

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-257652

(P2005-257652A)

(43) 公開日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int.Cl.⁷

GO1N 21/17
GO1N 21/01
GO1N 21/27
GO1N 21/78
GO1N 27/447

F 1

GO1N 21/17
 GO1N 21/01
 GO1N 21/27
 GO1N 21/78
 GO1N 27/26

テーマコード(参考)

2 GO54
 2 GO59

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-73549 (P2004-73549)

(22) 出願日

平成16年3月15日 (2004.3.15)

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. マジックテープ
2. ポラロイド

(71) 出願人

000126757
 株式会社アドバンス
 東京都中央区日本橋小舟町5番7号

(72) 発明者

青木 大一郎
 東京都中央区日本橋小舟町5番7号 株式会社アドバンス内

(72) 発明者

相澤 克則
 東京都中央区日本橋小舟町5番7号 株式会社アドバンス内

(72) 発明者

佐藤 浩司
 東京都中央区日本橋小舟町5番7号 株式会社アドバンス内

最終頁に続く

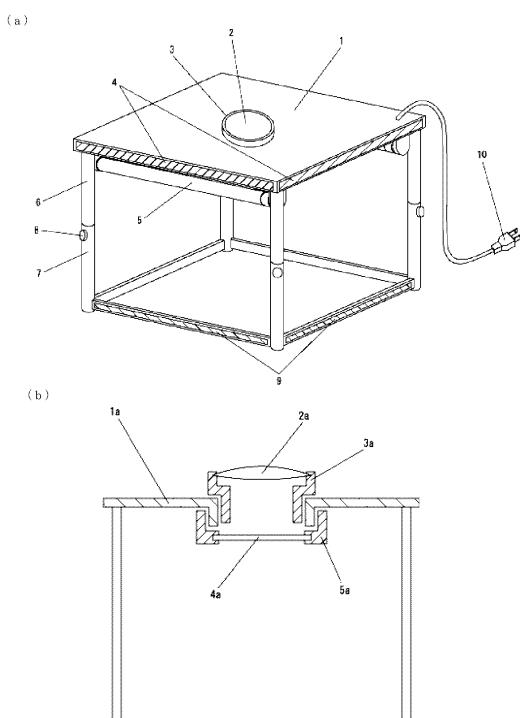
(54) 【発明の名称】生体試料の検出装置および解析方法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、電気泳動実験の便宜を図るべく、簡易性に優れたモニター用具、泳動パターンに対し、所定の色の認識による目的とする泳動実験の開始又は終了等の報知、電子レンジなどの汎用性加熱用具を好適に利用し、調整が簡単なパウチタイプのゲル及び加熱方法、等電点電気泳動等の、泳動時間が長い場合、サンプル泳動速度による予測的な等電点計測等を実現する。

【解決手段】生体試料の周辺から外部光を遮断するよう覆い且つその側面の少なくとも一部が可撓性を有する部材で形成される電気泳動を観察するための装置、泳動パターンを光学的に識別して、泳動実験時における距離的識別を行う。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体試料の周辺から外部光を遮断するように覆い且つその側面の少なくとも一部が可撓性を有する部材で形成される生体試料の検出装置。

【請求項 2】

前記可撓性を有する部材は上下方向又は左右方向に移動および/または開閉可能である請求項 1 に記載の生体試料の検出装置。

【請求項 3】

前記生体試料は電気泳動法によって分離されたバンドおよび/またはそのバンドを転写したものとして検出されるものである、請求項 1 および請求項 2 に記載の生体試料の検出装置。 10

【請求項 4】

外部光を遮断された空間内に電気泳動装置を設置することを特徴とする請求項 1 乃至 3 に記載の生体試料の検出装置。

【請求項 5】

前記生体試料を照明する為の照明手段、前記照明された担体面を撮影する撮影手段、前記撮影手段で撮影した画像にたいし照明手段の照明光量を 2 次元的に補正する補正手段を有することを特徴とする請求項 1 乃至 4 に記載の生体試料の検出装置。

【請求項 6】

前記 2 次元的補正が、前記照明手段の光量の強さを 2 次元的に検出可能な検出手段を備え、当該検出手段で得られた各部位での光量を補正基準とする請求項 5 に記載の生体試料の検出装置。 20

【請求項 7】

生体試料を複数の光源によって撮影した画像を重ね合わせることを特徴とする生体試料の解析方法。

【請求項 8】

前記複数の光源は波長が互いに異なるものであり、各波長で撮影された画像を重ね合わせることによって複数の色成分からなる画像を得ることを特徴とする請求項 7 に記載の生体試料の解析方法。

【請求項 9】

検出対象の所定の位置をモニターするように配置され、検出対象の特定の部位における状態変化を検出手段と、前記検出手段で得られた検出情報と予め定められた情報とを比較し、その比較した値に基づいて制御を行う制御手段よりなる生体試料の検出装置。 30

【請求項 10】

前記特定の部位における状態変化とは、色濃度の変化、色成分の変化、光量の変化、発光波長の変化、吸光度の変化、色素の移動によるもの、形状の変化、温度変化、音量変化、変位速度の変化のいずれかである請求項 9 に記載の生体試料の検出方法。

【請求項 11】

前記検出手段が特定の色成分の濃度を検出するものである、請求項 9 乃至 10 に記載の生体試料の検出方法。 40

【請求項 12】

前記検出手段が複数の色成分の濃度を検出するものであり、それらの色成分の合成結果に基づいて色変化を検出することを特徴とする請求項 9 乃至 10 に記載の生体試料の検出方法。

【請求項 13】

前記制御手段は、発光、発音、通信の少なくとも一つによる通知を行う機能である請求項 9 乃至 12 に記載の生体試料の検出方法。

【請求項 14】

前記検出対象が電気泳動担体中を移動する色素および/または生体分子である請求項 9 乃至 13 に記載の生体試料の検出方法。 50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、主に生命科学研究および検査を目的とした核酸、タンパク質、脂質、糖類、ビタミン、補酵素等を含む生体試料、あるいは、これに含まれる薬剤などの非生体成分の検出装置および解析方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

従来、生命現象の解明のために、生体分子を光学的に標識し、微量な光学的シグナルを暗室内でフィルム等の媒体を用いて検出する方法が一般的に利用されている。最近では、デジタルカメラの高精度化に伴い、フィルムを用いず、デジタル画像としてデータを記録する方法も普及している。しかしながら、光学的シグナルが微弱であることが多いため、外光を遮断できる暗室を利用することに変わりはない。

なお、暗室設備が利用できない研究機関や教育機関等でも上記の実験ができるように、暗室効果をもつ小型の暗箱も実用化されている。最も簡単な構成は、生体試料等の検出対象に金属または樹脂製のフードをかぶせるものであり、一般的には上部に観察および撮影用の穴が開いているものが多い。さらに高度なものになると、レンズやカメラが取り付けられたもの、内部で操作ができるように手を入れる口が用意されているもの、内部光源が設置されているものなどが、実用化されている。

【0003】

発明者らは、特開2003-240756において、生体分子を分離するための電気泳動装置を内部で駆動できるように、フード部の下部から紫外光を照射するとともに、フード内部への電源供給が可能な構造をもつ観察装置を考案した。

また、これら観察および記録装置によって得られた画像または光学的データは、最終的にはデジタルデータに変換され、コンピュータを利用して解析される。生命科学の分野で扱われるデータとしては、一般に画像データが多いため、解析ソフトウェアもまず画像データを表示できることが基本となっている。画像データのファイル形式としては、ビットマップ、TIFF、JPEGなどの形式が一般的である。画像データは、電気泳動法や薄層クロマトグラフィー法による分離パターン、核酸のハイブリダイゼーションやタンパク質の抗原抗体反応の際に用いる標識物質の発光あるいは発色、自然または意図的に発生させた細胞内の発光現象、酵素による分解発色反応、蛋白質や核酸あるいは脂質、糖類に特異的な呈色反応、各種有機物質の硫酸処理などによる部分炭化像（黄褐色化像）などから得られる。多くの場合、画像内の異なる位置に存在し、かつ異なる形状をもった複数の領域を解析対象とし、その領域における明度、彩度、色成分などを情報として扱う。これらを数学的に解析し、数値データの出力やグラフ化といった作業までが、一般的な解析ソフトウェアの機能となっている。最近では実験の多様化と高度化に伴い、扱うデータの種類や量が膨大となっているため、データ管理に重点を置いたり、ネットワークを介したデータの共有化を可能とするソフトウェアも開発されている。

【特許文献1】特開2003-240756**【特許文献2】特開平04-17708号****【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

上記のごとく、生命科学の分野において、まず良質な光学的データを得るために、暗室あるいは暗箱のような外光遮断設備は必要不可欠である。しかしながら、人が入れるような暗室は、大きなスペースを必要とするだけでなく、一人が使用している間は他者が使用できない場合もあるため、各実験者に十分な量の設備を確保することは困難である。したがって、暗箱のような小型の器具が数多く市販されているが、いずれも金属製あるいは樹脂製となっている。このため、重量が大きく落下時の危険性が高い、通気性および柔軟性が悪く用途が限定される、洗浄または交換がしにくい、遮光空間および装置全体のサイズが

10

20

30

40

50

変更できないといった問題点を抱えている。

【0005】

また、解析ソフトウェアについても、生命科学で必要とされるデータの内容が変化しているため、改良が求められている。とくに、従来は電気泳動法や薄層クロマトグラフィー法、ハイブリダイゼーション法、各種プロット法、抗原抗体反応などの操作の組み合わせによって、特定の生体分子およびその断片、薬剤などの有無が確認できれば十分であった実験において、最近では遺伝子発現解析も頻繁に行われるに至って、その分子の定量的情報まで求められることが多くなっている。しかしながら、現在市販されている解析ソフトウェアでは、特定領域の濃度情報等を単に積分計算する程度のもの等、必要な精度に到達できないものが多い。また、試料を検出するためのハードウェアと、解析ソフトウェアがそれぞれ単独で実用化されていることも多く、そのためにハードウェアとソフトウェアとの不整合が生じたり、単調な解析作業も自動化できず、同じ操作を反復しなければならないなどの課題も抱えている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記のように、現段階では生体試料の検出装置、解析ソフトウェア双方に数々の問題点が残されているが、これらは検出装置としての工夫と、それを処理するための解析ソフトウェアの改良を組み合わせなければ解決できないものもある。したがって本発明では、生体試料の検出装置および解析方法を個別に改良しつつ、それらを組み合わせたシステムとして課題を解決する。また、システムと組み合わせて利用する器具および機器の改良も合わせて行うことで、総合的に精度と迅速性、簡便性を向上させる。

【0007】

定義

以下の説明において、繰り返し使用される表現については、説明の重複を避けるため、次のように定義する。

「紫外光透過性材料」とは、石英などのガラスや、ポリカーボネイト、ポリメチルベンゼン、ポリオレフィン、シクロオレフィン、メタクリル(PMMA)などの紫外光透過性樹脂のことを意味する。また、これらの材料に含まれないものであっても、薄いフィルム状にすることで十分な透過性を得られるものであれば、紫外光透過性材料の中に含まれられる。物理特性としては、生命科学研究で主に用いられる波長250～390nmの範囲の少なくとも一部の波長に対し、40%以上の透過率を有することが望ましいが、用途によってはこの特性に限定されない。電気泳動装置のような高電圧を要する装置に、これらの材料を適用する場合には、安全のために難燃剤を混合して使用する場合もある。

「紫外光源」とは、通常は水銀灯およびその内部の塗料によって波長変換された紫外蛍光管のことを意味する。この他に、発光ダイオードや半導体レーザーなどの半導体(主としてガリウム、アルミニウム、インジウム、窒素、砒素、リン、亜鉛、セレンなどの元素の一部を含む化合物で、例えばAlGaN、AlGaInNなど)デバイス、非線形光学特性などを有する波長変換材料、有機エレクトロルミネッセンス材料などが含まれる。また、用途によってはガスレーザーのように中型から大型のものであってもよい。さらに、光源自体は紫外だけでなく可視域や赤外域まで波長成分を含むものであっても、バンドパスフィルタとの組み合わせによって紫外成分を中心に取り出せるようにしたものでもよい。波長帯としては、250～390nmの範囲に発光ピークを有するものが望ましいが、用途によってはこの特性に限定されない。光源には、必要に応じて上記の光源が複数組み合わされたものも含まれる。

「耐熱素材」とは、ガラスや金属、ポリアリレートなどの耐熱樹脂であって、生命科学研究で頻繁に用いられるオートクレーブ使用(例えば120℃)に対して、大きな変形や変性を示さない素材のことを意味する。用途によっては、水の沸点程度まで耐性があればよい場合もある。

【0008】

本発明の生体試料検出装置は、主に生体試料からの光学的データを得るための小型暗室装

置であるが、単に光学的データを得るためだけでなく、暗室内で行われる一般的な作業を容易かつ高精度に行えるように工夫する。具体的には、遮光のために柔らかく軽い素材によって観察、解析対象の周囲を覆う。これによって、金属あるいは樹脂で形成された暗箱の危険性、大きな重量、通気性の悪さ、サイズの不变性といった問題点を解消できる。遮光用の素材が柔軟であるため、手を入れて操作する際にも非常に扱いやすくなる。装置内部には光源を設置し、生体試料を検出する。光源は通常、紫外光源であるが、目的によって紫外域の波長以外を照射できる光源にも交換可能とする。

【0009】

また、本発明の生体試料解析ソフトウェアは、上記の生体試料検出装置の特性を考慮し、システムとして最適化できることを主眼とする。具体的には、検出装置で蛍光灯を光源とするため、その照度の不均一性を補正できるようにする。また、実験全体の高速化（迅速化、および大量、多数処理化）も重要な課題であり、これも解決する。例えば、検出装置でデータを記録する際に、撮影対象にラベルやバーコード等を貼り付けておき、数値または画像等の情報として、一緒に記録しておく。これを解析ソフトウェアで認識し、自動的に解析を行うようにする。頻繁に行う実験や検査であれば、この方法で解析作業が大幅に高速化される。さらに、膨大なデータを扱う必要性が高まっていることに対応し、データベースシステムとして効率のよい情報検索方法などを実現する。

さらに、上記の検出装置およびソフトウェアと組み合わせて使用する装置および器具類も考案する。目的としては精度の向上、実験の迅速化および簡便化が主なものである。

精度の向上については、上記の照度不均一性の補正だけでなく、検出光源の均一化も重要である。このために、光源からの距離に応じた透過率グラデーションをもつ導光板を利用したり、光源をスライド走査させながら検出を行う方式を利用する。スライド走査させる場合には、照射が部分的に行われるため、全体に対する位置が把握できるように、ソフトウェア側で画像処理を行う。

実験の迅速化については、検出対象の切り出しなどの作業を容易にする、カメラ付処理器具を考案する。また、実験後の処理を迅速化することも重要であるため、光源として紫外光を用いることが多いことを利用して、光触媒素材による簡易清浄化が可能な実験器具を考案する。

実験の簡便化については、組み立て式の実験器具を利用したり、光透過性や耐熱性に優れた材料で形成された実験器具を利用することによって実現させる。また、タイマーによる管理が適当ではない実験も多いため、時間ではなく反応色や色素の移動などの状態を検出して通知や停止を行う状態検出器を考案し、より的確な実験管理を自動的に行う。

【発明の効果】

【0010】

上記のように、本発明の生体試料検出装置では、遮光カバーの一部か全体を柔軟な素材とすることにより、軽量化、省スペース化、形状の自由度の高さ、交換による拡張性などの効果をもたらすことができる。さらに光源系の構造を工夫することにより、照射の均一性など実験の精度を高めることができる。また、本発明の生体試料の解析方法は、画像処理を中心として検出装置の機能を補助することに加え、実験の正確さ、時間短縮、ノイズの低減などを実現できる。さらに、これらを補助する器具類を併用することにより、総合システムとして、再現性のある実験を容易かつ正確に行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

【実施例1】

【0012】

まず本発明の生体試料検出装置（以下、「本検出装置」と称する）について説明する。図1(a)に、本検出装置のフレーム構造を示す。上部には金属または樹脂等で形成された天板1が設置され、天板1にはレンズ2が設置される。レンズ2は通常、レンズ筐体3に取り付けられ、焦点距離あるいはサイズが異なるものなど他のレンズと交換したり、垂直方向の位置を調整できる。生体試料の検出には通常、紫外光などの検出光が使用されるた

10

20

30

40

50

め、観察および撮影を目的としているレンズ2は、検出光をカットし、試料からのシグナルを透過する特性をもつものが望ましい。レンズ2の材料自体に検出光をカットする特性がない場合には、レンズ表面に検出光カットのコーティングを行うか、そのような特性をもつ光学フィルタをレンズ2の上方または下方に設置する。なお、像を拡大する必要がなければ、レンズ2は省略され、光学フィルタのみが設置される場合もある。その場合には、レンズ筐体3も必要ではなく、簡易なフィルタ設置器具でよい。レンズ筐体3にはねじが切られているか、ねじ穴が空けられており、垂直方向の位置調整が可能であるようになるが、フレームあるいは内部に設置する試料台(ステージ)で位置調整が可能である場合には、レンズの位置調整は必要ではない場合もある。また、レンズ筐体3は天板1から取り外すことが可能で、その場合には天板1に穴が開いているので、内部の様子を直接観察できる。なお、この穴に脱気用ポンプを取り付けて内部を乾燥および真空化あるいは無埃化させる場合もある。この場合には、フレーム全体を密閉できる素材で覆う方がよい。無埃化させることの利点は、埃に光が散乱されてデータのノイズとなることが防げることである。逆に、この穴から気体を送り込むことにより、小型のドラフトや加圧器として利用する場合もある。実験上、真空化したり、脱酸素化、ホルマリン薰蒸などの殺菌ガス通気、加圧、加温、冷却して検出しなければならない場合もあるため、このような使用法は有効である。

【0013】

上部固定部材4は、マジックテープあるいは棒磁石、ゴム磁石、金属板、ばね等の素材で形成され、フレームをカバーする素材を固定するためのものである。カバー素材側にも、これと対応してマジックテープ、磁石、金属板などが取り付けられる。天板1自体が金属で形成されているなど、上部固定部材4が不要な場合もありうる。上部固定部材4はねじ、両面テープ、接着剤等でもよいが、カバー素材を簡単に取り外せなくなるため、あまり好ましくはない。ただし、真空化や加圧等、密閉性が重要である場合には、これらも適宜選択される。また、後述するように、本検出装置ではカバー素材を暗幕のような柔軟な素材にすることが特徴であるため、カバー素材の下部が少なくとも着脱可能であれば、上方にめくり上げるようにして開閉することが可能である。また、上部固定部材4もカーテンレール等、スライド可能なもので形成し、例えば左右にスライドさせて開閉できるようにする。いずれにしても、フレーム構造自体を動かして開閉させる必要はないため、省スペース化には有効である。

【0014】

光源5は通常、紫外光源である。ただし、例えば可視光域や赤外領域で発光または発色するような検出試薬を用いる場合には、白色灯や青色灯など、試薬に適した波長域のものを選択する。とくに生体試料にダメージを与えたくない用途では、これらの光源が使用されることが多い。また、生体試料を自然光のもとでの色彩で撮影したい場合には、出力が安定している白色発光ダイオード(相対的に赤色成分の比率を高めた自然光に近いスペクトルをもつものが望ましい)を使用する場合もある。さらに、白色光のもとで厳密に色彩を記録する目的では、光源を複数色(例えば青緑赤の3原色や、シアン、マゼンダなどからなる4色など)設置しておき、各光源で対象物を撮影あるいは光吸收測定した上で、画像処理によってそれらを合成する。

【0015】

例えば青、緑、赤の3色の光源でそれぞれ撮影(測定)した3つのデータを重ね合わせると、結果的に対象物の3原色成分データが得られるので、白色光のもとで撮影したのと同じ画像(データ)が生成される。この場合、撮影(記録)には、モノクロイメージセンサーや単色のフォトダイオード、あるいはそれらを並べたものを使用すればよいので、カラーフィルタを有する記録デバイスを使用する場合に比べて、機構が単純化されて低コスト化されるだけでなく、精度が高くなる利点がある。複数光源を順に点灯させながら撮影(記録)を繰り返すことによって、映像(動画)として記録することも可能である。また、同色の光源であっても、それぞれ異なる位置から照射すると、対象物の表面に凹凸がある場合には影のでき方が変化するため、これらの画像を複合させて解析することにより、凹

10

20

30

40

50

凸のイメージ（3次元構造データ）を生成することも可能になる。このような撮影を繰り返すことにより、3次元構造データを映像（動画）として記録することも可能である。

【0016】

3次元構造データは、レーザー光源による反射測定を利用してスキャニングしたり、試料を結晶化してX線回折測定を行うことなどによっても得られるので、どちらを選択するかは検出対象によっても異なる。検出対象となる生体試料としては核酸、タンパク質、小器官や細胞など微細なものから、歯、指、手、足、顔面のような人体の一部およびそれらの紋様、凹凸など大型のものまで想定される。とくに何らかの化学反応を生じさせたり、切除などの手術を加える場合には、あらかじめ3次元構造データとして記録保存しておくことが望ましく、必要に応じて、3次元構造データをイメージ化したり、加工機に入力して形状を復元できるシステムとなつていれば理想的である。逆にいえば、このようなシステムが確立していれば、元の形状をモデルとしたものを実体として保管しておく必要はなく、必要に応じて復元すればよいことになるので、人体の一部のように大型の構造でありながら変形（老化、手術など）以前の形状をカルテとして保存しておく意義が大きいもの、生体試料のように時間変化（劣化や腐食）しやすいものを扱うには最適である。光源5はできるだけ均一に照射されるよう、レンズ位置を中心に複数の光源が対称に配置される。紫外光源は生体試料の検出だけでなく、殺菌の効果ももつたため、紫外線照射器としての目的で対象物を装置内に設置する場合もある。

10

【0017】

さらに、紫外などの光源によって高効率で分解浄化する作用をもつ酸化チタンなどの光触媒材の上に対象物を設置する場合もある。光源5は蛍光管であればソケットで取り付けられるため、交換は容易である。また、光源5の位置も目的に応じて変更できるか、光源ユニットとして着脱可能であることが望ましい。例えば特定領域の観察および撮影時には、できるだけ光源5を検出対象の近くに配置し、紫外線による殺菌などの目的で広範囲に照射したい場合には、天板1の近くに配置するなどである。光源5が蛍光管である場合、その裏側には放射線形状などの反射板を設置して指向性をもたせ、領域を絞って集中的に照射するような構造にしてもよい。さらに狭い領域に照射する場合には、光源5は発光ダイオードや半導体レーザーなど、指向性の強い光源が望ましい。逆に、装置内に均一な照射を行いたい場合には、有機エレクトロルミネッセンス素子など、均一な面光源体を下部から照射してもよい。

20

【0018】

図1(b)は、図1(a)のフレーム構造の断面図である。天板1aに設置されるレンズ2aは、レンズ筐体3aにはめ込まれているが、レンズ2aが円形であれば、レンズ筐体3aも円筒状の形状（水平方向の断面が円形であって、必ずしも一様ではない）となる。対象物の垂直方向の高さが不定であるため、このレンズ位置も上下できることが好ましく、レンズ筐体3aは単なる円環ではなく、円筒状とするのである。レンズ筐体3aと天板1aは、互いにねじ構造を有してかみ合い、回転させることによって垂直方向の位置を変更したり、取り外すことができる。ねじ構造を有さなくとも、他のねじなどによる位置固定が可能であればよい。さらに天板1aの裏側には、紫外光などの検出光をカットするフィルタ4aを取り付けることが望ましい。フィルタ4aも、カメラ用などに市販されているものであれば、フィルタ筐体5aにはめ込まれており、フィルタ筐体5aにはねじ構造が形成されているのが通常であるから、天板1aの裏側にもねじ構造を形成しておけば、回転させて取り付けたり外すことが可能になる。長方形や正方形のフィルタであれば、フィルタ筐体5aもそれに合わせた構造とするか、筐体を用いずに、天板1aに直接取り付けるものとする。フィルタ4aは、レンズの上方に取り付けてもよいが、レンズなしでも観察する必要がある場合が多いため、通常はレンズとは反対側に取り付ける方がよい。図1(b)ではフィルタ4aがフィルタ筐体5aにはまり込むような断面を描いているが、このような構成で、フィルタ4aがスライド挿入できるようになつていると、検出対象に合わせた交換が容易であり、便利である。なお、光源や脚については図1(a)と同様であるため、図1(b)への描画と説明は省略する。

30

40

50

【0019】

図2は、一般に利用されている照射器の構造を示したものであり、これも面光源体の一種である。照射器21は通常、内部に紫外蛍光管22を複数並行に配置され、上部には紫外光透過フィルタ23が設置されている。これにより下部から紫外光を照射し、上部で生体試料からの光学的シグナルを検出する。蛍光管自体が平面形状ではないため、均一に光を照射することはできない。均一性が重要である場合には、フィルタ23の上部または下部に拡散板を設置してもよいが、照射強度は低下する。フィルタ23は光透過性の高い板状またはフィルム状の素材に、バックグラウンドとなる波長成分をカットするフィルムを貼り付けたり、材料を塗布したものでもよい。また、フィルタ23は固体物に限らず、液状であってもよい。具体的には、主に光透過特性をコントロールする液体を、必要な波長を透過させるガラス、樹脂、フィルム等の素材に封入したものである。この液体は、単一のイオンあるいは可溶性物質を含むものであっても、複数のイオンあるいは可溶性物質を含むものであってもよい。また、液体に不溶性物質の粒子が分散している状態でもよい。液状であることの利点は、中身の液体を交換しやすいこと、それがある特性をもつ液体を混ぜ合わせることによって新たな光透過(吸収)特性をもつフィルタを簡単に作製することができることなどである。

【0020】

また図3のように、光源を平行に並べるのではなく、L字型あるいは周辺部を囲うように並べてもよく、光源31自体がL字型、U字型、円、球体、長方形などの直線以外の形状であってもよい。このように光源を配置すると、光源の必要数を減少させることができる上、検出対象のバックグラウンドとなる光源の陰が見えなくなるので都合がよい。ただし、検出対象に到達する照射光量を増加させるため、必要な波長に対する透過率の高い導光板32を設けることが望ましい。光源31が紫外光源である場合には、紫外光透過性材料で形成する。導光板32の裏面(検出対象を設置しない側)には、アルミニウムなどの素材で形成された、必要な波長に対する反射率が90%以上の反射材33を配置することが望ましい。反射材33は、酸化による反射率の低下を防ぐために、マグネシウムやフッ素などを、混合させたり表面コーティングに用いる場合もある。検出対象が導光板32よりも小さい場合には、導光板32の表面(検出対象を設置する側)の一部にも反射材を配置することもありうる。光源31と導光板32の間に光ファイバーなどを配置し、導光板32に高効率で光を導入する構造を採用してもよい。また、光源の可視成分など、検出のバックグラウンドとなる波長成分をカットするために、導光板32の端面と光源の間に、不要な成分をカットするフィルタを付与するか、フィルタと同様の効果を有するコーティングを行う場合もある。導光板の面全体をフィルタでカバーすると、大面積化のため非常に高価になるが、端面のみであればコストは非常に低く、検出対象をフィルタ上に設置することもないため、傷もつきにくい。同様の目的で、光源31の表面(光線が出力される部位)にフィルタを付与したり、フィルタと同様の効果を有するコーティングを行ってもよい。さらに、光源と反対側の端面には、光源の有効波長に対する反射板を付与する方がよい。また、導光板32の端面にフィルタを付与することが難しい場合には、上部(検出対象を設置する側)に不要な波長成分をカットするフィルタを必要に応じて配置する。導光板32またはフィルタには、透過率が部分的に異なる透過率グラデーション構造を形成する場合もある。つまり、光源配置形態によって照射される光量が不均一になるため、グラデーション構造を通過する前の光量が小さい部位ほど透過率が高くなるようにして、照射光量の均一性を高めるのである。このような構造は、導光板32の厚み(光源に近い側の厚みが大きくなっている、光線の進入効率を高めることができ望ましい)や表面構造(拡散率の変化など)、空泡密度、含有物質密度などを部分的に変化させることで実現される。

【0021】

以上のような、下方からの照射手段を用いる場合には、照射器を検出装置内に設置するか、あるいは検出装置を照射器の上に置いて使用することになる。さらには、照射部と検出部が一体化していてもよい。照射器の上に置く場合にはとくに、検出装置が軽量であることが望ましく、後述するような柔軟素材の使用による軽量化が有効となる。照射器の上面

には、波長変換シートまたは容器、必要な部分にのみ通光穴の開いたシート、滅菌や不純物の分解などを目的とする光触媒シート（光源の波長に対する効率が高いものが好ましい）、撮影時に焦点を合わせやすくするための蛍光指標付部材等を設置することもある。なおこれらのシートおよび部材は、上方からの照射によっても同じ効果を示すものであれば、単に検出装置内に設置するだけでもよい。また、フィルタを使用する代わりに、光源の出力に一定または任意の周期の変調特性を生じさせたり、照射を極めて瞬間的に行ったり、偏光特性をもたせるなどして、検出したい光学的シグナルの特性を物理的に区別できるようにすれば、フィルタは必要ではない場合もある。

【0022】

図1(a)の天板1には、試料を含む媒体を設置したり検出操作を行うための空間を形成するため、フレームを接続する。フレームは上部フレーム6と下部フレーム7によって構成される。これらのフレームは入れ子構造とし、調整ねじ8を使用して高さ調整が可能である。なお、異なる高さの位置で固定できれば、必ずしも調整ねじ8は必要ではない。フレームも上下に分割しているのではなく、蛇腹状など複数の関節をもつ脚や折りたたみ可能な脚のような構造でもよい。このような構造は、使用しないときや持ち運び時に小さく折りたたむことができ、都合がよい。後述するように、本発明ではフレームを柔軟な素材でカバーするため、高さを変更しても外光が進入するようなスペースは発生しない。

【0023】

下部フレーム7には、必要に応じて下部固定部材9が設置される。下部固定部材9は、上部固定部材4と同様にフレームのカバー部材を固定するためのものであり、マジックテープ、磁石、金属、粘性物質、接着物質などで形成されている。ただし、検出装置内に試料等を出し入れする場合には、通常は下部を開くため、消耗が早いマジックテープよりも板状の磁石を利用するが最も扱いやすい。下部フレーム7が金属で形成されれば、下部固定部材9は不要となる場合もある。なお、図1(a)のフレームの脚は4本となっているが、手を入れた場合の操作性の点では両脇の脚はない方が扱いやすいこともあり、手前側の脚は中央1本のみとしてもよい。天板1および上部フレーム6、下部フレーム7は、希酢酸、希硫酸、アルコールなど生命科学の研究で頻繁に利用される薬品に対する耐性が高い素材あるいはコーティング処理によって耐薬品性を付与された素材で作成される。これらによって形成される空間は、およそ幅20~50cm、奥行20~50cm、高さ15~35cm程度であるが、高さ調整可能な構造でもあり、目的に応じて変わりうる。底部は下方からの照射器を利用することもあるため、基本的にオープン構造となっている。ただし、前述したようなシート部材を設置したり、加圧、引圧するために密閉構造が必要となるときは、この限りではない。

【0024】

なお、本検出装置には蛍光管が設置されているため、充電機構や発電機構を内蔵している場合を除き、これに電力を供給するための電源コード10が必要となる。電源コードを通じて得られる電力は、まず天板1に設置されたインバータ基板に供給され、インバータ基板によって昇圧等が行われ蛍光管が点灯する。電源コード10からの電力は、検出装置内のソケットあるいはコンセント等にも供給されるようにしておくと、検出装置内で実験機器や照射器等を使用でき、都合がよい。この場合、検出装置内にはコンセントのタップのように、汎用の電源コード挿入口が設けられていることが望ましい。

図4に、図2のフレーム構造を遮光用のカバー部材で覆った構造を示す。本検出装置の大きな特徴は、カバー部材41が暗幕のような柔軟な素材で形成されていることである。これにより大幅に軽量化され、安全かつ持ち運びが容易であり、とくにフレームが折りたたみ可能であれば、小さく全体を折りたたむことが可能になる。検出装置内で蛍光管を点灯させたり電気機器を使用すると、装置内の温度が上昇しやすいが、柔軟な素材でカバーされれば、遮光性と通気性の両立も容易に可能となる。

【0025】

カバー部材41は、固定部材42によって検出装置の天板およびフレームに固定される。固定部材42は、天板およびフレーム側の固定部材に対応して、マジックテープ、磁石

10

20

30

40

50

、金属等で形成される。これによって、ワンタッチで容易に開閉できるだけでなく、真上に開くことができる事から、省スペース化が実現できる。またカバー部材が汚れたり、劣化した場合など、容易に取り外して洗浄あるいは交換できるようになる。カバー部材が柔軟であるため、検出装置内部に手を入れて処理を行うことも容易であるが、とくに手を入れる部分の周囲の固定部材は、ゴム磁石のように柔軟かつ適度な接着性を有する材料で形成すると、遮光性を保持しつつ、手の動きも阻害されないので、便利である。また、固定部材42が裏と表の両面に設置されれば、カバー部材41の内面と外面を容易に反転させることができる。例えば片面を吸光度の高い素材にしておき、もう一方の面を逆に反射率の高い素材にすれば、検出時には吸光度の高い面を内側にし、装置内での紫外線による滅菌時には反射率の高い面を内側にすれば効果的である。

10

【0026】

カバー部材41は柔軟な素材のみに限らず、加温や冷却処理が必要であれば断熱材を用いたり、密閉性が重要であれば金属を用いることもある。なお、本検出装置の四方を柔軟な素材で覆わなければならないわけではなく、内部に実験機器や検出対象などを入れる面または部位のみが柔軟な素材で覆われていて、それ以外の面または部位は金属、樹脂などの堅固な素材で形成してもよい。遮光部材43は、検出装置内に手を入れて操作するときに外光が入らないようにするためのもので、カバー部材41との組み合わせにより、手を入れるスペース44を形成する。カバー部材41と遮光部材43は一体化していてもよい。スペース44には遮光性を高めるため、ゴムやスポンジ等のエラストマー部材で覆うことによって、手との密着性を高める場合もある。カバー部材41が柔軟な素材であるから、手に密着させても可動性は低下しないことが利点である。なお、カバー部材41は遮光に十分な長さがあれば、下部は固定しなくともよい。フード45は、検出装置内部を横から観察したりカメラで撮影するためにカバー部材41に開けられた穴を覆い、遮光性を保つためのものである。必要に応じてマジックテープ、フィルタおよびレンズ等が取り付けられる。また、この穴からポンプで減圧、加圧あるいは吸気、送風、除湿、加湿する場合もある。

20

【0027】

なお、本検出装置では紫外光を使用することが多いため、カバー部材41を開放する際には、光源への通電が自動的に切れるようにしておくことが望ましい。例えば光源への電力供給回路にマグネットスイッチを配置しておき、カバー部材にはそのスイッチを導通させるためのマグネットを取り付けておくことにより、カバー部材を開放すると、光源への電力供給が停止するようにしておく。あるいは、フォトカプラーやフォトトランジスタなどのように、一定以上の光量を受けると動作するデバイスを使用し、検出装置内の光量変化によって開放を感知し、光源の動作を停止させるような方式であってもよい。

30

【0028】

次に、本検出装置による検出方法を説明する。既に述べたように、本検出装置は暗室構造を採用しており、生体試料からの光学的シグナルを検出することが基本となる。検出記録にはデジタルカメラ、ポラロイドカメラ、ビデオカメラ等のカメラあるいは専用の測定装置を使用するのが普通であるが、暗室構造を利用してX線フィルム等の高感度な媒体に記録したものをイメージスキャナー等の画像入力装置で読み込んで使用することも可能である。この場合、図1(a)の天板1には生体試料からのシグナルを透過させるレンズやフィルタではなく、フィルムが感光しない波長のみを透過させるフィルタを取り付けて、内部を観察できることが望ましい。カメラで記録される画像としては静止画像だけでなく、動画像(連続的に撮影される静止画像を含む)も利用される。天板1にディスプレイを設置したり、付近のコンピュータあるいはモニターにカメラを接続して、写真および映像を見ながら操作できるようにしておくと、実験上有用である。

40

【0029】

また、撮影だけでなく、高精度な照射手段も必要である。前述したように、一般に用いられているトランスイルミネーターでは、検出対象に対して均一に光を照射することができない上に、蛍光管には寿命や安定性の問題もあり、同じ検出対象からのシグナルであつ

50

ても、シグナルが変化する可能性もある。さらに、紫外線透過かつ可視光透過の特性を有する光源用フィルタは非常に高価なものであり、大面積のものを作製しにくい。そこでこれらの問題を解決するため、図5に示すような光学スキャナーを考案する。図5の光学スキャナーでは、光透過板51の下方に光源52、上方に検出器53が配置され、それぞれ同一方向にスライド移動しながら、光透過板51上の検出対象54からの光学的シグナルを記録していく。なお、光源と検出器は上下が逆であってもよく、検出に問題なければ横に並んでいてもよい。検出器は通常、スライド方向に垂直な方向に複数の受光素子が並べられた構成を探るが、受光素子の数量を減らすため、光源との間にレンズを配置して集光させる。このように光源が移動するような方法を探れば、光源用フィルタは光源に付与させて、光源とともに移動するようにすればよいことから、面積は非常に小さくできる。紫外線を透過する光透過板51は、紫外光源に対するものであれば紫外光透過性材料で形成されるが、光線を完全に透過させたい場合には、検出対象を設置する位置に穴を開けたり、その位置のみ厚みを小さくする場合もある。目的によっては、波長変換板などを使用したり、表面処理等によって光拡散効果をもたせる場合もある。

【0030】

いずれにせよ、単に紫外光を透過するのみの材料ならば、薄い透明フィルムのようなものでもよく、大面積化は容易である。なお光透過板51は、フィルタ23の場合に記載したように、固形物に限らず、液状のものをその構成要素として含むものであってもよい。光源52は通常は紫外光源であるが、光透過板51が波長変換機能を有している場合、あるいは、検出に必要な光源が紫外光以外の波長を必要とする場合は、この限りではない。光源52は検出対象54の上方または下方から照射を行い、半導体レーザーや発光ダイオードのような指向性の強い光源ならば、横方向から照射を行う場合もある。ここでいう横方向とは、検出対象をスキャニングする面に対し平行に検出光が進入することを意味している。指向性が強く極めて照射範囲の狭い光源では通常、検出対象面を二次元的にスキャニングしなければならないが、横方向からの照射であれば、スキャニング方向は一方向でよい。光源52は一度に検出対象54全体を照射することはできないため、スライド移動や回転移動をしながら全体を照射する。とくにスライド移動させる場合には、照射の均一性が得られるため望ましい。移動範囲は仕様として指定されているが、コンピュータ等によって使用者が入力してもよい。

【0031】

スキャニングの範囲は容易に変更できるため、とくに検出領域が大面積になるほど、それに応じた面積のフィルタを使用する方式よりも有利となる。検出器53は、光源52の照射によって検出対象54から発せられる光学的シグナル（光源波長を吸収することによる差分シグナルを含む）を検出するためのものであり、シグナルに適したフォトダイオード、イメージセンサー、光電子増倍管などによって構成される。検出器53も、光源52に合わせてスライド移動するが、イメージセンサー、フィルムなど、広範囲を一度に記録できるものであれば、移動は必要でない場合もある。検出時には光源からの光はバックグラウンドとなるため、通常は検出器53には検出対象54からのシグナルのみを透過させるのに適したフィルタを装備させる。ただし、検出器53がフォトダイオードなどで構成され、光源52の波長には感度がないようなものである場合には、フィルタは必要ない。また、フィルタ以外にも、レンズを装備させる場合もある。レンズの利用は接写や微小領域を検出するのに有効であるだけでなく、同一の平面領域に対して垂直方向に焦点を変化させながら検出記録を繰り返すことにより、検出対象54の立体構造情報を得ることができる。これは、定量処理においてはとくに重要なデータとなりうる。

また、図5のように検出光源と検出器が一体化して移動するのではなく、別々に移動または運動してもよい。例えば図6のように、検出対象61に透過光源62から検出光を照射し、光シグナルを受光素子63で検出する。この際、透過光源62は位置を変えずに回転運動を行い、その動きに対応して受光素子63が回転または摺動することによって光シグナルを受光すれば、透過光源62の回転面による検出対象の断面について、光シグナルを検出することができる。透過光源62の回転面をその面と垂直な方向にずらしながら繰り

10

20

30

40

50

返すか、回転面を回転させるような方法により、このような検出を繰り返せば、最終的には検出対象全体の光シグナルを測定することができる。なお、光源は透過光源に限らず、反射光源 64 を利用してもよい。この場合も同様に、反射光源 64 は移動せず回転するのみで、受光素子 63 がそれに対応して移動することによって、検出対象全体をモニターすることができる。検出対象の表面が均一であれば、単純に光源の回転に合わせて受光素子 63 が摺動すればよいが、検出対象の表面の凹凸が大きく、しかも反射光を測定する必要がある場合には、検出光の角度だけでは反射角度は決定できないため、受光素子 63 の位置および角度も一義的には決定できない。このような場合には、反射光源 64 の一つの角度に対し、受光素子を摺動および/または回転させながら検出を行い、最も光シグナルが大きくなる位置を記録することによって、検出対象表面の凹凸構造を算出することも必要になる。このような測定を、反射光源の角度および位置を変化させながら繰り返すことにより、検出対象の表面構造および光シグナル分布を測定できる。図 6 のようなシステムは、検出用の光源だけでなく、受光素子も小型化できる。受光素子が小型化できれば、素子自体が低コスト化されるだけでなく、受光素子の受光面へのコーティング処理やフィルタ装着も容易かつ均一に行いやすくなり、低コスト化も可能になる。

10

本実施例に係る発明は、発明者である青木、相澤、佐藤によってなされたものである。

【実施例 2】

【0032】

次に、本発明の生体試料解析方法について説明する。本解析方法は実施例 1 で述べた検出装置をサポートするものであって、基本的に画像処理を中心としたコンピュータ解析ソフトウェア（以下、「本ソフトウェア」と称する）である。ただし、本ソフトウェアには、コンピュータに使用者がインストールして使用するものだけでなく、ネットワークを介してアクセスされるコンピュータ上で動作するもの、測定器のセンサーや制御デバイスなどに組み込まれたプログラム（アルゴリズム）なども含まれる。本ソフトウェアの各機能を順に説明する。又、いわゆる、ハードウェアに記憶され実行されるものに限らず、ロジック I C 化したチップを用いても良く、本実施例で示すソフトウェアに含まれる。

20

【0033】

まず本ソフトウェアで取り扱うデータとしては、数値などから構成されるテキストデータ、写真や 3 次元イメージ（座標データも含む）などの画像データ、映像などの動画像データおよび音声データが中心となる。また、これらのデータ間の関係や作成者、日付、解析処理記録、アクセス（参照）記録などの管理データも含まれる。その他、アナログ入力信号やアナログ信号をサンプリングした量子化信号、ソフトウェアの処理や機器の制御に使用されるプログラムなども含まれる。

30

本実施例で示すソフトウェアは例えばコンピュータに一時的又は継続的に記憶され、用事、実行され、例えばモニターに実行経過、結果が表示される。

本ソフトウェアはこれらのデータについて削除、追加、修正、置換、更新、変更、演算、図示等の処理を行う基本機能を有する。また、これらの処理を行ったデータを、保存する機能も有する。とくに、主として扱うデータは画像データであるから、画像に対する処理性能の高さは重要である。以下、項目ごとに詳説する。

40

【0034】

画像データの修正処理

画像データを扱う上で、最も基本になるのはサイズ変更および回転処理である。サイズ変更については、画像を選択し、縦横のサイズと解像度を数値入力すると、それに合わせて変換が実行されるのが一般的であり、本ソフトウェアにおいてもこれを可能とする。また、データの整理や発表においては、特定の画像サイズや解像度にすべて揃えたい場合が多い。したがって、上記のような数値入力のみならず、1 つの画像を指定し、他に選択された画像をその画像の特性に合わせるという処理も行えるようにする。これにより、揃えたい画像のサイズを調べたり、解像度を確認するというような手間が省かれる。

また、回転処理についても、通常は回転角度を数値入力するのが一般的であるが、これでは回転を実際に行ったうえで、目で見て確認しながら試行錯誤を繰り返さなければなら

50

ない。この問題については、画像をディスプレイで見ながら、コンピュータのマウスを用いた手の動きに合わせて画像を回転できれば、容易に所望の角度に回転できることになる。したがって、本ソフトウェアで画像を回転させる場合には、数値入力だけでなく、このように画像を見ながら手の動きで回転できる機能ももたせる。画像のサイズ変更についても、画像を見ながら行う方が都合がよい場合もあり、この機能を応用できる。

【0035】

画像データの重ね合わせ処理

画像を用いた議論は通常、複数の画像を比較しながら行うことが多く、一般的には、縦横に並べて複数の画像を表示する。本ソフトウェアでは、画像をデジタルデータとして扱うことから、複数の画像を並べるだけでなく、重ね合わせて表示する処理も行う。重ね合わせの演算としては、各画像を半透明処理（例えば、それぞれの画像の輝度を、重ね合わせる画像の数で割った値に補正して用いるなど）して加算する、単純に和や積をとる、差分をとる、といった項目がある。このような用途は、例えば異なる時間的タイミングで撮影した複数の画像上で、特定の領域の変位や変形を追跡する場合などがある。実施例1で記述したように、異なる光源や検出器で同一の試料を別々に撮影（記録）することもあり、この場合は、一乃至複数の撮影手段を具備する。撮影手段としては、CCDイメージセンサーやCMOSイメージセンサーを有するカメラが好適に利用できる。複数の画像を処理する必要がある場合としては、例えば、単色のイメージセンサーを有するカメラを用いて、青、緑、赤の3原色（あるいはこれらの補色の組み合わせなど、カラー画像化に必要な構成であればよい）の光源でそれぞれ撮影し、各画像を合成してカラー画像化する場合がある。単色のセンサーは、カラーフィルタの特性のばらつきや劣化の違いによる影響がなく精度が高い、画素が微細化できる、動画用の高速処理に対応しやすいといった利点があるため、光源を変えて撮影することによって、これらの利点をそのままカラー画像に流用できるのである。

【0036】

さらに、検出方法や条件が異なる複数のシグナルを同一の試料に同時に利用して、あとで画像として重ね合わせるという場合もありうる。例えば、複数のRNAやタンパク質などの発現量を同時に調べるために、それぞれの生体分子に対して異なる検出波長をもつ標識（例えば、タンパク質のそれぞれ異なる側鎖に結合するものを用いる、検出した複数のRNAとそれぞれ相補的な配列をもつRNAにあらかじめ異なる標識を結合させておく、など）を適用すると、それぞれの標識に適した波長の光源で別々に撮影すると、組織間や細胞間に発現状態の差異があれば、それらを合成することによって、発現状態の差異がわかりやすくイメージ化できる。また、発光検出測定（撮影）と吸収検出測定（撮影）を別々に行うと、同一の状態の試料であっても、吸収部位と発光部位が異なる場合には、それらの部位の関連（物理的な連結状態や化学的なシグナルの連携）を検出することができる。この場合にも、得られた画像を重ね合わせれば、関連状況をより詳細に見ることが可能になる。このように、撮影したものをそれぞれ画像データとしてコンピュータ内に取り込み、画像データとして重ねあわせると、同じ生体内の組織や細胞間の発現状態の差異が色（シグナル）の変化量として表示されることから、モニター上で見やすくなるなどの効果が得られる。もちろん、異なる生体の組織、細胞における差異の比較を行うことも多い。このような場合には、GFPなどの発光タンパク質で波長が異なるものが発現されるように遺伝子を組み込み、発現を検出したい遺伝子とともに発光タンパク質の発現も開始されるようにしておけば、やはり異なるカラー画像として発現状態の差異が得られることになるから、画像を重ね合わせて見やすくするという用途が生じる。

【0037】

3次元的画像処理

光源と検出器（カメラ）、検出対象が同一かつ不变のものであっても、複数の画像を処理することが有効である場合もある。例えば、光源の位置を変えて撮影するか、あらかじめ同一の光源が複数配置されていて、同一の対象を複数の方向から撮影する場合である。一方向から撮影した画像上に輝度の濃淡が現れたとしても、それが検出対象自身がもつ色

10

20

30

40

50

彩によるものであるか、表面の立体構造によって生じたものであるかを判別することはできない。しかしながら、同一の光源で複数の方向から撮影した場合に濃淡の差異が生じた場合には、その濃淡は検出対象自身がもつ色彩ではなく、表面の立体構造によって影の生じ方が変化したためであると認識できる。このようにして得られた複数の画像については、重ねあわせを行うのではなく、濃淡（影）の変化を検出し、そのデータと光源の角度に基づき、立体イメージを算出して求め、表示するようとする。

【0038】

動画（映像）の処理

光学的データが静止画像ではなく動画（映像）として得られている場合には、特定のパターン、形状、色の移動を追跡する機能をもたせる。例えばある部位の変位や拡大状況を追跡して、その部位がどのように変位あるいは変形しているかをベクトル（矢印）群で画像上に示したり、軌跡を表示する機能をもつ。これらのベクトルや軌跡は、使用者の意思で表示したり消去することができる。また、光源に変調特性を与えた場合や、シグナルが時間的周期性をもつ場合もあるため、動画像の中から指定された時間変化特性をもつ部位を消去したり抽出する機能ももつ。指定されなくとも、周期的に変化している部位に対して自動処理を行ってもよい。なお、画像データの重ねあわせのところで述べたように、同じ検出対象に対して、光源波長や位置を変えて測定（撮影）を行う場合があるが、このような波長や位置の変化を周期的に繰り返すことによって、カラー画像や立体画像の動画（映像）を撮影することも可能である。したがって、本ソフトウェアでは、複数の画像からカラー画像あるいは立体画像を合成し、さらに合成された画像を連結して動画（映像）化する処理も行う。

【0039】

担体上に対する照射光量分布のばらつきの補正処理

実施例1で述べたように、本検出装置は蛍光管あるいは一般的な光源とする場合があり、その場合には均一な照射ができない。したがって、定量的な処理を行うためには、本ソフトウェアで照射光量を補正する処理を行う必要がある。具体的には、まず本検出装置内に、照射光量分布をモニターできる板材を設置する。この板材は、例えば蛍光アクリル板のように光源に対して発光するか、光源の波長に対して変色する感光フィルムなどの材料で形成される。あるいは、光源の波長の照射光量を部分的あるいは全体的に測定できる装置を使用し、検出対象の各部位の照射光量測定を行うことによって、照射光量分布を得てもよい。照射光量分布を得る範囲としては、少なくとも検出対象を設置する範囲についてのみ行えばよいので、板材のサイズや設置位置、あるいは照射光量測定を行う範囲も、この範囲をカバーできればよい。この場合には、例えば紫外光源に対しては、紫外光に感度を有するフォトダイオードなどの受光素子が光源側となり（あるいは受光素子にケーブルが接続されていて、光源側に向けることができる）、照射光量データのディスプレイが使用者側から見えるように配置された測定器が望ましい。受光素子をスライド走査させながら測定し、自動的に照射光量分布を得る装置でもよい。いずれにせよ、照射光量分布が正確に得やすいものが望ましく、検出対象と同等の素材上に、同等の発光物質が均一に塗布されたものが理想的である。

【0040】

図6はこのようにして得られる光量分布の一例であり、画像61上で線密度は光量密度を示している。さらに破線で示した部分が検出対象設置領域62である。この領域は本ソフトウェアを使用する際に使用者が指定すればよいが、あらかじめ画像61内に標識が含まれていれば、自動的に認識することも可能である。本ソフトウェアでは、検出対象の画像に対して、画像61上における領域62の光量分布画像データに基づき、光量（輝度あるいは濃度）の補正を行う。

最も簡易な例としては、蛍光アクリル板や感光フィルムのように、光源に対する反射や吸収発光および変色する特性に優れた板材を撮影し、その画像を光量分布画像として用いることである。さらに厳密性を高めたい場合には、受光素子を走査して、個々の部位の光量を検出し、電気信号に変換する。この電気信号の例えれば振幅値（又は、振幅値に相当する

10

20

30

40

50

デジタル値)に対し、予め光源がこの部位に照射した場合の光量値であって、基準となる光量値に対応する電気信号の基準振幅値(又は、振幅値に相当するデジタル値)を記憶手段に記憶し、用時、この基準振幅値を記憶手段から呼び出して、比較し、検出した振幅値が基準振幅値に基づいた所定の閾値内にあれば、補正せず、閾値外であれば、基準値の閾値に補正する為の補正アルゴリズムを設定する。

その後、この光源により、照明された担体上の試料であって、補正アルゴリズム適用エリアの部位に対し、得られる受光光量を補正アルゴリズムによって、値の修正、例えば、光量が少ない場合の補正アルゴリズムは、その受光値が実際の光源の光量よりも少ない場合は、実際の光量パラメータを減算することにより補正する。

また、補正に用いられる画像は照射光量分布画像に限らず、撮影などのデータ記録時にノイズとして含まれてしまうものも利用される。例えば傷がついたフィルタを使用したり、蛍光管などの光源の形状が画像に写りこむことが避けられない場合などである。これらのノイズの位置や形状などの性質が判明する画像を記録しておけば、それに基づいて本ソフトウェアで補正を行い、例えば、画像の狭い領域で、急激に、受光色彩が変化するような場合、この部分を隣接する部位の受光色彩に置き換えることでノイズを消去した画像が得られる。これまでに述べた照射光量分布画像、ノイズ画像などの補正用データは、可能ならば実験者自身が作成してもよい。

【0041】

また、理論的に導くことが可能であれば、照射光量分布は画像ではなく関数などの数学的データあるいは数値データ、アルゴリズムであってもよい。さらに、補正用データは光量調整やノイズ消去に用いるだけでなく、画像の一部分を抽出/消去したり、特定のパターン、色、形状を検索するなど、必要な情報を選択的に抽出する目的に使用するものであってもよい。とくに検査を主目的とした解析では、後者の方が中心となる場合もある。補正結果は補正画像または数値データとして出力および保存される。補正用データは実験の度に取得あるいは入力する必要はなく、本ソフトウェアが利用可能な領域に保存しておいて、必要なときに呼び出して使用してもよい。なお、いずれの補正に際しても、照射光量とシグナル量は必ずしも比例関係にあるわけではないので、照射光量に対するシグナル量の関数データが実験的あるいは理論的に得られている場合には、その関数データを補正に使用する。すなわち、実際に得られたシグナル量から、この関数データに基づいてまず実際の照射光量を求め、次に照射光量分布に基づいた照射光量の補正を行い、再び関数データを用いて補正照射光量から補正シグナル量を求めるのである。当然ながら、補正前のデータが画像データであれば、補正後のデータも画像として表示、出力するものとする。

【0042】

部分的画像データからの全体イメージ作成とマッピング

図5に示したようなスキャニングシステムを用いれば、光量の均一性は確保されるが、この場合には検出対象のごく限られた領域にしか光照射できないため、目的領域を切り出したい場合など、全体に対する位置づけを把握する必要がある操作のときに扱いにくい。これについても、本ソフトウェアで機能を補う必要がある。具体的には、スキャニングして得られた光学的データ(部分画像データ)を、スキャニング位置に応じて配置し、図7に示すような1枚の全体イメージ71を作成する。全体イメージ71上には通常、複数の光学的シグナル72が分布している。さらに、光源および検出器によって現在の照射(測定)位置で得られる光学的データ(画像)領域73を、破線や色枠で画像上に示す。画像領域73は、検出器から得られるデータを、本ソフトウェアによって全体イメージ作成のために利用したデータとマッチングさせて認識すればよい。ただし、画像が複雑な場合等は、スキャニングシステムから直接、位置情報を得て認識する場合もありうる。このようにして全体イメージおよび現在照射されている領域が同時に表示されれば、現在照射(測定)されている領域が全体イメージの中でどの位置にあたるかが把握しやすく、切り出しなどの操作を正確に行うことが可能である。

【0043】

10

20

30

40

50

さらに、このようなイメージング方法は、紫外、赤外、温度変化など、目に見えないシグナル領域に対して、切り出しなどの作業を行う場合にも有用である。すなわち、目に見えない赤外光などの試料シグナルを発生させる行程と、検出対象上に可視光源などで目に見える指標（部分イメージ）を発生させる行程と、試料シグナルを可視化したものおよび目に見える指標を合成して全体イメージ化する行程を組み合わせることにより、全体イメージを確認しながら作業を行えるのである。なお、全体イメージ 7 1 に対して、現在の画像領域 7 3 が時間変化している場合には、操作を主体とするならば現在の画像を優先して表示する。

いずれにしても、このようなイメージング方法を用いれば、光源が半導体レーザーのように、極めて狭い領域を照射するものであっても、全体に対する位置を正確に把握できる。したがって、蛍光管では不可能な波長や強力な照射を行うような特殊光源などを利用することも可能になる。大腸菌コロニー群や二次元電気泳動のスポット群のように、細かいスポットが無数に分布しているような検出対象の観察あるいは処理においては、むしろ全体を照射していると目的位置を把握しにくく、限定された領域の照射が有効となる場合もある。

【 0 0 4 4 】

解析領域の指定

以上のような処理によって得られた、光学的に精度の高い画像に対し、本ソフトウェアでは定量を中心とした解析を行う。この際に重要なのが、解析領域の指定方法である。本ソフトウェアでは図 8 に示すような領域指定方法がある。領域指定は具体的には、コンピュータに接続されたマウス等の入力デバイスによって行う。解析対象画像 8 1 に対し、まず基本として長方形指定 8 2 、楕円（正円）指定 8 3 が可能である。また、複雑な形状をした領域に対しては、マウスで複数点をクリックしながら、任意の形状で領域を囲むことも可能である。後から点の数を増減したり、位置を変更すること、各点に最小二乗法などでフィッティングさせた曲線を生成することも可能である。さらに、一つの形状を決定した後、それと相同性の高い形状の領域を自動認識によって指定することも可能とする。これは、画像内から相関の高い領域を発見したり、二次元アレイなど規則的に配置された検出対象を扱うときに便利である。また、解析方向指定線 8 5 も指定することが可能で、解析処理によってはこの線に沿って行われる。この線はやはり 2 点以上を指定することによって決定され、各点にフィッティングさせた曲線を生成することもできる。また、この線を中心に適当な領域幅 8 6 を指定することも可能である。

【 0 0 4 5 】

解析情報の読み込み

通常、測定データ（画像）の解析には、何らかの外部情報が必要である。例えば電気泳動パターン画像であれば、分子サイズマーカーの分子量や標準試料の物質量を入力し、それを元に、検出試料の分子量や物質量を算出する。マーカーや標準試料が一般的なものであれば、あらかじめ数値データが設定されていたり、使用者自身が登録しておくことも可能であるが、その場合でも、実際に使用したものがどれであるかを指定する作業は必要である。このような入力や指定の作業は、とくに検査用途など、同様の作業を繰り返す必要がある場合には面倒であり、しかも入力のミスは致命的になる可能性もある。したがって、本ソフトウェアでは、図 8 のように、検出対象上または検出対象と一緒に記録（撮影）可能な位置に、解析に必要な情報を記載したラベル 8 7 が配置（貼り付けまたは印刷など）されている場合には、これも解析対象とする。ラベル 8 7 は文字、画像、記号、バーコード、2 次元ドット配列、2 次元カラードット配列などで表現されており、いずれも画像解析によって情報を取得できる。本検出装置では、光量の均一化や補正方法を工夫しているため、カラーを使用することによる情報の高密度化はとくに効果的である。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

例えば、256階調のカラーで表現されたドットを、縦横それぞれ50列ずつ並べたとすれば、これだけで60万通り以上の情報を入力できることになる。したがって、マーカーの種類だけでなく、マーカーに含まれる数値的情報をそのまま入力できることになり、まったく新規のものをあらかじめ登録することなく使用できるのである。マーカーや標準試料だけでなく、試薬名や試料の数等の実験情報や解析手順情報が記載されていれば、本ソフトウェアで情報を読み取り、自動解析することも可能である。したがって、大規模で単調な解析処理や、ミスが許されない検査用途にはとくに適している。記載される情報には実験条件だけでなく、実験媒体のロット間差などの性質や、実験媒体上にあらかじめ形成されている構造情報、試薬情報なども含まれる。構造情報は、実験媒体が化学反応チップのように、複数の生体分子および化学物質が複雑な流路を経由しながら反応する場合などで重要となる。実験媒体のロット情報については、性質を数値そのもので表現するだけでなく、ある基本値を中心として、それに対する誤差をパーセント表現する場合もある。この場合、情報量が大幅に圧縮される効果がある。

なお、ラベル87には時間的に不变な情報だけではなく、時間的に変化する情報が含まれることもある。具体的には、温度、湿度、pH値、電流値、電気抵抗値、化学物質あるいはイオンの存在や光照射によって変色、発光または変形する材料でラベルの少なくとも一部を構成し、温度などの実験条件、検出対象およびフィルタなどの劣化状況が画像として判別できるようにするなどの工夫が可能になる。ラベルとして集積回路チップなど、光学的情報ではなく、磁性や通信回路を利用して情報が得られるものを利用する場合でも、本ソフトウェアへの情報入力は可能とする。

【0047】

電気泳動法の解析方法

ここで、図8のように選択された、あるいは自動的に認識された領域に対する解析例を説明する。本ソフトウェアで解析できる対象は、ドットプロット、スロットプロットやマイクロアレイなどから得られる光シグナルといった検出領域の位置も形状もほぼ一定のもの、電気泳動による分離やその転写によってパターンなど検出領域の位置あるいは検出時間は不定だが形状はほぼ一定のもの、二次元電気泳動やコロニー観察など検出領域の位置も形状も不定のもの、およびこれらの動画像などが挙げられる。当然ながら、位置および形状の自由度が高いほど、解析の難易度は高くなる。

また、同じ画像に対しても、目的に応じて解析方法も変化する。例えば電気泳動分離パターン画像の模式図を図9に示す。図9の画像において、ゲルなどの泳動担体91上に、試料の分離パターン92と、泳動マーカーの分離パターン93が認識されている。試料の分離パターン92には、試料の設置位置92s、バンド92a、92bが存在している。泳動マーカーの分離パターン93には、泳動マーカーの設置位置93s、バンド93a、93b、93c、93dが存在している。

【0048】

このようなパターン画像に対し、1つのバンドの濃度を定量処理する場合には、1つのバンド領域を選択すればよい。しかし実際には、濃度の定量のためには他の濃度既知のバンドも選択して比較することが必要である。また、あるバンドの分子量を算出する解析では、複数のバンド領域を処理しなければならない。具体的には図1(a)0のように、分子量が既知のマーカーバンド93a、93b、93c、93dについて、泳動距離(またはその対数)と分子量をプロットする。次に、試料バンド92a、92bの泳動距離をマーカーバンドのプロットから生成される曲線上にプロットし、分子量を算出するのである。なお、図10のようなグラフを必ずしも作成する必要はないが、多くの解析ソフトウェアで作成機能を有している。このように、数値データが既知であるコントロール試料を用いて基準関数(単にデータ間を直線補間するものも含む)を作成し、未知試料の計測値をその関数に代入して数値データを内挿、ときとして外挿し算出するという解析は、生命科学分野において極めて一般的な方法であるため、本ソフトウェアでも標準機能として有する。

【0049】

10

20

30

40

50

同様に電気泳動分離パターンから関数を作成して、分子量以外の数値データを求める場合もある。例えば図11は、タンパク質の電気泳動を一定のpH条件の下で行い、等電点が既知のマーカーバンドa、b、c、dを泳動距離(の関数)に対してプロットして基準関数を求め、さらに未知の試料バンドx、yを基準関数上にプロットしたものである。変性させないタンパク質の電気泳動では、同一のpH条件下であっても、タンパク質の電気的性質に応じて正に帯電したり負に帯電したりするため、泳動距離も正負の値を取り得るが、解析方法は図10の場合と同様である。図11の解析では、試料x、yの分子量ではなく等電点(タンパク質の帯電が0となるpH値)Px、Pyが求められる。また、同一のタンパク質であっても、泳動担体のpH値によって泳動速度が異なることを利用すれば、泳動速度が0となるpH値、すなわち等電点を推定することが可能となる場合もある。例えば図12のように、pH条件が異なる環境で泳動を行い、各pH条件下における泳動距離とpH値の関係をプロットし、内挿あるいは外挿によって泳動距離が0となるpH値を求め、これをそのタンパク質の等電点とするのである。この方法は、pH勾配を有する担体中でタンパク質が等電点に近づくほど泳動が遅くなっていく通常の等電点電気泳動法に比べ、等速で泳動を行うため、迅速に等電点が求められることが利点であり、等電点に近づくと変性するタンパク質に対しても有効である。また、同じ等電点をもつタンパク質であっても、帯電状態や立体構造の違いにより、同一pH条件下における泳動距離は異なるので、この方法では別のスポットとして現れることになり、分離が可能であることも大きな利点となる。したがって、各pH条件下における泳動距離(通常はマーカーに対する相対値)も重要なパラメータであり、記録しておくことが望ましい。多種類のタンパク質を含む試料であれば、各pH条件下で分離されたスポットの濃度が同程度のものを同一のタンパク質スポットであると認識する。あるいは、特定のアミノ酸配列や立体構造に特異的に結合する化合物やペプチドに色素や蛍光標識を結合させたものをプローブとし、泳動分離後にこれらのプローブと反応させ、各スポットを識別する方法も利用できる。さらにタンパク質の種類が多い試料では、各pH条件下で泳動を行うだけでは分離できずに重なってしまうスポットも多いため、各pH条件下での泳動後に界面活性剤などを用いてタンパク質を変性させ、その泳動方向と直行する方向に、分子量(分子長)に応じた電気泳動による二次元展開を行う場合もある。二次元展開後には、一次元方向にタンパク質由来の構造および保持電荷に基づく分離、さらにそれと直交する方向に分子量に基づく分離が完了しているので、各pH条件下において同じ分子量とみなせるタンパク質をそれぞれグループ化し、各分子量グループごとに絞って、各pH条件下での分離結果を用いて、前述した等電点解析を行うことによって、実質的には通常の二次元電気泳動法と同等の、等電点と分子量に基づく解析を行うことができる。

【0050】

上記の方法も含めて、実際には、泳動担体および緩衝液のpH値を一定に保つことは容易ではない。前述したように、本ソフトウェアでは、図8のラベル87のように、実験環境をモニターするためのラベルも解析対象として含めることから、pH値をモニターするためのリトマス試験紙などのラベルを利用することもある。pH値ラベルは泳動系全体をモニターできるサイズであることが望ましく、pH値の変化(分布)が色変化(分布)など画像的に得られることが望ましいが、pH電極(これを複数並べる場合を含む)のようなデバイスを用いてもよい。なお、泳動環境を厳密に把握し解析を行うためには、電流値、電圧値、温度などのパラメータについても、実験系での分布が得られることが望ましく、探針やホール素子、熱電対、白金測温抵抗体、サーモグラフィーおよびこれらを複数組み合わせたものを利用して、適宜測定を行うものとする。

【0051】

解析ソフトウェアからの制御および通知方法

また、本ソフトウェアでは単に情報を受け取って解析するだけでなく、解析した結果にもとづいて検出器や測定器の動作を変化させる機能をもつ。例えば、電気泳動や大腸菌コロニーの発達、前述した時間変化ラベルのように、時間とともに発光(発色)領域が変化していく実験があるので、本ソフトウェアによって画像の変化をモニターして、特定の状態

10

20

30

40

50

になつたら実験装置や電源の停止、光源の点灯、撮影、音声通知などの制御を行う。使用者があらかじめ画像上に領域を指定しておき、その領域に起こると予想される変化と、それに対する制御方法を指定できるようにしておくことが望ましい。あるいは、検出器（の検出部位）を所定の領域が検出されるようにユーザーが設置しておくことで、領域指定と同等の効果を得てもよい。これらについては、実施例5において詳述する検出器と組み合わせて行なうことが望ましい。

また、化学反応チップのような実験媒体であれば、その上で行われる化学反応などをコントロールするための情報を実験（検出）装置側に送信する場合もある。具体的には、実験者が生体分子名あるいは化学物質名（化学式）のような扱いなれた名称と、それらの量、反応式、条件分岐などを入力（プログラミング）すると、本ソフトウェアがそれを翻訳して、実験媒体を制御する装置が認識できる動作命令セット（試薬配置、電圧を印加する位置やタイミングなど）を作成し、装置を動作させる。コンピュータプログラミングにおいて、人間が把握しやすい言語で入力し、コンパイラがそれを機械語に翻訳する機能と同様である。

【0052】

詳細な定量方法

さらに、定量解析の上では、画像撮影時に焦点が合わなかつた場合にも誤差が生じる。撮影をやり直せない実験もあることから、このような画像に対しても処理を行わなければならない。このとき、上記のラベルや蛍光標識など、焦点のずれの程度が推測できる手がかりが一緒に撮影されている場合には、それらの本来のイメージになるように全体画像を修正する機能をもつ。また、図5に示したスキヤニングシステムにおいて、焦点を変えながら複数の光学的データ（画像データを含む）を得た場合には、これらを足し合わせて（積分して）定量データを算出する機能をもつ。また、本検出装置は図4で説明したように、上方からと横方向からの画像記録が可能であるため、1つの検出対象を複数の方向から撮影した画像をもとに、光学的シグナルの三次元構造を推測して、定量データを算出する機能ももつ。

【0053】

ネットワーク利用による情報検索および管理方法

なお、タンパク質の場合には、等電点および分子量が求められれば、公共のデータベースにネットワーク接続することにより、タンパク質を同定することができる。ソフトウェアとしてデータベースを参照できる機能は必要であり、また、LAN内やコンピュータ内にデータベースを作成できる機能も必須である。さらに、このような数値的データだけでなく、画像データおよび論文などの書籍データ、HTMLなどのファイルデータも参照できることが重要である。具体的には、画像データ、動画データ、書籍名、書籍ナンバー、該当ページ、日付、キーワード、文章、著者名、実験者名、実験タイトル、実験記録、ネットワーク上のアドレスなどを入力保存でき、必要に応じてキーワードなどで検索できるデータベースシステムを作成できる機能を有する。本データベースシステムでは画像データも扱うため、ある画像と明度、彩度、形状パターンなどを比較して、相同性の高い順に画像データを並べたり、類似度を数値で表示することもできる。画像にはキーワードなどのデータも付属して管理されているため、キーワード検索も当然可能である。

また、情報量が膨大である場合、単純なキーワードでは情報を絞り込むことができず、また、キーワードを多数入力することも面倒である。同じキーワードであっても、使用者によって必要情報やイメージが異なる場合も多い。そこで、本データベースシステムでは、使用者がキーワードXを指定するとき、あらかじめキーワードXの関連ワード群RXを指定することができる。例えばキーワードXとして「試薬」を指定し、関連ワード群RX = {「蛍光」、「標識」、「アルコール」}と指定しておくことにより、使用者が情報検索を行う際に「試薬」を入力すれば、本データベースシステムは、関連ワード群RXに関係する「試

10

20

30

40

50

薬」の情報を検索し、使用者に提供するか、少なくとも関連の深い情報を優先してリスト化するのである。関連ワード群の他、非関連ワード群を指定することも可能とする。非関連ワード群を指定した場合には、それらに関係する情報を除去して使用者に提供する。なお、はじめに関連ワード群を指定しなくとも、あるキーワードに対して検索された情報のうち、使用者が実際に参照した情報に含まれる他のキーワードを統計処理し、自動的に関連ワード群を作成してもよい。

【0054】

また、検索対象情報が画像である場合、キーワードで検索することは非常に難しい。例えば「青い」というキーワードで検索する場合、どの程度の青色成分を、どれほどの含有率で含む画像を対象とするかは、使用者の主観によるからである。これについて本データベースシステムでは、キーワードに対して基準画像を指定することができる。例えば「青い」というキーワードに対して、電気泳動パターン画像の1つを指定しておくと、その画像の明度、彩度、青色成分含有率などを解析して数値データ化し、データベースに含まれる画像データの中から同程度の特徴をもつ画像を検索し、使用者に提供する。また、基準画像を指定する代わりに、主観テストを行ってもよい。これは、複数の参照画像を使用者に対して表示し、その画像に対する感覚をキーワード入力させるか質問に答えさせることによって、その使用者のキーワードと画像数値データを結びつける方法である。

このような、使用者の主観を数値化してキーワードと結びつける方法は、色に限らず、コントラスト、形状、変化の程度、変位の大きさ、音声の大きさおよび質など、さまざまなデータに用いることができる。使用者がキーワードの登録を行うたびに、これらのデータを解析するのは効率が悪いため、もともとデータ側にも数値化された情報が付加していることが望ましい。このように使用者の主観に基づいたデータベースシステムを使用する場合、使用者はシステム（ソフトウェア）へのアクセス時にパスワード入力や識別デバイス挿入などによるログオンを行い、使用者の識別が可能になるようにしておく。Cookieなどのネットワーク技術によって自動的に識別可能な場合もある。

【0055】

なお、このような主観に基づくデータベースシステムは、文字情報だけでなく画像（動画を含む）や音声情報のデータが急増しているインターネットなどの一般ネットワークシステムにおいても重要なものであり、応用可能である。この場合には、主観に基づくキーワード群には、理化学的な主観のみならず、味覚や聴覚などの感覚、思想、趣味などに関するものも含まれることになる。いずれにせよ、文章や画像、音声に対する感覚は個人の主観によって大きく異なるため、その検索手段としては、個人の主観を先にテストなどによって定量化しておき、使用者ごとに検索条件を変更する必要があるのである。

【0056】

インターネットまで接続範囲を拡大するかどうかは別として、本データベースシステムにも、ネットワークを介して複数の使用者が共有できる機能をもたせる。上記のようなネットワークを介したデータベース管理機能を主眼とする場合、本ソフトウェアは必ずしも使用者側のコンピュータ上で動作するものではなく、ホストとなるコンピュータ上で動作し、使用者がネットワークを介して本ソフトウェアにデータを送信したり受信する方式でもよい。ハードウェアへの負荷が非常に大きい解析を行うために高性能なコンピュータが必要である場合や、データ管理のセキュリティを極めて高くしたい場合、複数の使用者間での情報の同期が重要である場合などには、専用のハードウェア上で動作する方が好ましいからである。

【0057】

なお、複数の実験装置、データ入力装置、コンピュータ、認証システムなどをネットワーク化したシステムとして利用する場合には、ネットワークに接続された各機器がもつ固有のIPアドレスや、機器認証あるいは個人認証に必要な情報入力デバイス（カードなど）やドライバソフトなどにより、本ソフトウェアが使用者や使用機器を認証して、自動的にシステムへのアクセスを制限したり、個別の使用設定を読み込んだり、必要な機能を起動したりすることが望ましい。

10

20

30

40

50

【0058】

このようにネットワークに接続されて動作するソフトウェア（動作はユーザー側のシステム上で行い、その使用状況のみネットワークを介して情報として取得できるものも含む）においては、ソフトへのアクセス（使用）回数や時間に応じた料金を徴収する課金システムを構成することも可能になる。さらに、料金を徴収するだけではなく、有用な情報を提供し、他のユーザーに利益を与えたユーザーに対しては、使用料金の減額や報酬を供与するということも可能になる。

【0059】

また、本ソフトウェアの管理者あるいはユーザー以外の第三者が、広告や販売などを行うことにより、ユーザーのシステム使用料の一部を負担する場合もある。すなわち、ユーザーが意図的にマウスでクリックするなどして、広告などの情報コンテンツを視聴したり、機器を購入したり、アンケートに回答するなどという行為によって利益を得る者が、ユーザーのソフトウェア使用料金の一部を負担したり、謝礼を供与するようにする。ユーザーの意思に関係なく提供される一般の広告などとは異なり、あくまでもユーザーの意思で特定の情報コンテンツを選択することによって、ユーザー自身が情報コンテンツ提供者から利益を供与されるのである。

【0060】

前述したように、その情報コンテンツが非常にユーザーにとって有益なものである場合には、逆にユーザーが情報コンテンツ提供者（これもユーザーであってもよい）に料金負担や謝礼などの利益を供与する場合もありうる。とくに生命科学研究のような、極めて限られた目的に使用されるシステムにおいては、このような形態が有効である。情報コンテンツとしては、文字や音声、画像、映像などによる情報、データ、番組などが挙げられる。この際、ユーザーのソフトウェア（システム）へのアクセス記録が管理されていれば、ユーザーが同じ行為を繰り返すことによって、料金負担を重複して行わなければならない事態を防止できる。また、アクセス記録については、料金管理などのためだけではなく、記録そのものに意味がある場合もある。すなわち、実験記録やその情報公開日時、内容、考察やアイディアなどをシステムとして管理できることにより、そのユーザーの成果やアイディアを証明できるシステムとなるのである。さらに、証明システムとしては、そのよう情報提供に関する記録だけではなく、その変更および追加、修正に関する履歴や、他のユーザーがその情報にいつアクセスしたかという情報も記録管理されることが望ましい。

【0061】

さらに使用状況やアクセス記録を完全に実施するためには、パスワード入力のようなソフトウェアによる方法ではなく、ユーザーが何らかのハードウェア（デバイス）をシステムに対して行使することによって、ユーザーを認識させる方法もありうる。例えば専用のカードをユーザーが保有し、システムにはカードリーダー（情報読み取り器）を備えておく方法であったり、ユーザーの眼球運動や指紋、声紋などの身体的特徴を読み取る装置を利用する場合である。コンピュータで一般的となっているUSBポートのように、任意の時間的タイミングでデバイスの接続を認識できる入力端子（出力も可能であってもよい）がシステムに備えられていれば、ユーザー側がUSBメモリーあるいはUSBキーのような入力デバイスさえ保有しておけば、その他にハードウェアを用意する必要はない。また、システムの使用目的が検査のように、多数の入力対象を前提としている場合には、ICタグ（集積回路チップ）のように、使用者単位ではなく、検査対象ごとに入力デバイスが取り付けられている方がよい。例えば食品ごとにICタグやバーコードなどの入力デバイスが取り付けられていて、食品の配送と検査が同時に進行するような場合では、検査終了後に入力デバイスで対象物を認識させてから結果を入力し、複数の配送先からも同じ入力デバイスによって検査結果を確認するようにしておけば、速やかに誤りなく検査と配送を進行することになる。

いずれにせよ、上記のようなシステムによって、ユーザーの成果、アイディア、貢献程度から、対象物の検査結果まで、さまざまな情報を詳細に管理し、情報についての証明も行えることになるのである。

10

20

30

40

50

本実施例 2 に係る発明は、発明者である青木によってなされたものである。

【実施例 3】

【0062】

本検出装置では、扱う検出対象は蛍光など光学的シグナルを発する、あるいはそのような標識を行った生体試料が中心であり、励起光としては紫外光が中心となる。したがって、実験機器あるいは実験器具類も、そのような目的に沿うように最適化することが望ましく、ここではその具体例について説明する。

まず、検出対象を保持する器具類は、原則的に紫外光透過性材料で形成することが望ましく、また、加圧や加温、低温（液体窒素温度など）、各種薬剤（特に、希酢酸、希硫酸、アルコール、フェノール類）に耐えうる素材や、紫外光照射によって高い分解機能を発揮する光触媒材料などで形成する、あるいはコーティングや内蔵など一部に採用することにより、過酷条件下での実験に応用したり、加圧、加温、紫外光照射によって容易に滅菌あるいは浄化や、装置内の温度制御を行うことができる器具を実現できる。

【0063】

器具としては、大腸菌の培養などに用いるシャーレ類、試料の分離に使用する電気泳動装置、液体の蛍光試薬を注入するコンテナなどの容器、検出対象を設置する平板およびそれに取っ手を付与したものなどがある。これらの材料と器具の選定により、紫外光によるコロニー観察が容易なシャーレ、液体窒素で冷却し蛍光スペクトルを詳細に観察する環境、検出対象を取り出すことなく紫外光で蛍光標識の確認ができる容器、実験後容易に加熱滅菌ができる保持器具や電気泳動装置、電子レンジやオートクレーブでアガロースなどのゲルを高温融解させそのまま必要な形状に固化できるゲル作製器およびゲル支持体といった器具および機器を構成することができ、これらはいずれも本検出装置内で有効に利用できるものである。

【0064】

図 13 (c)に、耐熱素材で形成した補助器具の一例を示す。発明者らは、特願 2002-299543 号において、電気泳動用のゲルをパック状にし、電子レンジやオートクレーブなどによる加熱で溶解させ、任意の形状に固化させて使用できる構成を考案した。ただし単純にパックのまま電子レンジで急激な加熱を行うと、パックが破裂して危険を伴うこともあります。そこで、図 13 (c)のように、耐熱素材で形成された容器 1301 と、その蓋 1302 の間に、パック 1303 の非開放側を挟み、開放側を容器の底に向けるように固定する。この状態で電子レンジやオートクレーブで加熱を行えば、容器が耐熱素材であるため、ゲル 1304 を短時間で溶解させることができる。ゲル単体で容器内に入れてもよいが、急激な加熱によって飛散する場合があるので、蓋 1302 やパック 1303 の必要性については実験者の判断による。なお、この容器 1301 に、電気泳動で使用するゲル支持部材（これも耐熱素材で形成する）を設置し、この上でゲル 1304 が溶解するようにすれば、溶解後にそのまま冷却させ、実験に必要な形状に固化させることも可能である。また、耐熱性の容器 1301 に、これを直接加熱するヒーターも接続されているような、ゲル溶解器（あるいは滅菌器）を構成することも可能である。ヒーターがペルチェ素子のように冷却も可能なものであれば、加熱後の温度制御によって短時間にゲル化させたり、最適な温度条件でゲル化させることも可能である。

【0065】

また、紫外光や加温によって付加効果をもつ器具類は上記のように多岐にわたっているので、紫外光透過性材料や耐熱素材、耐寒材、耐湿材、耐薬品性素材、光触媒材料、およびそれらを含むものを部品化し、必要に応じて任意の形状を組み立てられる構成にしておくことも好ましい。例えば図 13 (a)のように、基本となる板状部品 131 を、接続部品 132 の溝 133 にはめ込むような構成とし、任意の形状を作成する。接続部品 132 の溝 133 は一方向だけでなく、その裏側や垂直方向にも形成されていることが望ましい。板状部品 131 に溝が形成されていてもよい。また、実験器具としては液体を使用することが多いため、ゴムや発泡素材など密着性と柔軟性、ないしは弹性の高い素材を接続部に挟み、これをねじ止めするなどで防水性を高めてよい。基本部品としては板状だけでな

10

20

30

40

50

く、棒状、円弧状、ケース状のものも用意し、接続部品132も基本部品同士を接続するだけでなく、それ自体が取っ手など機能的な形状をしていてもよい。なお、紫外光透過などの特殊な機能は必要な部位だけ有していればよいので、それ以外の部位は金属など通常の素材で構成してもよい。このような組み立て式構造は、形状の自由度が高いだけでなく、解体して洗浄しやすいという利点もある。容器の角などには不純物が付着しやすく洗浄も困難であるが、解体すれば角構造がなくなり、容易に洗浄できるからである。

【0066】

さらに、組み立て構造としては3次元的な構造だけではなく、2次元的な構造の組み合わせを行う場合もある。例えば図13(b)のように、さまざまな形状の流路1311、試料の注入や取り出しを行うホール1312、複数の試料や物質の混合および反応を行うリアクター1313などを有するプレート部材を任意に組み合わせ、それぞれの実験に適した系を構成するような場合である。これらに付随して、プレートを互いに接続するための凹凸構造1314や、表面をカバーするためのシール部材も必要となる。プレート部材同士が直接接続されるのではなく、フレームや基板上にプレート部材をはめ込んでいく方式でもよい。とくに、ホールや流路などに、電流あるいはpH値を測定する端子(針)や、液体あるいは気体を出し入れするためのチューブ(管)などを使用したい場合には、プレート部材に初めから装備されている方が便利であり、このようなプレート部材をはめ込んでいく方式が扱いやすい。上記の部材群は、検出や後処理のことを考慮すれば、やはり紫外光透過性材料や耐熱素材で形成されていることが望ましい。流路が部材の内部に形成されていたり、垂直方向に貫通するホールが形成されていてもよく、これらを3次元的に組み合わせて、高密度で効率のよい実験系を構成することも可能である。上記のように、複雑な構造を単純な構造部材の組み合わせで実現させる方法は、とくに加工が難しいマイクロ構造やナノ構造といった、微細な構造においては有効となる。

本実施例3に係る発明は、発明者である青木、相澤によってなされたものである。

【実施例4】

【0067】

また、本検出装置では内部に手を入れて検出対象を操作できるようになっている。上部にはレンズを取り付けて拡大観察することができるが、構造上、拡大率を高めることには限界がある。そこでこれを補うために、図14のようなカメラ付処理器具を使用する。支持体141にはカッター、メス、切り取りチップ、ピンセット、はさみ、レーザー、注射針などの加工工具142が取り付けられ、必要に応じて交換可能とする。さらに支持体141または加工工具142にはイメージセンサー143が設置されており、これによって映像を記録できる。この映像はケーブル144によってコンピュータあるいはテレビジョン、液晶ディスプレイなどの表示装置に送信されるが、表示装置が支持体141に付属している場合や、映像を通信で送信することができる場合には、ケーブル144は不要である。なお、加工工具142にイメージセンサーなどの撮像器を直接取り付ける構造でもよく、その場合には支持体141はとくに必要ではない。

【0068】

イメージセンサー143は接写可能であるだけでなく、レンズを有して拡大映像を得ることもできる。これにより、検出対象上の微細な領域に対する操作を、ディスプレイで確認しながら行うことができる。イメージセンサー143は加工工具142の先端付近を撮影するだけではなく、必要に応じて加工工具全体を撮影できる角度に設置してもよい。例えば、加工工具142として前記したものの他、液体を注入あるいは吸引するためのチップを接続した場合、その全体イメージが撮影できれば、画像解析によって液量を算出することも可能である。全体イメージが動画であることから、現在の液量をディスプレイ上に表示して、実験に使用した液量を記録したり、逆に所定の液量になるように操作することによって、定量性を高めることも可能になる。検出には紫外光を使用することが多いため、イメージセンサーの前部に紫外光などの検出光をカットするフィルタが備えられていることが望ましい。なお、イメージセンサーが紫外光や赤外光など非可視光を検出できる特性を有しており、試料からのシグナルもこれらの波長域の発光、発色あるいは吸収によって得られ

10

20

30

40

50

る場合には、むしろ積極的にこれらの光を透過させる必要がある。非可視光を検出できれば、単なる暗室構造では目に見えないために操作できない内容でも扱うことができるため、極めて有用である。

【0069】

また、この処理器具には、検出に必要な光源を付属させることもある。光源としては小型の発光ダイオード、半導体レーザーなどが好ましく、通常は紫外光源であるが、この限りではない。光源が付属していれば、単なる暗室あるいは暗所で操作を行うことができる。光源が紫外域であれば、それをフラッシュとして利用するカメラとしても有用であるから、加工工具はとくに付属しなくともよい場合もある。なお、前述した加工工具142の中に切り取りチップを含めているが、これは図15に示すような樹脂などで形成された中空の部材151のことであり、検出対象にこれを差し込んで引き抜くと、中空部分152に検出対象の一部が切り取られて引き抜かれるというものである。操作器具に光源を有する場合、この切り取りチップに光が導入されるような構造とすると、検出対象上にチップの像ができるため、目的の部位を正確に切り取ることが可能となる。切り取りチップが十分な光透過性を有している必要があるが、チップの像は必ずしも検出用の波長ではなく可視光であってもよいので、素材の選択肢は広い。

本実施例に係る発明は、発明者である青木によってなされたものである。

【実施例5】

【0070】

さらに、生命科学の研究においては、同様の実験を複数回実行し、統計的に処理する、あるいは再現性を確認することが、非常に重要となる。その一方で、単調な実験を何度も繰り返すことは、研究者の負担として極めて大きい。最近の実験機器の多くはタイマー機能を有しており、時間的な管理は比較的容易に行うことができる。しかしながら、周囲の温度や湿度、明るさなどの諸条件によっても結果は異なってくるため、時間だけを管理しても意味をなさない場合も多い。また、時間を一定にするのではなく、ある固有の状態をもって実験を終了すべき場合も多い。例えば、電気泳動において、マーカーとなる色素が一定の距離まで泳動したら実験を終了するという場合や、酵素などによる発色反応によって、所定の発色濃度に到達したら実験を終了するという場合などが挙げられる。このような実験においては、管理すべきパラメータは時間ではなく、検出対象のある条件（状態）となっている。しかもこのようなパラメータは、使用者の目的によって異なるものであり、各実験機器ごとに管理機構を付属させることは難しい。

【0071】

上記のような課題を解決するためには、時間ではなく、所望の状態を検出して通知を行う状態検出器を用いて、実験を行えばよい。なお、状態検出機能と、それに応じた通知などの処理機能は必ずしも一体化されている必要はない。

実験のフローチャートを図16に示す。まず実験者は、状態検出器（またはそのセンサー部）を、検出したい位置に設置する。次に、状態検出器の光源やセンサーの性能が変化している可能性があるため、その補正を行う。これには、標準色や標準サンプルを実際に検出させるなどして行う。補正が完了したら、検出したい状態を設定する。ここでも、基準となる色やサンプルを使用することが望ましい。次に、設定状態に到達した場合に、どのような通知を行うかを設定する。通知方法は音声によるものが一般的であり、その内容まで使用者が設定できるようにしておくと便利である。他には、文字情報を使用者に送信して通知を行うような方法でもよい。なお、検出器の補正、検出状態の設定、通知内容の設定については、とくに必要がなければ省略される。通知内容までの設定が完了していれば、実験を開始する。検出は定められた時間間隔またはプログラムに基づいて繰り返し行われ、検出対象が設定された状態に到達すると、状態検出器による通知が実行される。なお、状態検出器の機能として、他の機器を自動的に停止させたり、動作状態をプログラムに応じて変更するなどの制御を行ってもよい。使用者は通知を受けた段階で実験を完了させればよいが、引き続き別の状態を検出する必要がある場合には、実験を継続させる。

【0072】

10

20

30

40

50

このように、あらかじめ定められた時間が経過すると動作を停止したり、音声などによって通知を行うタイマー方式ではなく、定められた状態に到達したら動作を停止したり通知を行う方式にしておくと、実験のみならず、検査などの用途にも有利である。例えば、酵素分解反応を利用して血糖値などの血液成分濃度を発色によって測定する場合、あらかじめ測定時間を一定にしてしまうと、成分値が非常に高い検体では、測定時間が経過する前に発色濃度が飽和してしまう。逆に成分値が非常に低い検体では、測定時間が経過しても、測定に必要な発色濃度が得られない。したがって、いずれの場合でも正確な濃度を求めることができない。それに対し本状態検出器の方式によれば、測定に最適な濃度に到達するまでの時間をパラメータとすることができるため、どのような検体を対象にしても、正確な濃度を算出することができる。

10

また、試料によっては、検出光のような刺激によって変性したり分解するなどの影響を受ける場合がある。このような場合には、実験の状態を示唆するマーカー（例えば電気泳動における移動度マーカーなど、試料とは異なる位置で変化や移動を行うもの）を使用し、検出器の設定もそれに合わせて行うことにより、試料に影響を与えることなく使用が可能となる。あるいは、実施例2で述べたように、温度変化など試料そのものではなく実験環境の変化をモニターするラベルを利用してあるため、本状態検出器も、このような変化をするラベルに対して利用される場合もありうる。

【0073】

上記の状態検出器の具体的な構成を、図17(a)に示す。図17(a)の状態検出器は、筐体171の前面または少なくとも一部に、センサー172を有する。このセンサー172は、フォトダイオード、イメージセンサー、マイクロフォン、圧電センサー（例えば音声による振動を圧力変化として検出する）をはじめとする、光、電磁波あるいは音声などの状態を検出するものであり、必要に応じて複数組み合わせる。なお、センサー172は、筐体171に通ずる柔軟または多関節をもつコード（内部に光ファイバーやミラーなどの導光体を有する）の先端に接続されていてもよい。また、センサー172が光を検出するものである場合、光源173を保有することが望ましい。光源173は発光ダイオード、半導体レーザー、有機エレクトロルミネッセンス素子、蛍光管などから構成され、必要に応じて複数組み合わせる。検出対象あるいは検出領域が微小である場合には、光源173にレンズを付与し、微小領域に光を集中させる場合もある。

20

【0074】

また、X線、紫外線、赤外線、電波などの電磁波も、広義の光源に含まれるものとする。明るい場所での使用を前提としている場合には、光源173は省略される場合もある。逆に、明るい場所のように外光（ノイズ）が多い場所での測定では、光源173（場合によっては音源などの検出シグナル源も含む）からの出力に変調特性をもたせ、センサーあるいはソフトウェアと連動してノイズを除去するような構成が必要となる場合もある。光源173は、センサー172とともに筐体171あるいはそれに通ずるコード内に収められていてもよいが、検出対象物からの距離を変更したい場合などでは、図17(a)に示したように、支持体174に接続され、ねじ構造175などによって方向を調整できるようにしておく。センサー172と光源173の組み合わせは、検出対象によっても多様に選択される。例えば、検出対象が電気泳動用のマーカー色素や、酵素による分解発色反応のように、可視域で特定の発色をするものであれば、センサー172はフォトダイオード、CCD（あるいはCMOS）イメージセンサーなど、可視域の波長に感光するものが選択される。シグナルに対する感度を高めるため、センサーには所望の波長を選択的に透過させるバンドパスフィルタや、光源からの反射光あるいは回折光をカットするフィルタを設置する場合もある。フィルタとしては、精度の高い光学用フィルタに限らず、例えばウルトラカラー（ロスコ社製）などの有色フィルムでも十分である。また、これらのフィルタが一体化されているセンサーを使用すると都合がよい。

40

【0075】

可視域で発色するものに対しては、光源173は白色または検出対象による吸光度が高い波長成分を多く含む発光ダイオード、およびそのような特性を有する発光素子、発光体が

50

よい。センサーと光源が一体化している素子も市販されているので、これを利用してもよい。光源に白色光のような波長特性のないものを利用する場合には、センサー側で特定の波長に対する感度が高くなるように、フィルタなどを使用する方がよい。逆に、光源が特定の波長成分を多く有するものであれば、センサー側はとくに波長を限定する必要はなくなる。例えば、電気泳動において使用される青色の色素を検出する場合には、光源として白色光源を使用するならば、センサー側には黄色（青色色素による吸収シグナルが大きい）のフィルタを設置するのがよく、光源として黄色光源を使用するならば、センサー側はとくにフィルタなどを有する必要はない。また、明るい室内で使用することを前提とすれば、光源 173 は不要である場合もある。さらに、光源 173 が必要な場合であっても、センサー 172 と必ずしも一体化している必要はない。検出対象によっては、光源 173 とセンサー 172 の間に検出対象を配置し、透過光の吸収率を測定する方が都合がよい場合も多いからである。検出対象が光励起によって発光するような特性を有する場合には、センサー 172 は上記と同様のものでよいが、光源は紫外発光ダイオードなど、光励起に適した発光波長をもつものを選択する。検出対象が音声を発するものであれば、センサー 172 はマイクロフォンなど音声を検出できる素子、検出対象が発熱するものであれば、センサー 172 は温度計や感熱センサーなど温度変化を検出できるものとするなど、適宜選択する。当然ながら、これらのセンサー、光源を複数有してもよい。

【0076】

また、センサー 172 は検出対象から離れている必要はなく、接触していてもよい。例えば、検出対象が液体や気体であり、センサーの表面に付着する物質を検出対象の中で検出するような場合である。とくに、血液などの体液は採取できる量が限られており、これに含まれる癌マーカータンパク質のような微量物質を検出することは非常に難しい。しかも、このような微量物質は、微量であるうちに検出することに大きな意義がある。このような目的では、むしろ血管など体液に接触できる部位に直接センサーを挿入するべきである。なぜなら、体液の循環を利用することによって、センサーと全身をめぐる体液とを接触させることができるために、体液を有限量しか採取できないために微量物質を検出しにくいという問題点が解消されるからである。このようなセンサーの構成は、検出対象物質がタンパク質や化合物、イオンであれば、それと抗原抗体反応や水素結合などによって特異的に結合できるタンパク質（ペプチド）や化合物、イオンなどを表面に配置したものとなり、検出対象物質がRNAのような核酸であれば、それと特異的に結合できる配列をもった核酸を表面に配置したものとなる。単に表面に配置するだけでは十分な選択性が得られない場合や、構造的に難しい場合には、検出対象のイオン、分子、物質を選択的に透過させる透過膜や、検出の妨害となるイオン、分子、物質を透過させない、あるいは分解するような非透過膜や触媒をセンサー部に付与してもよい。検出対象物質が極めて微量である場合には、検出時間を一定にするのではなく、一定量の物質が結合するまで待機する必要があるため、やはり前述したような状態検出器の特性をもったものになる。場合によっては、循環が数回完了しなければ十分に検出できないこともあるので、血流計などによる測定と平行し、センサーが接触した体液の総量と、対象物質の検出量、反応（付着）効率を加味して、濃度に換算する必要がある場合もありうる。結合のシグナルは、酵素反応によるイオンや電子の発生を電気的シグナルとして検出するような、センサーが体内にあってもモニターできる方法が望ましいが、一定時間経過後に体外に取り出して光学的に検出するような方法が利用できる場合には、この限りではない。このようなセンサーは、長時間体内に設置することを前提とした点滴針やカテーテルと併用（これらの器具上に構成されてもよい）することが望ましい。とくに、酵素のような生体分子をセンサーとして利用する場合には、体内に挿入する方が温度などの環境面で機能しやすく、理想的である。同様に、温度や音声（振動）をモニターするような場合においても、センサー部と検出対象は接触している方がよい場合もある。

【0077】

通常、図 17 (a)の状態検出器は数cm～数十cmのサイズとなるので、固定部材 176 は吸盤、磁石、マジックテープ、両面テープ、ねじ、クリップ、ピンなどでよい。これによ

10

20

30

40

50

って所望の測定箇所に筐体 171 を固定し、測定を行う。固定部材 176 と筐体 171 とは、形状が決まっている電気泳動装置のゲルをモニターする場合など、用途が限定されている場合には一体化していてもよいが、ねじや蝶番などによって互いに可動となる状態で接続されている方が、設置方法の自由度は高くなる。

全体としてこのような小型の構成にできれば、検出器の設置の自由度が高くなるだけでなく、装置を密接して配置できるという利点も生まれる。例えばサブマリン型（横型）の電気泳動装置であれば、棚状の構造物に設置することによって、垂直方向に重ねて同時に使用ができる。通常は、このように設置すると、最上部の泳動装置以外を観察することができなくなるため、条件を変えて使用することは非常に難しいが、各泳動装置に対応させて状態検出器（の少なくともセンサー部）を配置すれば、観察する必要がなくなるので問題はない。垂直型（縦型）の電気泳動装置であれば、水平方向に密接させて複数台を設置できる。要するに、実験者が観察するためにスペースを確保しなければならないという制約がなくなることで、実験装置を高密度に配置できるようになるのである。

【0078】

本状態検出器の使用目的は、検出対象に特定の状態変化が生じたことを、上記のセンサー 172 で検出し、実験者に通知することである。ここからは、図 16 のフローをより具体的に説明する。まず各設定方法についてであるが、通常、各設定および決定には、入力スイッチ 177 を利用する。入力スイッチ 177 は、必要に応じて数値入力や文字入力をを行い、その数も適宜配置される。入力スイッチはこのように数値や文字を入力するのではなく、それ自体が設定条件を切り替えるものであってもよい。例えば、センサーの感知レベルや感知項目（波長成分など）があらかじめ複数段階用意されていて、入力スイッチを押すたびにそれらが切り替えられたり、複数の入力スイッチがそれらの感知レベルや感知項目に対応しているような方式である。なお、設定条件が一種類しかない専用検出器であれば、入力スイッチは必要ない。

【0079】

まず実験者は、光源 173 の出力補正を行うことが望ましい。具体的には、白紙やミラーなど、反射率が 100%（あるいは最大値）と認識できる標準サンプルを用いて、可能なら実験を行う条件下において検出を行い、これを検出値の最大値であるとする設定か、あるいは特定の検出値とする設定を行う。これはセンサーあるいは光源の劣化や実験条件による特性変化などを補正するための設定であるが、所望の検出状態がここまで厳密性を必要としない場合や、自動的に行われる場合には、この設定作業は省略される。光測定以外の標準サンプルとしては、標準音声や標準温度など、検出したい状態に応じたものを使用する。さらに、光測定であっても、センサー 172 がイメージセンサーである場合には、特定のパターンや形状あるいはそれらの変化を検出することも可能であるから、標準パターンや標準形状を設定に用いることも必要になる場合がある。イメージセンサーを用いる利点は、このようなパターンや形状認識に加えて、検出器の設置位置の自由度が高いこと、検出領域が広いこと、検出対象の二次元的な分布および変位やその速度に対する検出も行えることなどがある。なお、本状態検出器が主に理化学実験に使用されることを考慮すると、センサー部が蒸発した液体によって曇ることも想定されるため、センサー 172 に親水性のコーティングを施すなど、液体に対して感度が変化しにくい工夫を加える必要がある。ただし、検出値の設定を曇らせた状態で行ったり、はじめから曇ることを前提として設定されている場合には、この限りではない。

【0080】

次に実験者は、検出したい状態変化を、本状態検出器に入力（設定）しなければならない。これには、実際に検出したい状態に至った検出対象を検出させて設定することが望ましいが、所望の検出状態と同等の検出シグナルが得られる標準サンプル（特定の色紙など）を使用してもよい。あるいは、その状態における検出値（絶対値、または最大値に対する相対値）がわかっている場合には、その値を数値入力してもよい。いずれにせよ、実際の実験では、設定した検出状態（値）をはるかに超えてしまう場合もあるため、条件設定においては単なる数値や標準サンプルの検出だけではなく、その条件に対して程度が上回る

(下回る)場合に通知を行うというような、範囲指定も必要となるのが通常である。例えば、特定の発光を検出するのであれば、通常は指定された検出レベル以上になった場合に通知を行えばよいが、特定の色濃度を検出する場合には、反射光の強度は色濃度とともに小さくなるため、指定された検出レベル以下になった場合を通知する必要も生じる。また、色濃度や発光があるレベルよりも低くなった場合を知りたい場合もある。

【0081】

さらに、黄色と青色の発色を検出して、緑色の発色を検出したくないという場合には、もしセンサーが色の識別ではなく単に反射光の強度を検出するのみの構成であれば、検出レベル範囲を指定しておかなければ正しい通知が行われないことになる。すなわち、反射率が黄色 > 緑色 > 青色という関係を有しているならば、それぞれの濃度を読み込ませた上で、検出レベル(反射強度)が黄色と緑色の間のある一部の範囲にあれば黄色、青色よりも小さければ青色を通知するというような指定ができるようにしておくのである。このような用途は、例えば電気泳動実験に用いるマーカー色素として3色の色素を含有するものを利用する際に、黄色の色素が検出領域に到達したら通知し、さらに青色の色素が到達したらまた通知するが、他の色素については無視するというような場合が考えられる。センサー172が、それぞれ異なるカラーフィルタを有する複数のフォトダイオードで構成されるなど、複数の色成分を独立して検出できる場合には、各色成分に対して検出範囲を指定することにより、より精度の高い検出が行えるようになる。

【0082】

さらに電気泳動などの実験においては、同じようなバンドが到達しても、2番目の中ものが到達したタイミングだけ知りたいという場合もある。したがって、通知設定としては、同じ検出レベルであっても、それが指定された回数に達したときのみ通知するということ也可能であることが望ましい。さらに、同じ検出レベルであっても、それが何回目かによって通知内容を変えられるようにしておくことも必要な場合がある。また、センサー172が複数のセンサー部の複合体であったり、光源173が複数の波長の光を発することができるなど、一次元的な検出レベルの高低だけではなく、複数のシグナルを感知できる構成になっている場合には、通知設定において、どのシグナルに対して感知する動作を行うかを選択できるようにしておくと、精度が向上できる。

【0083】

なお、上記の複雑な設定が可能になれば、より高い精度で複雑な検出を実現できることは明らかであるが、使いやすさの観点からは、単に切替スイッチなどで複数段階の検出レベル(例えばシグナルの強、中、弱など)を使い分けるのみの方がよい場合もある。さらに、検出レベルの設定においても、入力スイッチを用いるとデジタル信号処理が必要となり、検出器の構成が複雑化したり、細かい設定に対応できない場合も生じるため、入力スイッチ177はデジタル処理的なスイッチではなく、ダイヤル式の調整つまみのようなもので、内部の抵抗やコンデンサなどの素子の特性値を調整する方式としてもよく、これらは適宜選択されるものとする。記憶されている前回設定から変更しない場合や、はじめから設定されている場合には、上記の状態設定は省略される。なお、設定できる状態は必ずしも1種類だけではなく、複数の状態を設定し、記憶させておくことも可能である。

【0084】

次に実験者は、所望の検出状態に至った場合に、どのような通知信号を受け取るかを設定する。最も一般的には、内蔵された音源を利用した電子音などによる音声通知であるが、複数の状態を検出して異なる通知を受けたい場合などでは、実験者自身が通知信号を設定できることが望ましい。電子音のパターンを変更するのも一つの手段であるが、理想的には音声を録音できることが望ましい。すなわち、前記の手順で設定された(あるいははじめから設定されている)各状態に対し、色やパターン、形状、温度などの状態の特徴がわかりやすいように、実験者自身が音声入力を行って通知音声を設定するのである。このような設定を可能にしておくと、例えば青色の発色や移動を検出した際に、単に「青色である」ことを音声通知するだけでなく、「色素が検出された」「の化学反応が完了した」といった極めて具体的な通知が可能となったり、複数の検出器を同様の実験に同

10

20

30

40

50

時使用している場合にも、「番号 の移動が完了した」というような、検出器同士の識別も可能になるのである。とくに、検出したい状態の設定が多数存在する場合や、非可視光など人間が感知できないシグナルを検出したい場合、高温条件や加圧条件など人間が接近できない条件下で実験を行う場合などには、実験者が独自で設定した音声通知手段を利用できるメリットが大きくなる。音声通知は、実験者が録音した音声そのものではなく、本状態検出器に登録されている音声の組み合わせに変換したものであってもよく、このような登録音声を用いる場合には、設定入力を文字情報として行うことも可能である。もちろん、通知手段は音声だけでなく、光や映像、文字などによるものであってもよいので、実験者自身がそれらを独自に設定できるということ自体に、大きなメリットがあるのである。

10

【0085】

なお、検出状態の設定と通知方法の設定は、必ずしも順番ではなく、同時に行われてもよい。すなわち、ある状態や標準サンプルを検出させながら、同時に音声などの通知内容を設定すればよいのである。さらに、音声入力に加えて音声認識まで可能になつていれば、ある状態の通知を実験者が受け取り、それに対する本状態検出器の次の動作を、実験者が音声によって指示することも可能になる。

【0086】

実際の検出においては、仮に設定値に到達しても、その瞬間には通知を行わない方がよいこともある。例えば、設定値に到達してもなお検出値が変化を続けており、ピーク値に到達した段階で通知を受けたい場合である。このような場合に対応させるためには、検出器内に簡易な記憶デバイスを有し、過去の検出値と現在値を比較して、ピーク値を認識できる構成にしておく必要がある。

20

【0087】

さらに、本状態検出器には、外部との信号の送受信や、電力供給のために使用する外部ケーブル178を接続する、あるいははじめから備えられている構成もありうる。したがって、上記のような各設定、各通知は、外部ケーブル178を通じてコンピュータなどの機器によって行われる場合もある。このような外部機器を利用することによって、本状態検出器では、光源やセンサー、音源などを省略した極めて簡素な構造で実現される。例えば検出に外光、センサーとして外部のカメラ、音源はコンピュータや携帯電話などを利用すれば、本状態検出器の機能はソフトウェアだけでも実現できる、あるいは、光源やセンサーのみを保有して測定値を外部に送信し、判定や通知は外部の機器で行なうことが可能になる。

30

【0088】

さらに、設定条件を複雑化したりプログラム化あるいはアルゴリズム化すること、通知を音声だけでなく光や映像あるいは文字によって行うことなども可能になる。もちろんこれらの高度な処理が、本状態検出器自身で行えるようになつていれば、外部機器は必要ではない。また、本状態検出器に、無線通信手段が備えられている場合には、外部ケーブル178は必要ではなく、各設定や各通知も、携帯電話や携帯情報端末、赤外線リモートコントローラ、無線信号を受信可能な専用機器を通じて行なうことも可能であるから、実験者は安心して本状態検出器から離れた場所に移動できるようになる。無線通信機能は必ずしも本状態検出器自身が有している必要はなく、携帯電話や携帯情報端末などの通信機器に接続することで、これらの通信機能を利用する方法でもよい。なお、通知に関しては実験者だけでなく、電源に送信されて実験を停止させたり、検出光源やカメラに送信されて自動的に検出および撮影を行わせるような、外部機器の動作制御に利用される場合もある。

40

【0089】

なお、センサー172、光源173、およびこれらの処理回路を駆動させるための電源は、乾電池や充電池、太陽電池、燃料電池など、小型化できるものが望ましい。外部ケーブル178がUSBケーブルなど、外部からの電源供給可能なものであってもよい。小型の構成で長時間のモニターを可能にするためには、光源やセンサーへの電力供給を連続ではなく断続的に行なう方式がよい。例えば、タイマーICやマイクロコンピュータなどの利用によ

50

り、光源を高周波点灯させたり、数秒に1回点灯させて測定するというような方式である。測定の間隔は検出対象によって異なるため、これも設定可能であることが望ましい。

【0090】

以上の基本構成を図17(b)にブロック図としてまとめておく。本状態検出器は、基本的には検出対象を光源で照射し、その反射光をセンサーで検出する。センサーはフォトダイオードやフォトトランジスタなど、微弱な出力を発するものであることが多いため、通常はその出力の増幅部が必要である。増幅部はオペアンプ、トランジスタなどであるが、センサーに組み込まれていてもよい。必要ならば、入力スイッチによって増幅率やシグナルレベル、光源の出力などを変化させることで、検出条件(値)を設定できる。入力スイッチとしては、あらかじめ用意された設定を選択したり、デジタル数値を入力するだけではなく、可変抵抗の値をアナログ的に変化させるような調整ダイアルも含まれる。例えばシグナルの増幅用にオペアンプを利用した帰還回路を応用する場合、増幅率を制御する抵抗を可変(調整可能)にしておくのである。センサーとして硫化カドミウム素子のように、光量に応じて抵抗値が変化するようなものを利用する場合には、これを帰還回路の抵抗としてそのまま利用してもよく、また、オペアンプの出力電圧測定用の抵抗として利用してもよい。検出(増幅)されたシグナルと、設定値(検出条件)とを比較し、設定値に到達していれば、通知部から音声などによって、実験者に通知を行う。光源は外部光源であってもよく、反射測定ではなく透過測定を行う場合などでは、光源は検出器内に組み込まれていない方がよいこともある。設定値がはじめから固定されている場合には、入力スイッチは不要である。

10

20

【0091】

いずれにしても、このような小型の構成で、指定された色、パターン、形状、温度、およびそれらの変化などの状態を検出し、通知を行うことができれば、本状態検出器は実験用途だけではなく、人間の視覚や聴覚などを補助したり、火災などの災害を検出して最小限に抑制したり、人間が通常は容易に接近できない場所の状態変化を察知するといった幅広い応用が可能となり、しかもこれらの応用例を組み合わせた高度な検出器にすることも可能となるので、有用性は非常に大きい。

【0092】

さらに図18(a)に、図17(a)の状態検出器を高度化した事例を示す。図18(a)の状態検出器は、図17(a)の場合と同じようにセンサーや光源類を有するが、筐体1800には検出コード1801が接続されていて、この先端にセンサー1802、光源1803、光源の支持体1804、ねじ1805が設置されている。図18(a)の状態検出器では、装置が高機能化した分だけ大型になっており、センサー部はこのように柔軟なコード構造である方が、固定部材をセンサーおよび/または光源に付与して得られる設置位置の自由度、センサー部のみを独立した検出器として利用しつつ必要なときのみ本体と接続できる汎用性などの利点があり都合がよい。もちろん、この状態検出器を検出対象に接近させて使用できる環境を前提とするのであれば、センサー1802や光源1803は、筐体1800に直接設置されていてもよい。あるいは、検出コード1801は光ファイバなどの光伝導体であって、必要であれば光源1803のみを有し、センサーは筐体1800内に収められている構成にしてもよい。逆に筐体1800内にはセンサーや光源を一切もたず、図17(a)のように少なくともセンサーを有する状態検出器を筐体1800に接続する(電波や光による通信による接続であってもよい)ような構成とし、筐体1800は検出器から得られた信号に基づいて、単に通電を開始または停止したり、音声通知などの信号処理を行うものであってもよい。いずれにしても、センサー1802、光源1803、光源の支持体1804、ねじ1805、固定部材1806、入力スイッチ1807は、図17(a)で説明した内容と同等の機能を有するので、ここでは説明を省略する。

30

40

【0093】

1808はディスプレイであり、ここに設定情報、検出データ、メッセージ、センサー1802で取得した画像などを表示する。1809は音声出力および音声入力のために開けられた通気孔配列である。1810は電力出力端子であり、外部機器のコンセントのプラ

50

グを差し込んで交流電力を得るためのものである。なお、外部機器が直流出力や異なる電圧を必要とする場合には、本状態検出器の内部で整流や変圧などの制御を行い、それに適した電力を出力するものとする。図18(a)の状態検出器も、基本的には特定の検出状態を音声で通知するものであるが、このように電力を出力する端子を備えている場合には、定められた状態を検出すると、音声通知ではなく電力の出力を開始したり停止したりすることによって、これに接続された外部機器の動作を制御することも可能である。通常、センサー部によって検出されたシグナルを、内蔵するマイクロコンピュータなどによって処理することになるが、センサー1802がフォトカプラやフォトトランジスタなど、感知したシグナルに応じて電気的応答が変化するものである場合には、とくにデジタル信号処理を行うことなく、電源を遮断するなどの動作が可能になる場合もある。いずれにしても、ディスプレイ1808、通気孔配列1809、電力出力端子1810は必ずしも必要なものではない。1811は外部ケーブルであって、電力出力端子1810を備える場合には、外部ケーブル1811は電源コードのような、電力供給可能なものである必要がある。また、情報伝達にケーブルを使用する場合には、USBケーブルなど情報送信が可能なものである必要がある。いうまでもなく、これらのケーブルは複数あってもよく、それぞれ着脱可能になっていてもよい。

10

20

30

【0094】

なお、図17(a)および図18(a)の状態検出器は、センサー部を固定しておくだけではなく、手に持って動かしながら、目的の状態に至っている箇所を探索したり、シグナル強度の位置による変化を測定するという使用法も可能である。この場合には、センサー部の位置が把握できると便利であるため、赤外線などによる反射光センサーを付属させ、センサー部の動き(変位)を測定できるようにしておくことが望ましい。反射強度が非常に小さい対象を扱う場合には、内部に球体などのセンサー体を有し、そのセンサー体の回転や変位によって、センサー部の変位や運動を検出する方式がよい。センサーが感受するシグナル強度と、位置の関係を記録できれば、本ソフトウェアの説明で述べたような光量分布を測定することも可能になる。

20

【0095】

以上の基本構成を図18(b)にまとめておく。図17(b)との違いは、外部電力を出力制御部で受け、検出状態に応じて、外部実験機器への電力供給状態を変化させることである。電力供給に限らず、プログラムなどの制御情報を供給するものであってもよい。これらの機能の付加により、実験者が離れていても、検出条件に到達すれば自動的に実験機器の制御が行われる。また、表示部を設け、設定値や検出条件、検出値などを表示するようになっていること、通知方法が音声によるものであれば音声入力ができるようになっていることも追加された特徴である。実際に仮測定を行いながら条件設定する場合には、検出値が表示されている方が便利である。必要に応じて外部ケーブルなどが付属するのは、既に述べた通りである。なお、図17(b)や図18(b)に示した構成図はあくまでも一例であるので、これらを組み合わせたり一部を削除したような構成であってもよく、詳細は前述した説明内容に従うものとする。

30

最後に、本状態検出器の特徴をまとめておくと、(1)実験の状態変化を検出すること、(2)その検出レベルを設定できること、(3)検出に対する通知内容を設定できること、(4)電力または情報の出力端子を有し検出レベルに応じた出力による外部機器の制御を行うこと、が中心となる。

40

本実施例5に係る発明は、発明者である青木によってなされたものである。

【図面の簡単な説明】

【0096】

【図1】本発明の生体試料検出装置の一実施例のフレームを示す図

【図2】本発明の照射器の一実施例を示す図

【図3】本発明の照射器の一実施例を示す図

【図4】本発明の生体試料検出装置の一実施例を示す図

【図5】本発明の生体試料検出装置の一実施例を示す図

50

【図6】本発明の生体試料検出装置の照射光量分布の一例を示す図
 【図7】本発明の生体試料解析方法の一実施例を示す図
 【図8】本発明の生体試料解析方法による選択領域の一例を示す図
 【図9】本発明の生体試料解析方法の一実施例を示す図
 【図10】本発明の生体試料解析方法の一実施例を示す図
 【図11】本発明の生体試料解析方法の一実施例を示す図
 【図12】本発明の生体試料解析方法の一実施例を示す図
 【図13】本発明の生体試料検出装置に用いる補助器具を示す図
 【図14】本発明の生体試料検出装置に用いる補助器具を示す図
 【図15】本発明の生体試料検出装置に用いる補助器具を示す図
 【図16】本発明の生体試料検出装置に用いる補助器具の使用手順を示す図
 【図17】本発明の生体試料検出装置に用いる補助器具を示す図
 【図18】本発明の生体試料検出装置に用いる補助器具を示す図

10

20

30

40

50

【符号の説明】

【0097】

1 天板
 2 レンズ
 3 レンズ筐体
 4 上部固定部材
 5 光源
 6 上部フレーム
 7 下部フレーム
 8 調整ねじ
 9 下部固定部材
 10 電源コード

1a 天板
 2a レンズ
 3a レンズ筐体
 4a フィルタ
 5a フィルタ筐体

21 トランスイルミネーター

22 紫外蛍光管

23 フィルタ

31 光源

32 導光板

33 反射材

41 カバー部材

42 固定部材

43 遮光部材

44 手を入れるスペース

45 フード

51 光透過板

52 光源

53 検出器

54 検出対象

61 画像

62 検出対象設置領域

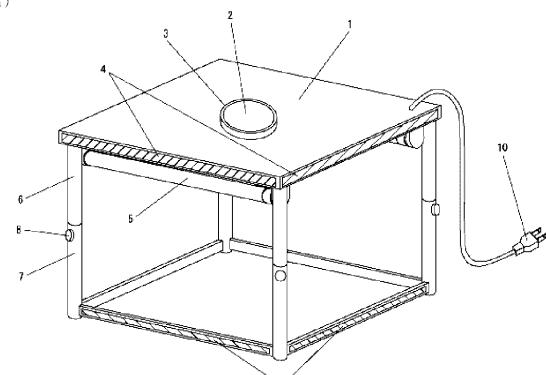
71 全体イメージ

72 光学的シグナル

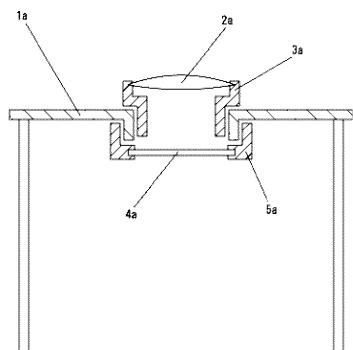
73 画像領域

8 1	解析対象画像	
8 2	長方形指定	
8 3	橢円(正円)指定	
8 4	任意の形状	
8 5	解析方向指定線	
8 6	領域幅	
8 7	ラベル	
9 1	泳動担体	
9 2	試料の分離パターン	
9 3	泳動マーカーの分離パターン	10
1 3 1	板状部品	
1 3 2	接続部品	
1 3 3	溝	
1 3 1 1	流路	
1 3 1 2	ホール	
1 3 1 3	リアクター	
1 3 1 4	接続用凹凸構造	
1 3 2 1	容器	
1 3 2 2	蓋	
1 3 2 3	パック	20
1 3 2 4	ゲル	
1 4 1	支持体	
1 4 2	加工工具	
1 4 3	イメージセンサー	
1 4 4	ケーブル	
1 5 1	切り出しチップ	
1 5 2	中空部分	
1 7 1	筐体	
1 7 2	センサー	
1 7 3	光源	30
1 7 4	支持体	
1 7 5	ねじ	
1 7 6	固定部材	
1 7 7	入力スイッチ	
1 7 8	外部ケーブル	
1 8 0 0	筐体	
1 8 0 1	検出コード	
1 8 0 2	センサー	
1 8 0 3	光源	
1 8 0 4	支持体	40
1 8 0 5	ねじ	
1 8 0 6	固定部材	
1 8 0 7	入力スイッチ	
1 8 0 8	ディスプレイ	
1 8 0 9	通気孔配列	
1 8 1 0	電力出力端子	
1 8 1 1	外部ケーブル	

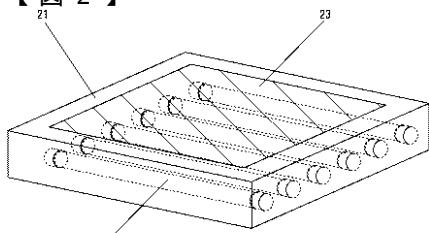
【図1】



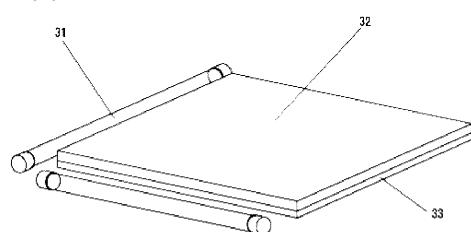
(b)



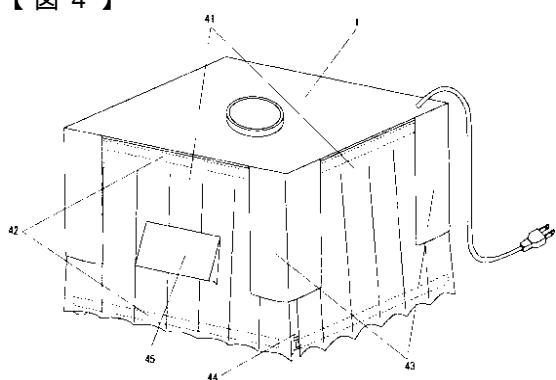
【図2】



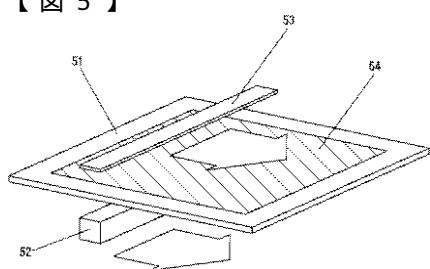
【図3】



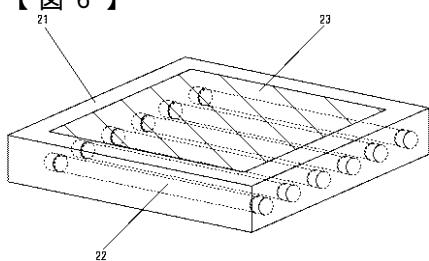
【図4】



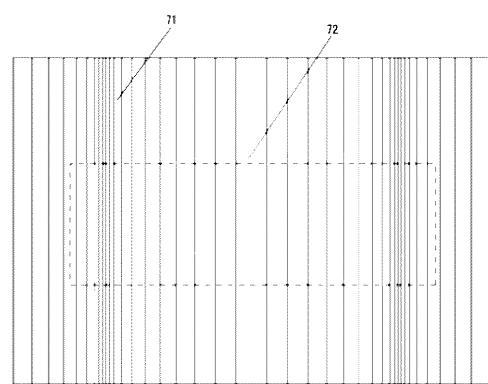
【図5】



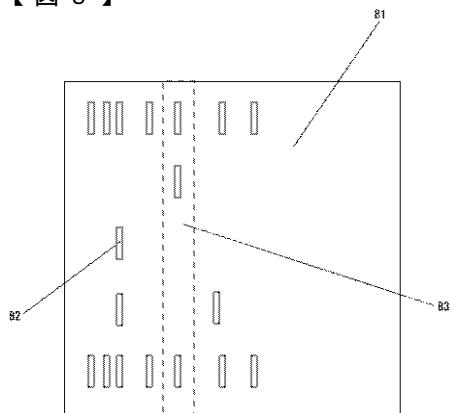
【図6】



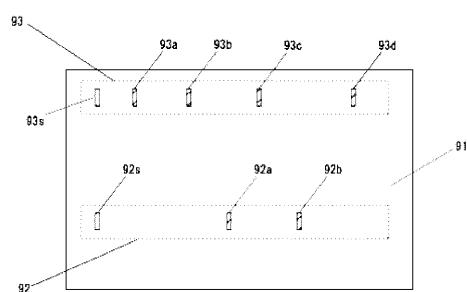
【図7】



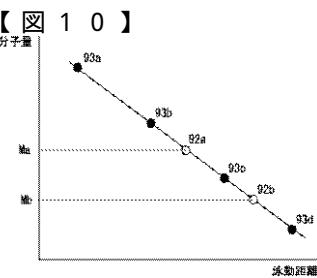
【図8】



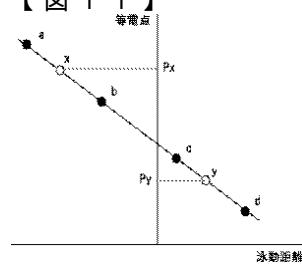
【図9】



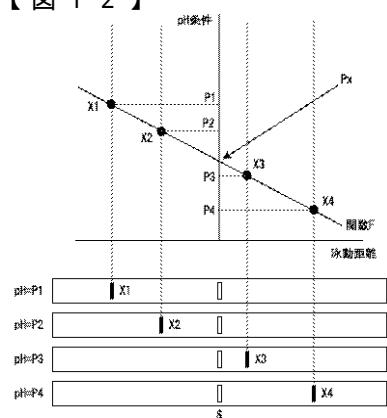
【図10】



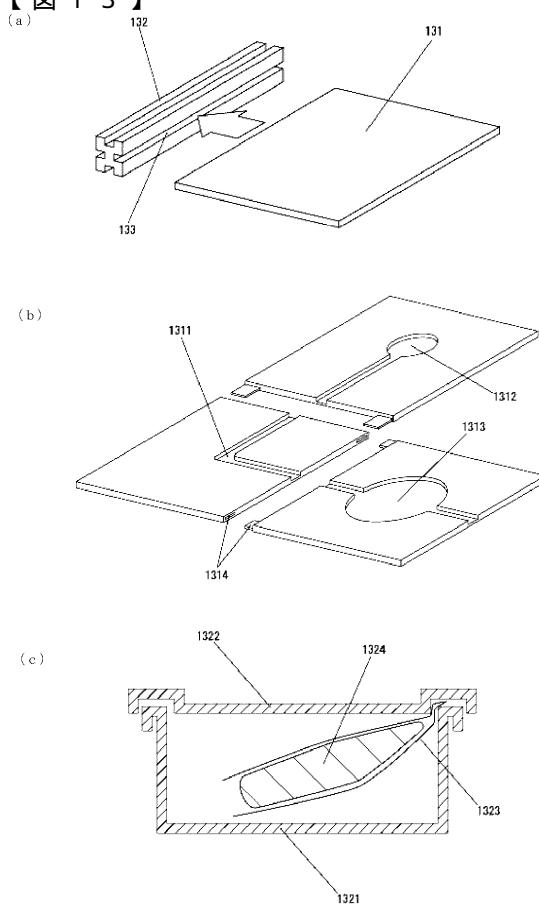
【図11】

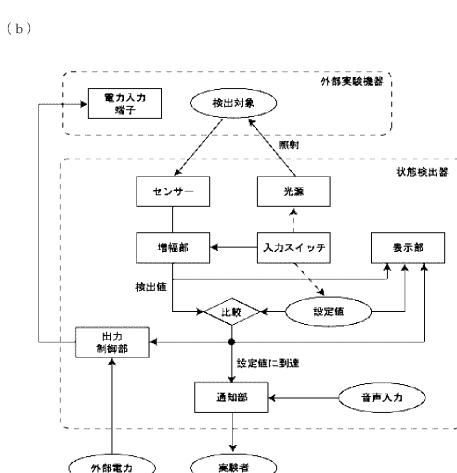
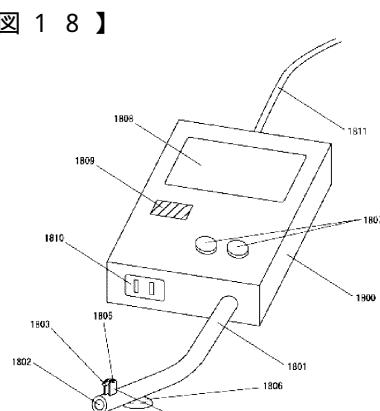
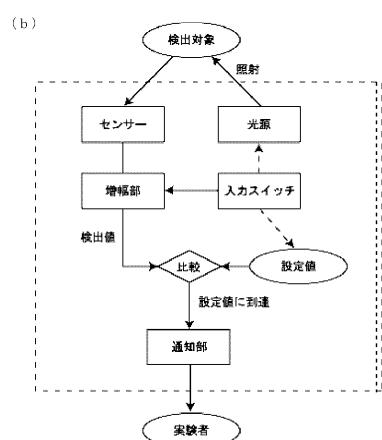
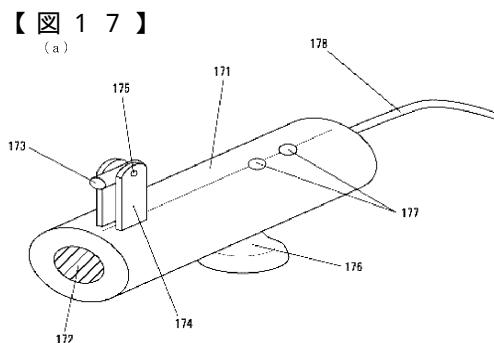
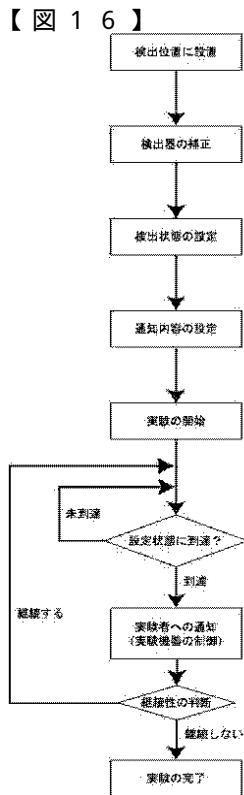
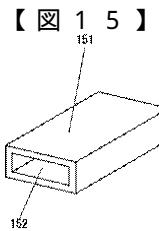
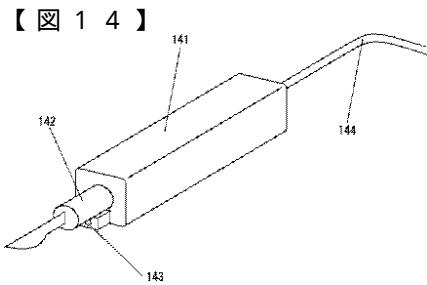


【図12】



【図13】





フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

G 01N 27/26 315J

G 01N 27/26 325A

F ターム(参考) 2G054 BB03 CA22 CA23 CA25 EA06 EB12 FA19 FA27 FA32 FA33
FB02 GA02 GA05 GA08 JA00 JA01 JA08 JA11
2G059 AA01 BB12 CC16 DD01 DD15 EE02 EE06 EE07 EE11 EE13
FF01 FF12 GG01 GG02 GG03 HH01 HH02 HH03 JJ02 JJ11
JJ17 JJ21 KK02 KK04 LL04 MM01