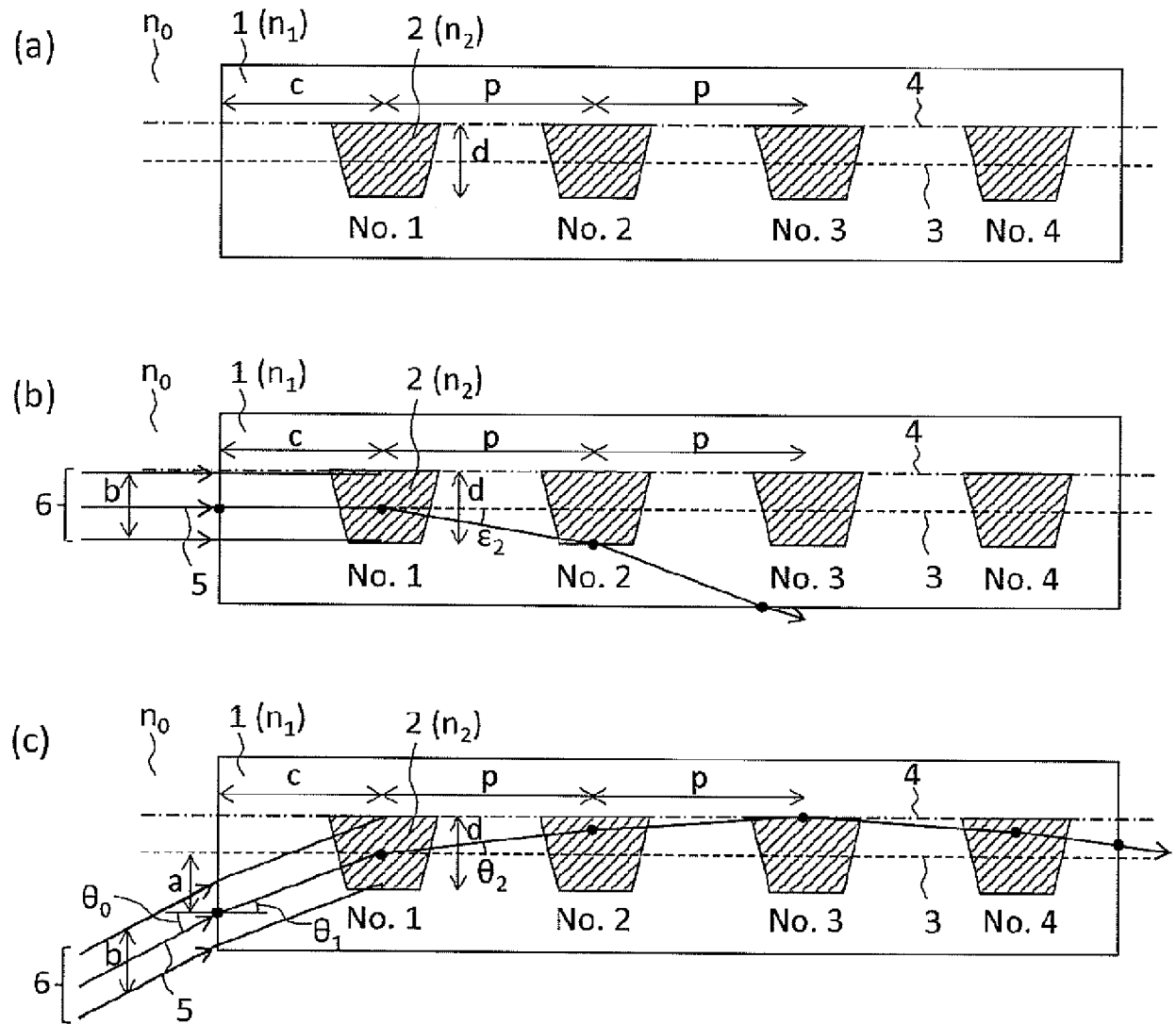
[請求項25] 請求項24記載のマイクロチップにおいて、
前記マイクロチップの側面の内、前記一部分の表面粗さ RMS の平均が $0.24 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とするマイクロチップ。

[請求項26] 請求項24記載のマイクロチップにおいて、
前記マイクロチップの側面の内、前記一部分が周囲よりも内側に凹んだ構造であることを特徴とするマイクロチップ。

[請求項27] 請求項24記載のマイクロチップにおいて、
前記マイクロチップの側面の内、前記一部分が周囲よりも外側に突出した構造であることを特徴とするマイクロチップ。

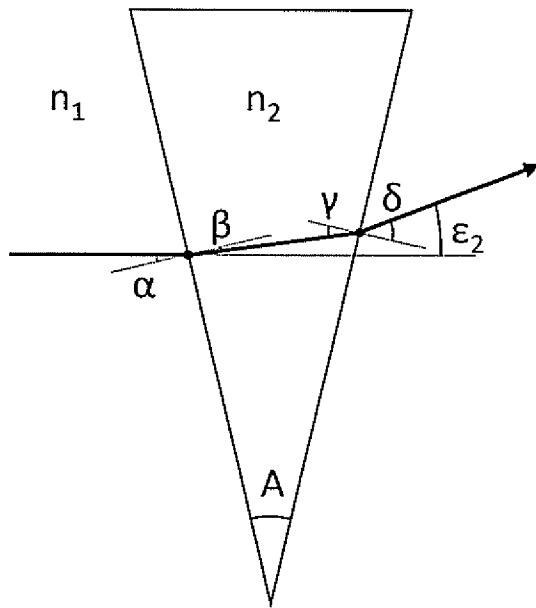
[図1]

図1



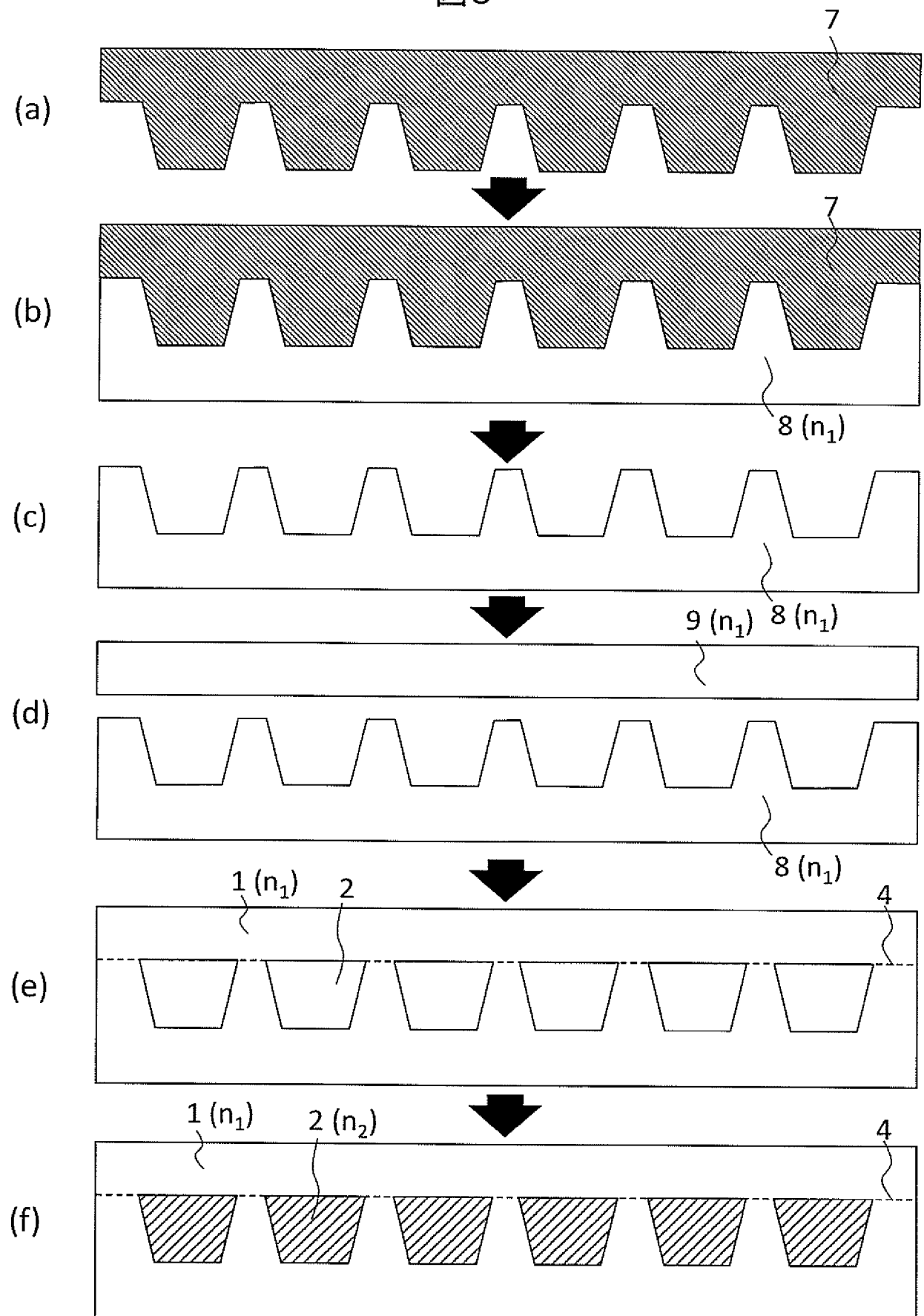
[図2]

図2



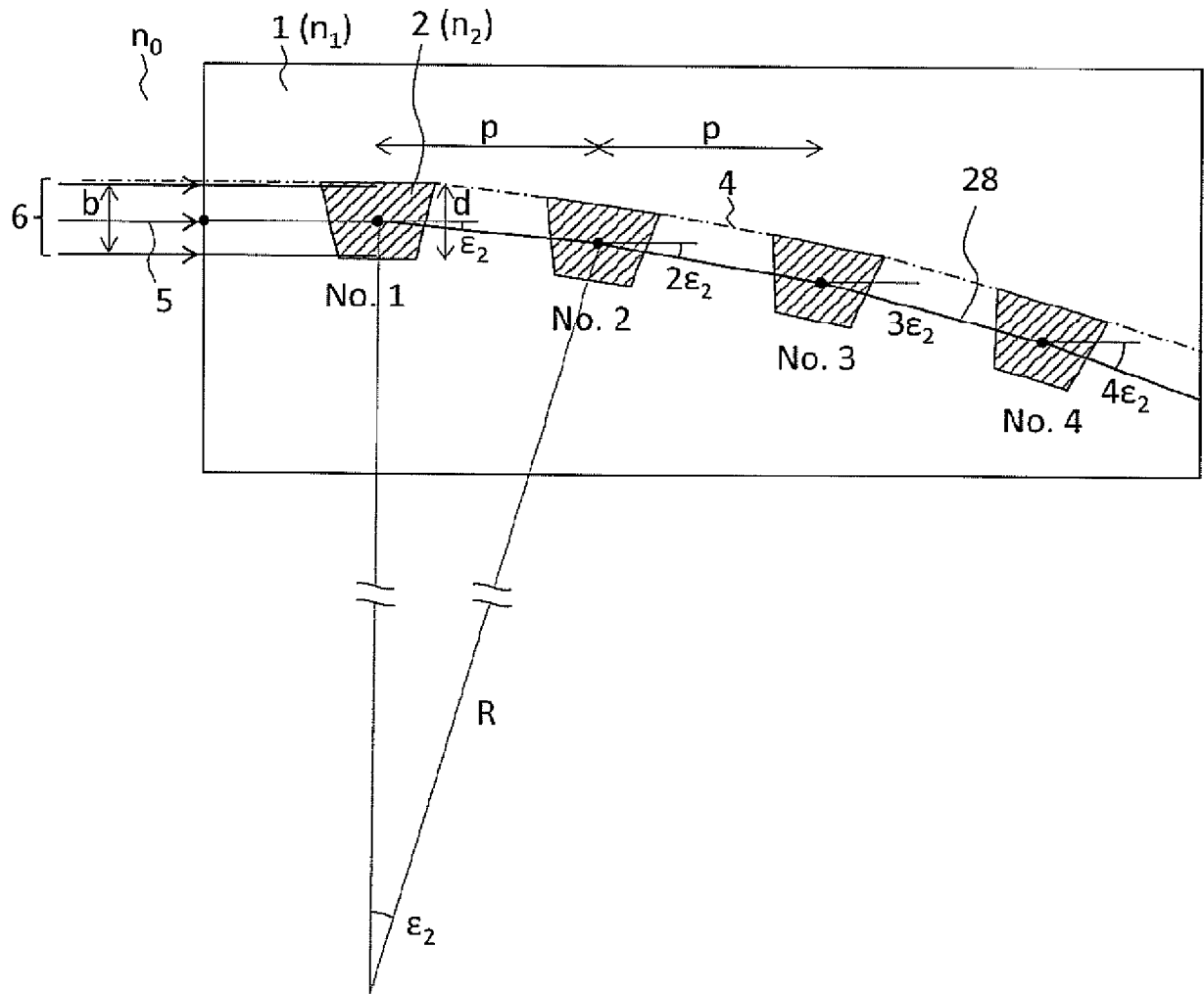
[図3]

図3



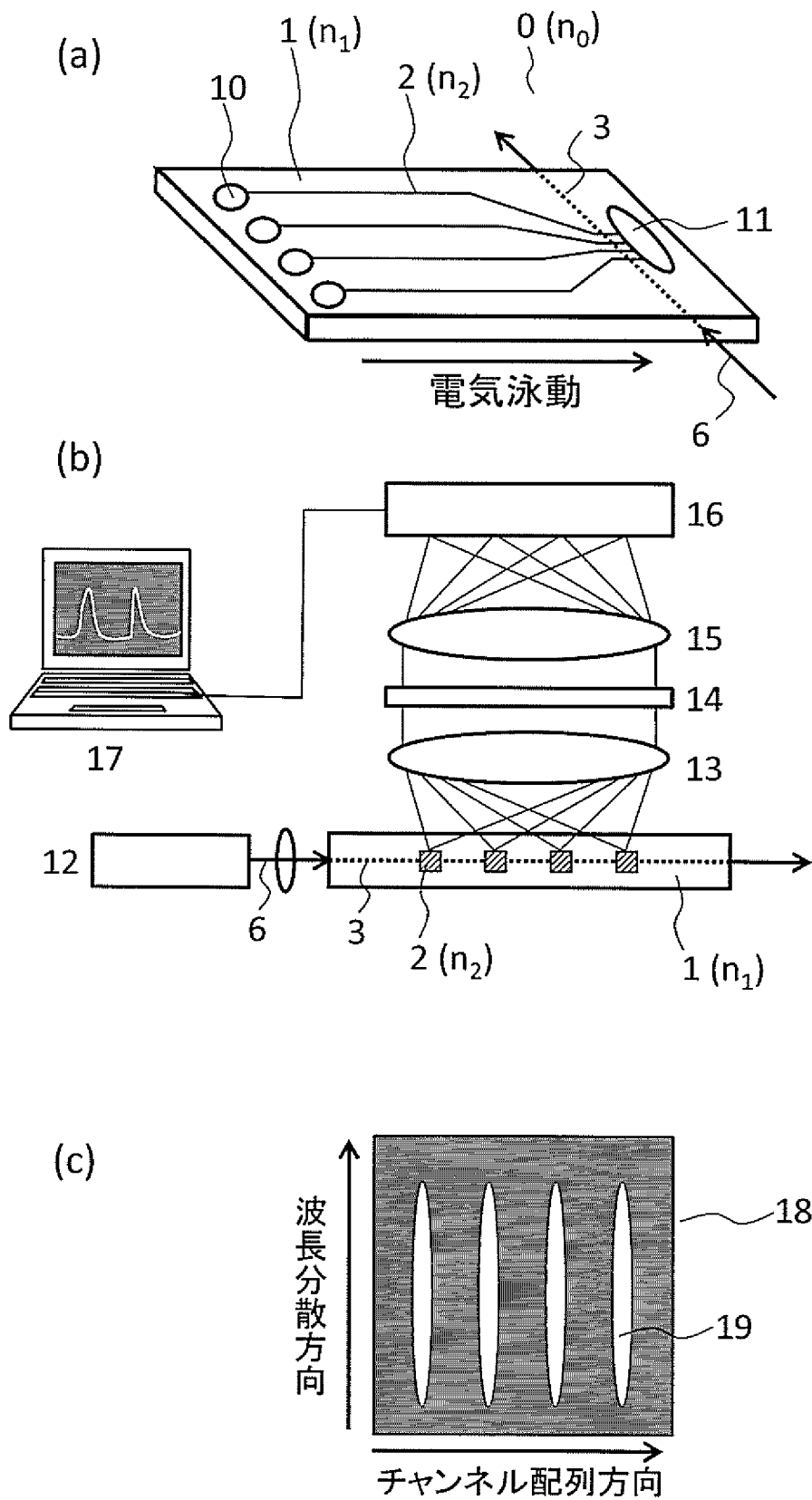
[図4]

図4



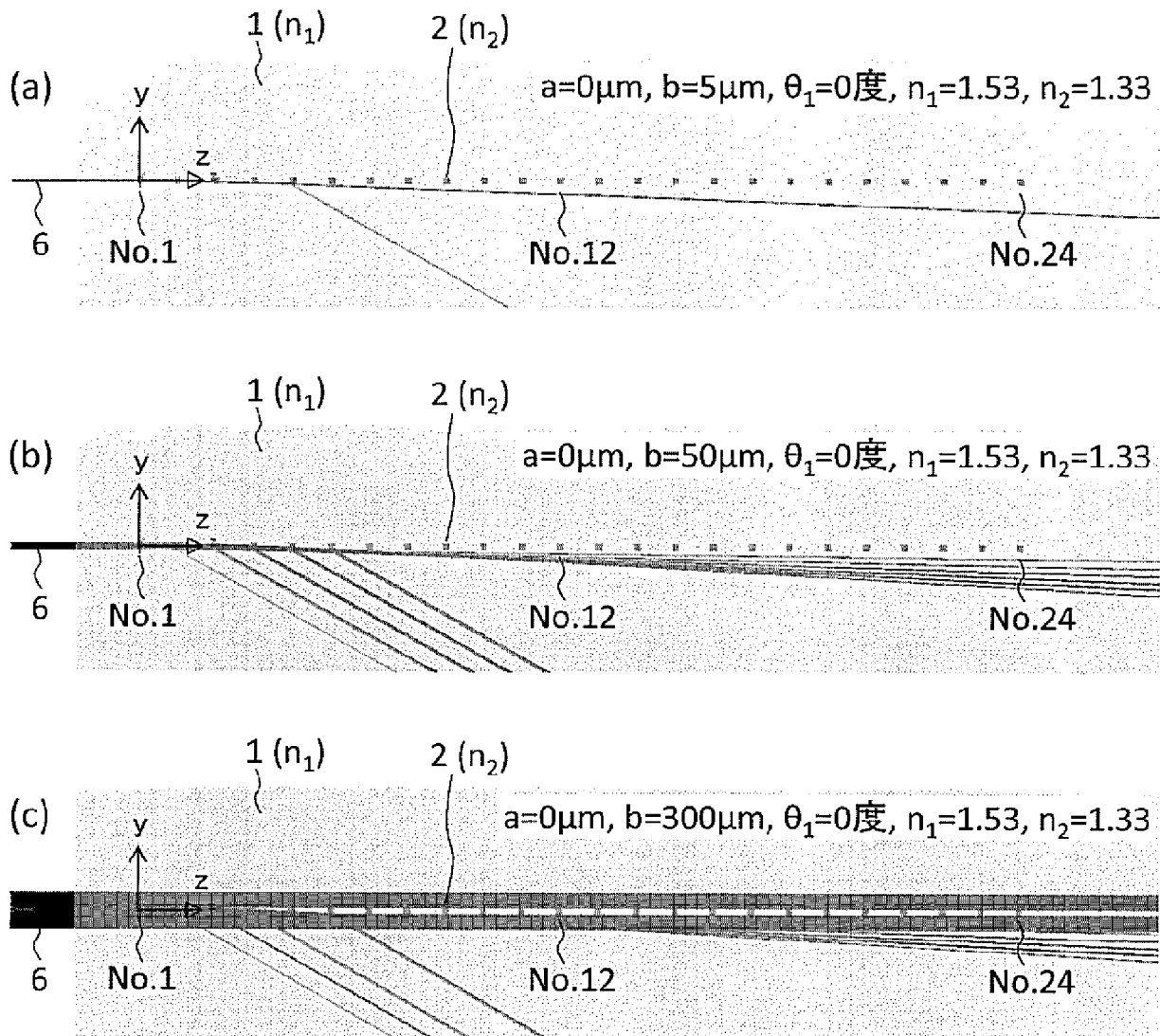
[図5]

図5



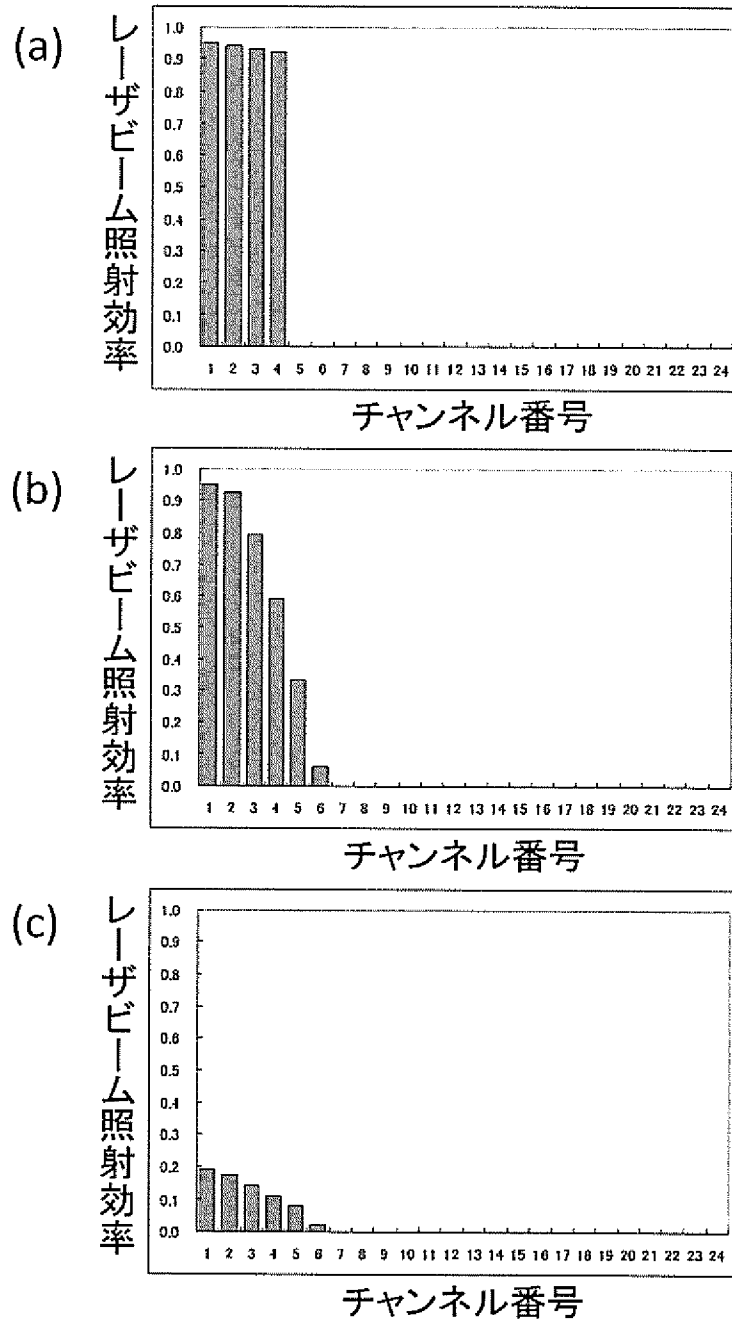
[図6]

図6



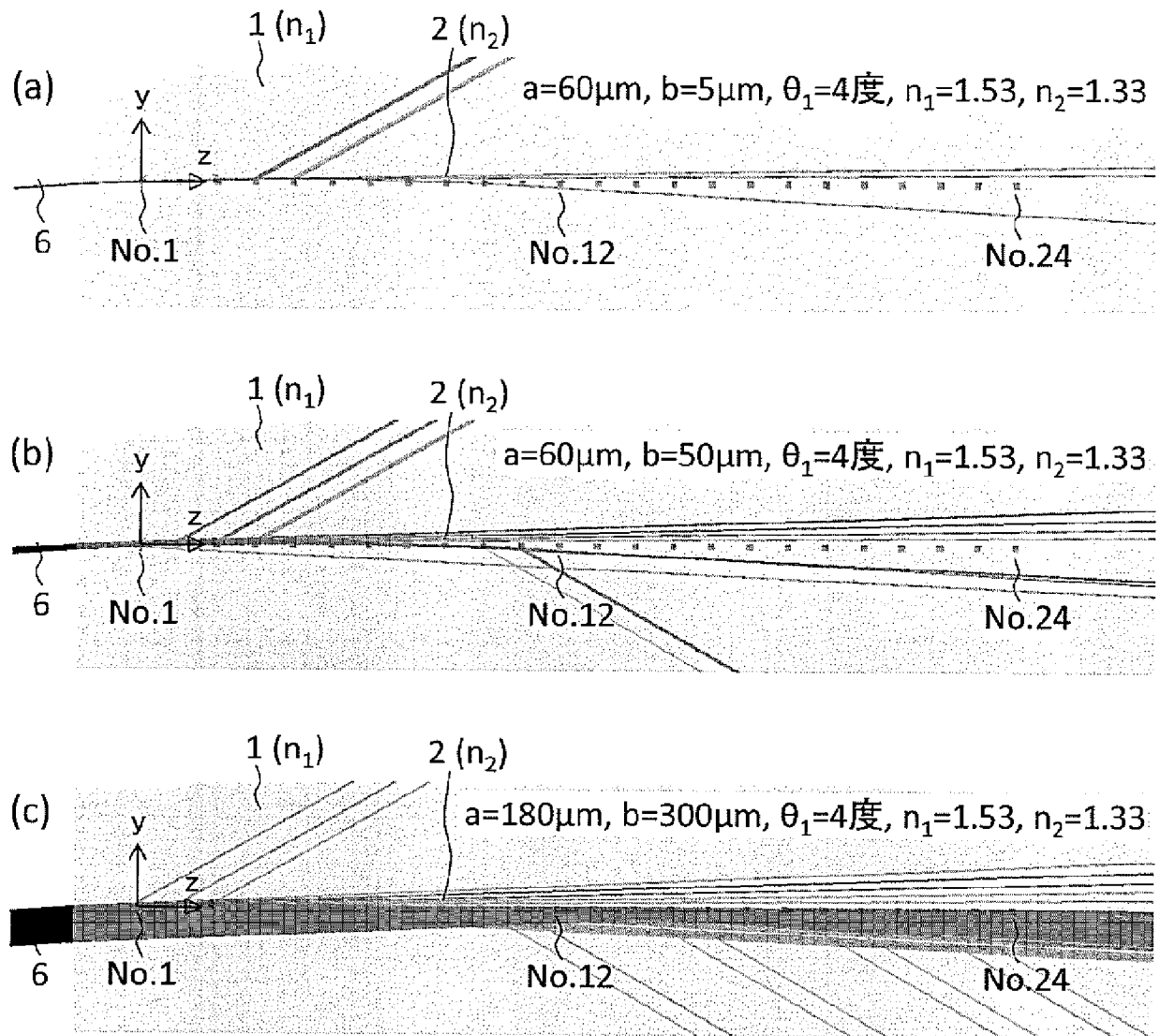
[図7]

図7



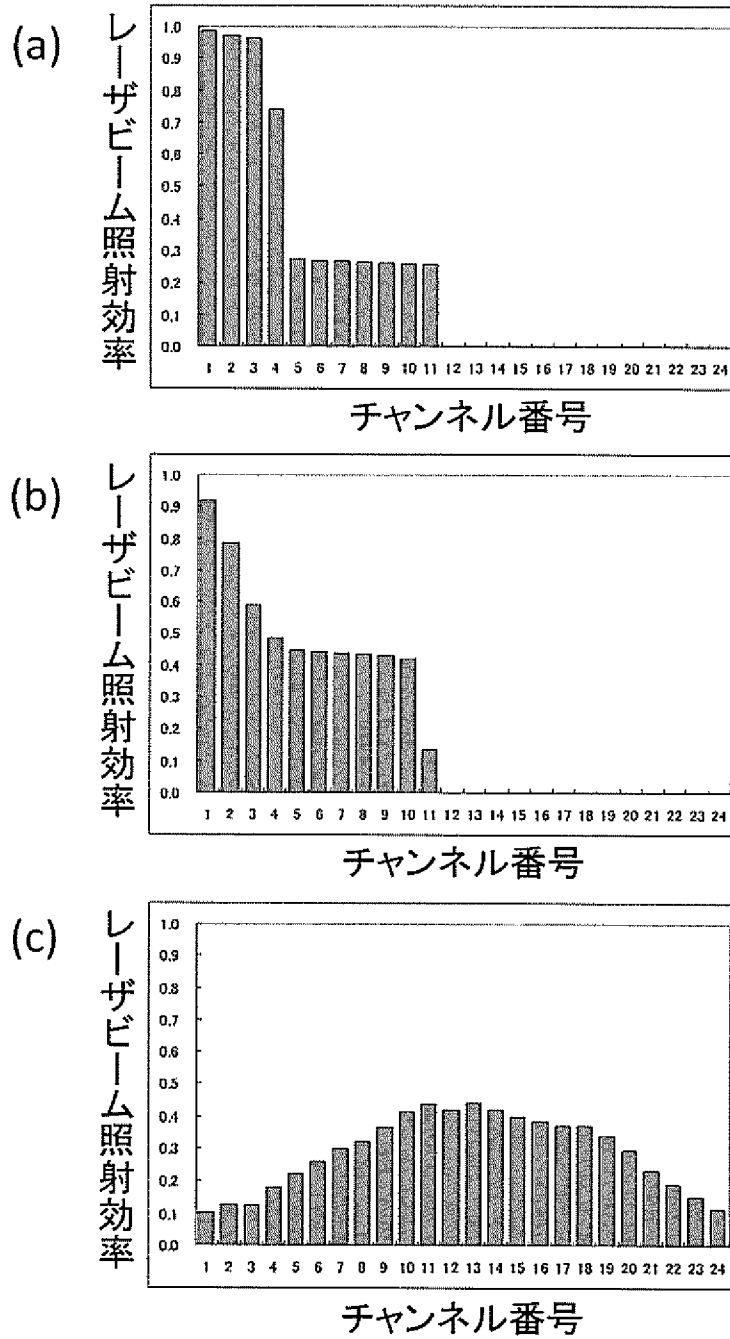
[図8]

図8



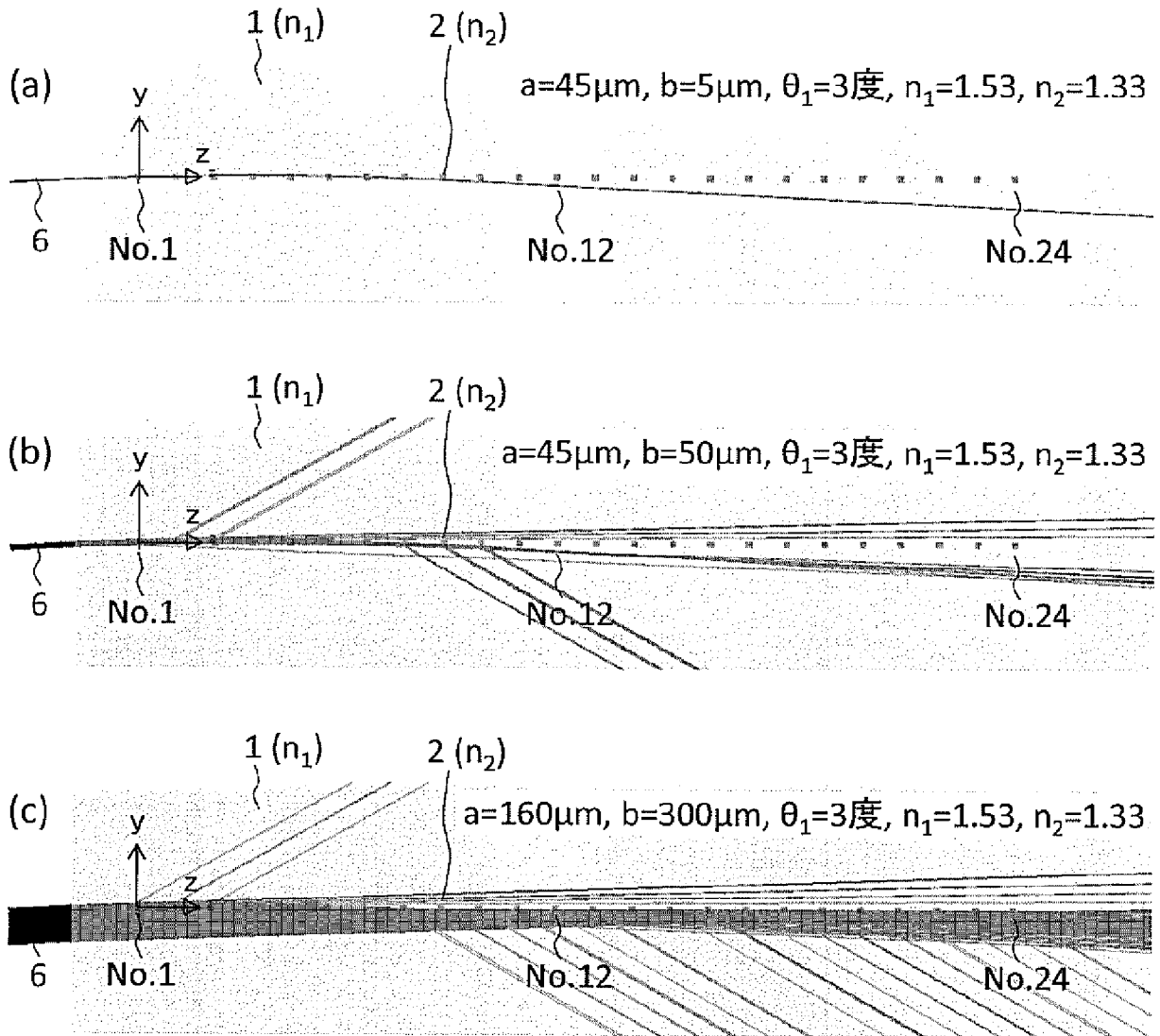
[図9]

図9



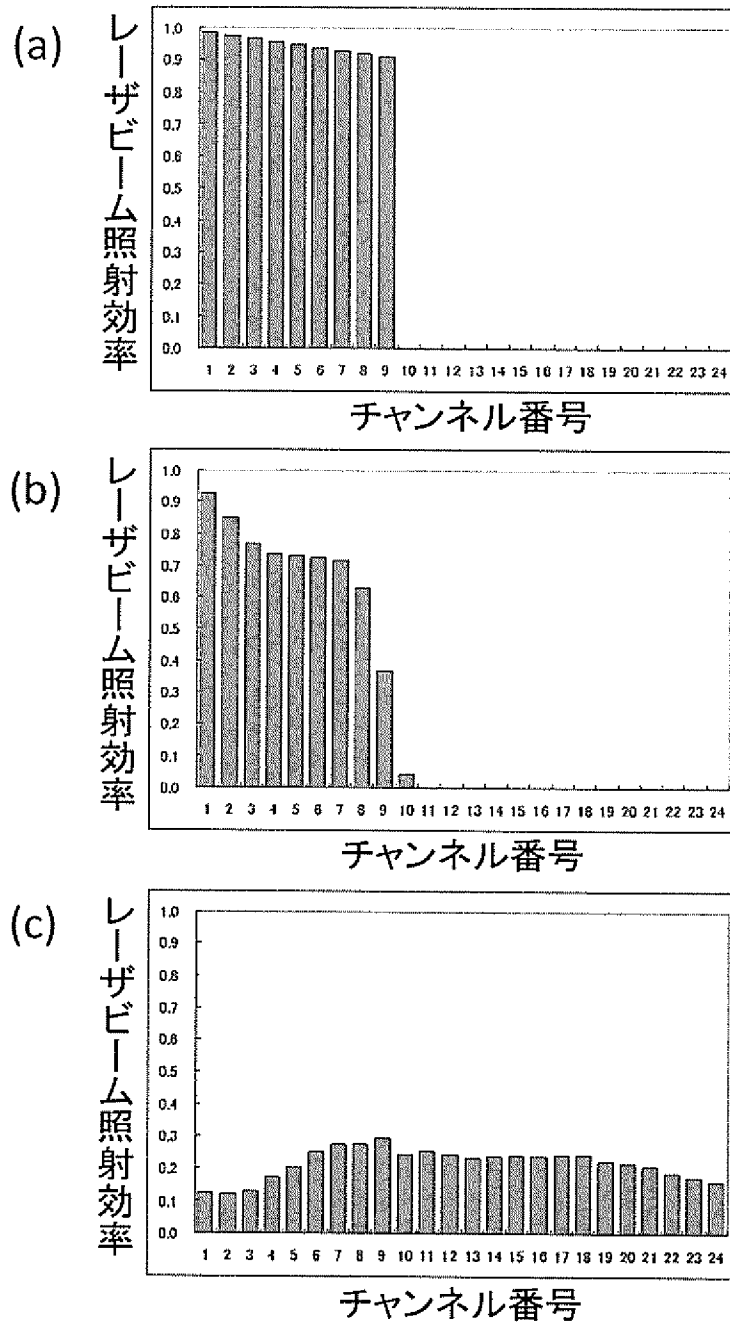
[図10]

図10



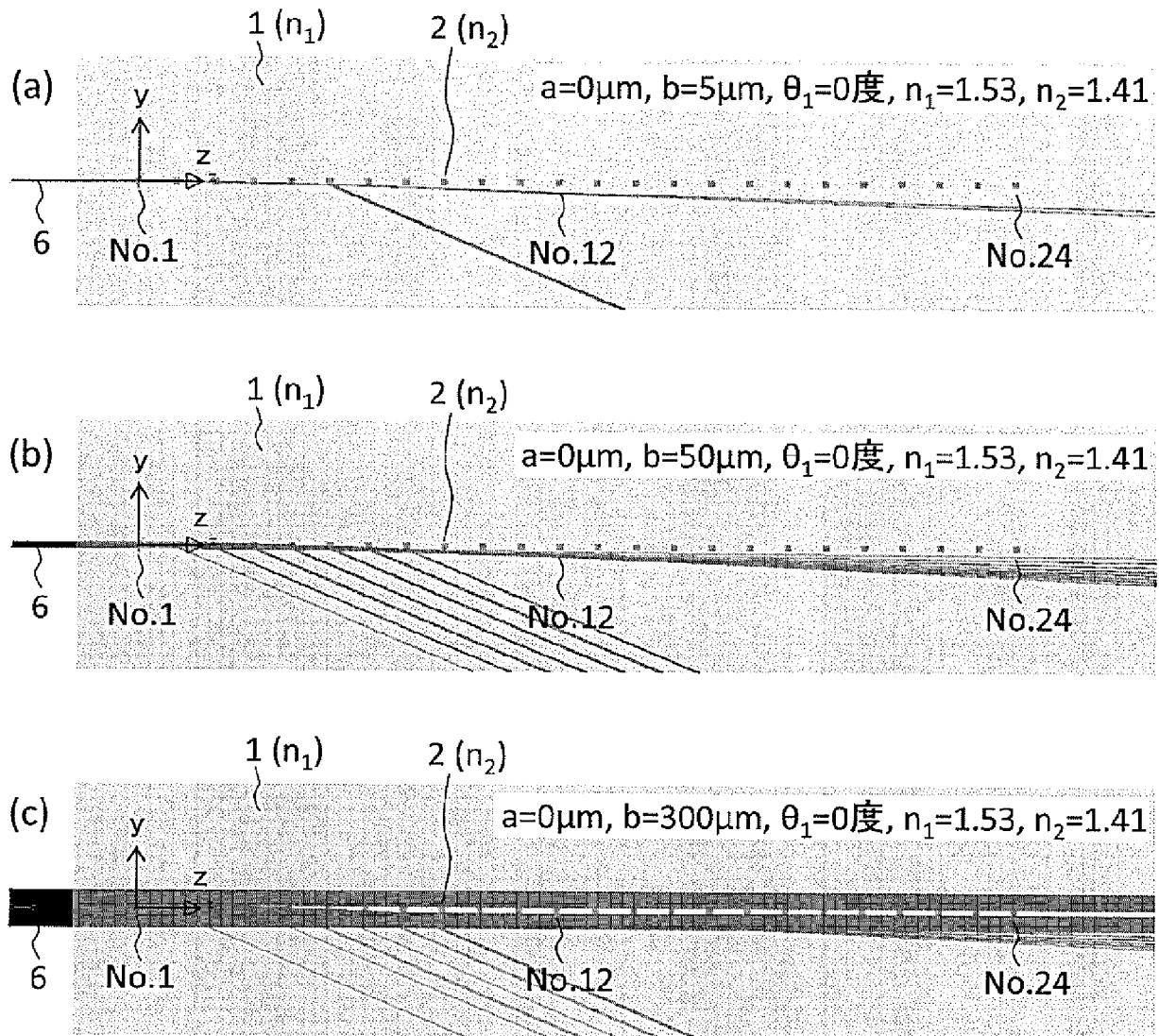
[図11]

図11



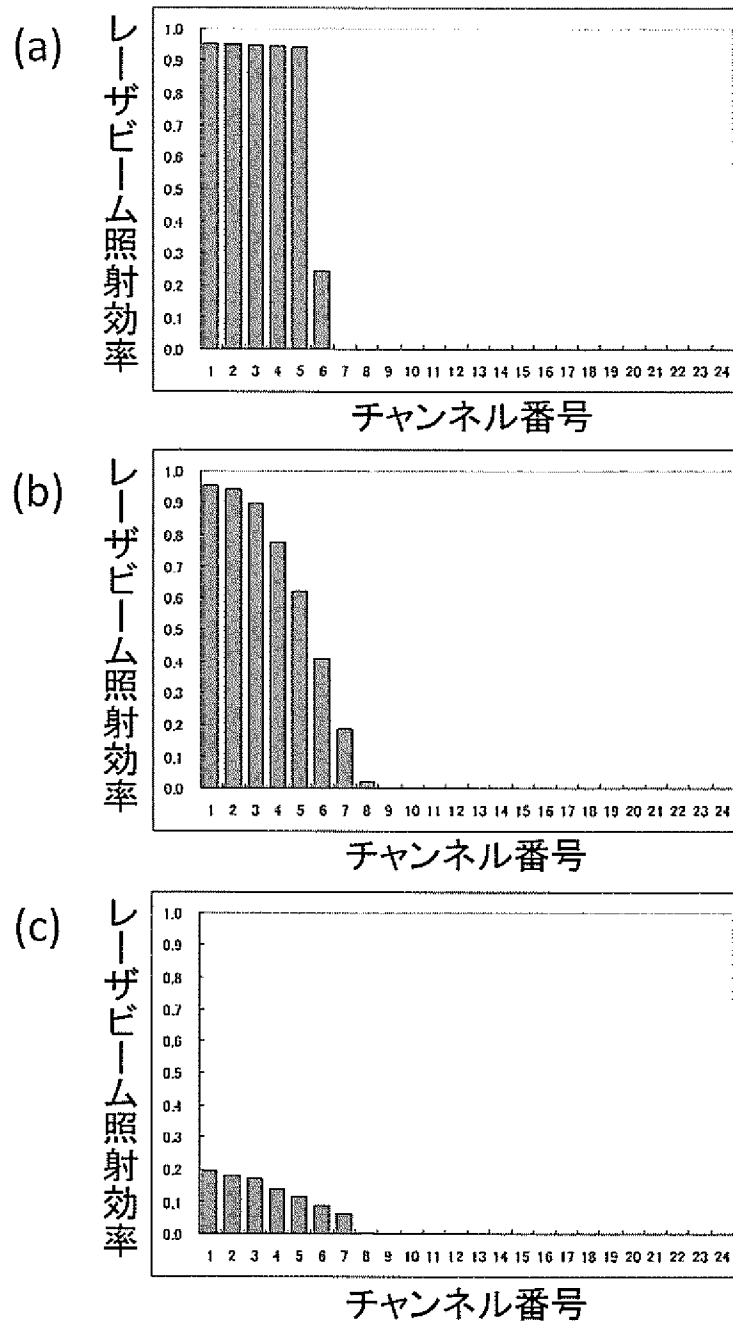
[図12]

図12



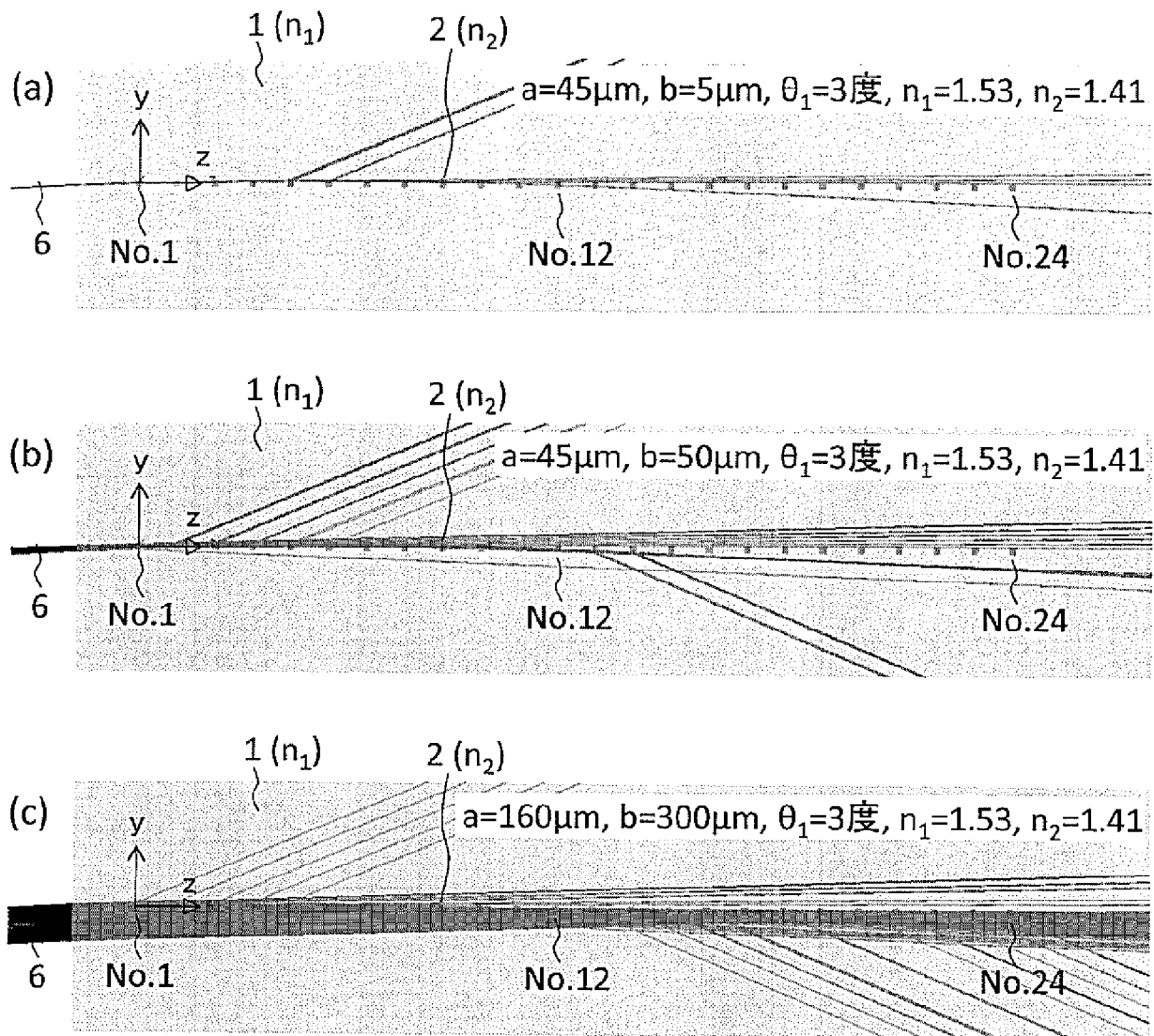
[図13]

図13



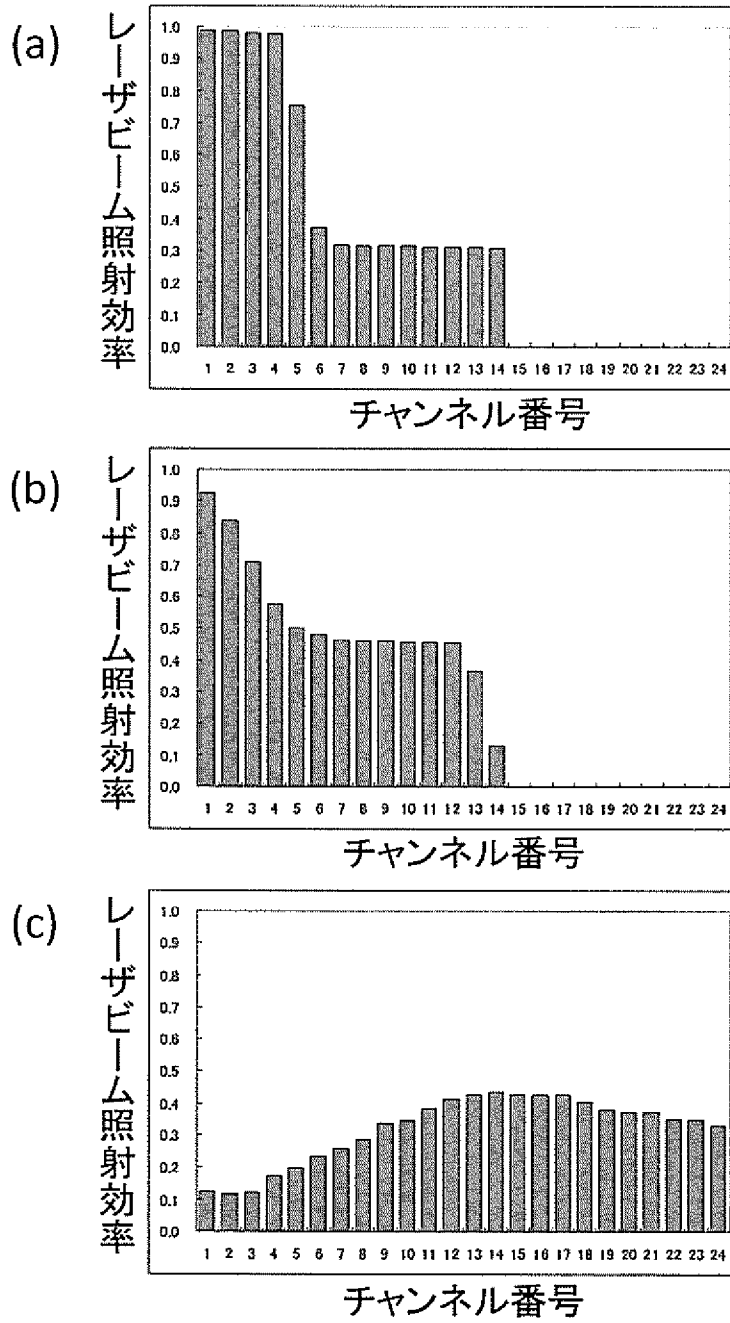
[図14]

図14



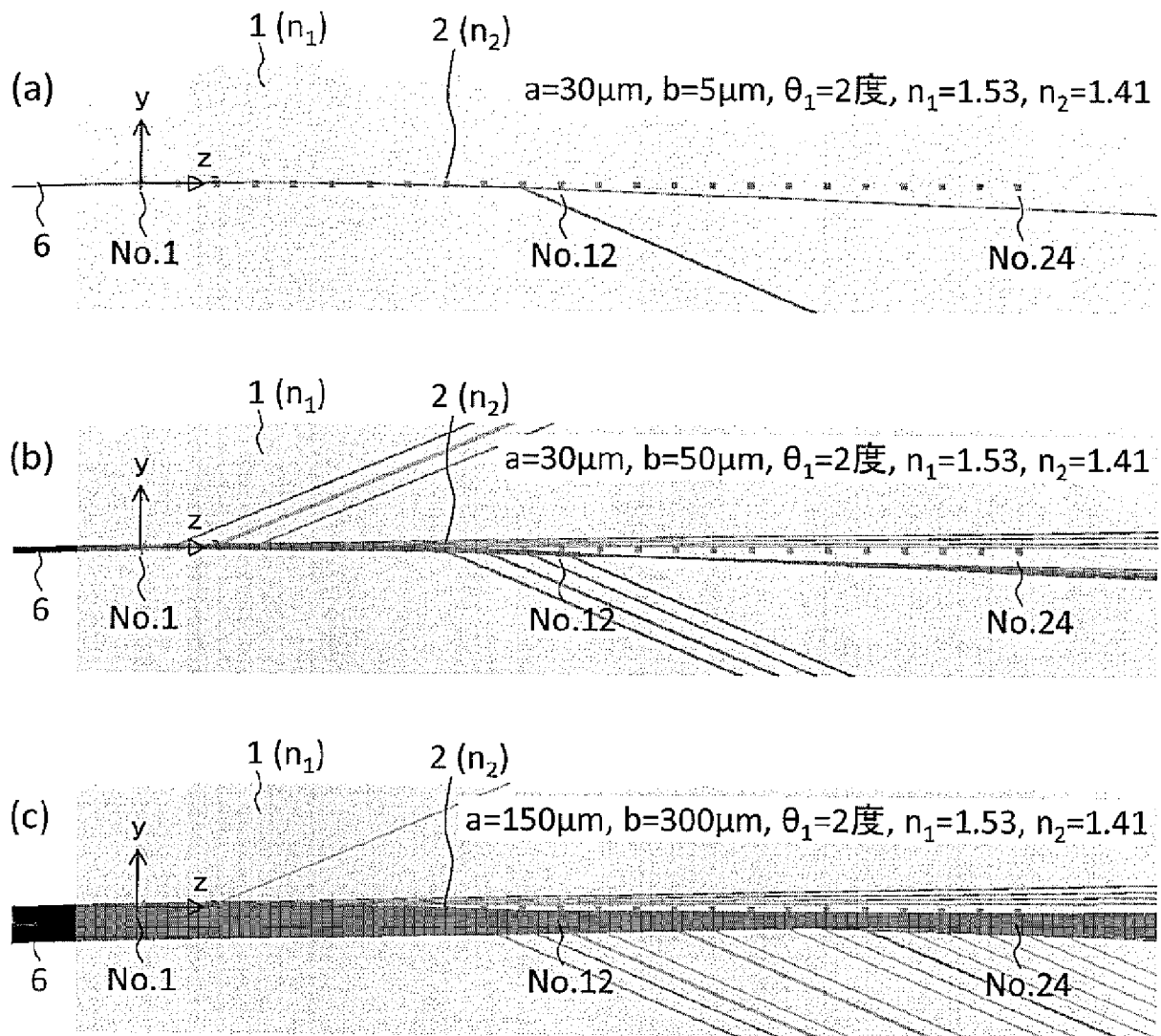
[図15]

図15



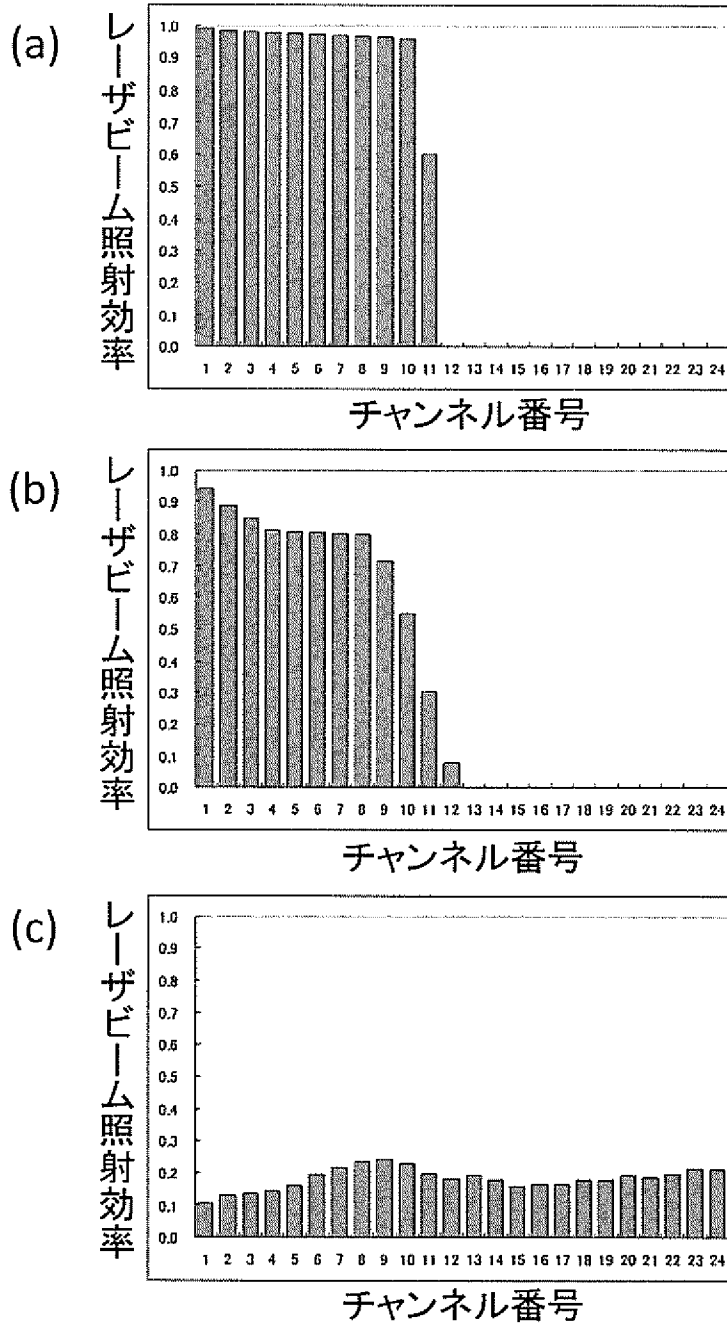
[図16]

図16



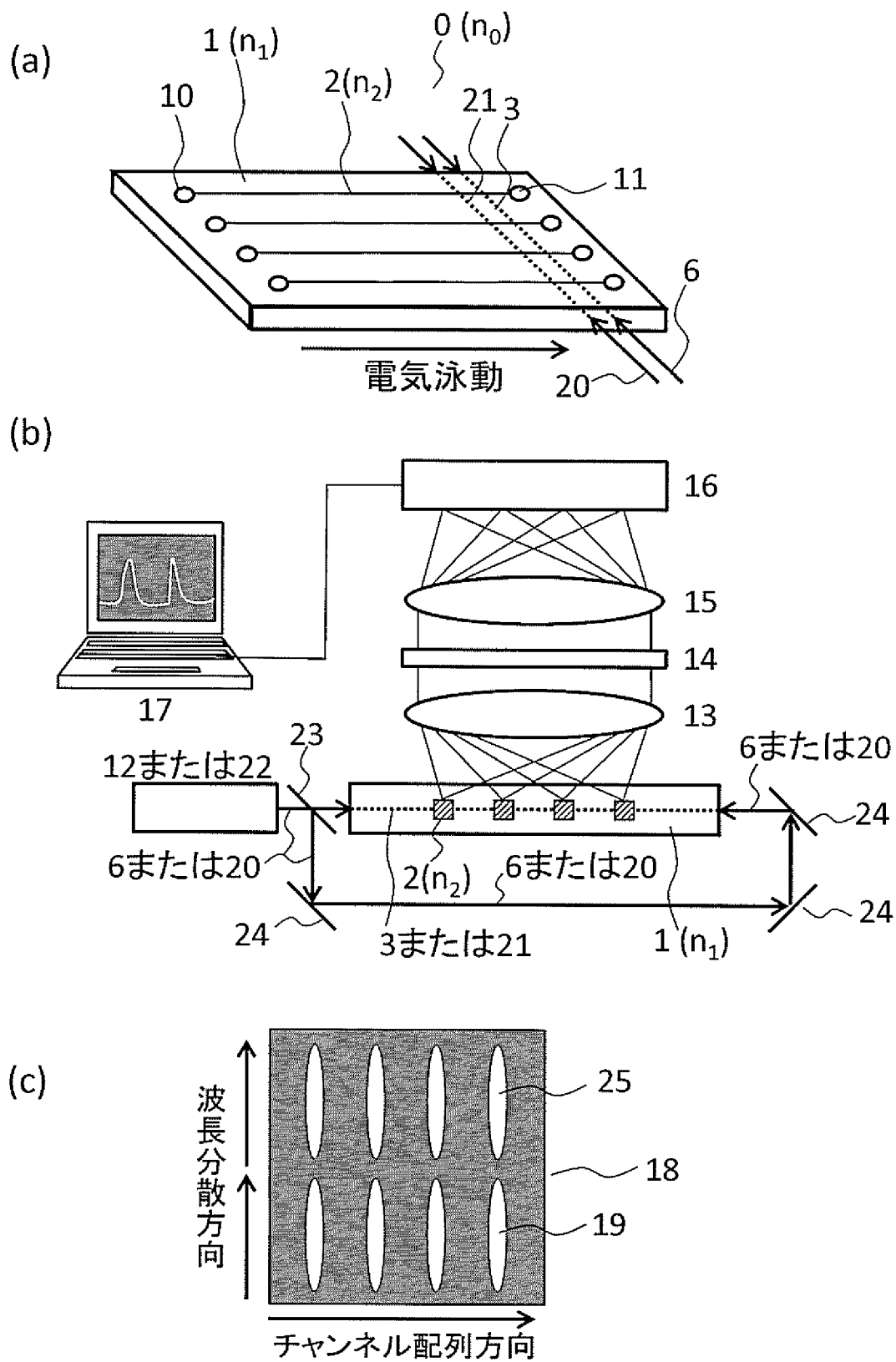
[図17]

図17



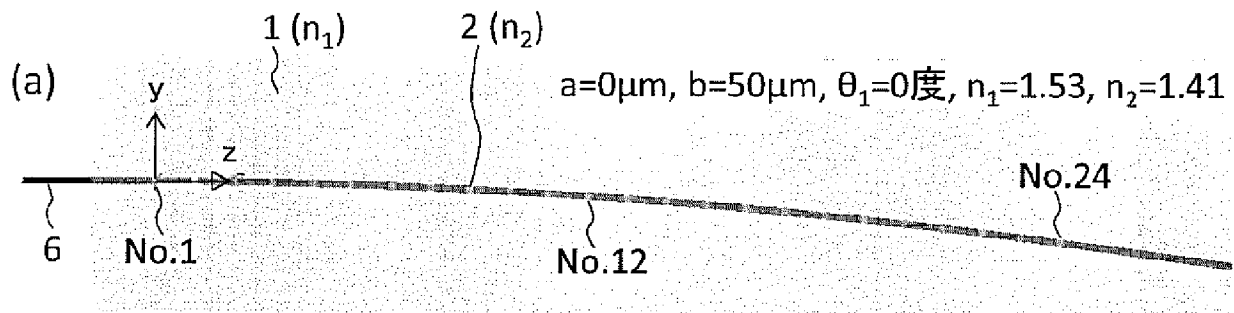
[図18]

図18

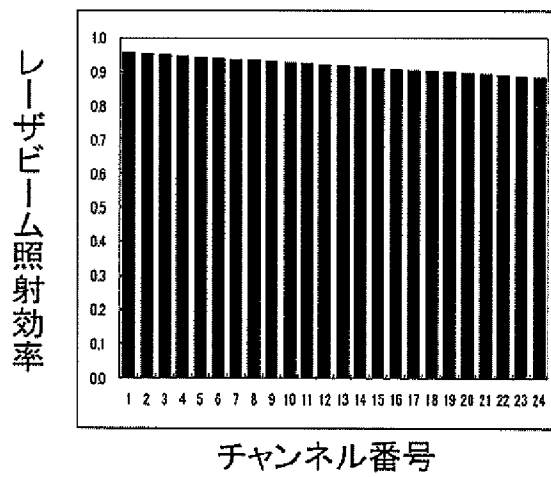


[図19]

図19

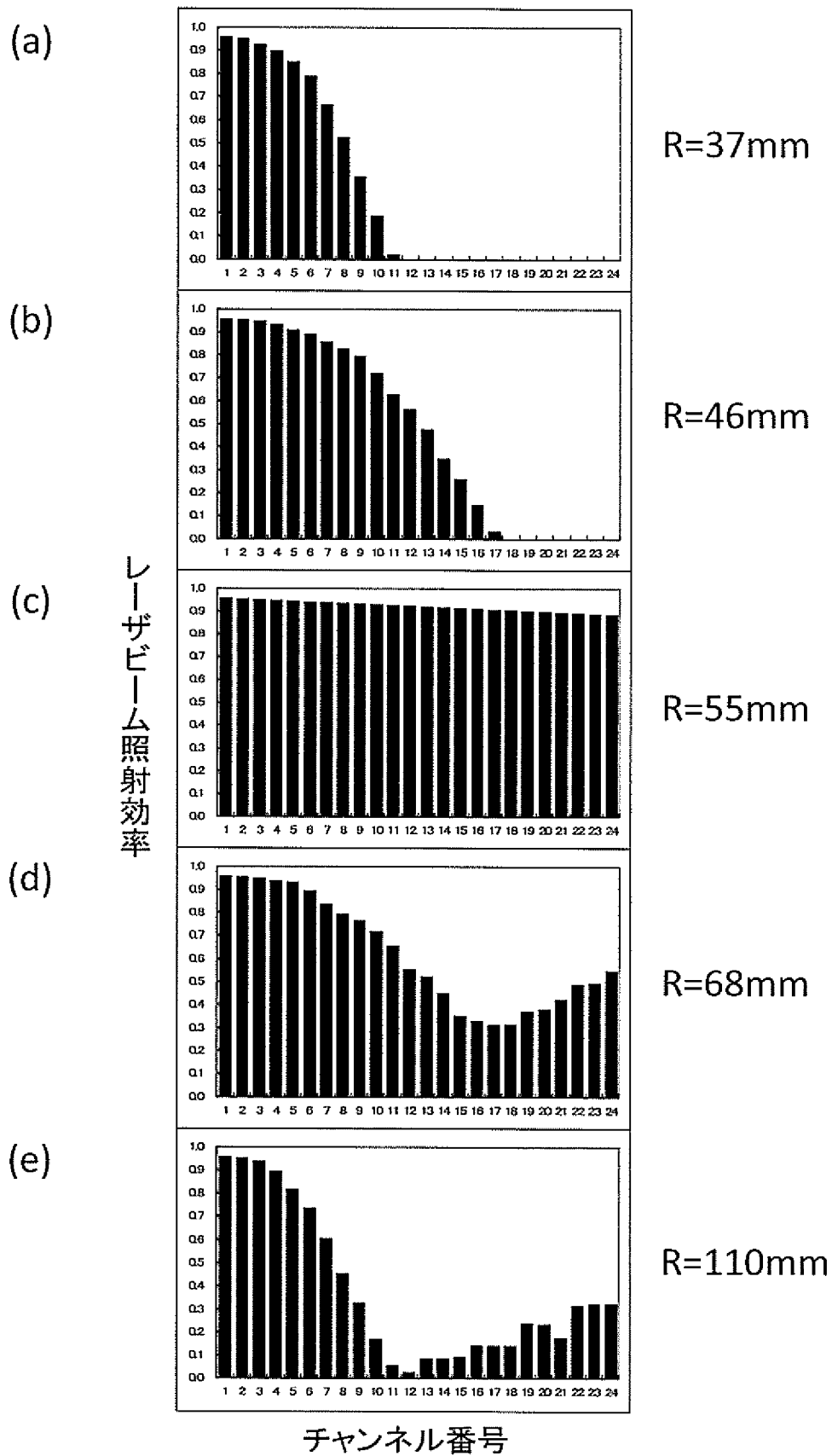


(b)



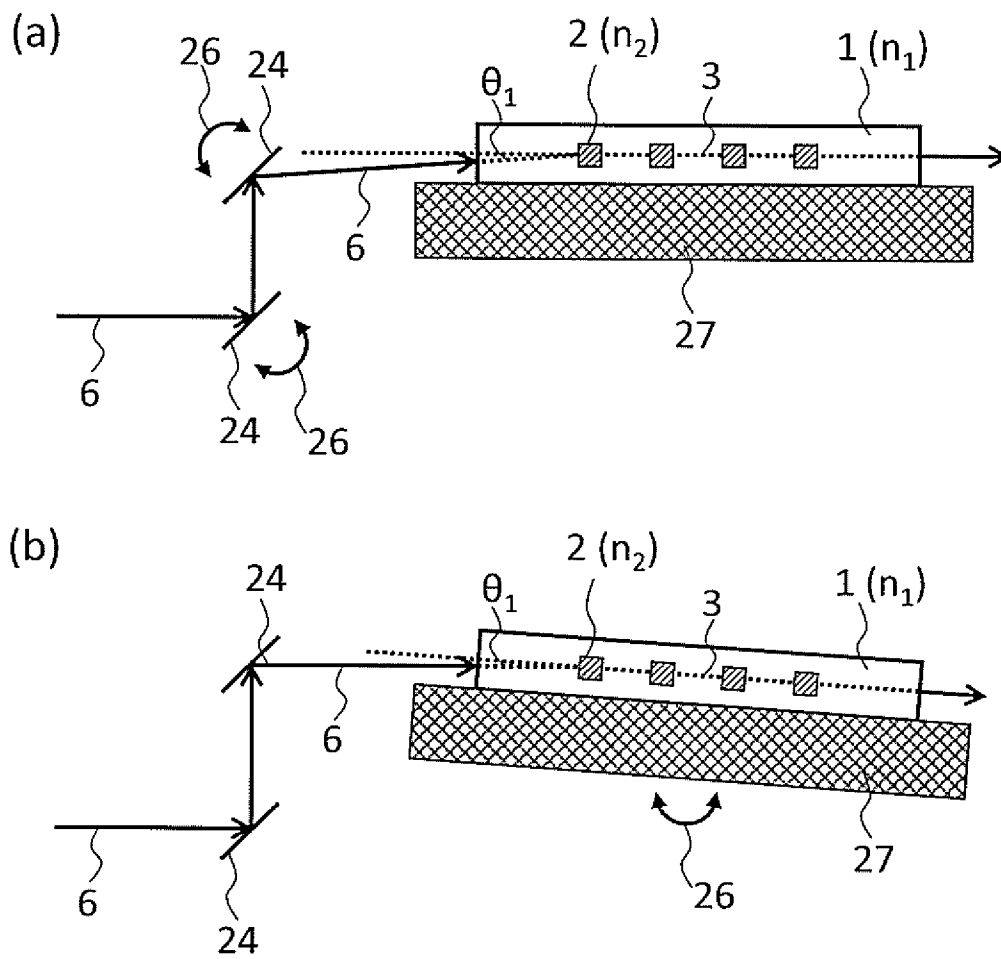
[図20]

図20



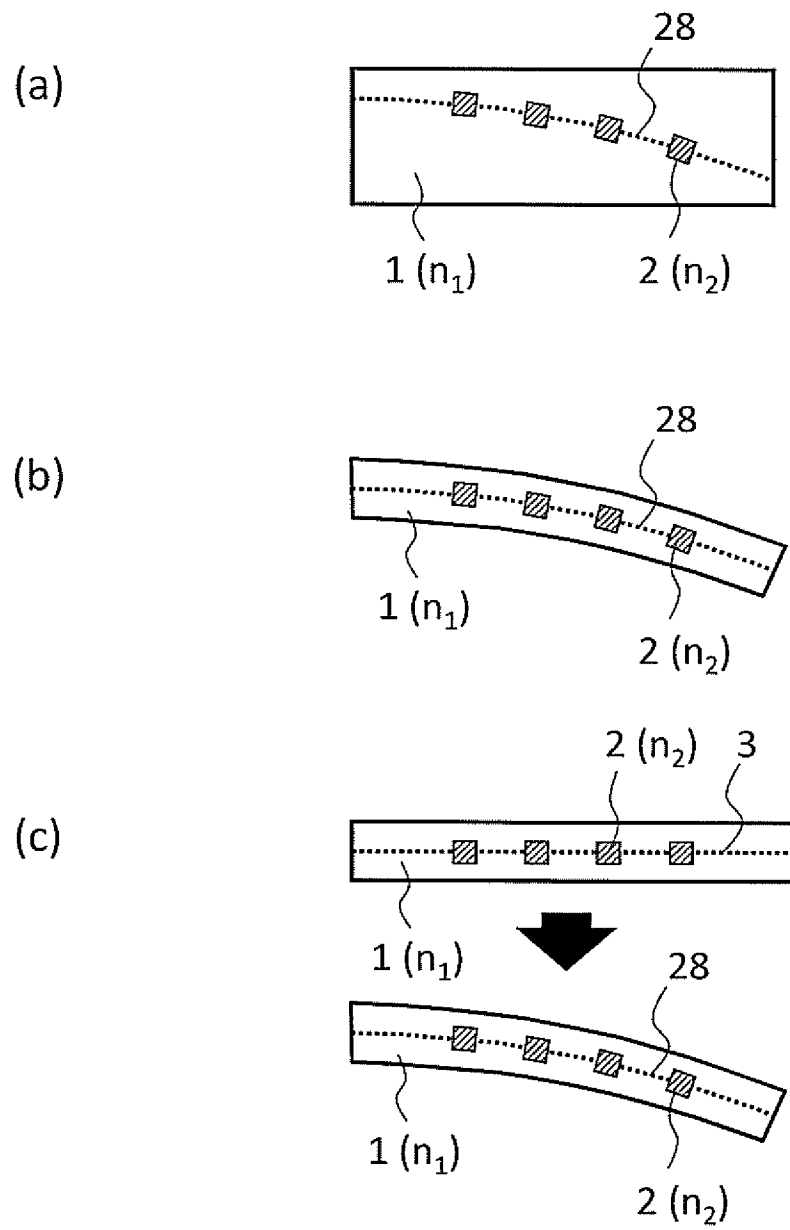
[図21]

図21



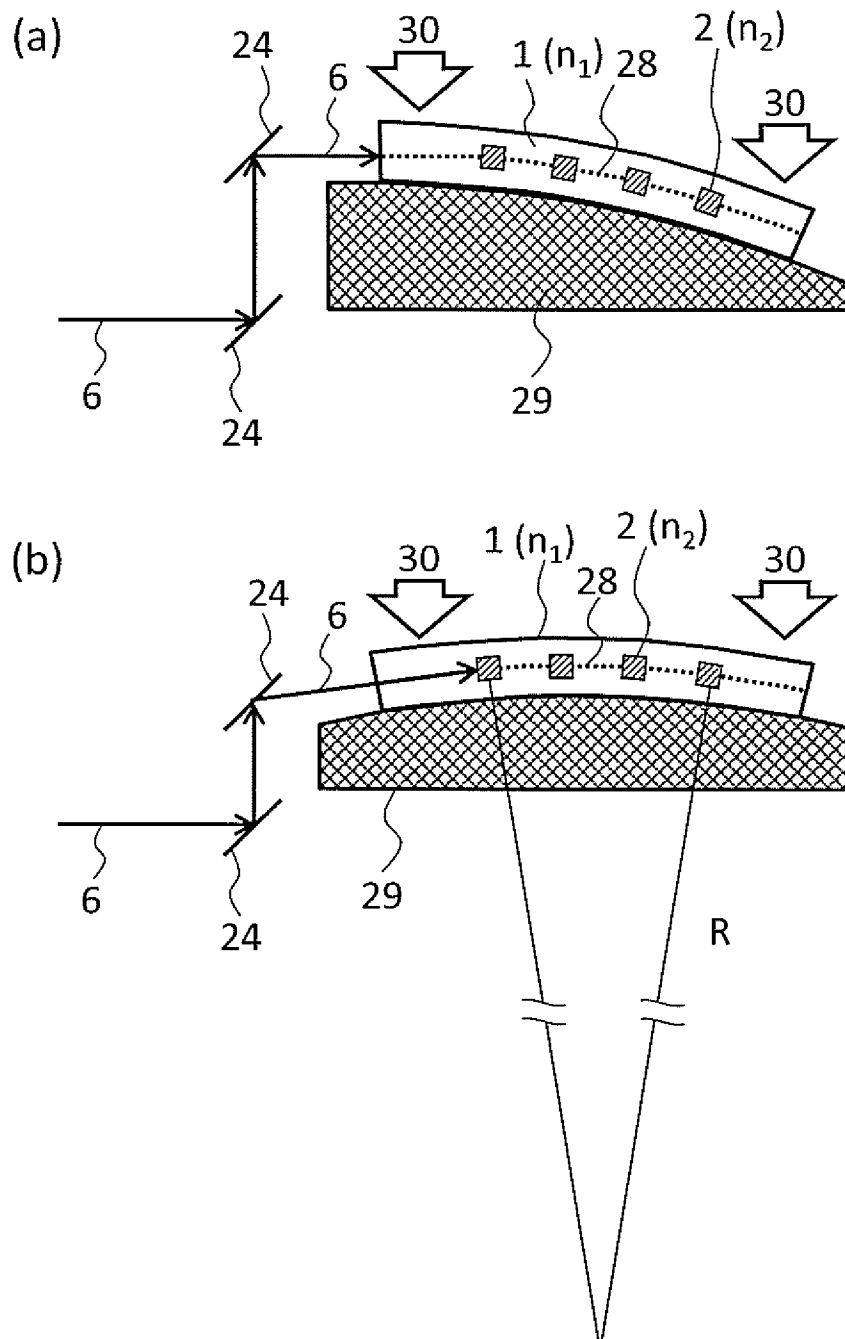
[図22]

図22



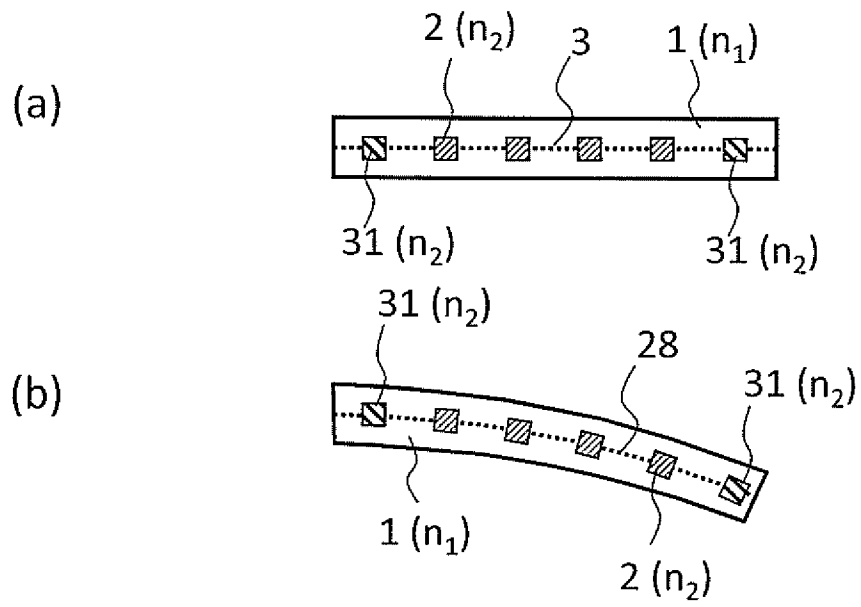
[図23]

図23



[図24]

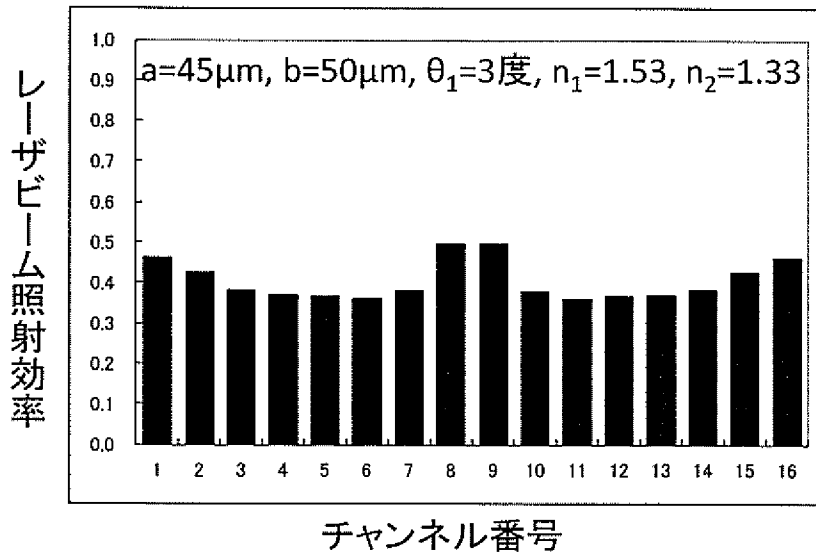
図24



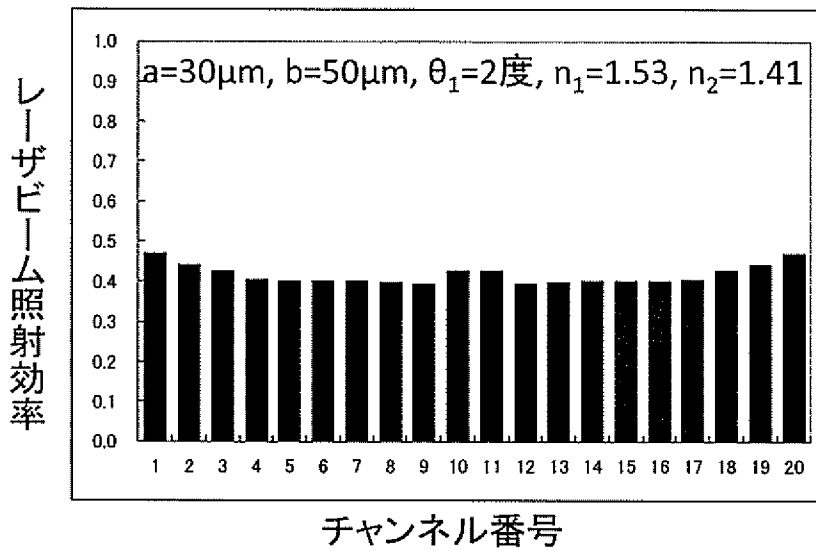
[図25]

図25

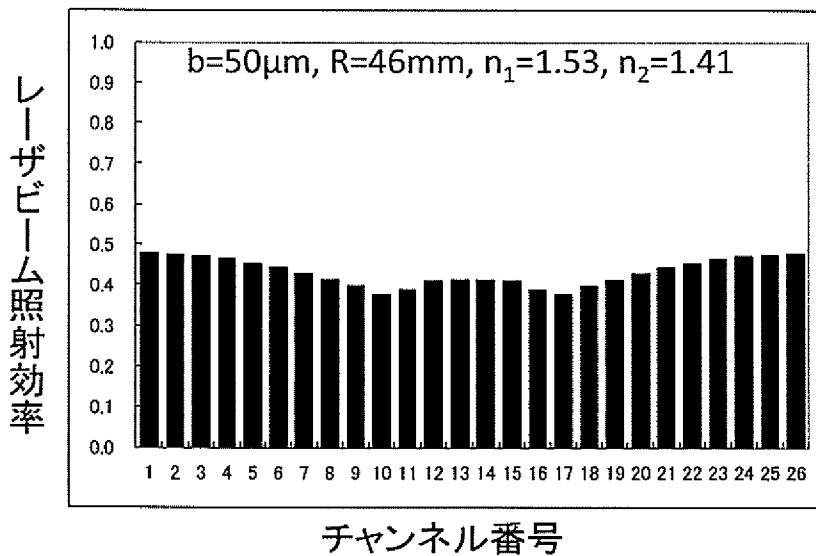
(a)



(b)

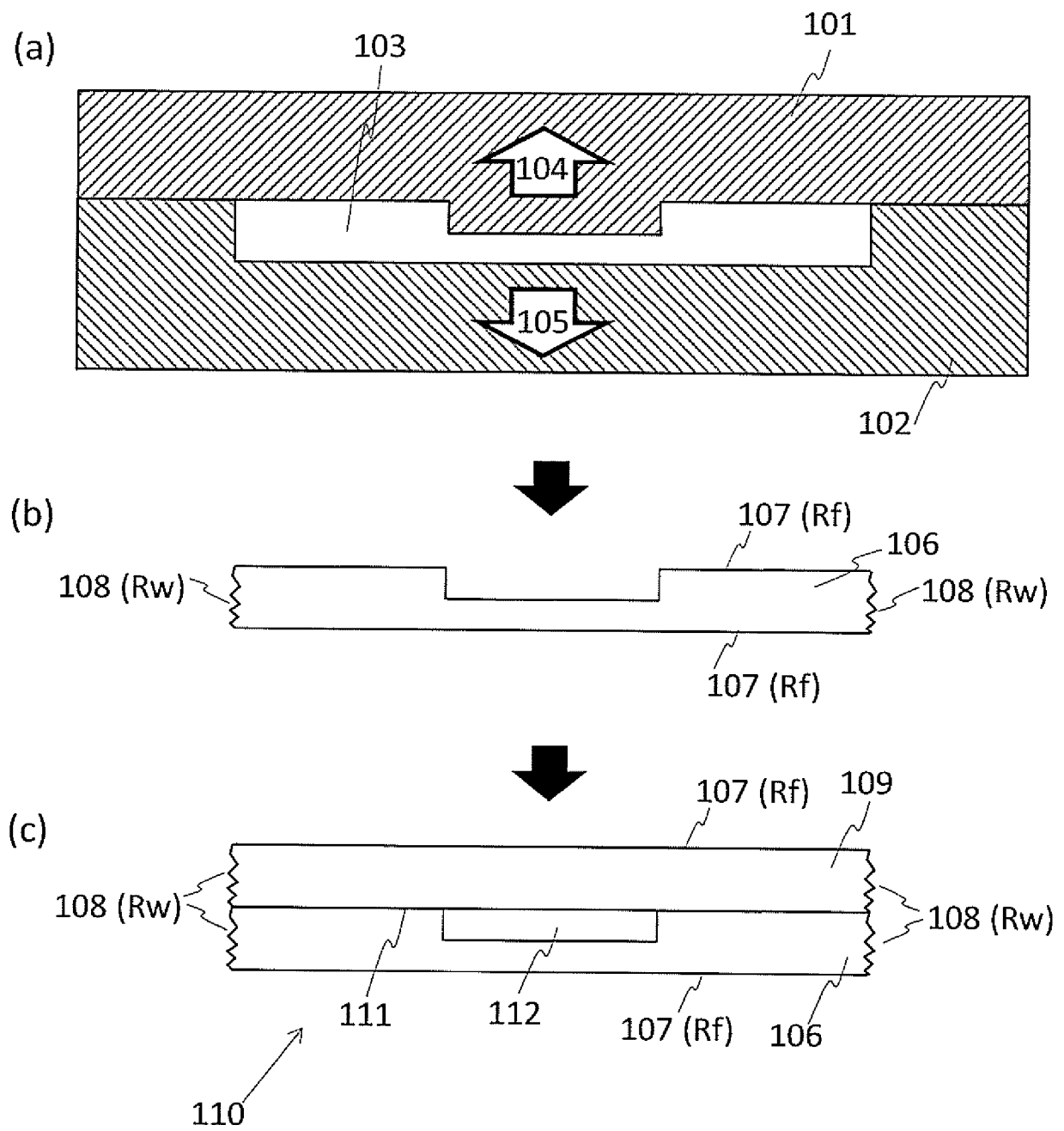


(c)



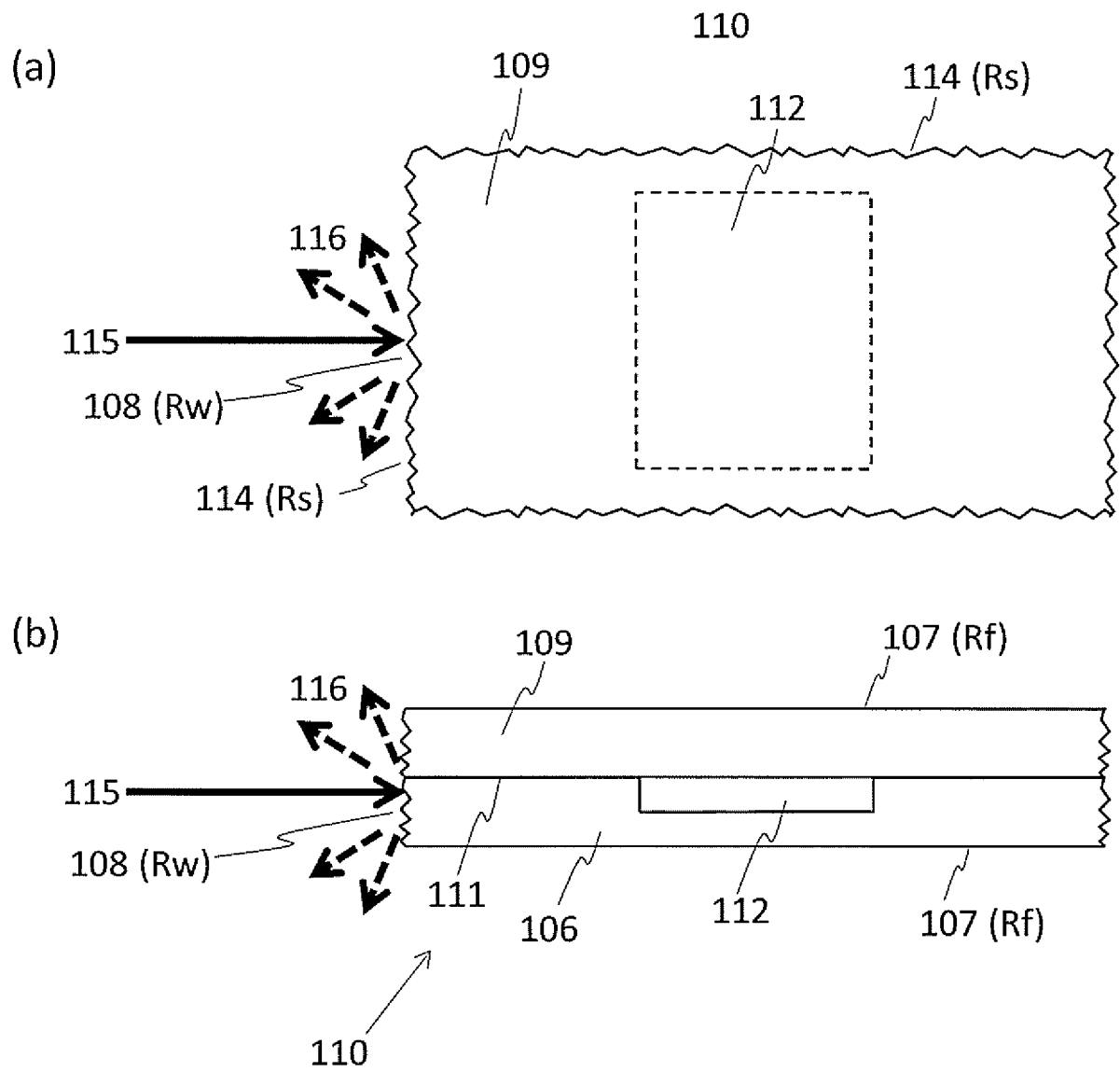
[図26]

図26



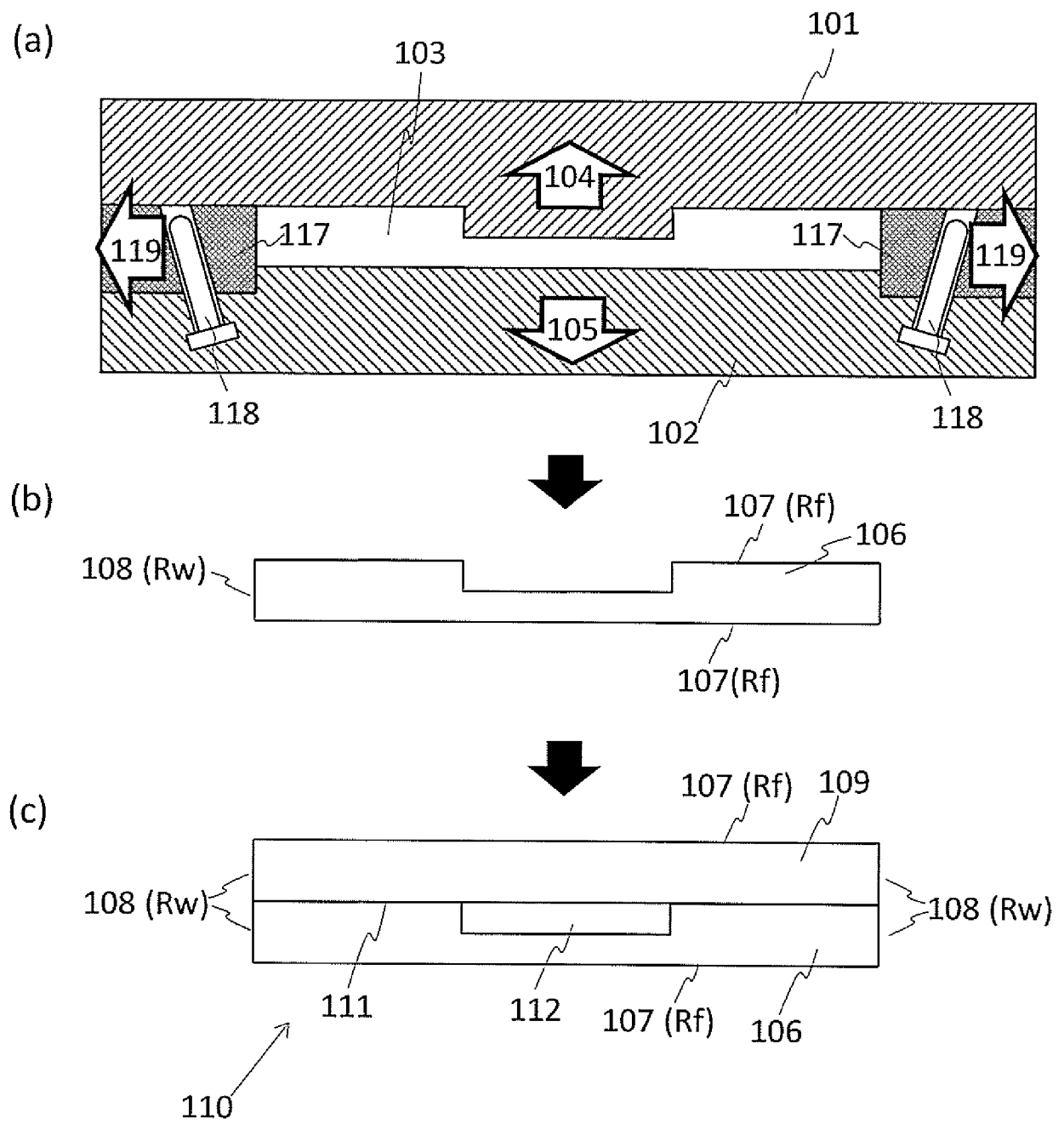
[図27]

図27



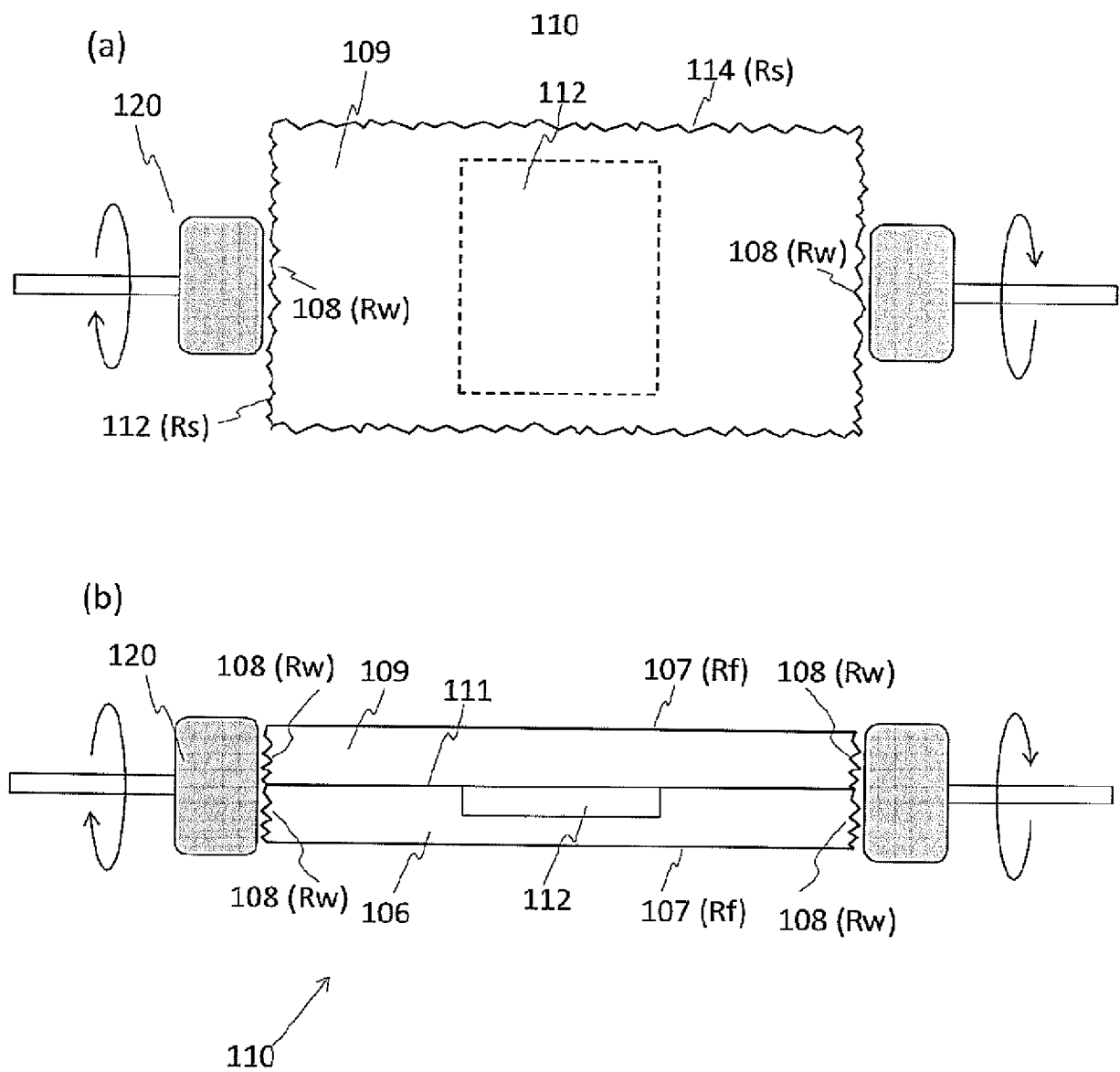
[図28]

図28



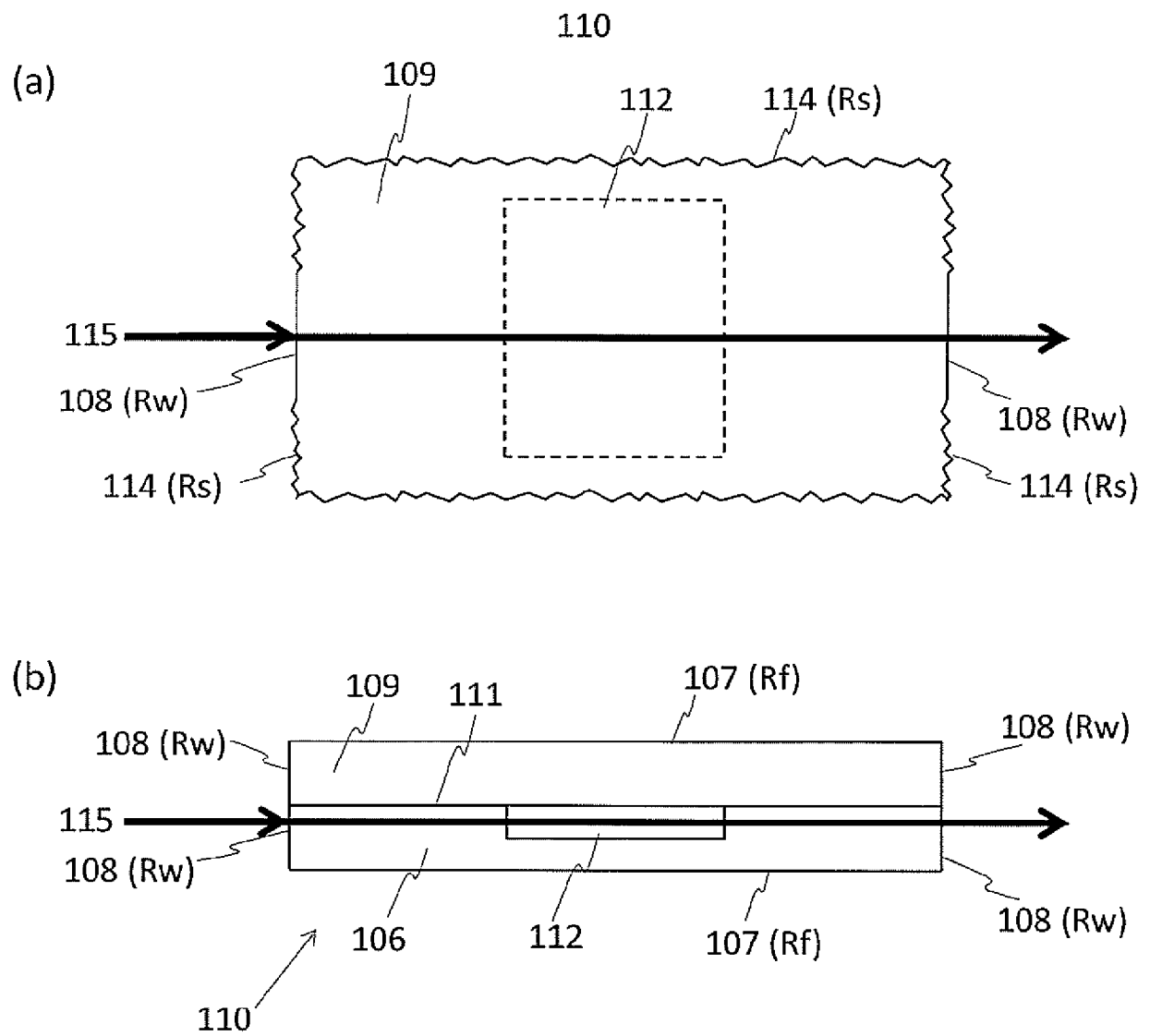
[図29]

図29



[図30]

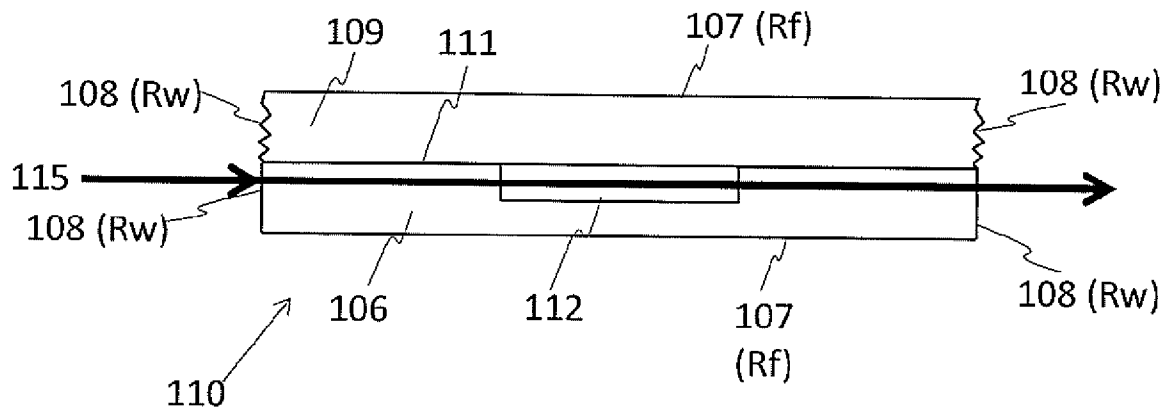
図30



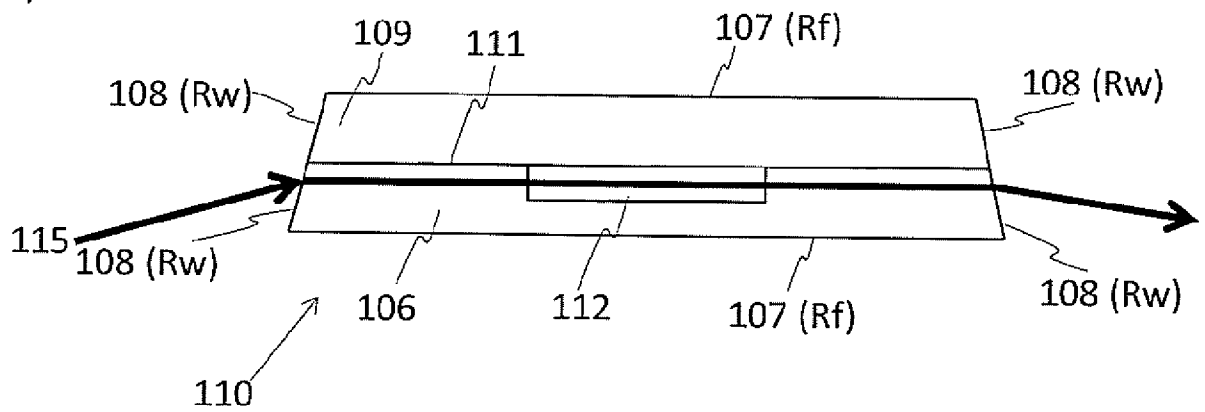
[図31]

図31

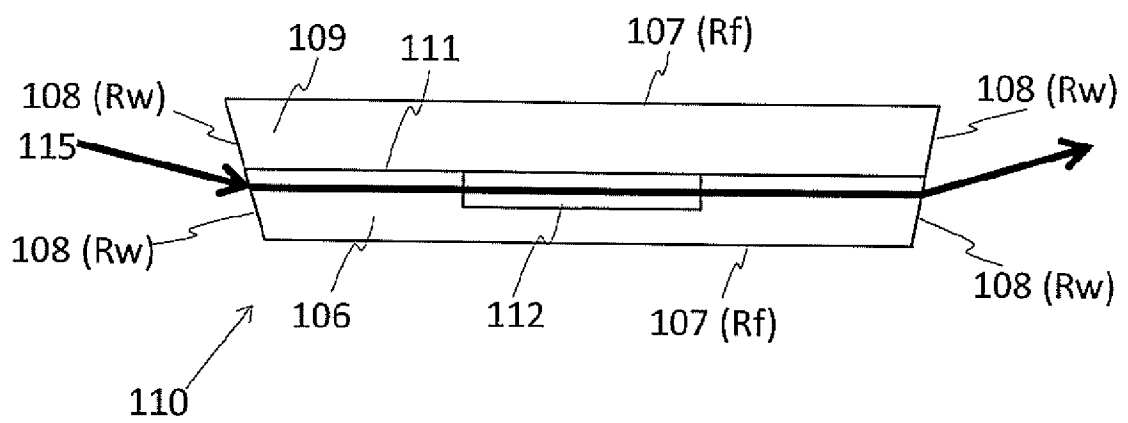
(a)



(b)

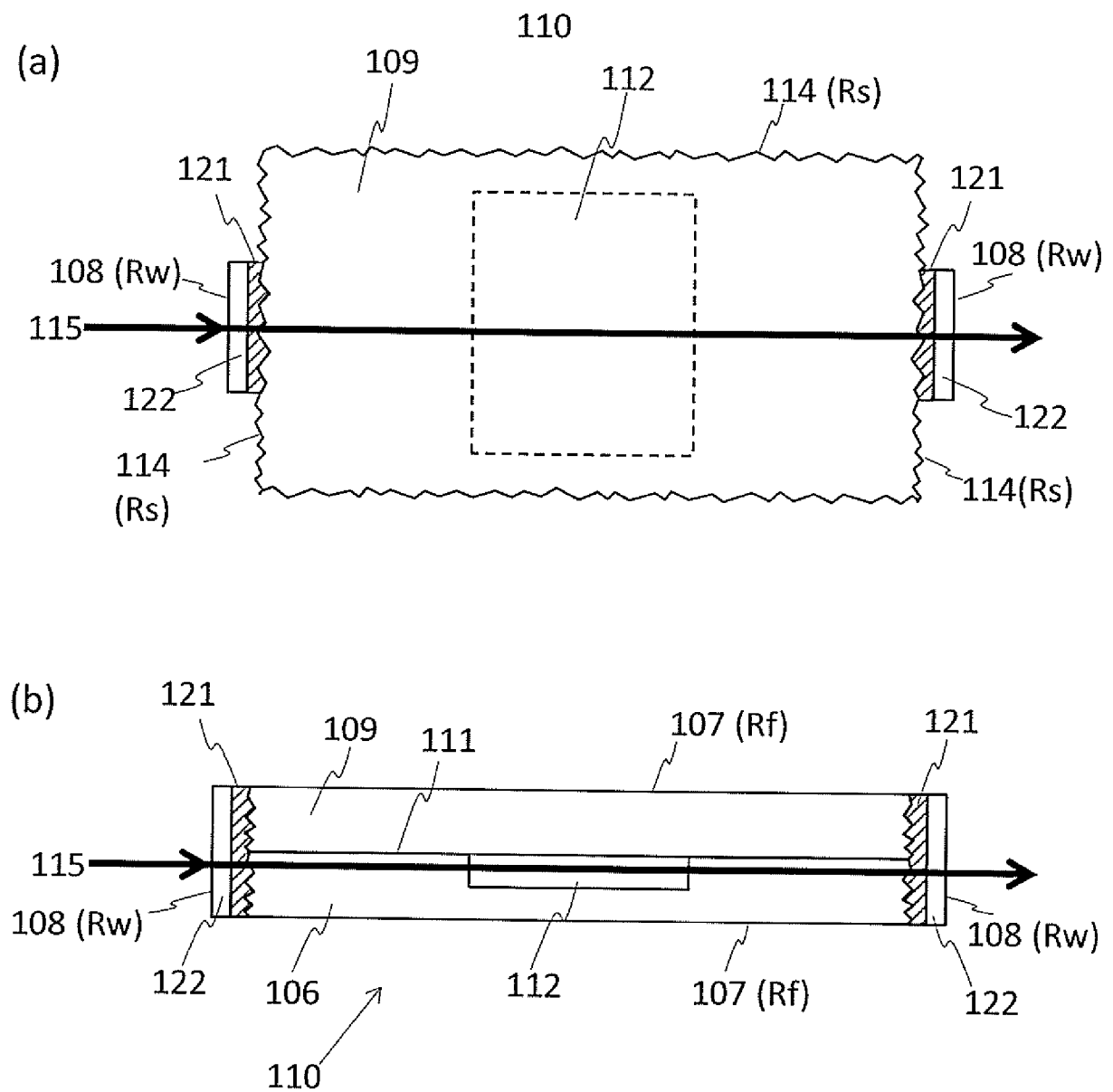


(c)



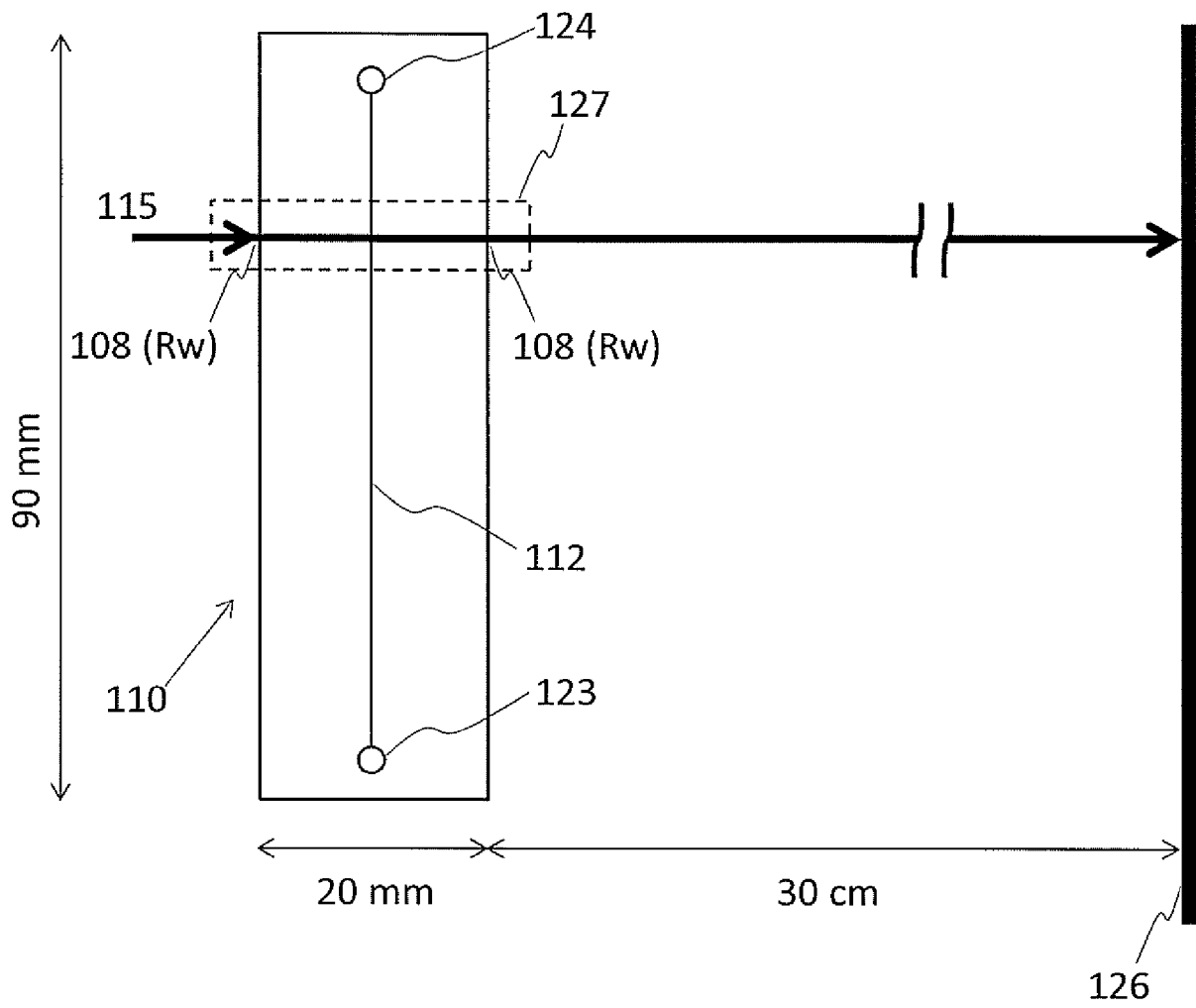
[図32]

図32



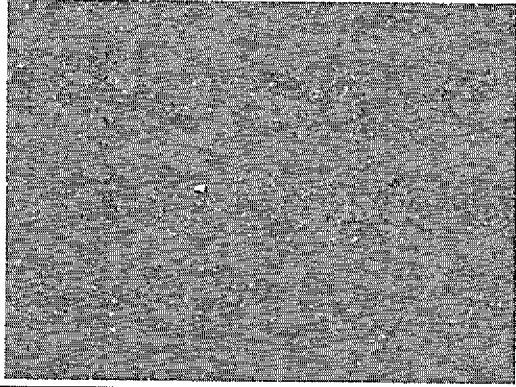
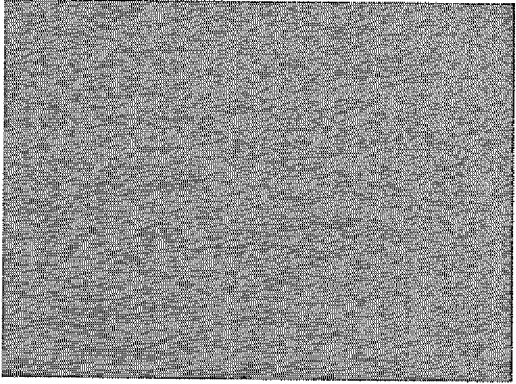
[図33]

図33



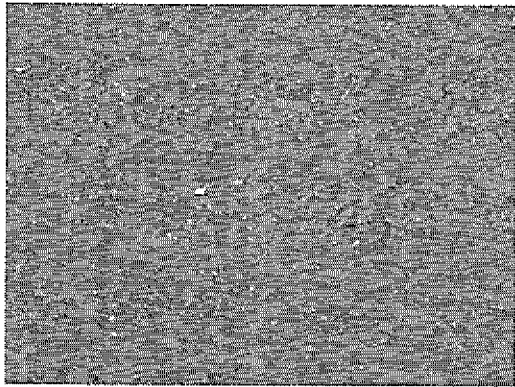
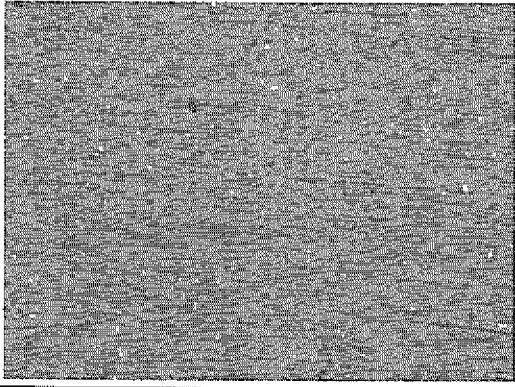
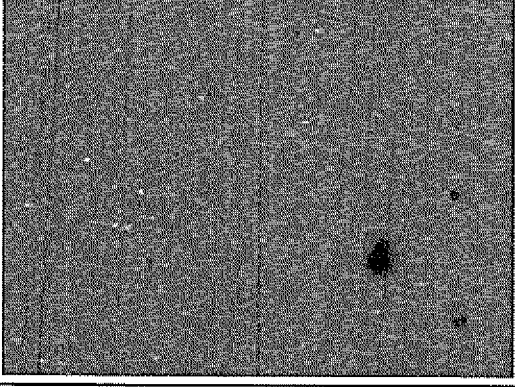
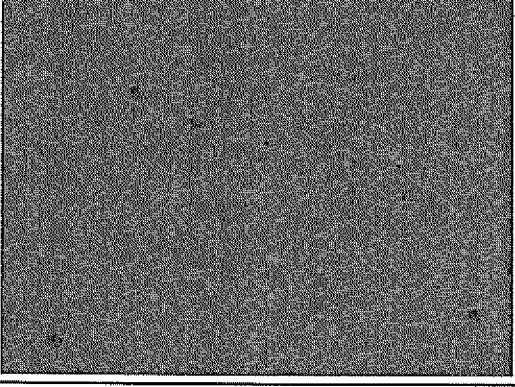
[図34]

図34

	レーザ顕微鏡による表面観察像	表面粗さ RMS
側面		0.44 μm
正面		0.07 μm

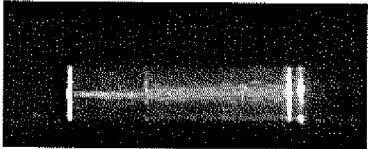
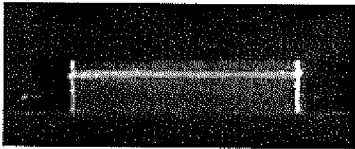
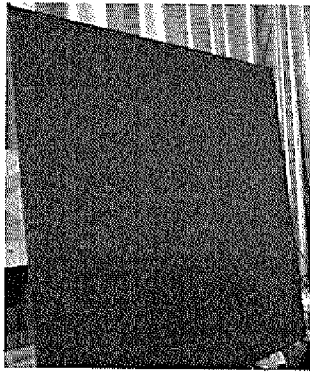
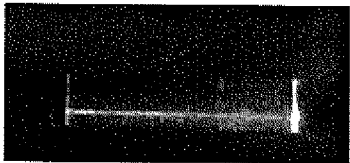
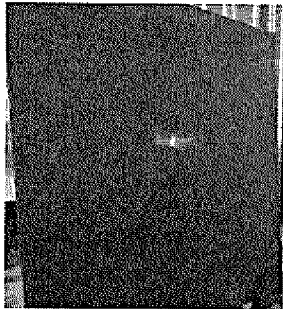
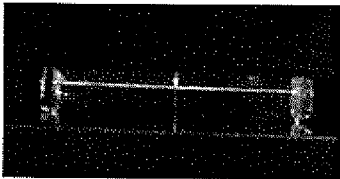
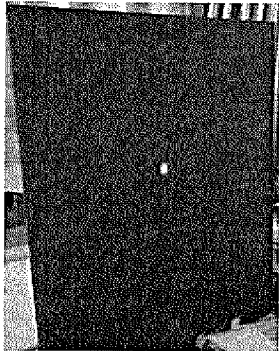
[図35]

図35

側面の状態	レーザ顕微鏡による表面観察像	表面粗さ RMS
未処理		0.44 μm
紙やすり 研磨		0.24 μm
ダイヤモンド ペースト 研磨		0.14 μm
ガラス窓		0.06 μm

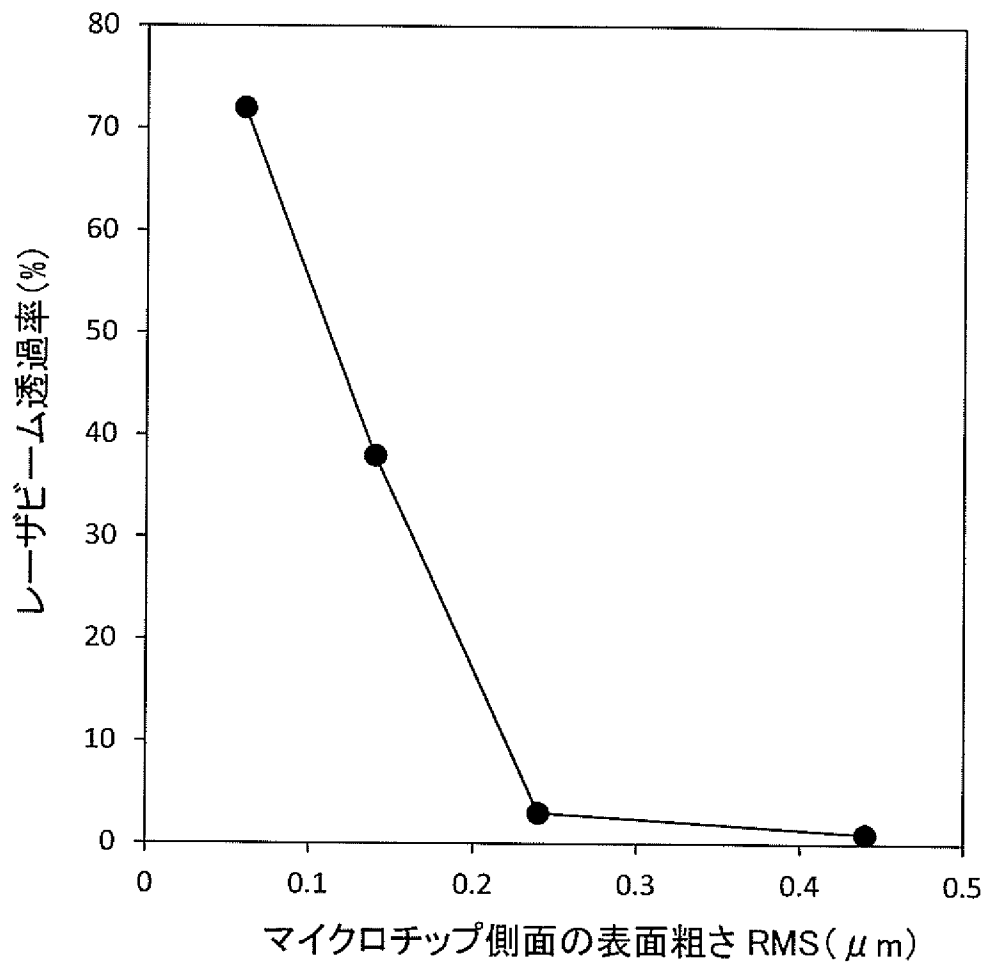
[図36]

図36

側面の 状態	レーザービーム透過画像 @マイクロチップ	レーザービームスポット画像 @衝立	レーザー強度 @衝立
未処理			0.17 mW (1%)
紙やすり 研磨			0.44 mW (3%)
ダイヤモンド ペースト 研磨			5.70 mW (38%)
ガラス窓			10.64 mW (72%)

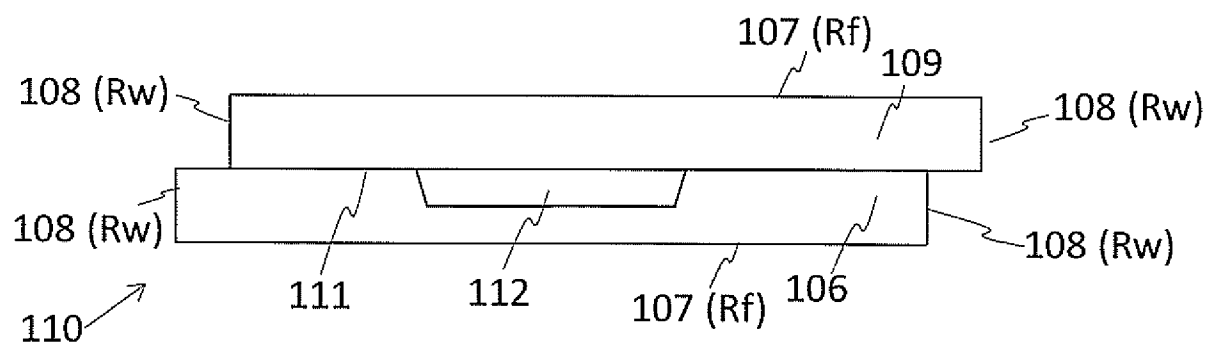
[図37]

図37



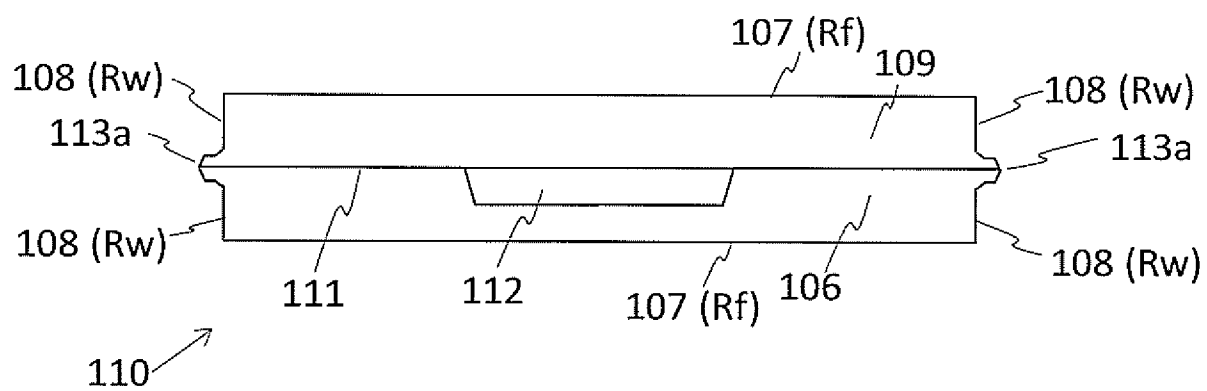
[図38]

図38



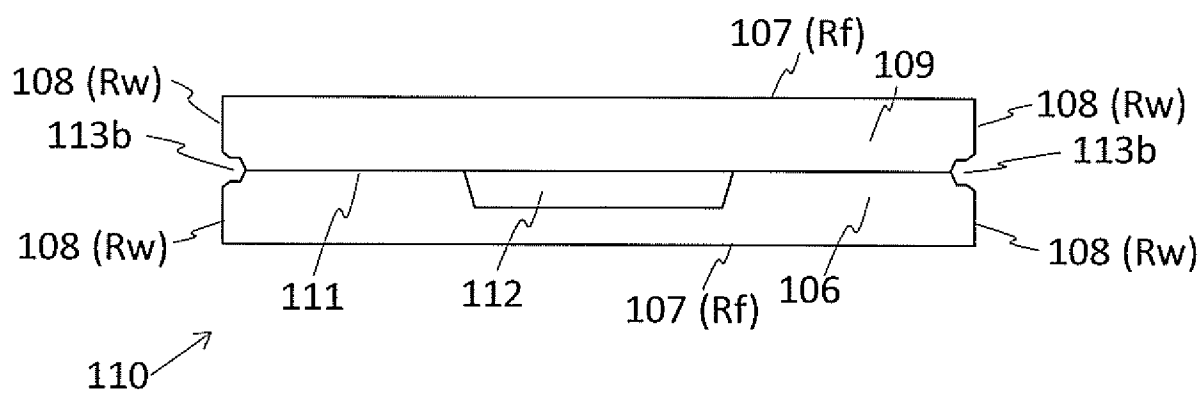
[図39]

図39



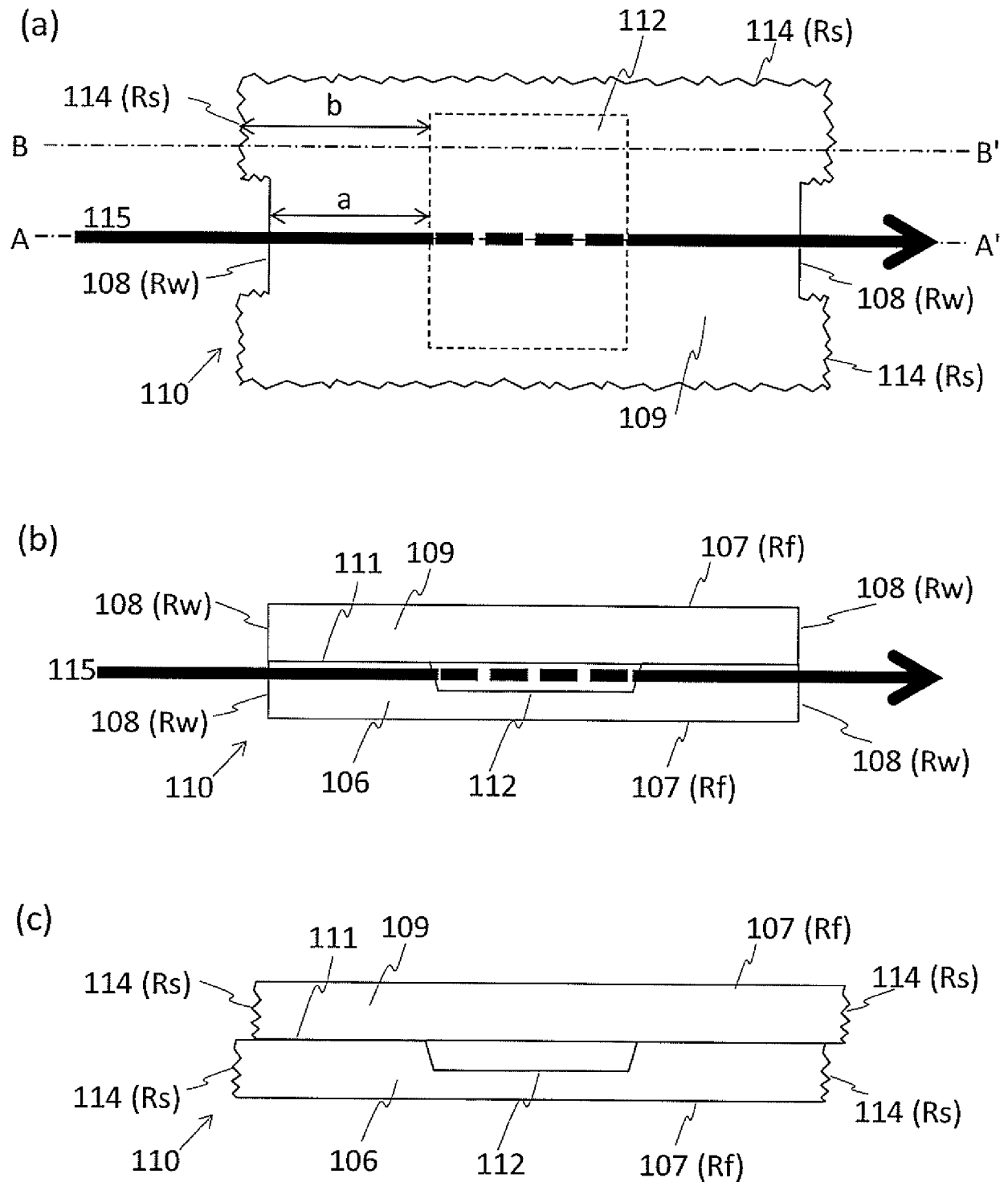
[図40]

図40



[図41]

図41



[図42]

図42

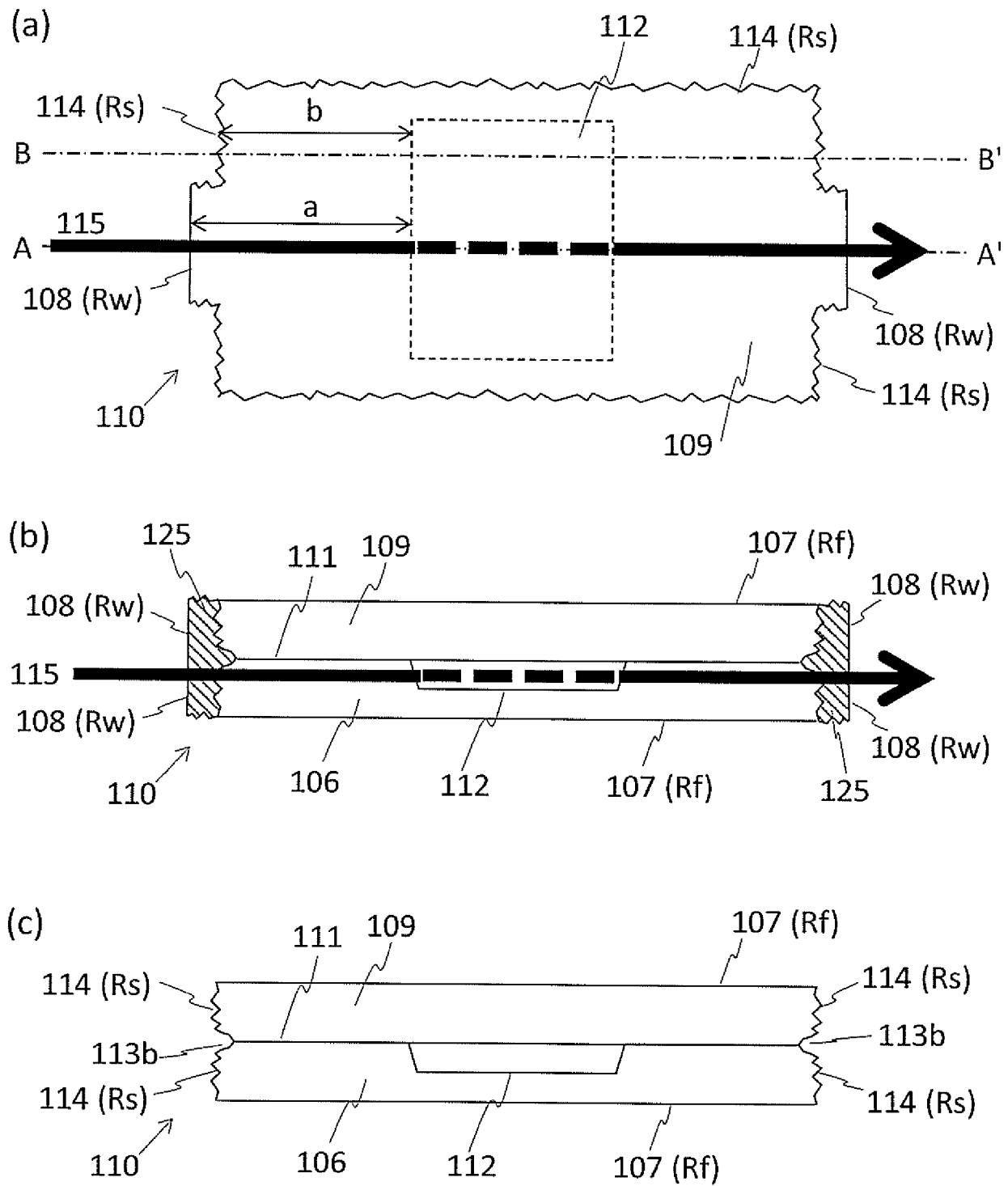
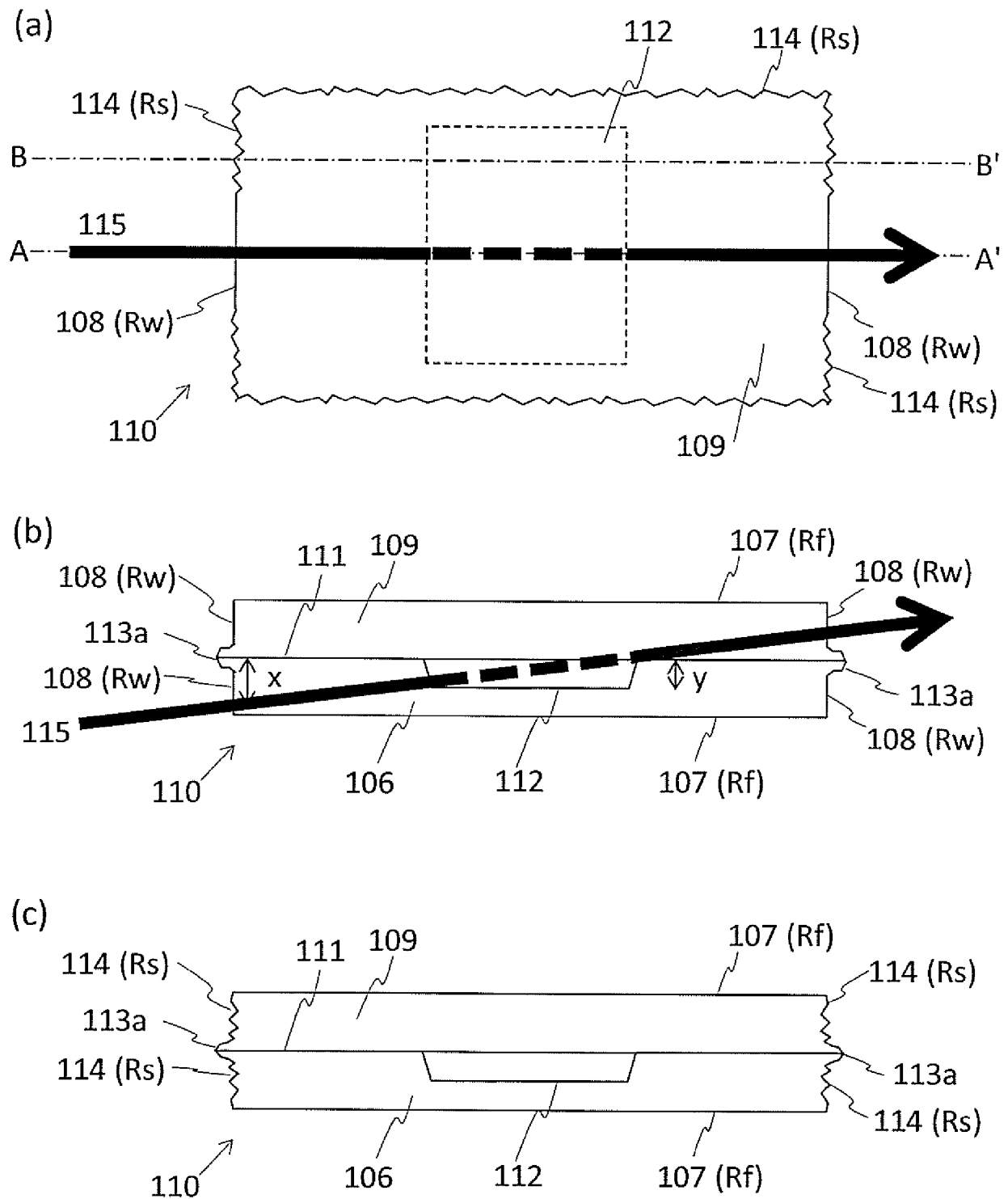
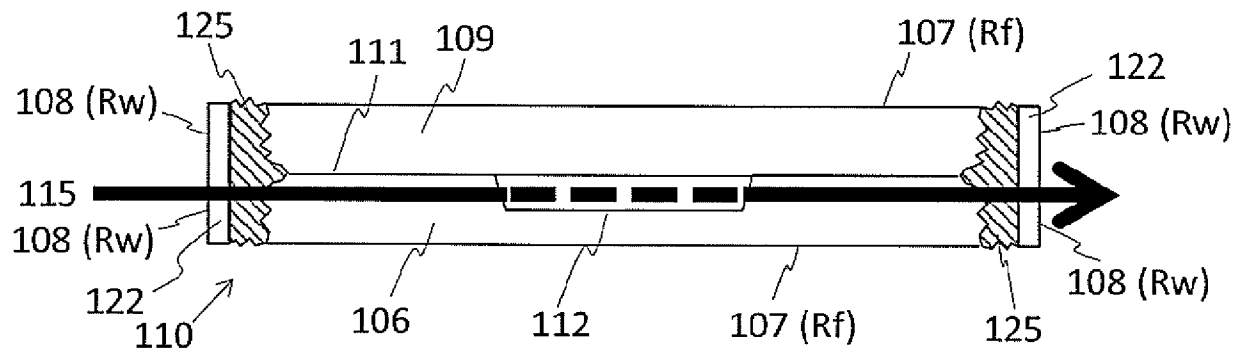


図43



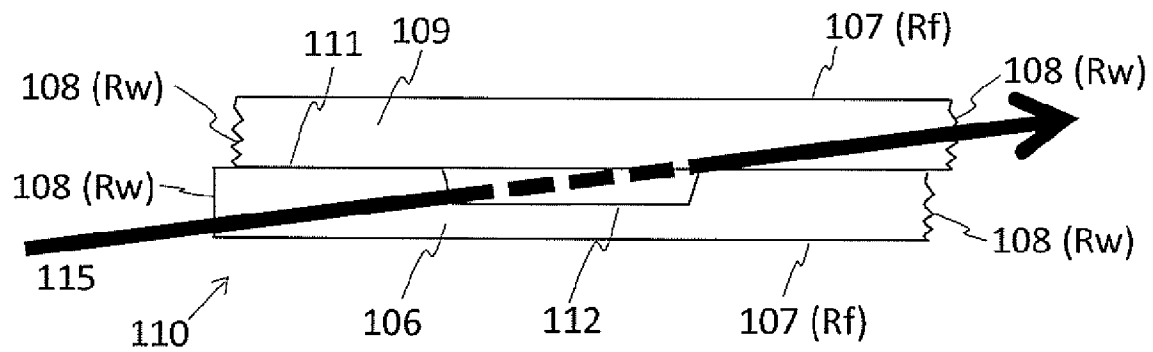
[図44]

図44



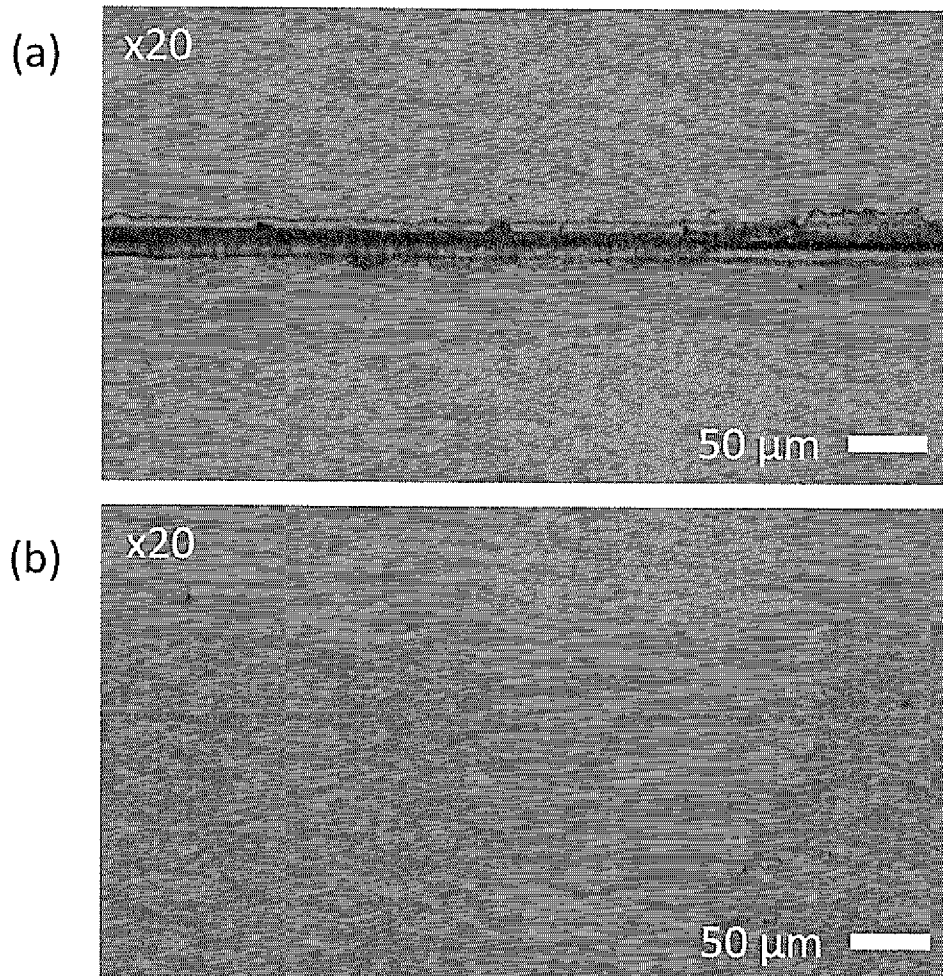
[図45]

図45



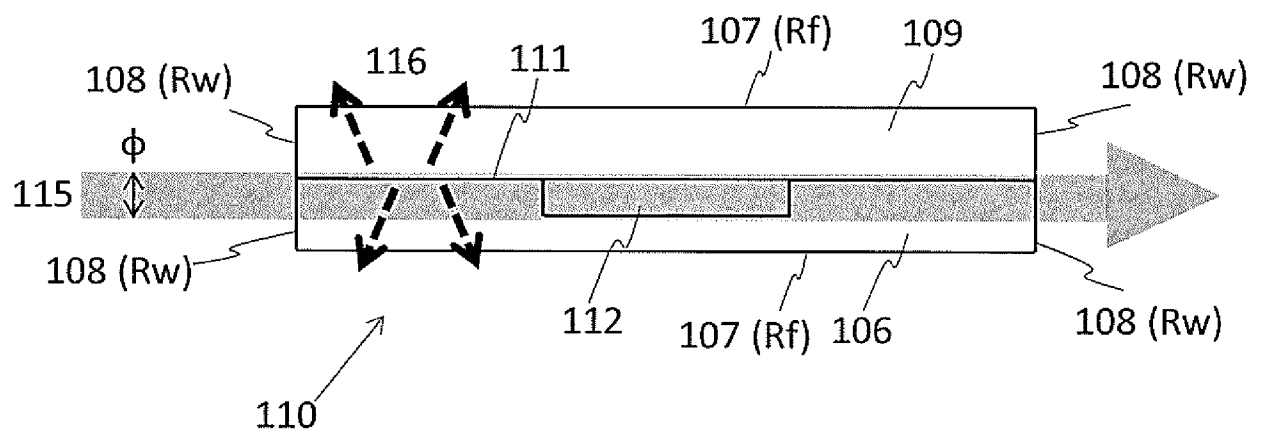
[図46]

図46



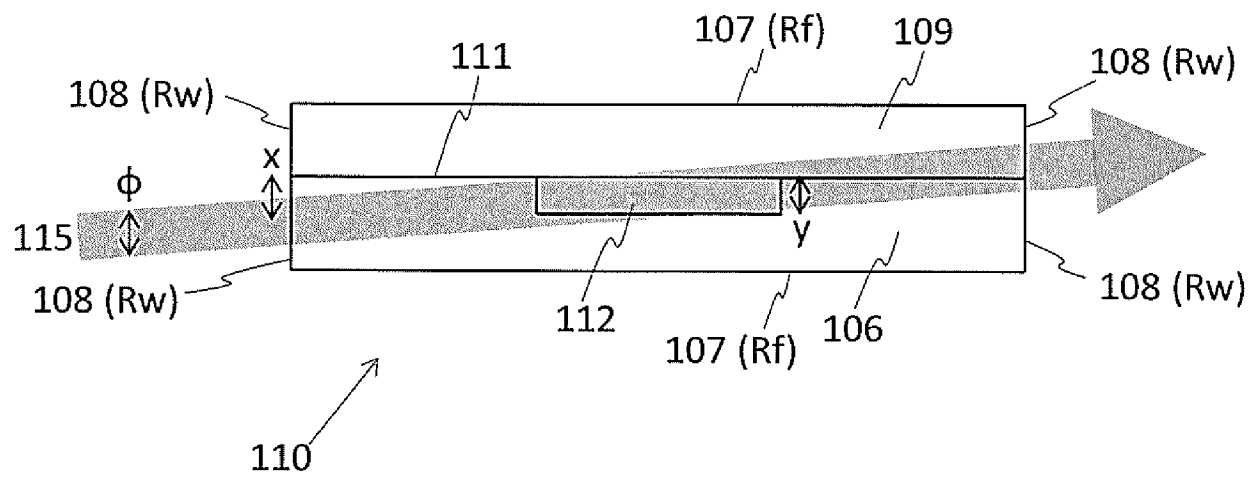
[図47]

図47



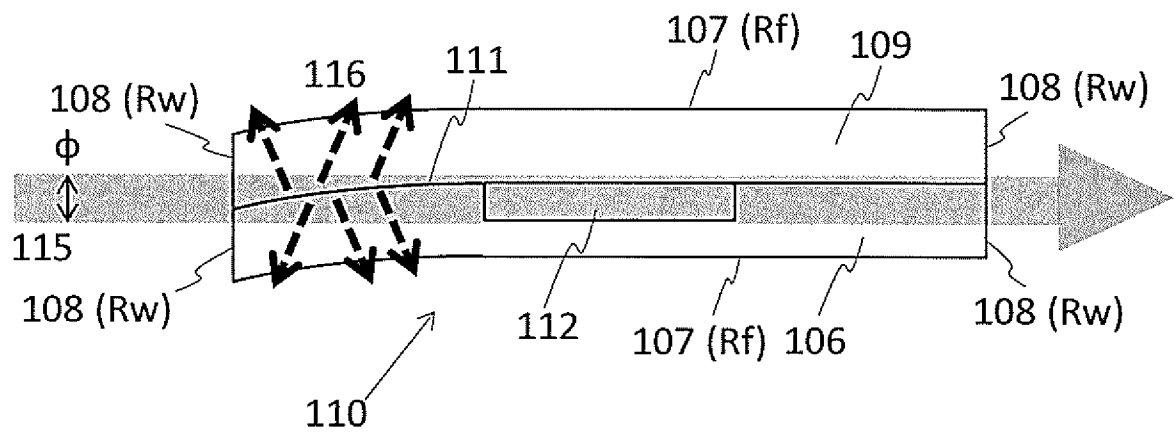
[図48]

図48



[図49]

図49



[図50]

図50

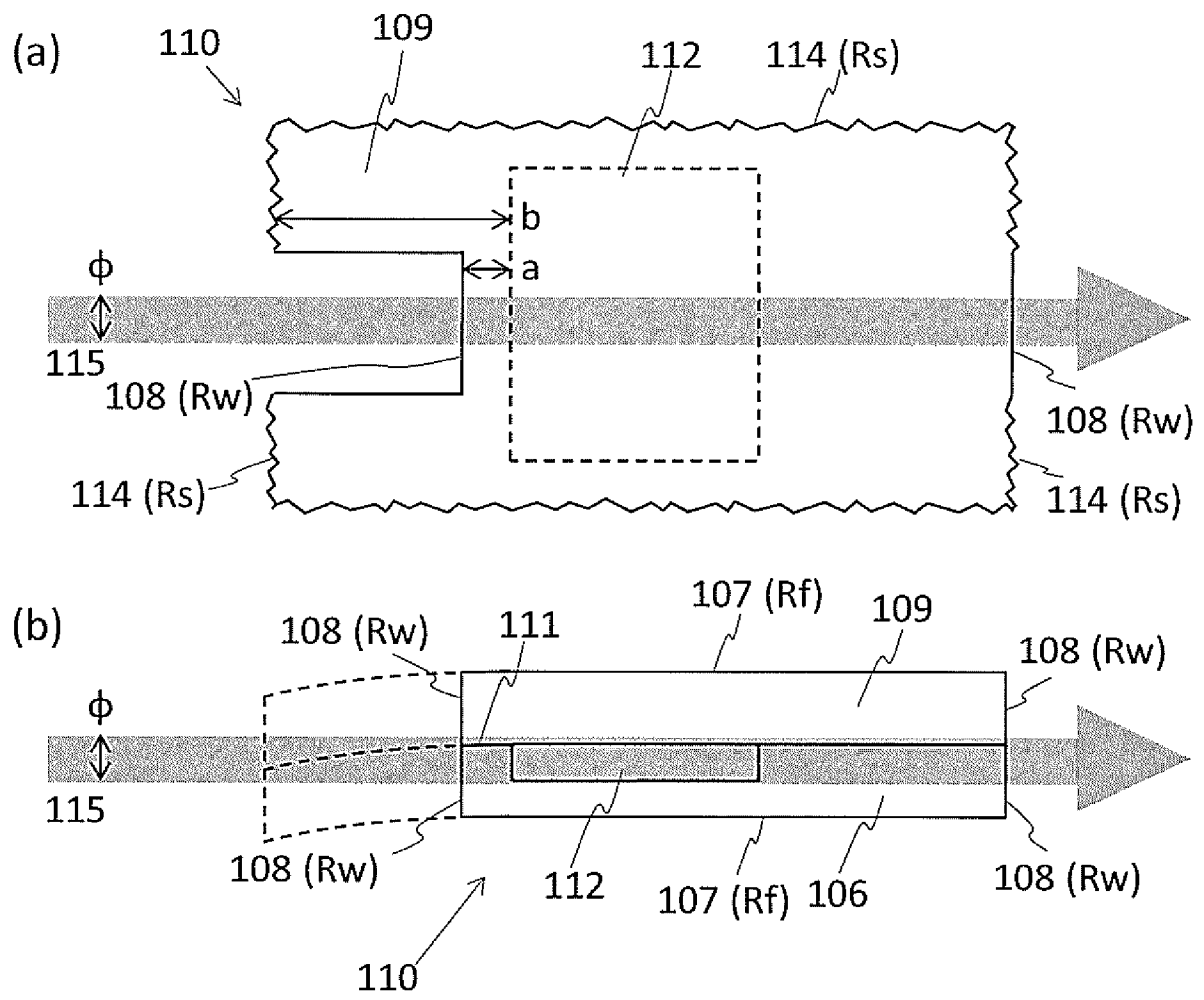
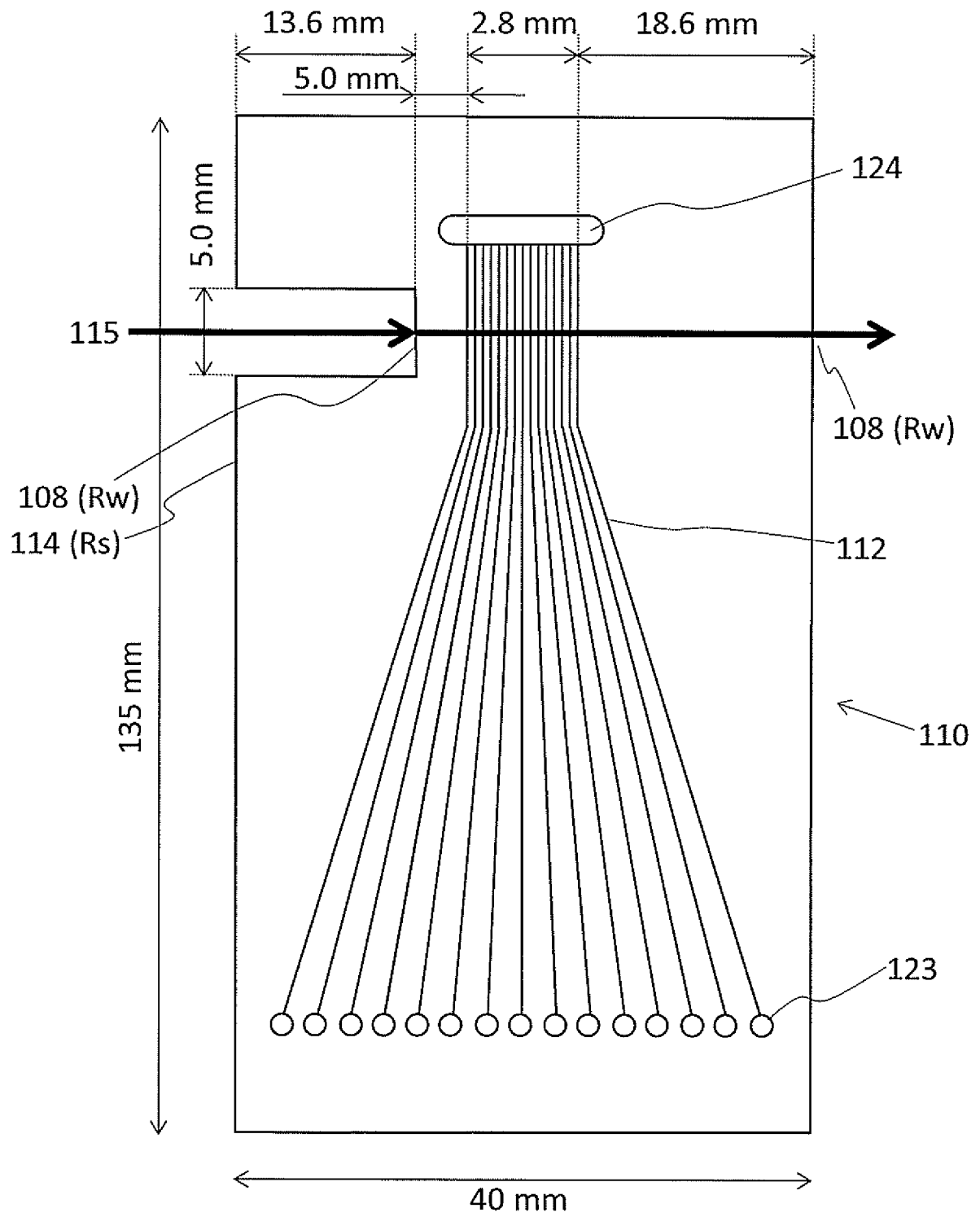
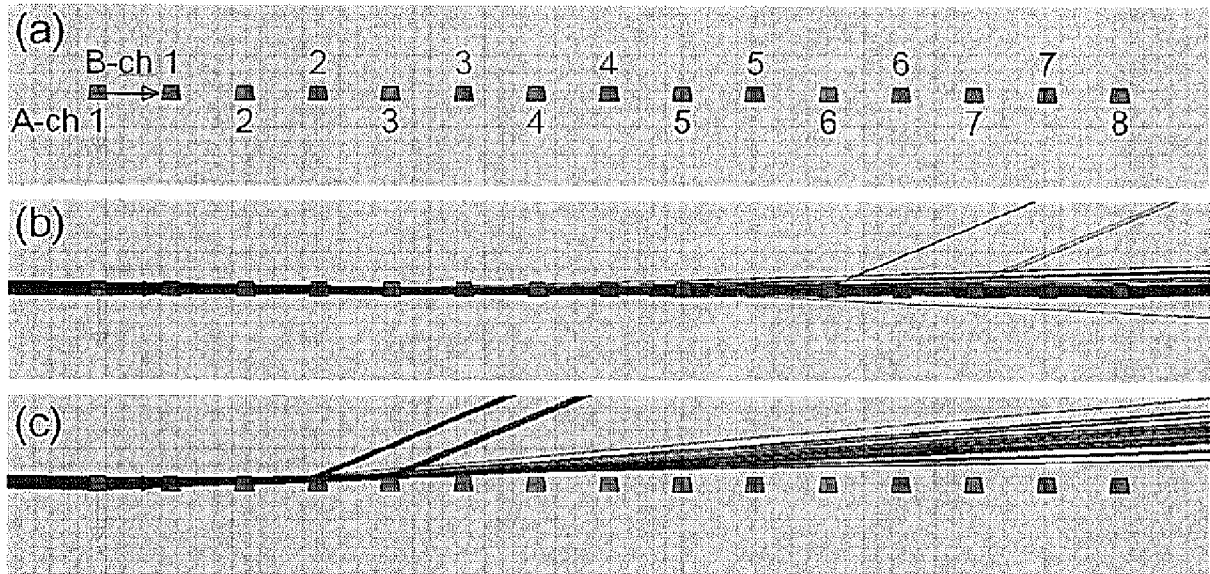


図51



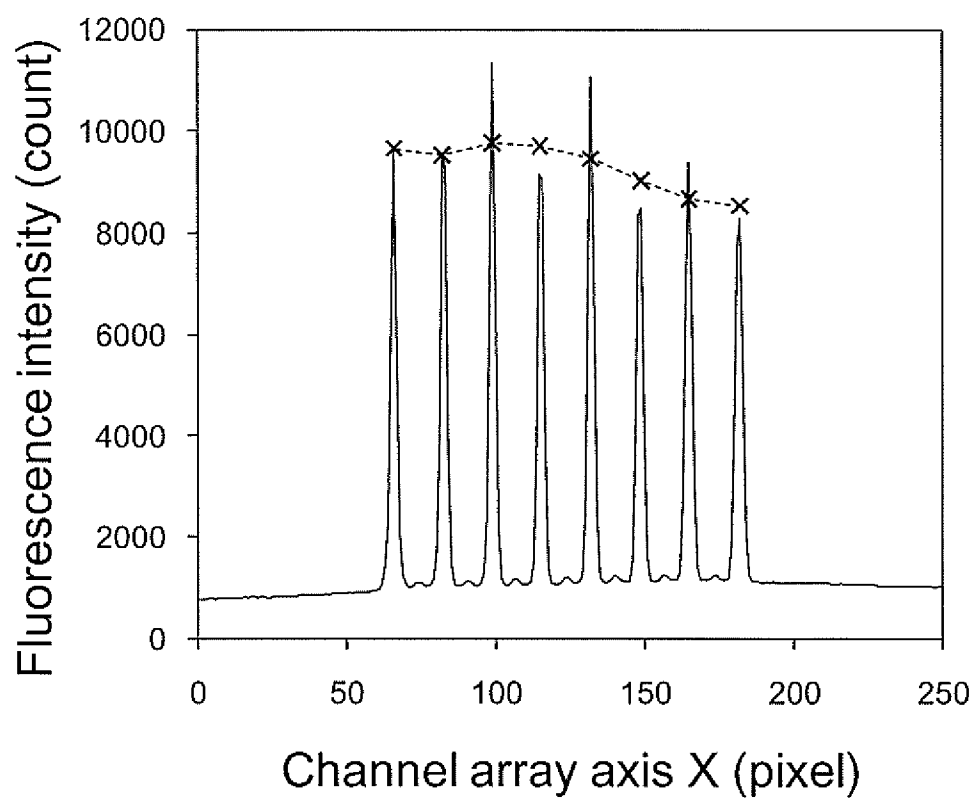
[図52]

図52



[図53]

図53



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/068048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/64(2006.01)i, G01N21/05(2006.01)i, G01N21/53(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

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y Y	JP 2005-514591 A (3M Innovative Properties Co.), 19 May 2005 (19.05.2005), paragraphs [0022], [0032], [0033], [0046]; fig. 3, 4, 14, 15 & US 2003/0113935 A1 & EP 1459052 A & WO 2003/054527 A1 & CA 2467748 A & AU 2002363982 A	1-4, 14, 16 18-27
Y Y	JP 2005-501249 A (Applera Corp.), 13 January 2005 (13.01.2005), paragraph [0044]; fig. 2A to 3C & US 2003/0040010 A1 & EP 1428009 A & WO 2003/019139 A2 & CA 2457713 A	1-4, 14, 16 18-27

☒ 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
01 September 2015 (01.09.15)

Date of mailing of the international search report
15 September 2015 (15.09.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/068048

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y Y	JP 2000-507695 A (Curagen Corp.), 20 June 2000 (20.06.2000), page 32, line 13 to page 33, the last line; fig. 1 & US 5938904 A & EP 972187 A & WO 1997/036171 A1 & AU 2597097 A & CA 2250584 A	1-4, 14, 16 18-27
Y Y	JP 2003-279471 A (Nippon Sheet Glass Co., Ltd.), 02 October 2003 (02.10.2003), paragraphs [0085] to [0091]; fig. 3(a), (b) & US 2005/0140971 A1 & EP 1489403 A1 & WO 2003/078979 A1 & CA 2479695 A & CN 1643363 A & AU 2003220924 A	1-4, 14, 16 18-27
Y	JP 2012-132894 A (Arkray, Inc.), 12 July 2012 (12.07.2012), paragraphs [0045] to [0051], [0056], [0059], [0097]; fig. 2c, 5, 6 & US 2012/0138461 A1 & EP 2460646 A1 & CN 102527451 A	2
Y	JP 2002-22654 A (Suzuki Motor Corp.), 23 January 2002 (23.01.2002), paragraph [0022] & US 2002/0005953 A1 & EP 1172644 A1	18-22, 24-27
Y	JP 2005-91168 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 07 April 2005 (07.04.2005), paragraph [0054]; fig. 2 (Family: none)	22, 27
Y	JP 2013-108994 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 06 June 2013 (06.06.2013), paragraph [0023]; fig. 7(c) (Family: none)	22, 27
Y	Tsupryk A, et.al.,, Novel design of multicapillary arrays for high-throughput DNA sequencing, Electrophoresis 2006.07, Vol.27, No.14, pp.2869-2879	23

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N21/64(2006.01)i, G01N21/05(2006.01)i, G01N21/53(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（I P C））

Int.Cl. G01N21/00-21/83

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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 (JDreamIII)

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 Y	JP 2005-514591 A（スリーエム イノベイティブ プロパティズ カ ンパニー） 2005.05.19, 【0022】, 【0032】, 【0033】, 【0046】, 図3, 図4, 図14, 図15 & US 2003/0113935 A1 & EP 1459052 A & WO 2003/054527 A1 & CA 2467748 A & AU 2002363982 A	1-4, 14, 16 18-27
Y Y	JP 2005-501249 A（アプレラ コーポレーション） 2005.01.13 【0044】, 図2A～3C & US 2003/0040010 A1 & EP 1428009 A & WO 2003/019139 A2 & CA 2457713 A	1-4, 14, 16 18-27

☒ 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

0 1 . 0 9 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 9 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / 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

2W

9706

電話番号 03-3581-1101 内線 3250

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 Y	JP 2000-507695 A (カラゲン コーポレーション) 2000. 06. 20 3 2 ページ 1 3 行 ~ 3 3 ページ 最終行, 図 1 & US 5938904 A & EP 972187 A & WO 1997/036171 A1 & AU 2597097 A & CA 2250584 A	1-4, 14, 16 18-27
Y Y	JP 2003-279471 A (日本板硝子株式会社) 2003. 10. 02 【0085】 ~ 【0091】, 図 3 (a), (b) & US 2005/0140971 A1 & EP 1489403 A1 & WO 2003/078979 A1 & CA 2479695 A & CN 1643363 A & AU 2003220924 A	1-4, 14, 16 18-27
Y	JP 2012-132894 A (アークレイ株式会社) 2012. 07. 12 【0045】 ~ 【0051】, 【0056】, 【0059】 【0097】, 図 2 c, 図 5, 図 6 & US 2012/0138461 A1 & EP 2460646 A1 & CN 102527451 A	2
Y	JP 2002-22654 A (スズキ株式会社) 2002. 01. 23 【0022】 & US 2002/0005953 A1 & EP 1172644 A1	18-22, 24-27
Y	JP 2005-91168 A (積水化学工業株式会社) 2005. 04. 07 【0054】, 図 2 (ファミリーなし)	22, 27
Y	JP 2013-108994 A (浜松ホトニクス株式会社) 2013. 06. 06 【0023】, 図 7 (c) (ファミリーなし)	22, 27
Y	Tsupryk A, et.al., Novel design of multicapillary arrays for high-throughput DNA sequencing, Electrophoresis 2006. 07, Vol. 27, No. 14, pp. 2869-2879	23