(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7391828号
(P7391828)

(45)発行日　令和5年12月5日(2023.12.5)

(24)登録日　令和5年11月27日(2023.11.27)

(51)国際特許分類		FI		
C12M	*1/00 (2006.01)*	C12M	1/00	A
H01L	*31/0232(2014.01)*	H01L	31/02	D
G01N	*21/64 (2006.01)*	G01N	21/64	F
C12M	*1/34 (2006.01)*	C12M	1/34	Z

請求項の数　17　（全65頁）

(21)出願番号　特願2020-503787(P2020-503787)
(86)(22)出願日　平成30年7月24日(2018.7.24)
(65)公表番号　特表2020-528276(P2020-528276A)
(43)公表日　令和2年9月24日(2020.9.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/043390
(87)国際公開番号　WO2019/023174
(87)国際公開日　平成31年1月31日(2019.1.31)
審査請求日　令和3年7月21日(2021.7.21)
(31)優先権主張番号　62/536,330
(32)優先日　平成29年7月24日(2017.7.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　516144164
クアンタム－エスアイ インコーポレイテッド
ＱＵＡＮＴＵＭ－ＳＩ ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード オールド ウィットフィールド ストリート ５３０
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(72)発明者　ロスバーグ、ジョナサン エム.

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　携帯型大規模並列バイオ光電子機器

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

携帯型生体分析機器であって、

レーザダイオードが搭載されたパルス光源回路基板を含むパルス光学光源と、

パッケージ化バイオ光電子チップを受け入れるように構成されたチップレセプタクルと、

前記パルス光学光源から前記パッケージ化バイオ光電子チップに光パルスのビームを方向制御するように構成されたビームステアリングアセンブリであって、複数の可動構成要素と、前記複数の可動構成要素の動きを検出する前記パルス光源回路基板上に配置された誘導性センサと、を含む前記ビームステアリングアセンブリと、

前記携帯型生体分析機器の少なくとも１つの囲い壁の大部分を形成し、且つ放熱機能を提供する位置合わせ構造と、を備え、

前記位置合わせ構造は、前記パルス光学光源、前記チップレセプタクル、および前記ビームステアリングアセンブリの各々を物理的に支持する、生体分析機器。

【請求項２】

前記少なくとも１つの囲い壁は、前記生体分析機器の外壁を含み、前記生体分析機器内で発生した熱を前記生体分析機器の外に直接的に放散する、請求項１に記載の生体分析機器。

【請求項３】

前記少なくとも１つの囲い壁は、前記生体分析機器内で強制される空気流を案内するかまたは遮断する、請求項１に記載の生体分析機器。

【請求項４】
前記生体分析機器の重量は、３キログラム以下であり、前記生体分析機器は、該生体分析機器の複数のエッジのうちの２５センチメートル以下である最大長さのエッジを有する、請求項１に記載の生体分析機器。
【請求項５】
前記位置合わせ構造は、前記パルス光学光源および前記ビームステアリングアセンブリが物理的に支持される見当合わせプラットフォームを備え、
前記見当合わせプラットフォームに取り付けられ、光パルスのビームに作用する少なくとも１つの光学部品をさらに備える請求項４に記載の生体分析機器。
【請求項６】
前記パッケージ化バイオ光電子チップおよび前記少なくとも１つの光学部品は、前記見当合わせプラットフォームの第１の表面において物理的に支持され、前記パルス光学光源および前記ビームステアリングアセンブリは、前記見当合わせプラットフォームの第１の表面に対向する第２の表面において物理的に支持される、請求項５に記載の生体分析機器。
【請求項７】
前記チップレセプタクルに隣接して配置され、前記パッケージ化バイオ光電子チップから前記生体分析機器の室に向かって熱を伝達するように構成されたサーマルポストと、
前記室内に配置され、前記サーマルポストに熱的に結合された熱放散要素と、をさらに備える請求項１～４のいずれか１項に記載の生体分析機器。
【請求項８】
前記パルス光学光源が搭載された回路基板に取り付けられ、前記パルス光学光源から前記生体分析機器の室に向かって熱を伝達するように構成された熱伝導性補強要素と、
前記室内に配置され、前記熱伝導性補強要素に熱的に結合された熱放散要素と、をさらに備える請求項１～４のいずれか１項に記載の生体分析機器。
【請求項９】
前記パルス光学光源は、
前記パルス光源回路基板上に構成されたレーザダイオードのドライバ回路であって、前記パルス光源回路基板は、前記ビームステアリングアセンブリに直接的に取り付けられる、前記ドライバ回路を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の生体分析機器。
【請求項１０】
前記ビームステアリングアセンブリ内の複数の可動構成要素に取り付けられ、前記複数の可動構成要素の動きに伴って前記誘導性センサのインダクタンスを変化させる導電性要素をさらに備える請求項９に記載の生体分析機器。
【請求項１１】
前記パルス光源回路基板に取り付けられた集光レンズと、
前記パルス光源回路基板に取り付けられた２つ以上のボイスコイルであって、前記ビームステアリングアセンブリ内の複数の可動構成要素を作動させるように構成される２つ以上のボイスコイルと、
前記バイオ光電子チップ上の少なくとも１つのフォトダイオードから信号を受信し、前記２つ以上のボイスコイルを活性化させて光パルスを光カプラに対して位置決めするように構成されたビーム制御回路と、をさらに備える請求項１０に記載の生体分析機器。
【請求項１２】
前記ビームステアリングアセンブリは、前記チップレセプタクルの位置における光パルスのビームの位置の動きを、２時間にわたって、ドリフトが１ミクロン以下に安定化させる、請求項１１に記載の生体分析機器。
【請求項１３】
前記パルス光源回路基板を補強するパルス光源回路基板に取り付けられた基板補強要素をさらに備え、
前記基板補強要素は、熱放散要素に熱的に結合される、請求項９に記載の生体分析機器。
【請求項１４】

前記ドライバ回路は、
単極パルスを生成するように構成されたパルス発生回路と、
電気パルスをレーザダイオードに出力するダイオードドライバ回路と、を含み、
前記ダイオードドライバ回路は、
共通ソース増幅器として接続され、前記パルス発生回路から単極パルスを受け取るように構成された第１のトランジスタと、
ソースフォロワとして接続され、前記共通ソース増幅器からの出力を受け取るように構成された第２のトランジスタと、を含む、請求項９に記載の生体分析機器。
【請求項１５】
前記ビームステアリングアセンブリは、
レンズと、
前記レンズを支持し、前記レンズを２つの軸の周りで回転させて、前記レンズを通過するビームを横方向に平行移動させるジンバルと、を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の生体分析機器。
【請求項１６】
前記生体分析機器は、前記パッケージ化バイオ光電子チップから受信したデータを処理してＤＮＡに関する情報、１つまたは複数のタンパク質に関する情報、または少なくとも１つの代謝反応に関する情報を決定するように構成されている、請求項１～４のいずれか１項に記載の生体分析機器。
【請求項１７】
請求項１～１６のいずれか１項に記載の携帯型生体分析機器を動作させる方法であって、
レーザダイオードが搭載されたパルス光源回路基板を含むパルス光学光源によって光パルスのビームを生成すること、
ビームステアリングアセンブリによって、パッケージ化バイオ光電子チップを受け入れるように構成されたチップレセプタクルに前記光パルスのビームを方向制御することであって、前記ビームステアリングアセンブリは、複数の可動構成要素と、前記複数の可動構成要素の動きを検出するように構成された前記パルス光源回路基板上に配置された誘導性センサと、を含み、前記位置合わせ構造は、前記携帯型生体分析機器の少なくとも１つの囲い壁の大部分を形成し、前記位置合わせ構造は、前記パルス光学光源、前記チップレセプタクル、および前記ビームステアリングアセンブリの各々を物理的に支持する、前記方向制御すること、
前記少なくとも１つの囲い壁を用いて前記生体分析機器内で発生した熱を放散すること、を備える方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、数万又はそれ以上の反応室に同時に短い光パルスを提供することによって複数の試料の大規模並列分析を行うことができ、複数の試料分析のために反応室から並列に複数の蛍光信号を受信することができる携帯型バイオ光電子機器に関する。
【背景技術】
【０００２】
生物学的または化学的試料の大規模な並行分析が可能な機器は、典型的には、それらの大きなサイズ、携帯性の欠如、機器を操作する熟練した技術者の要求、電力の必要性、制御された操作環境の必要性、およびコストを含むいくつかの要因のために、試験室の複数の設定に制限される。このような装置を使用して試料を分析する場合、一般的なパラダイムは、ケアポイントまたは現場で試料を抽出し、試料を試験室に送り、分析の結果を待つことである。結果の待機時間は、数時間から数日間の範囲である。
【発明の概要】
【０００３】
本明細書で説明する技術は、大規模並列試料分析用の携帯型バイオ光電子機器に関する

。携帯型機器は、ポイントオブケア（point-of-care）の遺伝子配列決定及び個別化医療に役立つことができる。この機器は、試料の分析を含む他の態様（例えば、薬物またはタンパク質の検出、ウイルスの検出、ウイルスまたは細菌の突然変異の追跡、プロテオミクス、および代謝アッセイ）に使用され得る。

【０００４】

複数の実施形態では、機器は、６００ピコ秒未満の時間スケールにおけるピーク値よりも少なくとも４０ｄＢ下までオフにすることができる光パルスを生成する光源および回路と、少なくとも３万個の試料分析画素およびミクロンスケールの光導波路を含むユーザ交換可能なパッケージ化バイオ光電子チップを受け取るためのレセプタクルと、コンパクトなビーム成形およびステアリングアセンブリと、光源から光パルスを光導波路および試料分析画素に案内する結合光学系を含む。機器は、オンボード電源、制御、診断、およびデータ処理電子機器をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、機器の重量は２キログラム未満であり、片手で容易に保持することができる。たとえば、機器の最大エッジ長は２５センチ以下である。

【０００５】

機器内の位置合わせ構造は、光源、ビームステアリングアセンブリ、結合光学系、およびユーザ交換可能なバイオ光電子チップの正確な位置合わせを提供するのに役立つ。位置合わせ構造は、光源、ビームステアリングアセンブリ、結合光学系、およびユーザ交換可能なバイオ光電子チップの相対位置の機械的安定性を提供できる。位置合わせ構造は、光源、バイオ光電子チップ、および他の構成要素に熱放散機能を提供することもできる。さらに、いくつかの事例では、位置合わせ構造は、機器の筐体の一部分を形成することができる。

【０００６】

各試料分析画素は、試料を保持し、光導波路からの光を受け取るように構成された反応室と、反応室からの光を受け取るように構成された光検出器を含み得る。この機器は、レセプタクル内に配置されると、バイオ光電子チップと電子的及び光学的にインタフェースして、数万又はそれ以上の反応室に短い光パルスを同時に供給し、反応室での蛍光発光から生じる試料分析のための電子信号を受け取る。いくつかの実施形態では、機器は、遺伝子配列決定に使用されてもよい。

【０００７】

いくつかの実施形態は、位置合わせ構造と、位置合わせ構造に見当合わせされたパルス光源と、位置合わせ構造内に形成され、パッケージ化バイオ光電子チップを受け取るように構成されたチップレセプタクルと、位置合わせ構造に見当合わせされ、パルス光源からパッケージ化光電子チップへ光パルスビームを方向制御するように構成されたビームステアリングアセンブリと、を含む携帯型生体分析機器に関するものであり、位置合わせ構造は、携帯型生体分析機器内又はその上の少なくとも１つの囲い壁の大部分を形成する。

【０００８】

いくつかの実施形態は、試料内の異なる生化学試料を識別するシステムに関する。システムは、単一の固有波長で動作するように構成されたレーザダイオードを含む携帯型生体分析機器と、レーザダイオードに接続され、単一の固有波長を有する光パルスをレーザダイオードに出力させるドライバ回路と、複数の試料が含まれる複数の反応室を有するパッケージ化バイオ光電子チップを受け取り、パッケージ化チップ上の複数のピンに電気的にコンタクトして、複数の反応室で光検出器によって生成された複数の電気信号を受け取るように構成されたチップレセプタクルと、を含み得る。機器は、レーザダイオードからバイオ光電子チップに光パルスを方向制御し、バイオ光電子チップ上の光カプラへの光パルスの位置合わせを自動的に維持するように構成されたコンパクトなビームステアリングアセンブリをさらに含み得る。機器は、機器内の光学部品および電子部品の正確な位置合わせ、ならびに機器内の光学部品に対するバイオ光電子チップの正確な位置合わせおよび見当合わせを可能にする位置合わせ構造をさらに含み得る。

【０００９】

本教示の上記の及び他の態様、実施態様、動作、機能、特徴及び実施形態は、添付の図面とともに以下の説明からより十分に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

本明細書において記載されている図は、例示を目的としたものにすぎないことを、当業者は理解しよう。

いくつかの事例において、本発明の様々な態様は、本発明の理解を容易にするために、誇張又は拡大されて示されている場合があることを理解されたい。図面において、同様の参照符号は、概して様々な図全体を通じて同様の特徴、機能的に類似する及び／又は構造的に類似する要素を参照する。図面は、必ずしも原寸に比例してはおらず、むしろ、本教示の原理を例示しているところが強調されている。図面は、決して本教示の範囲を限定するようには意図されていない。

【図１－１】いくつかの実施形態による携帯型バイオ光電子機器における複数の構成要素およびそれらの配置の簡略図。

【図１－２】いくつかの実施形態による光パルスの列を示す図。

【図１－３】いくつかの実施形態による、１つ又は複数の導波路を介してパルスレーザによって光学的に励起することができる並列な反応室及び各室のための対応する検出器の１例を示す図。

【図１－４】いくつかの実施形態による、導波路からの反応室の光学的励起を示す図。

【図１－５】いくつかの実施形態による、集積反応室、光導波路、及び時間ビニング光検出器のさらなる詳細を示す図。

【図１－６】いくつかの実施形態による、反応室内で生じ得る生物学的反応の１例を示す図。

【図１－７】異なる減衰特性を有する２つの異なる蛍光色素分子の発光確率曲線を示す図。

【図１－８】いくつかの実施形態による、蛍光発光の時間ビニング検出を示す図。

【図１－９】いくつかの実施形態による、時間ビニング光検出器を示す図。

【図１－１０Ａ】いくつかの実施形態による、パルス励起及び試料からの蛍光発光の時間ビニング検出を示す図。

【図１－１０Ｂ】いくつかの実施形態による、試料の繰り返しのパルス励起後の様々な時間ビンにおける累積蛍光光子カウントのヒストグラムを示す図。

【図１－１１Ａ－１－１１Ｄ】いくつかの実施形態による、４つのヌクレオチド（Ｔ，Ａ，Ｃ，Ｇ）又はヌクレオチド類似体に対応し得るヒストグラムを示す図。

【図２－１Ａ】いくつかの実施形態による、利得切換のための光学ポンプ及び出力パルスを示す図。

【図２－１Ｂ】いくつかの実施形態による、緩和振動を示す図。

【図２－１Ｃ】いくつかの実施形態による、テールを示している光出力パルスを示す図。

【図２－２Ａ】いくつかの実施形態によるパルス半導体レーザダイオードを示す図。

【図２－２Ｂ】一実施形態による、利得切換レーザダイオードの簡略化された回路図。

【図２－２Ｃ】いくつかの実施形態による、レーザダイオードに送達される電流の改善を示す図。

【図２－３】いくつかの実施形態による、パルスドライバ回路を示す図。

【図２－４Ａ】いくつかの実施形態による、パルス発生器を示す図。

【図２－４Ｂ】いくつかの実施形態による、パルス発生器の論理ゲートで受信される波形および出力パルス波形を示す図。

【図２－４Ｃ】いくつかの実施形態による、パルス発生器を示す図。

【図２－５Ａ】いくつかの実施形態による、ダイオードドライバ回路の第１段を示す図。

【図２－５Ｂ】いくつかの実施形態による、ダイオードドライバ回路の第２段を示す図。

【図２－５Ｃ】いくつかの実施形態による、ダイオードドライバ回路の第３段を示す図。

【図２－６】いくつかの実施形態による、利得切換レーザダイオードの出力パルスを示す図。

【図３－１Ａ】いくつかの実施形態による、携帯型生体分析機器の位置合わせ構造を示す斜視図。
【図３－１Ｂ】いくつかの実施形態による、携帯型生体分析機器の位置合わせ構造を示す底面斜視図。
【図３－２Ａ】いくつかの実施形態による、生体分析機器の光学システムのレイアウトを示す図。
【図３－２Ｂ】変向ミラーマウントおよびレンズマウントの複数の例を示す図。
【図３－３】いくつかの実施形態による、生体分析機器のビームステアリングアセンブリを示す図。
【図３－４Ａ】いくつかの実施形態による、パルスソース基板を示す図。
【図３－４Ｂ】いくつかの実施形態による、パルス光源および熱伝導素子の複数の態様を示す図。
【図３－５】いくつかの実施形態による、誘導性センサを示す図。
【図３－６Ａ】いくつかの実施形態による、ビームステアリングアセンブリ内のジンバルマウントのＹ－Ｘ結合を示す。
【図３－６Ｂ】いくつかの実施形態による、ビームステアリングアセンブリ内のジンバルマウントのＸ－Ｙ結合を示す図。
【図３－７】いくつかの実施形態によるプリント回路基板に取り付けられた基板補強部材を示す図。
【図３－８】いくつかの実施形態による、誘導性センサを使用するビームステアリングアセンブリの長期安定性を示す図。
【図３－９Ａ】いくつかの実施形態による、位置合わせ構造の見当合わせプラットフォームに形成されたチップガイドの拡大図。
【図３－９Ｂ】図３－９Ａのチップガイド内に配置されたインターポーザの底面図。
【図３－１０Ａ】いくつかの実施形態による、携帯型バイオ光電子機器内の複数の構成要素の配置を示す図。
【図３－１０Ｂ】いくつかの実施形態による、携帯型バイオ光電子機器内の複数の構成要素の他の配置を示す図。
【図３－１０Ｃ】いくつかの実施形態による、携帯型バイオ光電子機器内の複数の構成要素の位置合わせを示す図。
【図４－１】いくつかの実施形態による、バイオ光電子チップ上の光カプラに対するパルスレーザビームの位置合わせを示す図。
【図４－２】いくつかの実施形態による、パルスレーザダイオードからの光パルスをバイオ光電子チップの複数の導波路に結合するための検出及び制御回路を示す図。
【図４－３】いくつかの実施形態による、パルスレーザダイオードからの光パルスをバイオ光電子チップの複数の導波路に結合する方法に関連する工程を示す図。
【００１１】
本発明の特徴及び利点は、図面とともに取り上げられるときに下記に記載される詳細な説明からより明らかとなろう。図面を参照して実施形態を説明するとき、方向に関する参照（「上（above）」、「下（below）」、「上部（top）」、「下部（bottom）」、「左（left）」、「右（right）」、「水平（horizontal）」、「垂直（vertical）」など）が使用される場合がある。そのような参照は、読者が図面を通常の向きで見るのを補助するものとしてのみ意図している。これらの方向に関する記載は、具現化されるデバイスの特徴の好適な向き又は唯一の向きを説明することを意図していない。デバイスは、他の向きを使用して具現化されてもよい。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
Ｉ．導入
本発明者らは、大規模並列試料分析が可能な携帯型機器が、患者検体分析またはウイルスまたは他の生物の遺伝子配列決定などのポイントオブケアサービス（point-of-care se

rvices）に非常に有用であり得ることを認識し、諒解した。そのような機器がコンパクトで、持ち運びが容易で、操作が簡単な場合、医師または助手は、オフィス（office）で使用するかまたは遠隔地の患者を治療する場合には現場に持ち込むことができる。いくつかの実施形態によれば、最小限の訓練（例えば、ビデオまたはオンラインガイダンスまたは医師によるガイダンス）を有するユーザは、携帯型機器を操作し得る。結果は、医師（オフィス滞在中またはオンライン相談中）またはオンラインリソースによって判断され得る。携帯型機器は、試験および分析を容易にすることができるが、大規模並列生体分析機器をコンパクトにすることには、いくつかの重要な課題がある。

【００１３】

好ましくは、大規模並列試料分析が可能な機器は、同時に数万又はそれ以上の試料を処理することができるべきである。いくつかの実施形態では、携帯型機器はより多くの試料を同時に処理できる。本発明者らは、コンパクトな機器においてこの数の試料を達成するために、試料ウェル（sample well）または反応室は、機器内で交換可能なチップ上に集積されるべきであることを認識し、諒解した。さらに、本発明者らは、複数の反応室の照明の均一性を改善し、そうでなければ必要となる可能性のある多数の外部光学構成要素を削減するために、チップ上に形成された集積された光学系を使用して、励起光を反応室に送達する必要があることを認識し、諒解した。さらに、本発明者らは、複数の反応室からの蛍光放出が、各反応室に集積光検出器を備えた同じチップ上で検出され、検出効率を改善し、そうでなければ必要となる可能性のある集光構成要素（light-collection component）の数を減らすことが好ましいことを認識し、諒解した。また、本発明者らは、励起光によって圧倒される（例えば、飽和される）ことなく検出されるのに十分な蛍光レベルがある励起後に反応室からの発光信号を検出することができるように、迅速に（例えば、ピーク値から５００ピコ秒未満で）オフするパルス励起ソース（pulsed excitation source）を有することが好ましいことを認識し、諒解した。例えば、蛍光の検出は、光検出器が励起光で飽和していないときに実施することが好ましい。バイオ光電子チップに関するこれらの条件は、携帯型機器に大きな制約を課す可能性がある。

【００１４】

一部の制約は光源に関連する。コンパクトでありながら、数万の反応室内の試料を十分に励起するのに十分な光パワー（例えば、約２ｍＷ～約６ｍＷ）を提供できる必要がある。より強力なまたは複数の光源を備えたより高い出力レベルでは、携帯型機器において最大１００万個の反応室などより多くの反応室が照明され得る。また、例えば、パルスピークよりも少なくとも４０ｄＢ下のレベルまで最大５００ｐｓのターンオフ時間を有する短い光パルス（例えば、約１００ピコ秒以下のパルス持続時間）を生成することができるコンパクトなドライバ回路があり得る。さらに、合理的なデータ取得時間のために、光パルスは、例えば、約５０ＭＨｚ～約２００ＭＨｚの繰り返し率（repetition rate）で提供すべきである。いくつかの実施形態では、異なる電力レベル、パルス持続時間、ターンオフ動態（turn-off dynamics）、およびパルス繰り返し率が使用され得る。場合によっては、１０ＭＨｚの低いパルス繰り返し率が使用され得る。

【００１５】

追加の制約は、熟練した技術者による操作を必要としないコンパクトなパッケージで、光源からバイオ光電子チップへの出力パルスの正確な調整を取得および維持することに関する。例えば、光源からの出力ビームは、ミクロンレベルの精度でバイオ光電子チップ上の光カプラ（optical coupler）に位置合わせされ、数時間にわたってミクロンレベルの精度で位置合わせされた位置に維持される必要がある。さらに、光カプラへの光パルスのビームの入射角は、１度未満の精度に調整され、数時間維持される必要がある。また、光カプラのビームスポットサイズは、数時間の変動が５％未満に安定している必要がある。さらに、光源からの励起波長は数時間、２ｎｍ以内に安定したままであるべきである。

【００１６】

さらなる制約は、機器内の温度制御に関連する。例えば、熱が機器の光学的アライメント又はパルス動作に悪影響を及ぼさないように、駆動電子機器及び光源によって生成され

た熱を放散することが必要であり得る。また、ゲノムなどの一部の検体では、反応が進行するように、反応室内の試料の温度を維持する必要があり得る。場合によっては、たとえば、レーザダイオードと熱接触する熱電冷却器及び／又は放熱構成要素（フィンなど）を使用して、レーザダイオードの温度を制御する必要があり得る。レーザダイオードの熱制御は、レーザダイオードの寿命を延長し、レーザダイオードからの発光波長を安定化および制御し得る。機器はフィールドで使用される可能性があるため、熱制御と熱放散は広範囲の周囲環境に対応する必要があり得る。

【００１７】

さらなる課題は、異なる試料の異なる特徴を示す反応室からの異なる発光を区別することに関する。例えば、遺伝子配列決定又は大規模並列アッセイなどの一部の生体分析の態様では、光源からの光励起エネルギーが、一定期間にわたって複数の生化学反応を受ける検体を含む複数の反応室に送られる。いくつかの実施形態によれば、励起後に、試料もしくは試料と相互作用する分子が、蛍光を発する１つもしくは複数の蛍光色素分子によって標識化されてもよく、又は、試料自体が蛍光を発してもよい。反応室からの蛍光発光の検出及び分析は、室内の試料に関する情報をもたらす。異なる時間に反応室に入る異なる種類の試料または反応物がある場合、同じ光源（すなわち、同じ固有波長を有する光パルス）で励起されることが好ましい異なる種類の試料または反応物を区別する何らかの方法が必要である。

【００１８】

本発明者らは、大規模並列試料分析が可能なコンパクトな携帯型バイオ光電子機器を製造および操作する装置および方法を考案した。概要においておよびいくつかの実施形態によれば、機器は、短波長レーザダイオードおよび関連するドライバ回路、コンパクトなビームステアリングおよび成形モジュール、パッケージ化バイオ光電子チップのための温度制御されたレセプタクル（receptacle）、ならびに機器内の光学的および電気的構成要素の正確な位置合わせを提供するとともに放熱機能を提供する位置合わせ構造を含む。位置合わせ構造は、機器の筐体の一部を形成することもでき、機器の外部に熱を直接的に放散できる。

【００１９】

遺伝子配列決定などの態様では、機器は、同じ固有波長を有する光励起パルスを使用して、少なくとも４種類の試料または反応物を区別できる。薬物、ウイルス、または病原体の検出などの他の態様では、少なくとも４種類の試料を区別する必要はなく、４種類未満の試料の識別で十分な場合がある。またこの機器は、複数の異なる固有波長を有する光励起パルスを送達するように構成されて、最大４つ以上の異なるタイプの試料を検出し得る。

【００２０】

選択した機器構成要素の詳細を説明する前に、遺伝子配列決定との関連で機器の概要を提供する。遺伝子配列決定は説明目的のために使用されるが、機器は、他の実施形態において種々の種類の生化学的アッセイ（biochemical assays）のために使用され得る。

【００２１】

概要および図１－１を参照すると、携帯型生体分析機器１－１００は、パルスソース基板（pulsed source board）１－１１０と、コンパクトなビームステアリングおよび成形アセンブリ１－１１５と、パッケージ化バイオ光電子チップ（packaged bio-optoelectronic chip）１－１４０が搭載されるレセプタクルガイド（receptacle guide）１－１０７を有する位置合わせ構造（alignment structure）１－１０２と、を含み得る。機器は、変向ミラー（turning mirror）１－１２１、集束レンズ（focusing lens）１－１２７、１つ以上のサーマルポスト（thermal post）１－１８５、制御基板１－１８０、およびヒートシンク要素（heat sinking element）１－１９０をさらに含み得る。変向ミラー１－１２１は、プラットフォーム１－１０２に取り付けられる調整可能なミラーマウント（mirror mount）１－１０６に搭載されてもよく、集束レンズ１－１２７は、プラットフォーム１－１０２に取り付けられる調整可能なレンズマウント１－１０８に搭載されてもよい。パルスソース基板１－１１０、コンパクトなビームステアリングおよび成形アセ

ンブリ１－１１５、変向ミラー１－１２１、集束レンズ１－１２７、およびパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０はすべて、位置合わせ構造１－１０２に見当合わせして、パルスソース基板１－１１０からパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０の複数の光学構成要素への（破線で示される）光ビームの正確かつ安定した光学的アライメントを提供し得る。

【００２２】

動作中、パルスソース基板１－１１０からの光パルス１－１２２は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０内に含まれるバイオ光電子チップ１－１４１上に配置された（図示しない）光カプラに向けられ、集束されてもよい。チップのパッケージは、光ビームの位置合わせ（例えば、変向ミラー）と試料の保持を補助する機構を含んでもよい。バイオ光電子チップ１－１４１上の集積された複数のフォトニックコンポーネント（Integrated photonic components）は、受け取った各光パルスから励起放射を分割してバイオ光電子チップ１－１４１に配置された数万個の反応室に送達し得る。反応室では、励起放射が、分析対象の蛍光色素分子または試料を励起し、励起から生じる信号が、各反応室の光検出器によって検出され得る。検出された信号は、バイオ光電子チップ１－１４１上で部分的に処理されてもされなくてもよい。信号は、データ記憶およびデータ処理及び／又は外部デバイスへの送信のために、制御基板１－１８０に送信されてもよい。いくつかの実装形態では、（未処理または処理済みの）信号は、データを分析するように構成されたサーバにデータをルーティングできるインターネットなどのコンピューティングデバイスのネットワークに送信され得る。

【００２３】

光パルス１－１２２は、単一の横方向光モードを有するものとして図１－１に示されているが、いくつかの実施形態において、パルスソース基板１－１１０からの光出力は、マルチモード横方向プロファイル（multimode transverse profile）を有してもよい。例えば、出力ビームの横方向強度プロファイルは、複数の強度ピーク及び最小値を有してもよい。いくつかの実施形態において、横方向マルチモード出力は、バイオ光電子チップ１－１４１に結合されるときに（例えば、拡散光学素子によって）均質化することができる。いくつかの実施形態において、マルチモード出力は、バイオ光電子チップ１－１４１内の複数の導波路に結合され得る。例えば、マルチモード出力の各強度ピークが、バイオ光電子チップ１－１４１上の別個の導波路に結合されてもよい。パルスレーザがマルチ横方向モード状態で動作することを可能にすることによって、パルスレーザからの出力パワーをより高くすることが可能になり得る。異なる横方向モードをチップ１－１４１上の異なる導波路に結合することによって、全てのパワーが単一の導波路に結合された場合により高い光強度で発生し得るチップの光劣化を回避することができる。

【００２４】

図１－２は、パルスソース基板１－１１０によって生成され得る光パルス１－１２２の列の時間強度プロファイルを示す。いくつかの実施形態において、放出されるパルスのピーク強度値は、ほぼ等しくなり得、プロファイルは、ガウス等の時間プロファイルを有してもよい。いくつかの事例において、パルス１－１２２は、対称時間プロファイルを有しなくてもよく、他の時間的形状を有してもよい。各パルスの持続時間は、図１－２に示すような、半値全幅（ＦＷＨＭ）値によって特性化することができる。パルスレーザのいくつかの実施形態によれば、光パルス１－１２２は、５０ピコ秒（ｐｓ）～２００ｐｓのＦＷＨＭ値を有することができる。いくつかの実施形態では、例えば、蛍光色素分子の寿命及び／又は励起波長フィルタリングによってより長い励起期間を可能にする場合、最長１ナノ秒までのパルス持続時間を使用することができる。

【００２５】

光パルス１－１２２は、周期的な間隔Ｔによって分離され得る。いくつかの実施形態によれば、パルス分離間隔Ｔは、約１ｎｓと約１００ｎｓとの間であってもよい。いくつかの事例において、パルス分離間隔Ｔは、約５ｎｓと約２０ｎｓとの間であってもよい。パルス分離間隔Ｔは、パルスソース基板１－１１０上の光源をパルス化するために使用され

る駆動周波数ｆｄによって決定され得る。

【００２６】

いくつかの実施形態によれば、チップ１－１４１上の反応室の数、蛍光発光特性、及び、バイオ光電子チップ１－１４１からデータを読み出すためのデータ処理回路の速度の組み合わせによって、所望のパルス分離間隔Ｔ及び駆動周波数ｆｄを決定することができる。本発明者らは、異なる蛍光色素分子を、それらの異なる蛍光減衰率によって識別することができることを認識し、諒解するに至った。したがって、選択される蛍光色素分子がそれらの異なる減衰率の間を識別するために、十分な統計値を収集するのに十分なパルス分離間隔Ｔがある必要がある。加えて、パルス分離間隔Ｔが短すぎる場合、生体分析機器１－１００のデータ処理回路は、大量のデータが多数の反応室によって収集されるのについていくことができない。本発明者らは、約５ｎｓと約２０ｎｓとの間のパルス分離間隔Ｔが、約２ｎｓの減衰率を有する蛍光色素分子に、及び、約３０，０００個と６００，０００個との間の反応室からのデータの処理に適していることを認識し、諒解するに至った。いくつかの実施形態によれば、より長い減衰率（例えば、最大約７ｎｓ）は、より長いパルス分離間隔（例えば、約１５ｎｓと約３０ｎｓの間）を必要とし得る。

【００２７】

図１－３を参照すると、光パルス１－１２２を、バイオ光電子チップ１－１４１上の１つ又は複数の光導波路１－３１２に結合することができる。１つまたは複数の導波路１－３１２は、複数の反応室１－３３０に隣接して延びており、光励起エネルギーを複数の反応室に送達してもよい。いくつかの事例において、光パルス１－１２２は、格子カプラ１－３１０を介して１つ又は複数の導波路１－３１２に結合することができるが、いくつかの実施形態において、バイオ光電子チップ上の光導波路の端部への結合が使用されてもよい。いくつかの実施形態によれば、光パルス１－１２２のビームの格子カプラ１－３１０への位置合わせを補助するために、クワッド検出器１－３２０が、格子カプラ１－３１０に近い半導体基板１－３０５（例えば、シリコン基板）上に位置してもよい。いくつかの実施態様では、１つまたは複数の光検出器１－３２２を使用して励起放射を検知し、光パルス１－１２２のビームを格子カプラ１－３１０に位置合わせするのを補助することができる。１つ又は複数の導波路１－３１２及び反応室１－３３０が、基板、導波路、反応室、及び光検出器１－３２２の間に誘電体層（例えば、図示しない二酸化ケイ素層）を介在させて、同じ半導体基板上に集積されてもよい。

【００２８】

各導波路１－３１２は、導波路に沿って反応室に結合される光パワーを均質化するために、反応室１－３３０の下の先細り部分１－３１５を含むことができる。狭まる先細りによって、より多くの光エネルギーを導波路のコアの外側に押しやることができ、反応室への結合が増大し、反応室に結合する光の損失を含む、導波路に沿った光学的損失が補償される。光エネルギーを集積フォトダイオード１－３２４に方向付けるために、各導波路の端部に第２の格子カプラ１－３１７を配置することができる。集積フォトダイオードは、導波路を下って結合されるパワーの量を検出することができ、例えば、ビームステアリングモジュール１－１１５を制御するフィードバック回路に、電気信号を与えることができる。

【００２９】

反応室１－３３０は、導波路の先細り部分１－３１５と位置合わせすることができ、タブ１－３４０において陥凹することができる。各反応室１－３３０に対して、半導体基板１－３０５上に配置された複数の光検出器１－３２２（例えば、時間ビニング光検出器または単一光子アバランシェフォトダイオード）があり得る。試料分析画素（sample analysis pixel）は、試料が分析されるべき単一の反応室１－３３０と、励起光を反応室に送達する導波路１－３１２の一部と、反応室から蛍光発光を受け取るように配置された対応する光検出器１－３２２と、を含み得る。反応室内にない蛍光色素分子（例えば、反応室の上で溶液中に分散している）の光励起を防止するために、反応室の周囲及び導波路の上に、金属コーティング及び／又は多層コーティング１－３５０を形成することができる。

金属コーティング及び／又は多層コーティング１－３５０は、各導波路の入力端及び出力端における導波路１－３１２内の光エネルギーの吸収損失を低減するために、タブ１－３４０の縁部を越えて隆起することができる。いくつかの実施態様では、多層光学構造が、各光検出器１－３２２上に形成され、複数の蛍光体からの発光よりも励起放射を優先的に減衰させるように構成されてもよい。

【００３０】

バイオ光電子チップ１－１４１上には、複数列の導波路１－３１２、複数の反応室１－３３０、及び複数の光検出器１－３２２があり得る。例えば、いくつかの実施態様において、各々が５１２個の反応室を有する６４列があってもよく、反応室は合計で３２，７６８個になる。他の実施態様は、より少ない又はより多い反応室を含んでもよく、他のレイアウト構成を含んでもよい。パルスソース基板１－１１０からの光パワーは、光カプラ１－３１０と複数の導波路１－３１２との間に位置する、（図示しない）１つ又は複数のスター・カプラもしくはマルチモード干渉カプラ、又は任意の他の手段を介して複数の導波路１－３１２に分配することができる。

【００３１】

いくつかの実施形態によれば、図１－４は、導波路１－３１５内の光パルス１－１２２から反応室１－３３０への光エネルギー結合を示す。図面は、導波路寸法、反応室寸法、種々の材料の光学特性、及び、反応室１－３３０からの導波路１－３１５の距離を考慮する、光波の電磁場シミュレーションから生成されている。導波路は、例えば、周囲にある二酸化ケイ素の媒体１－４１０内の窒化ケイ素から形成されてもよい。導波路、周囲の媒体、及び反応室は、「分子を調査、検出及び分析するための統合デバイス（Integrated Device for Probing, Detecting and Analyzing Molecules）」と題する、２０１５年８月７日に出願された米国特許出願第１４／８２１，６８８号に記載されている微細加工工程によって形成されてもよい。いくつかの実施形態によれば、エバネセント光場１－４２０が、導波路によって運ばれる光エネルギーを反応室１－３３０に結合する。

【００３２】

反応室１－３３０内で起こる生物学的反応の非限定的な例が図１－５に示されているが、他の反応または試料を他の用途で使用されてもよい。この例において、標的核酸１－５１０に対して相補的である伸長鎖１－５１２へのヌクレオチド又はヌクレオチド類似体の連続的な取り込みが、反応室１－３３０内で行われている。単一分子検出（Single-molecule detection）を用いて、連続的な取り込みを検出し、ＤＮＡを配列決定することができる。単一分子検出は、ＤＮＡ配列決定との関連で以下に記載されるが、単一分子検出は、プロテオミクス研究のタンパク質の検出等の他の用途のために、本明細書に記載される装置および方法を用いて適用され得る。タンパク質の検出は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＳｏｍａＬｏｇｉｃ，Ｉｎｃ．（２０１３）、Ｄｏｃ．ＳＳＭ－００２，ＤＣＮ１３－０３８によって配布された「ＳＯＭＡｓｃａｎ™プロテオミクスアッセイ」という題名の技術的なホワイトペーパーに記載されているように、修飾されたヌクレオチドで構築されるタンパク質捕獲、低速オフ速度修飾アプタマー試薬（protein-capture, slow off-rate modified aptamer reagents that are constructed with modified nucleotides）を用いることができる。例えば、アッセイにおける最終溶出段階からの残りのアプタマー試薬は、反応室１－３３０内のＤＮＡ定量技術を用いて定量化され得る。追加的または代替的に、本明細書に記載の装置および方法を使用して、大規模並行代謝アッセイ（massively parallel metabolic assays）を実施することができる。たとえば、いくつかの実装形態では、生体分析機器１－１００は、機器に搭載されたパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０からデータを受信し、データを分析してＤＮＡに関する情報（たとえば、ＤＮＡ配列及び／又は定量化情報）を決定できる。いくつかの事例では、生体分析機器１－１００は、機器に搭載されたパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０からデータを受信し、データを分析して反応室１－３３０内のタンパク質に関する情報を決定できる。いくつかの実施形態では、生体分析機器１－１００は、機器に搭載されたパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０からデータを受信し、データを分析して代

謝反応に関する情報を決定できる。

【００３３】

反応室は、約１５０ｎｍ～約２５０ｎｍの深さ、及び、約８０ｎｍ～約１６０ｎｍの直径を有することができる。隣接する反応室及び他の望ましくない軸外（off-axis）の光源からの迷光を阻害する開口部を設けるために、金属化層１－５４０（例えば、基準電位のための金属化）を、光検出器の上にパターニングすることができる。いくつかの実施形態によれば、ポリメラーゼ１－５２０が、反応室１－３３０内に位置する（例えば、室の基部に付着する）ことができる。ポリメラーゼは、標的核酸１－５１０（例えば、ＤＮＡから導出される核酸の一部分）に作用し、相補的な核酸の伸長鎖をシーケンシングして、ＤＮＡ１－５１２の伸長鎖を生成することができる。（図１．６に示された）異なる蛍光色素分子を用いて標識化されたヌクレオチド又はヌクレオチド類似体１－６１０は、反応室１－３３０の上の溶液に分散され、反応室内に入ってもよい。

【００３４】

図１－６に示すように、標識化されたヌクレオチド又はヌクレオチド類似体１－６１０が相補的な核酸の伸長鎖に取り込まれると、１つ又は複数の付着した蛍光色素分子１－６３０を、導波路１－３１５から反応室１－３３０に結合されている光エネルギーのパルスによって繰り返し励起することができる。いくつかの実施形態において、１つ又は複数の蛍光色素分子１－６３０は、任意の適切なリンカ１－６２０を用いて１つ又は複数のヌクレオチド又はヌクレオチド類似体１－６１０に付着することができる。取り込み事象は、最大約１００ｍｓの期間にわたって継続し得る。この時間の間、蛍光色素分子（複数可）の励起からもたらされる蛍光発光のパルスを、光検出器１－３２２を用いて検出することができる。異なる発光特性（例えば、蛍光減衰率、強度、蛍光波長）を有する蛍光色素分子を異なるヌクレオチド（Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｔ）に付着させ、ＤＮＡ１－５１２のストランドが各核酸を取り込んでいる間に異なる発光特性を検出及び識別することによって、ＤＮＡの伸長鎖の遺伝子配列を決定することが可能である。

【００３５】

いくつかの実施形態によれば、蛍光発光特性に基づいて試料を分析するように構成されている生体分析機器１－１００は、異なる蛍光分子の間の蛍光寿命及び／もしくは強度の差、ならびに／又は、異なる環境における同じ蛍光分子の寿命及び／もしくは強度の間の差を検出することができる。説明として、図１－７は、例えば、２つの異なる蛍光分子からの蛍光発光を表すことができる、２つの異なる蛍光発光確率曲線（Ａ及びＢ）をプロットしている。曲線Ａ（破線）を参照すると、短パルス又は超短光パルスによって励起された後、第１の分子からの蛍光発光の確率p_A（ｔ）は、示されているように、時間とともに減衰し得る。いくつかの事例において、経時的な光子が放出される確率の低減は、指数減衰関数

【００３６】

【数１】

$$p_A(t) = P_{Ao}e^{-t/\tau_1}$$

によって表すことができ、式中、P_{A0}は初期発光確率であり、τ１は、発光減衰確率を特性化する、第１の蛍光分子と関連付けられる時間パラメータである。τ１は、第１の蛍光分子の「蛍光寿命」、「発光寿命」又は「寿命」と称されてもよい。いくつかの事例において、τ１の値は、蛍光分子のローカル環境によって変更されてもよい。他の蛍光分子は、曲線Ａに示すものとは異なる発光特性を有し得る。例えば、別の蛍光分子は、単一の指数関数的減衰とは異なる減衰プロファイルを有する場合があり、その寿命は、半減期値又は何らかの他の測定基準によって特性化することができる。

【００３７】

第２の蛍光分子は、図１－７の曲線Ｂについて示すように、指数関数的ではあるが、測定可能に異なる寿命τ２を有する減衰プロファイルを有し得る。図示されている例におい

て、曲線Ｂの第２の蛍光分子の寿命は曲線Ａの寿命よりも短く、発光の確率は、第２の分子の励起直後では、曲線Ａよりも高い。いくつかの実施形態において、種々の蛍光分子は、約０．１ｎｓ～約２０ｎｓに及ぶ範囲の寿命又は半減期値を有し得る。

【００３８】

本発明者らは、蛍光発光寿命の差を使用して、異なる蛍光分子の存否を判別し、及び／又は、蛍光分子がさらされる異なる環境もしくは条件の間で判別することができることを認識し、諒解するに至った。いくつかの事例において、寿命（例えば、発光波長ではなく）に基づいて蛍光分子を判別することによって、生体分析機器１－１００の態様を単純化することができる。１例として、寿命に基づいて蛍光分子を判別する場合、波長弁別光学素子（波長フィルタ、各波長の専用検出器、異なる波長における専用パルス光源、及び／又は回折光学素子）の数を低減することができるか、又は、なくすことができる。いくつかの事例において、単一の固有波長において動作する単一のパルス光源を使用して、光学スペクトルの同じ波長領域内で発光するが、測定可能に異なる寿命を有する異なる蛍光分子を励起することができる。同じ波長領域内で発光する複数の異なる蛍光分子を励起及び判別するために、異なる波長における複数の光源ではなく、単一のパルス光源を使用する生体分析システムは、動作及び保守管理の複雑さを低減することができ、よりコンパクトにすることができ、より低いコストで製造することができる。

【００３９】

蛍光寿命分析に基づく分析システムは、一定の利点を有することができるが、追加の検出技法を可能にすることによって、分析システムによって得られる情報の量及び／又は検出精度を増大することができる。例えば、いくつかの生体分析システム１－１００は、蛍光波長及び／又は蛍光強度に基づいて試料の１つ又は複数の特性を判別するようにさらに構成されてもよい。

【００４０】

再び図１－７を参照すると、いくつかの実施形態によれば、蛍光分子の励起後の蛍光発光事象を時間ビニングするように構成されている光検出器１－３２２を用いて、異なる蛍光寿命を区別することができる。時間ビニングは、光検出器１－３２２の単一の電荷蓄積サイクルの間に行われ得る。電荷蓄積サイクルは、読み出し事象の間の間隔であり、その間に光発生キャリアが時間ビニング光検出器のビン内に蓄積される。発光事象の時間ビニングによって蛍光寿命を決定するという概念は、図１－８にグラフで紹介されている。時刻t_1の直前の励起時刻t_eにおいて、蛍光分子又は同じタイプ（例えば、図１－７の曲線Ｂに対応するタイプ）の蛍光分子の集合が、短パルス又は超短光パルスによって励起される。分子の大きい集合について、発光の強度は、図１－８に示すように、曲線Ｂと同様の時間プロファイルを有し得る。

【００４１】

一方、単一の分子又は少数の分子について、蛍光光子の放出は、この例については、図１－７の曲線Ｂの統計値に従って生じる。時間ビニング光検出器１－３２２は、発光事象から発生するキャリアを、蛍光分子（複数可）の励起時間に関して時間分解されている個別の時間ビン（図１－８には３つが示されている）に蓄積することができる。たとえば、第１のビン（ビン１）は、時刻ｔ１と時刻ｔ２との間に発生する発光事象を記録し得る。第２のビン（ビン２）は、時刻ｔ２と時刻ｔ３の間に発生する発光事象を記録し、第３のビン（ビン３）は、時刻ｔ３と時刻ｔ４との間に発生する発光事象を記録し得る。他の実施形態では、より多いまたはより少ないビンが使用され得る。

【００４２】

多数の発光事象が合計される場合、結果もたらされる時間ビンは、図１－８に示す減衰強度曲線を近似することができ、ビニングされた信号を使用して、異なる蛍光分子又は蛍光分子が位置している異なる環境の間で区別することができる。いくつかの実施形態では、ビニングされた信号を使用して、異なる生化学的および生体機械的な度合い（biochemical and biomechanical degrees）を区別することができる。

【００４３】

時間ビニング光検出器１－３２２の実施例は、参照によりその全体が本願明細書に援用される、「受け取られる光子の時間ビニングのための統合デバイス（Integrated Device for Temporal Binning of Received Photons）」と題する、２０１５年８月７日に出願された米国特許出願第１４／８２１，６５６号および「直接ビニング画素を有する集積型光検出器（Integrated Photodetector with Direct Binning Pixel）」と題する、２０１７年１２月２２日に出願された米国特許出願第１５／８５２，５７１号に記載されている。説明を目的として、時間ビニング光検出器の非限定的な実施形態が、図１－９に示されている。単一の時間ビニング光検出器１－３２２は、すべて半導体基板上に形成される、光子吸収／キャリア発生領域１－９０２、キャリア放出チャネル１－９０６、及び複数のキャリア貯蔵ビン１－９０８ａ、１－９０８ｂを備えることができる。キャリア移動チャネル１－９０７は、光子吸収／キャリア発生領域１－９０２とキャリア貯蔵ビン１－９０８ａ、１－９０８ｂとの間を接続することができる。図示の例では、２つのキャリア貯蔵ビンが示されているが、これよりも多くてもまたは少なくてもよい。キャリア貯蔵ビンに接続されている読み出しチャネル１－９１０があり得る。光子吸収／キャリア発生領域１－９０２、キャリア放出チャネル１－９０６、キャリア貯蔵ビン１－９０８ａ、１－９０８ｂ、及び読み出しチャネル１－９１０は、半導体を局所的にドーピングすること、及び／又は、調整絶縁領域を形成して光検出機能をもたらし、キャリアを閉じ込め、移動させることによって形成することができる。時間ビニング光検出器１－３２２はまた、デバイスを通じてキャリアを輸送するための電場をデバイス内に発生させるように構成されている、基板上に形成されている複数の電極１－９２０、１－９２１、１－９２２、１－９２３、１－９２４をも含むことができる。

【００４４】

動作中、パルス光源１－１０８（例えば、モードロックレーザ（mode-locked laser））からの励起パルス１－１２２の一部分は、時間ビニング光検出器１－３２２上で試料ウェル１－３３０に送達される。最初に、いくつかの励起放射光子１－９０１は、光子吸収／キャリア発生領域１－９０２に到達し、（薄い影の円で示される）キャリアを生成し得る。励起放射光子１－９０１とともに到達し、（濃い影の円で示される）対応するキャリアを生成するいくつかの蛍光発光光子１－９０３も存在し得る。最初に、励起放射によって生成されるキャリアの数は、蛍光発光によって生成されるキャリアの数と比較して極めて多い場合がある。時間間隔｜$t_e - t_1$｜の間に生成された初期キャリアは、たとえば、第１の電極１－９２０を備えたキャリア放出チャネル１－９０６にゲーティングする（gating）ことで除去され得る。

【００４５】

その後、大部分の蛍光発光光子１－９０３は、光子吸収／キャリア発生領域１－９０２に到達し、試料ウェル１－３３０からの蛍光発光を表す有用かつ検出可能な信号を提供する（濃い影の円で示される）キャリアを生成する。いくつかの検出方法によれば、第２の電極１－９２１および第３の電極１－９２３は、後の時点で（例えば、第２の時間間隔｜$t_1 - t_2$｜の間に）生成されたキャリアを第１のキャリア貯蔵ビン１－９０８ａに方向付けするために、後の時点でゲーティングされ得る。続いて、第４の電極１－９２２および第５の電極１－９２４は、後の時点で（例えば、第３の時間間隔｜$t_2 - t_3$｜の間に）ゲーティングされて、キャリアを第２のキャリア貯蔵ビン１－９０８ｂに方向付けすることができる。多数の励起パルスに対して励起パルスの後に、電荷蓄積がこのようにして継続して、各キャリア貯蔵ビン１－９０８ａ、１－９０８ｂ内にかなりの数のキャリアおよび信号レベルを蓄積することができる。後の時点で、ビンから信号を読み出すことができる。いくつかの実施態様において、各貯蔵ビンに対応する時間間隔は、ナノ秒未満の時間スケールにあるが、いくつかの実施形態（例えば、蛍光色素分子がより長い減衰時間を有する実施形態）では、より長い時間スケールが使用されてもよい。この例では、２つの時間ビンのみが使用される。

【００４６】

励起事象（例えば、パルス光源からの励起パルス）後にキャリアを発生及び時間ビニン

グする工程は、単一の励起パルスの後に１度行われてもよく、又は、時間ビニング光検出器１－３２２の単一の電荷蓄積サイクルの間に複数の励起パルス後に複数回繰り返されてもよい。電荷蓄積が完了した後、キャリアは、読み出しチャネル１－９１０を介して貯蔵ビンから読み出すことができる。例えば、適切なバイアスシーケンスを電極１－９２３，１９２４及び少なくとも電極１－９４０に印加して、貯蔵ビン１－９０８ａ、１－９０８ｂからキャリアを除去することができる。電荷蓄積及び読み出しプロセスは、光電子チップ１－１４０での大規模並列処理で実施し、データのフレームが生成される。

【００４７】

図１－９に関連して説明した例は、複数の電荷貯蔵ビン１－９０８ａ、１－９０８ｂを含むが、場合によっては、単一の電荷貯蔵ビンを代わりに使用してもよい。たとえば、時間ビニング光検出器１－３２２にはビン１のみが存在してもよい。そのような場合、単一の貯蔵ビン１－９０８ａは、異なる励起事象後の異なる時間間隔で検出するために、可変時間ゲーティング方式（variable time-gated manner）で処理され得る。例えば、最初の一連の励起パルスにおける複数のパルスの後、貯蔵ビン１－９０８ａの電極をゲーティングして、第１の時間間隔（たとえば、第２の時間間隔｜$t_1 - t_2$｜の間）で生成したキャリアを収集し、蓄積された信号を所定数の第１のパルスの後に読み出すことができる。同じ試料ウェルでの後続の一連の励起パルスにおける複数のパルスの後、貯蔵ビン１－９０８ａの同じ電極をゲーティングして、異なる時間間隔（たとえば、第３の時間間隔｜$t_2 - t_3$｜の間）で生成したキャリアを収集し、蓄積された信号を所定数の第２のパルスの後に読み出すことができる。キャリアは、必要に応じて同様の方法で後者の時間間隔で収集され得る。このようにして、試料ウェルに励起パルスが到達した後の異なる時間における蛍光発光に対応する複数の信号レベルは、単一のキャリア貯蔵ビンを用いて生成され得る。

【００４８】

いくつかの実装形態では、各光検出器１－３２２は、そのようなフォトダイオードのアレイ内の単一光子アバランシェフォトダイオード（single-photon avalanche photodiode：SPAD）を備えてもよい。ＳＰＡＤは、単一の光子の到達を検知して、高速で（サブナノ秒の時間スケールなどで）処理し得る。いくつかの実施形態では、各ＳＰＡＤは、個々の蛍光光子の到達を知らせて、（例えば、励起光パルスの時刻に対する）発光事象の発生時刻を示し得る。複数の発光事象の発生時刻は、放出統計値または参照値と比較するために、データ取得中に複数の時間ビンにおいてビニングされ得る。

【００４９】

複数の励起事象の後、各時間ビン内の蓄積された信号を読み出して、例えば、蛍光発光減衰率及び／又は強度を表す対応するビンを有するヒストグラムをもたらすことができる。そのような工程は、図１－１０Ａ及び図１－１０Ｂに示されている。ヒストグラムのビンは、反応室内の蛍光色素分子（複数可）の励起後の時間間隔中に検出される光子の数を示すことができる。いくつかの実施形態において、ビンの信号は、図１－１０Ａに示すように、多数の光励起パルス後に蓄積される。励起パルスは、パルス間隔時間Ｔによって分離されている時刻t_{e1}、t_{e2}、t_{e3}、・・・、t_{eN}において生じ得る。電子貯蔵ビン内の信号の蓄積の間に反応室に印加される10^5個と10^7個との間の光励起パルスがあり得る。いくつかの実施形態において、１つのビン（ビン０）は、各光パルスによって送達される励起エネルギーの大きさを検出するように構成することができ、（例えばデータを正規化するための）基準信号として使用することができる。いくつかの実施形態では、参照ビン（ビン０）は使用されなくてもよい。

【００５０】

いくつかの実施態様において、図１－１０Ａに示すように、平均して単一の光子のみが、励起事象後に蛍光色素分子から放出され得る。時刻t_{e1}における最初の励起事象の後、時刻t_{f1}において放出される光子が、第１の時間間隔内に生じ得、それによって、もたらされる電子信号が、例えば、（ビン１に寄与する）第１の電子貯蔵ビン内に蓄積される。時刻t_{e2}における後続の励起事象において、時刻t_{f2}において放出される光子が、

第２の時間間隔内に生じ得、それによって、もたらされる電子信号が、ビン２に寄与する。

【００５１】

多数の励起事象及び信号蓄積の後、例えば、時間ビニング光検出器１－３２２の電子貯蔵ビンを読み出して、反応室に関する多値信号（例えば、２つ以上の値を備えるヒストグラム、Ｎ次元ベクトルなど）を与えることができる。各ビンの信号値は、蛍光色素分子の減衰率に部分的に依存し、関連する光検出器１－３２２のインパルス応答にも依存し得る。例えば、再び図１－８を参照すると、減衰曲線Ｂを有する蛍光色素分子は、減衰曲線Ａを有する蛍光色素分子よりも高い、ビン１内の信号のビン２内の信号に対する比を有することになる。いくつかの実施形態では、各ビンの信号値は、光検出器のインパルス応答にさらに依存し得る。ビンからの値は、較正値、閾値及び／又は互いに対して分析及び比較して、特定の蛍光色素分子の強度を決定することができ、この蛍光色素分子が、反応室内にあるときに蛍光色素分子に結合されているヌクレオチド又はヌクレオチド類似体（又は対象の任意の他の分子もしくは試料）を同定する。単一光子アバランシェフォトダイオードの場合、（パルス到達時間に基づく）ビニングパルスカウントを使用して、蛍光発光に対応する２つ以上のビンを生成できまる。

【００５２】

信号分析の理解をさらに補助するために、蓄積されたマルチ・ビン値を、例えば図１－１０Ｂに示すようにヒストグラムとしてプロットすることができ、又は、Ｎ次元空間内のベクトルもしくは位置として記録することができる。較正ランを別個に実施して、４つのヌクレオチド又はヌクレオチド類似体に結合されている４つの異なる蛍光色素分子の多値信号（例えば、較正ヒストグラム）の較正値を取得することができる。１例として、較正ヒストグラムを、図１－１１Ａ（ＴヌクレオチドIに関連付けられている蛍光標識）、図１－１１Ｂ（ＡヌクレオチドIに関連付けられている蛍光標識）、図１－１１Ｃ（ＣヌクレオチドIに関連付けられている蛍光標識）、及び図１－１１Ｄ（ＧヌクレオチドIに関連付けられている蛍光標識）に示されているように見ることができる。測定された多値信号（図１－１０Ｂのヒストグラムに対応する）を、較正多値信号と比較することによって、ＤＮＡの伸長鎖に取り込まれているヌクレオチド又はヌクレオチド類似体のアイデンティティ「Ｔ」（図１－１１Ａ）を決定することができる。場合によっては、境界内にあるＮ次元空間内のヒストグラム、ベクトル、または位置がその境界内の蛍光標識に従って分類されるように、境界は、較正統計学に基づいて各蛍光標識の周りに設定され得る。図１－１１Ａ～図１－１１Ｄには３つの信号ビンが示されているが、一部の実施形態では、２つの信号ビンのみが使用されて、３つ、４つ、またはそれ以上の異なる蛍光色素分子を区別し得る。

【００５３】

いくつかの実施態様において、異なる蛍光色素分子の間で区別するために、蛍光強度が追加的に又は代替的に使用されてもよい。例えば、いくつかの蛍光色素分子は、たとえそれらの減衰率が類似し得ても、大きく異なる強度において発光する場合があるか、又は、それらの励起の確率に著しい差（例えば、少なくとも約３５％の差）を有する場合がある。ビニングされている信号（ビン１～３）を、測定された励起エネルギービン０に対して参照することによって、強度レベルに基づいて異なる蛍光色素分子を区別することが可能であり得る。

【００５４】

いくつかの実施形態において、同じタイプの異なる数の蛍光色素分子を異なるヌクレオチド又はヌクレオチド類似体に結合することができ、それによって、蛍光強度に基づいてヌクレオチドを同定することができる。例えば、２つの蛍光色素分子を第１のヌクレオチド（例えば、「Ｃ」）又はヌクレオチド類似体に結合することができ、４つ以上の蛍光色素分子を第２のヌクレオチド（例えば、「Ｔ」）又はヌクレオチド類似体に結合することができる。蛍光色素分子の数が異なるため、異なるヌクレオチドに関連付けられる異なる励起及び蛍光色素分子発光確率があり得る。例えば、信号蓄積間隔中に、「Ｔ」ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体についてより多くの発光事象があり得、それによって、これらのビンの見かけの強度は、「Ｃ」ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体よりも大幅に高

い。

【００５５】

本発明者らは、蛍光色素分子減衰率及び／又は蛍光色素分子強度に基づいてヌクレオチド又は任意の他の生物又は化学試料を区別することによって、生体分析機器１－１００内の光励起及び検出システムを単純化することが可能になることを認識し、諒解するに至った。例えば、光励起は、単一波長源（例えば、複数の光源又は複数の異なる固有波長において動作する光源ではなく、１つの固有波長を生成する光源）を用いて実施することができる。さらに、異なる波長で発光する異なる蛍光色素分子が使用される場合の典型的な場合のように、波長弁別光学素子およびフィルタは、検出システムにおいて必要とされなくてもよい。また、単一の光検出器を各反応室に使用して、異なる蛍光色素分子からの発光を検出することができる。

【００５６】

「固有波長」又は「波長」という語句は、限定された放射の帯域幅内の中心波長又は主波長（例えば、パルス光源によって出力される２０ｎｍ帯域幅内の中心波長又はピーク波長）を参照するために使用される。いくつかの事例において、「固有周波数」又は「波長」は、光源によって出力される放射の全帯域幅内のピーク波長を参照するために使用されてもよい。

【００５７】

本発明者らは、約５６０ｎｍと約９００ｎｍとの間の範囲内の発光波長を有する蛍光色素分子が、時間ビニング光検出器（ＣＭＯＳ工程を使用してシリコン・ウェハ上に作製することができる）または単一光子アバランシェフォトダイオードによって検出されるのに十分な量の蛍光発光を与え得ることを認識し、諒解するに至った。これらの蛍光色素分子は、ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体のような、対象の生体分子に結合することができる。この波長範囲内の蛍光発光は、シリコン・ベースの光検出器内で、より長い波長の蛍光発光よりも高い応答度で検出することができる。加えて、蛍光色素分子及び関連付けられるリンカはこの波長範囲において、ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体の、ＤＮＡの伸長鎖への取り込みに干渉しないことができる。本発明者らはまた、約５６０ｎｍと約６６０ｎｍとの間の範囲内の発光波長を有する蛍光色素分子を、単一波長源を用いて光励起することができることを認識し、諒解するに至った。この範囲内の例示的な蛍光色素分子は、サーモ・フィッシャー・サイエンティフィック・インコーポレイテッド社（Thermo Fisher Scientific Inc.）［米国マサチューセッツ州ウォルサム（Waltham）所在］から入手可能なＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６４７である。場合によっては、より長い放出波長は、試料に近接して関連付けられた異なる２つの蛍光色素分子を使用して取得され得る。特定の蛍光色素分子は、パルス光源によって励起されて、そのエネルギーを、例えば、６６０ｎｍよりも長い波長で放射する第２の蛍光色素分子に非放射的に（例えば、フェルスター共鳴エネルギー移動（Forster resonance energy transfer：FRET）を介して）移動させることができる。本発明者らはまた、より短い波長（例えば、約５００ｎｍと約６５０ｎｍとの間）における励起エネルギーが、パルスレーザから、約５６０ｎｍと約９００ｎｍとの間の波長を発光する蛍光色素分子を励起するために必要とされ得ることを認識し、諒解するに至った。いくつかの実施形態において、時間ビニング光検出器は、例えば、Ｇｅのような他の材料を光検出器活性領域に組み込むことによって、試料からより長い波長の発光を効率的に検出することができる。

【００５８】

本発明者らは、パルスレーザからの光パルスは、励起エネルギーが後続して検出される蛍光信号を圧倒しないように、又は、それと干渉しないように、上述した検出方式のために迅速に消滅すべきであるということを認識し、諒解するに至った。いくつかの実施形態において、再び図１－５を参照すると、導波路１－３１５と時間ビニング光検出器１－３２２との間に波長フィルタはなくてもよい。しかし、いくつかの実施形態では、光フィルタが、光検出器１－３２２上に形成されて光励起パルスからの放射を弁別し得る。いくつかの事例において、発光波長が励起波長よりも著しく長い場合、単純な光学フィルタを光

検出器の上に組み込んで、時間ビニング光検出器に対する励起パルスの影響をさらに低減することができる。

【００５９】

光励起エネルギーとその後の蛍光信号収集との干渉を避けるために、光励起パルスは、好ましくは、光励起パルスのピークから±５００ピコ秒以内で４０ｄＢ以上強度を低下させることができる。たとえば、励起光パルスのピーク値が１ワットの場合、パルス強度は、±５００ｐｓ以内で約０．０００１ワットまで低下する。いくつかの実施形態において、励起パルスの強度は、励起パルスのピークから±５００ｐｓ以内に、６０ｄＢ以上低下させてもよい。いくつかの実施形態によれば、パルス間の励起エネルギーの強度の低減は、励起エネルギーが蛍光信号の検出装置から離れる方向に向けられる場合、さらに２０ｄＢ以上だけ低減することができる。例えば、励起エネルギーは、図１－３に示すように、蛍光検出経路（垂直）とは異なる方向（水平）に伝播する導波路内で送達されてもよい。いくつかの実装形態では、２つの経路の方向は、図面に示されているようにほぼ直交してもよい。パルス間の励起エネルギーの低減はまた、導波路材料開発及びデバイス作製（例えば散乱損失の低減及び蛍光発光の低減を呈する導波路材料、ならびに、滑らかな導波路側壁を生成するエッチング工程）を通じて達成することもできる。さらに、反応室から離れた励起エネルギーの散乱は、電磁的シミュレーションからの結果に基づいて、室幾何形状、材料、及び周囲の構造の気化形状を選択することによって低減することができる。レーザ波長除去フィルタが光検出器１－３２２上に組み込まれる場合、より遅いターンオフ時間（turn-off time）が許容され、例えば、強度を、光励起パルスのピークから±５００ピコ秒以内で２０ｄＢ～３０ｄＢ以上低減し得る。

【００６０】

本発明者らはまた、パルスレーザは、各励起パルスについてバイオ光電子チップ上の反応室の各々の中の少なくとも１つの蛍光色素分子を励起するのに十分なパルスあたりのエネルギーを与えるべきであることを認識し、諒解するに至った。約３２，０００個の反応室を含むチップについて、また、システム全体を通じた光学的損失を考慮に入れて、本発明者らは、パルスレーザが、励起波長において約４ｍW以上の平均光パワーをもたらすべきであると決定した。

【００６１】

本発明者らはさらに、光カプラへの効率的な結合およびバイオ光電子チップ１－１４１の複数の導波路へのエネルギーの均一な分配を達成することができるように、パルスレーザは、高いビーム品質であるべきである（例えば、１．５未満のＭ^{2}値および最大λ／４のピークツーバレー（peak-to-valley）の波面歪）ことを認識し、諒解するに至った。いくつかの実装形態では、波面歪みは、最大λ／１０のピークツーバレーであり得る。携帯型機器の場合、レーザダイオードが好ましい光源であり得る。ただし、レーザダイオードの放射領域はミクロン単位であり、エネルギーをバイオ光電子チップ１－１４１の複数の導波路に適切に結合するには、ビームの大きな拡大（２０倍以上）が必要になる場合がある。ビーム品質を維持しながらコンパクトな機器でこのような大きなビーム拡大を達成することは技術的な課題である。加えて、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０への改善された安定した結合のために、光ビームを調整および方向制御する（steer）装置が必要である。

【００６２】

さらに、短いターンオフ時間でレーザダイオードから光パルスを生成し、パッケージ化バイオ光電子チップに結合する高品質で方向制御可能なビームを提供できる携帯型生体分析システム１－１００の詳細を説明する。

【００６３】

ＩＩ．パルス光源

いくつかの実施形態では、生体分析機器１－１００用のパルスソース基板１－１１０上の光源として利得切換レーザダイオード（gain-switched laser diode）が使用され得る。利得切換レーザは、典型的には、モードロックレーザの超短パルス持続時間を達成でき

ないが、より複雑さがなく、典型的にはサイズが小さく、より低コストで製造できる。ラボオンチップ（lab-on-chip）、寿命識別、大規模並列生体分析用途の文脈における利得切換レーザダイオードに関連する課題は、寿命分析には十分短い光パルス持続時間を得ること、及び励起エネルギーをチップに結合し、エネルギーを多数の反応室に均一に分配するための適切なビーム品質を得ることである。

【００６４】

本発明者らは、レーザダイオードから短光パルス及び超短光パルスを生成するためのパルスドライバ回路及び技法を着想した。いくつかの実施形態によれば、パルスドライバ回路およびレーザダイオードは、パルスソース基板１－１１０上に集合されてもよい。パルスドライバ回路およびレーザダイオードは、約４ｍWの平均パワーで約１００ｐｓ（ＦＷＨＭ）のオーダーのパルス持続時間を有する光パルスの列を生成し得る。場合によっては、パルス幅は、４０ｐｓから２５０ｐｓの間であってもよい。いくつかの実装形態では、パルス幅は、４０ｐｓから１５０ｐｓの間であってもよい。光パルスは、パルスのピークから５００ｐｓ以下の範囲内で、パルスのピークより少なくとも４０ｄＢ下までオフにすることができる。場合によっては、光パルスは、パルスのピークから６００ｐｓ以下の範囲内で、パルスのピークよりも４０ｄＢ以上低くなるまでオフしてもよい。パルスの繰返し率は、例えば、５０ＭＨｚと２００ＭＨｚとの間の任意の値となるようにユーザによって選択され得る。いくつかの実施形態では、単極電流波形は、パルスドライバ回路で生成され、レーザダイオードを駆動して光パルスを出力するように用いられ得る。

【００６５】

利得切換の導入として、図２－１Ａ～図２－１Ｃは、レーザにおける利得切換に関連するレーザ動態を示す。図２－１Ａは、いくつかの実施形態によれば、光学的にポンピングされた（optically-pumped）利得切換レーザの利得媒体に印加される光学ポンプ・パワーを表すポンプ・パワー曲線２－１１０を示す。図示されているように、ポンプ・パワーは、レーザの利得媒体に、短い持続時間（約０．６マイクロ秒として示されている）にわたって印加することができる。持続時間は、レーザダイオードの利得切換などの高速の実施形態ではより短くてもよい。半導体レーザダイオードについて、ポンプ・パワーの印加は、１ナノ秒未満の持続時間におけるレーザダイオードの活性領域でｐ－ｎ接合又は多重量子井戸（ＭＱＷ）にわたってバイアス電流を印加することを含むことができる。ポンプ・パワー・パルスは、周期的に離間された時間間隔で、例えば、パルス分離間隔又はパルス繰り返し時間Ｔで、繰り返し印加することができる。

【００６６】

ポンプ・パワー・パルスが印加されている間、レーザの光学利得は、利得がレーザのキャビティにおける光学損失を超え始めるまで増大する。この時点の後、レーザはレージング（すなわち、誘導放出の工程によって利得媒体を通過する光子を増幅）し始めることができる。増幅工程の結果として、レーザ光が急速に増大し、利得媒体内の励起状態が空乏して、少なくとも１つの出力パルス２－１３０がグラフに示されるように生成される。いくつかの実施形態において、ポンプ・パワー・パルス２－１１０は、出力パルスのピークが生じるのとほぼ同時にオフになるように、タイミングをとられる。ポンプ・パワー・パルスがオフになることによって、さらなるレージングが終了し、それによって、出力パルス２－１３０が消える。いくつかの実施形態において、出力パルス２－１３０は、図面に示すように、ポンプ・パルス２－１１０よりも短い持続時間を有し得る。例えば、利得切換によって生成される出力パルス２－１３０は、ポンプ・パルス２－１１０の持続時間の１／５よりも小さくてもよい。

【００６７】

ポンプ・パワー・パルスがオフにされない場合、図２－１Ｂに示す動態が生じ得る。この事例において、ポンプ・パワー曲線２－１４０は、半導体レーザダイオードに印加される電流密度の階段関数として示される。レージング閾値電流密度I_{th}の約２倍のポンプ電流密度Ｉが時刻ｔ＝０において印加され、その後、そのままにされる。グラフは、印加されたポンピング電流密度によって利得媒体が励起され、それによって、レーザダイオー

ドの利得領域におけるキャリア密度Ｎが生成されることを示している。グラフは、レーザの光学利得がキャビティ内の損失を超えるまで、半導体利得領域のキャリア密度Ｎが増大することを示している。この時点の後、キャリア密度及び光学利得をキャビティ損失を下回る値まで空乏させる第１のパルス２－１６１が増大し、第１のパルス２－１６１が放出される。その後、第２のパルス２－１６２が増大し、キャリア密度Ｎを空乏させ、放出される。キャリア密度の増大及び空乏は、レーザが安定して連続波動作になる（例えば、この例では約７ナノ秒後）まで、数サイクルにわたって繰り返す。パルス（パルス２－１６１、パルス２－１６２、及び後続のパルス）のサイクルは、レーザの緩和振動と称される。

【００６８】

本発明者らは、超短パルスを生成するためにレーザダイオードを利得切換するときの課題は、緩和振動が継続することの有害な影響を回避することであることを認識し、諒解するに至った。例えば、図２－１Ｃに示すように、ポンプ・パワー・パルス２－１１０が十分迅速に終端しない場合、少なくとも第２の光パルス２－１６２（緩和振動に起因する）がレーザキャビティ内で増大し始め、利得切換出力パルス２－１７０にテール（tail）２－１７２を付加する場合がある。本発明者らは、そのようなテールは、蛍光寿命に基づいて蛍光分子を区別することを目標とする用途のようないくつかの用途にとっては望ましくない可能性があることを認識し、諒解するに至った。励起パルスのテールが十分迅速に低減されない場合、波長フィルタリングが利用されない限り、励起放射は、検出器を圧倒する場合がある。代替的に又は付加的に、励起パルス上のテールは、蛍光分子を励起し続ける場合があり、蛍光寿命の検出を複雑にする場合がある。

【００６９】

（例えば、パルスピークの後に５００ピコ秒以下だけパルスピークよりも最大４０ｄＢ低く）励起パルスのテールが十分迅速に低減する場合、蛍光発光中に存在する励起放射は無視できるかまたは管理可能である。そのような実施態様において、蛍光発光の検出中に励起放射をフィルタリングすることは、蛍光発光を検出し、蛍光分子寿命を区別するためには必要ない場合がある。いくつかの事例において、励起フィルタリングをなくすことによって、バイオ光電子チップ１－１４１を大幅に単純化し、その費用を低減することができ、システムの構成をよりコンパクトにすることを可能にすることができる。例えば、蛍光発光中の励起波長を抑制するためにフィルタが必要ない場合、励起源及び蛍光検出器は密に近接して（例えば、同じ回路基板又は集積デバイス上に、またさらには互いの数マイクロメートル（数ミクロン）以内に）位置することができる。

【００７０】

本発明者らはまた、場合によっては、励起パルスからの放射量が、許容される、及び／又は時間ビニング光検出器１－３２２と試料ウェル１－３３０との間に堆積された低コスト波長弁別薄膜または薄膜の多層スタックによって除去されることを認識し、諒解した。例えば、バイオ光電子チップ１－１４１は、薄膜波長フィルタを検出光路に組み込むことを可能にする光学的構成を有することができる。波長フィルタは、検出器１－３２２が生物学的試料から定量化可能な蛍光を受信するように、検出光路において励起波長を拒絶するように選択することができる。結果として、パルス光源からの励起放射は、検出される蛍光を圧倒しない可能性がある。そのような場合、波長フィルタは、反応室１－３３０とその関連する光検出器１－３２２との間に形成される単層または多層の光学コーティングを備えてもよい。

【００７１】

いくつかの実施形態において、蛍光分子の発光寿命τは、１／ｅ強度値によって特性化することができるが、いくつかの実施形態では、他の測定基準が使用されてもよい（例えば$1/e^2$、発光半減期など）。蛍光分子の寿命を決定する正確度は、蛍光分子を励起するために使用される励起パルスが、蛍光分子の寿命よりも短い持続時間を有する場合に改善される。好ましくは、励起パルスは、蛍光分子の発光寿命よりも少なくとも３倍だけ短いＦＷＨＭ持続時間を有する。より長い持続時間を有する励起パルス、又は、相当のエネルギーを有するテール２－１７２は、減衰する発光が評価されている間に蛍光分子を励起

し続け、蛍光分子寿命の分析を複雑にする場合がある。そのような事例における蛍光寿命決定を改善するために、デコンボリューション技法を使用して、検出されている蛍光から、励起パルス・プロファイルの畳み込みを解くことができる。

【００７２】

いくつかの実施形態によれば、パルス分離間隔Ｔ（図１－２参照）もまた、パルスレーザ・システムの重要な態様になり得る。例えば、蛍光分子の発光寿命を評価及び／又は区別するためにパルスレーザを使用するとき、励起パルスの間の時間は好ましくは、発光寿命を十分に正確に決定することを可能にするために、試験されている蛍光種の任意の発光寿命よりも長い。例えば、後続のパルスは、先行するパルスから励起される蛍光分子又は励起される蛍光分子の集合が、蛍光を発するために妥当な時間を得る前に到来するべきではない。いくつかの実施形態において、間隔Ｔは、蛍光分子を励起する励起パルスと、励起パルスの終端後で、かつ次の励起パルスの前に、蛍光分子によって放出される後続の光子との間の時間を決定するのに十分に長い必要がある。

【００７３】

励起パルス間の間隔Ｔは、蛍光種の減衰特性を決定するのに十分に長くなるべきであるが、パルス分離間隔Ｔが、短期間に多くの測定が行われることを可能にするのに十分に短いことも望ましい。限定ではなく例として、いくつかの用途において使用される蛍光分子の発光寿命（１／ｅ値）は、約１００ピコ秒～約１０ナノ秒の範囲内であり得る。それゆえ、使用される蛍光分子に応じて、約２００ｐｓ程度と短いパルス分離間隔を使用することができ、一方で、より寿命の長い蛍光分子については、約２０ナノ秒よりも長いパルス分離間隔Ｔを使用することができる。したがって、蛍光寿命分析のために蛍光発光を励起するために使用される励起パルスは、いくつかの実施形態によれば、約２５ピコ秒と約２ナノ秒との間のＦＷＨＭ持続時間を有することができる。

【００７４】

パルスレーザダイオード２－２００の一例が、図２－２Ａに示されている。いくつかの実施形態によれば、パルスレーザダイオード２－２００は、基板２－２０８上に形成されている市販の又はカスタム半導体レーザダイオード２－２０１を備えることができる。レーザダイオードは、駆動信号をレーザダイオード２－２０１に印加するための電気コネクタまたはピン２－２２４を含むハウジング２－２１２内にパッケージされてもよい。レーザダイオードからの出力ビームを伝送し、再成形し、及び／又は、その発散を変化させるためにパッケージに含まれる、１つ又は複数の光学素子２－２０５（例えば、ウィンドウ及び／又は１つ又は複数のレンズ）があり得る。

【００７５】

レーザダイオード２－２０１は、ケーブルまたは導電性相互接続２－２２６および少なくとも１つのワイヤ２－２２０（例えば、パッケージ内のボンドワイヤ）を介してレーザダイオード２－２０１に一連の電流パルスを提供し得るパルスドライバ回路２－２１０によって駆動され得る。場合によっては、パルスドライバ回路は、レーザダイオード２－２０１と同じ基板上に集積されてもよい。パルスドライバ回路２－２１０からの駆動電流によって、レーザダイオードからの放出される光パルスの列２－２２２が生成され得る。いくつかの実装形態では、光パルスは、レーザダイオード２－２０１の放出面から伝送するときにサイズが拡大され得る。

【００７６】

いくつかの実施形態によれば、レーザダイオード２－２０１は、第１の導電型（例えば、ｐ型）を有する第１の層２－２０２と、反対の導電型を有する第２の層２－２０６とを備える半導体接合を含むことができる。第１の層と第２の層との間には、１つ又は複数の中間層２－２０４が形成されてもよい。例えば、中間層は、第１の層及び第２の層から注入されるキャリアが再結合して光子を生成する多重量子井戸（ＭＱＷ）層を含んでもよい。いくつかの実施形態では、中間層は、電子及び／又は正孔ブロック層を含み、このブロック層は、電子および正孔を、光子を再結合して放出するダイオードの活性領域に保持することを補助し得る。レーザダイオードは、いくつかの実施態様において、無機材料及び

／又は有機半導体材料を含んでもよい。材料は、所望の発光波長が得られるように選択することができる。例えば、無機半導体について、ＩＩＩ族窒化物組成が約５００ｎｍ未満の波長において発光するレーザに使用されてもよく、ＩＩＩ族窒化物、ＩＩＩ族ヒ化物組成又はＩＩＩ族リン化物組成が、約５００ｎｍを超える波長において発光するレーザに使用されてもよい。限定ではないが、垂直キャビティ面発光レーザ（ＶＣＳＥＬ）、端面発光レーザダイオード、又は、スラブ結合光導波路レーザ（ＳＣＯＷＬ）を含む、任意の適切なタイプのレーザダイオード２－２０１が使用されてもよい。

【００７７】

いくつかの実施形態では、ドイツのレーゲンスブルクのＯＳＲＡＭ Ｏｐｔｏ Ｓｅｍｉｃｏｎｄｕｃｔｏｒｓ ＧｍｂＨから入手可能な緑色レーザダイオード、モデルＰＬ５２０Ｂなどのレーザダイオードが使用されてもよいが、他のレーザダイオードが他の実施形態で使用されてもよい。レーザダイオードは、いくつかの実施形態によれば、５１５ｎｍ～５３０ｎｍの範囲の単一の固有波長で放出し、基板実装可能なパッケージ（例えば、ＴＯ金属缶パッケージ（TO metal can package））で提供されてもよい。いくつかの実施形態によれば、そのようなパッケージは、パルスソース基板１－１１０に直接取り付けられるか、またははんだ付けされてもよい。例えば、電気コネクタ２－２２４は、ハウジング２－２１２の底部から延びる複数のピンを備えてもよい。いくつかの実施形態では、複数のピンは、パルスソース基板１－１１０上の導電性相互接続に直接的はんだ付けされてもよく、または他の実施形態では、パルスソース基板上の導電性相互接続にはんだ付けされるプラグレセプタクル（plug receptacle)に挿入してもよい。

【００７８】

本発明者らは、いくつかの従来のレーザダイオードおよび電流ドライバが、図２－２Ｂに示すようにモデル化され得ることを認識し、諒解するに至った。例えば、パルスドライバ回路２－２１０は、レーザダイオード２－２０１に電流パルスを送達するように構成されているパルス電圧源２－２３０を備えることができる。レーザダイオードへの接続は、少なくとも部分的に、レーザダイオード２－２０１上のコンタクト・パッドに結合され得る単一のボンドワイヤ２－２２０を介してなされる。レーザダイオードへの接続は、直列インダクタンスＬ１及び直列抵抗Ｒ１を含むことができる。接続はまた、コンタクト及び／又はダイオード接合と関連付けられる小さい接合静電容量（図示せず）をも含むことができる。高い駆動周波数では、インダクタンスＬ１は、レーザダイオード２－２０１に供給される電流の量を制限し得る。

【００７９】

本発明者らは、ワイヤ・ボンド（例えばコネクタ２－２２４とレーザダイオード２－２０１との間）の数を増大することによって、レーザダイオード２－２０１への接続のインダクタンス及び／又は抵抗を低減することができることを認識し、諒解するに至った。そのようなインダクタンス及び／又は抵抗の低減は、レーザダイオードの電流変調をより高速にし、出力パルスをより短くすることを可能にすることができる。いくつかの実施形態によれば、レーザダイオードの速度を向上させるために、単一のワイヤ・ボンド２－２２０が、複数の並列ワイヤ・ボンドに置き換えられてもよい。例えば、ワイヤ・ボンドの数は、３本以上に増大することができる。いくつかの実施態様において、レーザダイオードに対する最大５０本のワイヤ・ボンドがあってもよい。

【００８０】

本発明者らは、市販のレーザダイオードに対する、ワイヤ・ボンド２－２２０の数の増大の影響を調査した。ワイヤ・ボンドの数を増大させる数値シミュレーションの結果が、図２－２Ｃに示されている。このシミュレーションでは、市販のレーザが考慮された（現在ウシオ（Ushio）［米国カリフォルニア州サイプレス（Cypress）所在］から入手可能なオクラロ（Oclaro）レーザダイオード、モデルＨＬ６３１３３ＤＧ）。シミュレーションは、ワイヤ・ボンドの数を、市販のデバイスの単一のボンド（曲線２－２５０）から、３本のワイヤ・ボンド（曲線２－２５２）及び３６本のワイヤ・ボンド（曲線２－２５４）へと増大させた。固定１８Ｖパルスについてレーザダイオードへと送達される平均駆動

電流が、３つの異なる事例について、一定範囲の周波数にわたって決定された。結果は、ワイヤ・ボンドの数が多くなるほど、より多くの電流がより高い周波数においてレーザダイオードに送達されることが可能になることを示している。例えば、１ＧＨｚにおいて、３本だけのワイヤ・ボンドを使用することによって（曲線２－２５２）、単一のワイヤ・ボンドの場合よりも４倍を超える量の電流が、レーザダイオードに送達されることが可能になる。短パルス及び超短パルスは、より広い帯域幅（短パルスを形成するためのより高い周波数成分）を必要とするため、複数のワイヤ・ボンドを加えることによって、より高い周波数成分が、単一のワイヤ・ボンドよりも短いパルスにおいてレーザダイオードを駆動することを可能にする。いくつかの実施態様において、複数のワイヤ・ボンドは、レーザダイオード上の単一のコンタクト・パッド又は複数のコンタクト・パッドと、レーザダイオード・パッケージ上のアダプタ又はコネクタ２－２２４との間に延在することができる。コネクタは、外部標準ケーブルへ（例えば、５０オームＢＮＣ又はＳＭＡケーブルへ）接続するように構成するか、またはパルスソース基板１－１１０に直接的に取り付けるための複数のピンを備えることができる。

【００８１】

いくつかの実施形態において、ワイヤ・ボンドの数及びワイヤ・ボンド構成は、レーザダイオードに接続されているアダプタ及び／又は回路のインピーダンスに整合するように選択することができる。例えば、ワイヤ・ボンドを備えるレーザダイオードへの入力インピーダンスは、いくつかの実施形態によれば、レーザダイオードから電流ドライバへのパワー反射を低減するために、コネクタ２－２２４、ケーブル２－２２６、またはレーザダイオードに接続された回路のインピーダンスに整合することができる。他の実施形態において、ワイヤ・ボンドのインピーダンスは、レーザダイオードの入力インピーダンスと意図的に不整合になってもよい。不整合は、正の電流駆動パルスの間の負のパルスを発生させることができる。レーザダイオードのパッケージング方法を選択すること（例えば、レーザダイオードに接続するワイヤ・ボンドの数を選択すること）によって、より高い周波数においてレーザダイオードに供給される電流変調を改善することができる。これは、高速利得切換信号に対するレーザダイオードの応答性を高めることができ、光パルスをより短くすること、パルスピーク後の光パワーの低減をより高速にすること、及び／又は、パルス繰り返し数を増大することを可能にすることができる。

【００８２】

いくつかの実施形態によるパルスドライバ回路２－２１０の一例を図２－３に示す。パルスドライバ回路は、パルス発生器２－３８０及びダイオードドライバ回路２－３９０を備えてもよい。パルス発生器２－３８０は、例えば、システムクロックからのまたはシステムクロックから導出される１つ以上のクロック信号を受け取り、電気パルスの列をダイオードドライバ回路２－３９０に出力し得る。パルス列の電気パルスは、任意の過渡的で低レベルのリンギング（例えば、パルス振幅の１０％未満）とは別に、ベースレベル信号から単一方向に延びる単極パルスであってもよい。ダイオードドライバ回路２－３９０は、パルス発生器２－３８０からの電気パルスで動作し、対応する電流パルスをレーザダイオードに注入することができる。電流パルスは、レーザダイオードによって光パルスに変換される。したがって、レーザダイオードからの出力光パルスは、システムクロックに同期することができる。システムクロック、またはそれから導出されたクロックは、バイオ光電子チップ１－１４１上のデータ取得電子機器に提供され、その機器を動作させるために使用され得る。この方法で、試料の光学励起およびデータ収集が同期される。

【００８３】

いくつかの実施形態によれば、パルス発生器２－３８０は、受動電子構成要素とデジタル電子構成要素との組み合わせから形成することができる。いくつかの事例において、パルス発生器２－３８０は、アナログ回路構成要素を含んでもよい。パルス発生器２－３８０は、パルスソース基板１－１１０上に形成されるか、または別個の基板上に形成されてもよい。他の実施形態では、パルス発生器２－３８０の一部分が、ダイオードドライバ回路２－３９０と同じ基板上に形成されてもよく、パルス発生器２－３８０の一部分が、ダ

イオードドライバ回路２－３９０から遠隔した別個の基板上に形成されてもよい。ダイオードドライバ回路２－３９０は、受動、アナログ、及びデジタル電子構成要素から形成されてもよく、パルス発生器２－３８０又はパルス発生器の一部分と同じ又は異なる回路基板上に形成されてもよい。いくつかの実施態様において、パルス発生器２－３８０及び／又はダイオードドライバ回路２－３９０は、エミッタ結合論理要素を含むことができる。光源（レーザダイオード）は、ダイオードドライバ回路２－３９０を有する回路基板上に含まれてもよく、又は、システム内に位置して、高速ケーブル（例えばＳＭＡケーブル）によってダイオードドライバ回路２－３９０に接続されてもよい。いくつかの実施形態によれば、パルス発生器２－３８０、ダイオードドライバ回路２－３９０、及びレーザダイオード２－２０１は、同じプリント回路基板、ラミネート、又は集積回路に集積することができる。例えば、パルス発生器２－３８０、ダイオードドライバ回路２－３９０、およびレーザダイオード２－２０１は、パルスソース基板１－１１０上に集積されてもよく、パルスソース基板１－１１０は、生体分析機器１－１００内のユーザが交換可能な基板であり得る。

【００８４】

いくつかの実施形態による、パルス発生器２－３８０、２－３８１のさらなる詳細を、図２－４Ａおよび図２－４Ｃに示す。複数の実施態様によれば、パルス発生器２－３８０は、一方が他方に対して遅延されている、２つの差動クロック出力を生成する第１の段を含むことができる。第１の段は、クロック入力を受信することができ、ファン・アウトチップ２－４８１と、信号遅延２－４８３とを含むことができる。ファン・アウトは、クロック信号の２つのコピー及びクロック信号の２つの反転コピーを生成するように構成されている論理ドライバ及び論理インバータを含むことができる。複数の実施形態によれば、クロックは、対称デューティ・サイクルを有してもよいが、場合によっては、非対称デューティ・サイクルが使用されてもよい。１つのコピー及び１つの反転コピーが、差動クロック出力（ＣＫ１、

【００８５】

【数２】

$$\overline{CK1}$$

）を形成することができ、遅延要素２－４８３によって、第２のコピー及び第２の反転コピー（ＣＫ２、

【００８６】

【数３】

$$\overline{CK2}$$

）に対して遅延させることができる。遅延要素は、任意の適切な可変又は固定遅延要素を含んでもよい。遅延要素の例は、ＲＦ遅延線及び論理ゲート遅延を含む。いくつかの実施態様において、第１の対のクロック信号（ＣＫ１、

【００８７】

【数４】

$$\overline{CK1}$$

）は、第２の対のクロック信号（ＣＫ２、

【００８８】

【数５】

$$\overline{CK2}$$

）に対して１クロックサイクルのうちの少なくとも一部分だけ遅延される。遅延は、部分サイクルに加えて、１つもしくは複数の全サイクルを含んでもよい。各対のクロック信

号の中で、反転信号は、クロックの立ち上がりエッジ及び立ち下がりエッジが基本的に同時に生じるように、その対応する一方に同期することができる。

【００８９】

本発明者らは、パルス発生器２－３８０からの電流駆動電気パルスの期間を調整し、超短電流駆動パルスの振幅を調整するのではなく、パルスの固定振幅を維持することによって、レーザダイオードの超短パルス化をより確実に制御することができることを見出した。電流駆動パルスの長さを調整することによって、パルスあたりにレーザダイオードに送達されるエネルギーの量が調整される。いくつかの実施形態において、高速回路は、（例えば、アナログ又はデジタル遅延要素２－４８３を用いて遅延又は位相を調整することによって）信号位相を高分解能に制御することを可能にし、これは、いくつかの実施態様によれば、パルス長の高分解能制御を達成するために使用することができる。

【００９０】

いくつかの実施形態によれば、遅延クロック信号ＣＫ１、ＣＫ２及びそれらの反転信号は、高速伝送線路を介して高速論理ゲート２－４８５に伝送することができる。基板間のケーブルを介した信号伝送について、クロック・パルスはケーブルに起因して劣化する場合がある。例えば、伝送線路の制限された帯域幅が、クロック・パルスを別様に歪ませる場合があり、結果としてタイミングを不均等にする場合がある。いくつかの実施態様において、伝送歪みが４つのクロック信号に等しく影響を及ぼすように、同じタイプのケーブル又は伝送線路をすべてのクロック信号に使用することができる。例えば、信号歪み及びタイミング・オフセットが、４つのクロック信号について基本的に同じであるとき、結果として受信論理ゲート２－４８５によって生成される駆動パルスは、基本的に、クロック信号の伝送からの信号歪みがない場合と同じになる。したがって、１フィート（a foot）以上の距離を介したクロック信号の伝送は、駆動パルス持続時間に影響を及ぼすことなく、許容することができる。これは、システムクロックに同期され、精密に調整可能なパルス持続時間（例えば約３ｐｓの増分で調整可能）を有する超短駆動パルスを生成するのに有用であり得る。

【００９１】

ダイオードドライバ回路２－３９０のクロック信号がドライバ回路の近くでローカルに（例えば、ダイオードドライバ回路２－３９０と同じ基板上に）生成される場合、クロック信号の伝送に関連する信号歪みは、重大でない場合があり、伝送線路はある程度異なってもよい。この場合、２つの差動クロック信号を必要とせず、パルス発生器２－３８０の回路構成が異なっていてもよい。

【００９２】

いくつかの実施形態によれば、２つの差動クロック信号は、キャパシタC_1とＡＣ結合することができ、高速論理ゲート２－４８５のデータ入力に与えることができる。ＡＣ結合は、クロック２－４３０の出力論理基準（output logic standard）と論理ゲート２－４８５の入力論理基準との間に差がある場合に使用され得る。キャパシタC_1は、約１０ｎＦと約１μＦとの間の静電容量を有することができる。いくつかの実施形態によれば、論理ゲートは、エミッタ結合論理（ＥＣＬ）２入力差動ＡＮＤ／ＮＡＮＤゲートを含んでもよい。論理ゲート２－４８５の例は、オン・セミコンダクタ（ON Semiconductor）［米国ロード・アイランド州イースト・グリニッジ（East Greenwich）所在］から入手可能なモデルＭＣ１００ＥＰ０５を含む。いくつかの実施形態では、例えば、クロックの出力論理基準が論理ゲートの入力論理基準と一致する場合、クロック２－４３０と論理ゲート２－４８５との間にＡＣ結合が存在しなくてもよい。

【００９３】

論理ゲート２－４８５のデータ入力（

【００９４】

【数６】

$$D1, \overline{D1}, D2, \overline{D2}$$

）に供給される差動クロック信号のＡＣ結合された信号は、図２－４Ｂに示されるように生じ、水平の破線は、ゼロ電圧レベルを示す。図２－４Ｂの図示は、伝送線路によって導入される歪みを含まない。歪みは、信号プロファイルの形状を丸め、変化させ得るが、同じタイプ及び長さのケーブルが各クロック信号に使用されるときは、クロック信号の相対位相に影響を及ぼさないものであり得る。遅延要素２－４８３は、図２－４Ｂにおいて垂直破線によって示される遅延Δｔを設けることができ、この遅延は、３ｐｓと小さい増分で調整可能であり得る。いくつかの実施態様において、遅延要素２－４８３は、１ｐｓと１０ｐｓとの間の値を有する増分で調整可能な遅延を設けることができる。論理ゲート２－４８５は、受信クロック信号を処理し、遅延要素２－４８３によって導入される遅延に対応する出力ポートＱにおいて出力信号を生成することができる。

【００９５】

遅延Δｔが小さいと、論理ゲート２－４８５の非反転出力からの出力信号は、図２－４Ｂの下側のトレース（trace）に示されるように、短パルスまたは超短パルスのシーケンスを含み得る。高速論理ゲート２－４８５を用いると、パルス持続時間は、いくつかの実施形態においては約５０ｐｓと約２ｎｓとの間（ＦＷＨＭ）であってもよく、いくつかの実施形態においては約５０ｐｓと約０．５ｎｓとの間であってもよく、いくつかの実施形態においては約５０ｐｓと約２００ｐｓとの間であってもよく、さらには、いくつかの実施形態においては約５０ｐｓと約１００ｐｓとの間であってもよい。ポートＱからの駆動パルスは、ＥＣＬ論理ゲート２－４８５の高速スルー・レートに起因して、実質的に方形のプロファイルを有することができる。いくつかの実施形態では、バイアス回路２－４８７を、出力ポートＱに接続することができ、正のエミッタ結合論理に対して電圧V_1が印加され得る。バイアス回路２－４８７は、電圧源V_1と基準電位（例えば、グランド）との間に直列に接続された分圧抵抗R_1，R_2を含み得る。パルス発生器２－３８０の出力端子P_{out}から与えられる出力パルスは、いくつかの実施形態によれば、ＤＣオフセットを含み得る。

【００９６】

いくつかの事例において、パルス発生器２－３８１の第１の段は、図２－４Ｃに示すように、ファン・アウト２－４８１及び遅延２－４８３の代わりに、２重出力クロック（dual-output clock）を含んでもよい。２重出力クロック２－４３０は、２つの差動クロック信号を発生させることができ、２つの差動クロック信号の間に調整可能な位相遅延をもたらすことができる。いくつかの実施態様において、調整可能な位相遅延は、３ｐｓものわずかな対応する時間分解能を有することができる。図２－４Ｂを参照すると、Δｔのこの調整増分は、出力電気パルスの持続時間の微細な時間的制御を提供する。

【００９７】

いくつかの実施形態では、図２－４Ｃに示すように、２つの差動クロック信号は、並列に配置された２つの高速論理ゲート２－４８５のデータ入力に並列に供給されてもよい。２つ以上の高速論理ゲート２－４８５が並列に接続されている場合、これらの論理ゲートは同じであってもよく、並列に動作して、パルス発生器の出力P_{out}においてより大きい電流駆動機能を与えることができる。本発明者らは、論理ゲート２－４８５又はゲートが、高速切り換え（例えば、超短駆動パルスを生成するための速やかな立ち上がり及び立ち下がり時間）を可能にする必要があり、ダイオードドライバ回路２－４９０内の少なくとも１つのトランジスタを駆動するのに十分な出力電流を与える必要があることを認識し、諒解するに至った。いくつかの実施態様において、論理ゲート２－４８５を並列に接続することによって、パルスドライバ回路の性能を改善することができ、１００ｐｓ未満の光パルスを生成することが可能になる。

【００９８】

ダイオードドライバ回路２－３９０の構造に応じて、論理ゲート２－４８５から非反転または反転出力が取得され得る。図２－４Ｃに示す実施形態の場合、反転出力が使用される。そのような実施形態では、プルダウンネットワーク２－４８８は、パルス発生器からの出力ポートと基準電位（例えば、グランド）との間を接続し得る。反転出力は、ダイオ

ードドライバ回路２－３９０のアンプによって反転され得る。
【００９９】
いくつかの実施形態では、ダイオードドライバ回路２－３９０は、直列に接続された複数の増幅段を含み得る。図２－５Ａ、図２－５Ｂ、および図２－５Ｃにはダイオードドライバ回路２－３９０の例示的な複数の段が示されているが、ダイオードドライバ回路は、示されている電気部品の構成のみに限定されるものではない。いくつかの実施形態によれば、ダイオードドライバ回路の第１の段２－５１０（図２－５Ａ）は、パルス発生器２－３８０から受信された信号S_1の電圧利得を反転して提供する共通ソースＦＥＴ増幅器を含み得る。ダイオードドライバ回路２－３９０の第２の段２－５２０は、図２－５Ｂに示されるように、ソースフォロワを含み得る。ソースフォロワは、ダイオードドライバ回路２－３９０の第３の段２－５３０の高電力トランジスタＭ３を駆動するのに必要な電圧と電流を提供し得る。
【０１００】
いくつかの実装形態によれば、図２－５Ａを参照すると、ダイオードドライバ回路２－３９０の第１の段は、共通ソースまたは共通エミッタ増幅器構成において接続された高速トランジスタＭ１を含み得る。いくつかの実施態様では、トランジスタＭ１は、カリフォルニア州サンノゼのＢｒｏａｄｃｏｍ Ｌｉｍｉｔｅｄ（登録商標）から入手可能なｐＨＥＭＴのモデルＡＴＦ－３３１Ｍ－ＢＬＫのような高電子移動度トランジスタ（high electron mobility transistor：HEMT）を含むことができるが、他の高速トランジスタを使用することもできる。ＡＣ結合入力ネットワーク（C_3、R_3、R_4）は、トランジスタＭ１のゲートに接続することができる。いくつかの実施形態によると、C_3の値は、０．２５マイクロファラド（μＦ）～４μＦであり、R_3の値は、１０オーム～２００オームであり、R_4の値は、５オーム～１００オームである。いくつかの事例では、C_3の値は１μＦの２０％以内であり、R_3の値は５０オームの２０％以内であり、R_4の値は２０オームの２０％以内である。インダクタＬ１は、供給電位V_1とトランジスタのドレインとの間において抵抗R_5と直列に接続され得る。いくつかの実施形態によれば、インダクタは、１０ナノヘンリー（ｎＨ）～２００ｎＨの値を有し、R_5の値は１０オーム～２００オームであり得る。いくつかの事例では、L_1の値は４７ｎＨの２０％以内であり、R_5の値は５０オームの２０％以内である。いくつかの実装形態において、トランジスタＭ１のドレインは、３．３Ｖ電源または５Ｖ電源のいずれかに接続されてもよいが、ほぼこれらの値の他の電圧電源を使用してもよい。ダイオードドライバ回路がダイオードの適切なパルス動作を提供する場合、トランジスタＭ１による電力消費を低減するために、例えば、３．３Ｖの供給電圧を使用することができる。例えば、５Ｖの供給電圧を使用して、ダイオードドライバ回路２－３９０の第１の段２－５１０からより高い利得を提供することができる。ダイオードレーザの利得スイッチング性能および／または光出力の増大を向上させるために、より高い利得が必要とされてもよい。トランジスタのソースと基準電位との間にバイパス抵抗（R_6、C_4）が接続されて、トランジスタを安定してバイアスすることができる。いくつかの実施形態によれば、R_6の値は、２オーム～２０オームであり、C_4の値は、０．２５μＦ～５μＦであり得る。いくつかの事例では、R_6の値は、５オームの２０％以内であり、C_4の値は、１μＦの２０％以内である。いくつかの態様では、出力ネットワーク（C_5、R_7）は、トランジスタＭ１の出力と基準電位との間を接続し得る。いくつかの実施形態によれば、C_5の値は、０．５ピコファラッド（ｐＦ）～１０ｐＦであり、R_7の値は、２オーム～５０オームであり得る。いくつかの事例では、C_5の値は、１．８ｐＦの２０％以内であり、R_7の値は、１０オームの２０％以内である。いくつかの実施態様では、インダクタL_1は、トランジスタＭ１のターンオフ時にキャパシタC_5を急速に充電して、出力パルス電圧をより迅速に増大させることを補助することができる。
【０１０１】
第１の段２－５１０が入力信号S_1を反転および増幅するため、第１の段からの出力信号S_2は、一連の短い電気パルスを含み得る。いくつかの実施形態によれば、これらのパ

ルスは、５００ｐｓ以下のパルス持続時間を有し得る。これらのパルスの持続時間は、パルス発生回路２－３８０内の遅延Δｔを調節することによって電子的に調節され得る。上述したように、これらのパルスの持続時間を調整することにより、レーザダイオードに注入される電流の量を制御することができる。

【０１０２】

ダイオードドライバ回路２－３９０の第２の段２－５２０は、例えば図２－５Ｂに示すように、ソースフォロワまたはエミッタフォロワ構成で接続された第２のトランジスタＭ２を含み得る。ＡＣ結合およびバイアス入力ネットワーク（C_3、R_8、R_9、C_6）は、第２のトランジスタのゲートに接続し得る。いくつかの実施形態によると、C_3の値は、０．２５μＦ～５μＦであり、R_8の値は、２５オーム～４００オームであり、R_9の値は、２オーム～５０オームであり、C_6の値は、０．０２５μＦ～０．５μＦであり得る。いくつかの事例では、C_3の値は、１μＦの２０％以内であり、R_8の値は、１００オームの２０％以内であり、R_9の値は、１０オームの２０％以内であり、C_6の値は、０．１μＦの２０％以内である。いくつかの実施形態によれば、０．０２５μＦ～０．５μＦの値を有するシャントキャパシタ（shunt capacitor）C_7は、トランジスタM_2のドレインに接続し、そのドレインは、電圧源V_2に接続し得る。いくつかの事例では、シャントキャパシタC_7は、０．１μＦの２０％以内の値を有する。シャントキャパシタC_7は、ターンオン時にトランジスタＭ２に電流を供給するのを助けることができる。いくつかの実施形態では、第２の段階２－５２０のＭ２の電源V_2は、第１の段２－５１０の電源V_1と同じ電源であってもよい。バイパス抵抗ネットワーク（R_{10}、R_{11}、C_8）は、トランジスタＭ２の安定したバイアスのために、第２のトランジスタＭ２のソースと基準電位との間を接続し得る。いくつかの実施形態によれば、R_{10}の値は５オーム～１００オームであり、R_{11}の値は１０オーム～２００オームであり、C_8の値は０．２５μＦ～５μＦであり得る。いくつかの事例では、R_{10}の値は２０オームの２０％以内であり、R_{11}の値は５０オームの２０％以内であり、C_8の値は１μＦの２０％以内である。

【０１０３】

いくつかの実施形態によれば、第２段２－５２０のバイアスピン（bias pin）Ｐ１に電圧が印加され得る。第２のトランジスタＭ２はボルテージフォロワとして構成されているので、Ｍ１から受け取った一連の短いパルスに加えて、トランジスタにおける小さな電圧降下を差し引いたバイアス電圧が、Ｍ２の出力に印加される。いくつかの実施形態では、バイアス電圧が、ダイオードドライバ回路２－３９０の第３の段２－５３０のレーザダイオード２－２０１をその発振閾値（lasing threshold）付近にバイアスするように使用され得る。レーザダイオードをその閾値付近にバイアスすることにより、レーザダイオードからの光パルスのより速いターンオン時間（turn-on time）を達成できる。いくつかの実装形態では、バイアス電圧が、ダイオードドライバ回路２－３９０の第３の段２－５３０のトランジスタＭ３をそのターンオン電圧のすぐ下にバイアスするように使用され得る。トランジスタＭ３をそのターンオン電圧のすぐ下にバイアスすることにより、トランジスタのより速いターンオンを提供し、続いて、レーザダイオード２－２０１のより速いターンオンを提供し得る。

【０１０４】

第２の段２－５２０からの出力は、ダイオードドライバ回路２－３９０の第３の段２－５３０（図２－５Ｃ）に位置するハイパワートランジスタＭ３のゲートに直接的に供給され得る。ハイパワートランジスタの一例は、カリフォルニア州エルセグンドのＥｆｆｉｃｉｅｎｔ Ｐｏｗｅｒ Ｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎから入手可能なモデルＥＰＣ２０３７のエンハンスメントモードＧａＮパワートランジスタである。パワートランジスタＭ３は、レーザダイオード２－２０１を流れる電流を切り替えるために接続され得る。例えば、レーザダイオードは、トランジスタＭ３のドレインと高電圧電源V_{ld}（例えば、１２Ｖより大きい電源）との間に接続され得る。抵抗器R_{14}はレーザダイオードと直列に接続されて、レーザダイオード２－２０１に印加される電流を制限し得る。いくつかの実施形態によれば、抵抗器R_{14}の値は、４オーム～６０オームであり得る。

いくつかの事例では、R_{14}は、１５オームの２０％以内の値を有する。レーザダイオード２－２０１のターンオン速度を上げるために、電荷蓄積キャパシタＣ９は、レーザダイオードとトランジスタＭ３との間に接続され得る。いくつかの実施形態によれば、電荷蓄積キャパシタC_9の値は、１００ｐＦ～１２００ｐＦであり得る。いくつかの事例では、C_9は、４４０ｐＦの２０％以内の値を有する。トランジスタＭ３がオンすると、キャパシタC_9に蓄積された電荷によって、レーザダイオード２－２０１に初期電流を供給し得る。

【０１０５】

いくつかの実施形態によれば、バイパスインダクタL_2は、レーザダイオード２－２０１の両端間に抵抗器Ｒ１３と直列に接続されてもよい。いくつかの実施形態によれば、バイパスインダクタL_2の値は１０ｎＨ～１２０ｎＨであり、抵抗器R_{13}の値は５オーム～１００オームであり得る。いくつかの事例では、L_2の値は３０ｎＨの２０％以内であり、R_{13}の値は２５オームの２０％以内である。バイパスインダクタL_2は、パワートランジスタＭ３がオフにする（導通しなくなる）ときに過渡逆バイアス（transient reverse bias）をレーザダイオードに提供することにより、レーザダイオード２－２０１のターンオフ時間を短縮し得る。

【０１０６】

いくつかの実装形態では、モニタポート（monitor port）は、高インピーダンス抵抗器R_{12}を介してパワートランジスタＭ３のドレインに接続し得る。いくつかの実施形態によれば、R_{12}の値は約５キロオームであり得る。モニタポートを使用して、レーザダイオード２－２０１に印加される電気パルスの持続時間を監視できる。発明者は、第２の段２－５２０のモニタポートおよびバイアスポートを使用して、レーザダイオード２－２０１の健全性（health）を評価できることも認識し、諒解した。例えば、パルス信号がレーザダイオードに印加されない場合、バイアス電圧は、第２の段２－２５０へのバイアス入力で掃引されてもよい。トランジスタＭ３のドレインの電圧を測定することができ、そこからレーザダイオード２－２０１の両端に印加される電圧およびレーザダイオードを流れる電流を決定することができる。いくつかの実装形態では、さらに、フォトダイオード（図示せず）を使用して、レーザダイオード２－２０１からの光出力を監視し、レーザダイオードの健全性を評価してもよい。

【０１０７】

図２－４Ｃに示すようなパルス発生回路２－３８０及び図２－５Ａ～２－５Ｃに示すようなパルスドライバ回路２－３９０で駆動されるレーザダイオード２－２０１（ドイツのレーゲンスブルクのＯＳＲＡＭ Ｏｐｔｏ Ｓｅｍｉｃｏｎｄｕｃｔｏｒｓ ＧｍｂＨから入手可能なモデルＰＬ５２０Ｂ）からの出力光パルスの時間プロファイルが、図２－６に示される。この実証では、レーザダイオードは２０Ｖにバイアスされ、平均出力光パワーは約２．８ｍＷである。光パワーは、約５５０ｐｓで約６２ｄＢのピーク値から４０ｄＢ低下する。（印加された電気パルスの持続時間を短くすることによって）平均出力光パワーを小さくすると、レーザダイオード２－２０１のターンオフ時間が短くなる。たとえば、２０Ｖの同じバイアスで平均光パワーが約１ｍＷに低下すると、ターンオフ時間は約４９０ｐｓに短縮する。示されているドライバ回路では、ターンオフ時間は、広範囲の出力電力（出力電力のほぼ３倍の変化）にわたって極めて安定する。

【０１０８】

必要に応じて、レーザダイオード２－２０１を変更して、光パルスのターンオフ時間をさらに短縮することができる。１つの変形例は、図２－２Ｃに関連して上述したように、回路基板の導電性相互接続又はピンとレーザダイオードチップとの間に追加の並列ワイヤボンド（parallel wire bonds）を追加することを含み得る。別の変形例は、レーザダイオードからの出力を、高レベルの放射よりも低レベルの放射を減衰させる非線形光学素子である可飽和吸収体（saturable absorber）に提供することを含み得る。いくつかの実装形態では、可飽和吸収体は、レーザダイオードと同じチップ上に集積された半導体デバイスを備えてもよい。いくつかの実施形態によれば、可飽和吸収体は、レーザダイオード

の光学キャビティの一端に形成された可飽和吸収体ミラーとして形成されてもよい。
【０１０９】
いくつかの実施形態によれば、可飽和吸収体は、半導体ｐ－ｎ接合を備え、接合にバイアスを印加するように構成されたバイアス電源を含み得る。バイアス供給源は、各光パルス後に活性領域からキャリアを掃引し、可飽和吸収体の応答を改善するために使用され得る。いくつかの実施形態において、バイアスは、可飽和回復時間を時間依存にするように（例えば、パルス繰り返し数において）変調することができる。この変調は、パルス特性をさらに改善することができる。例えば、可飽和吸収体は、可飽和吸収体の回復時間が十分である場合は、低い強度において別様により大きく吸収することによって、パルス・テールを抑制することができる。そのような差動吸収はまた、パルス長をも低減することができる。可飽和吸収体の回復時間は、可飽和吸収体に対する逆方向バイアスを印加又は増大することによって調整することができる。
【０１１０】
ＩＩＩ．バイオ光電子チップに対する光パルスの結合
本発明者らは、レーザダイオード２－２０１からの出力パルス１－１２２を、使用者が携帯型生体分析機器１－１００に取り付けおよび取り外すことができるパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０内に配置された数万の反応室１－３３０、またはそれ以上に確実に結合することが、光学的かつ機械的に困難であることを認識し、諒解した。チップに結合された場合、光パワーが効率的に結合され、数万の反応室に均一に分配されることが重要である。このような光学的結合には、最大数時間、たとえば遺伝子配列解析の実行中に、バイオ光電子チップの光カプラ１－３１０でのレーザダイオードの出力ビームのミクロンレベルまたはサブミクロンレベルの位置決め精度が必要になる場合がある。また、携帯型機器１－１００は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０の各設置後に、ユーザの介入を最小限にするか又は全く行わずに、レーザダイオード２－２０１からの光ビームを光カプラ１－３１０上に確実に位置決めすることができなければならない。これには、光カプラ１－１３０の位置にビームを正確に向けるために、光ビームの長距離で粗い（１／１０ミリメートルおよび１／１０の角度で）位置決め制御と角度調整が必要になる場合がある。
【０１１１】
本発明者らは、パッケージ化チップ１－１４０の各設置後に、レーザダイオード２－２０１からの光ビームをバイオ光電子チップ１－１４１の光カプラ１－３１０上に確実に位置決めすることを可能にし、機器の動作時間において安定した位置合わせを維持するためにビームの精密な位置決め制御を提供する光電気機械システム（opto-electromechanical system）を考案した。再び図１－１を参照すると、生体分析機器１－１００のための光電気機械システムは、位置合わせ構造１－１０２と、コンパクトなビームステアリングアセンブリ１－１１５と、位置合わせ構造１－１０２に搭載された１つ以上の調節可能な光学部品（１－１２１、１－１２７）との組み合わせを含み得る。位置合わせ構造１－１０２は、生体分析機器１－１００の光学および電子部品の正確な位置合わせのための位置合わせ構造を提供することができる。さらに、複数のセンサ（例えば、１つ以上のフォトダイオード、クワッド検出器等）は、バイオ光電子チップ１－１４１上に配置され、ビームステアリングアセンブリ１－１１５を制御して、バイオ光電子チップ１－１４１上の光カプラ１－３１０への光ビームの正確な位置合わせを維持するためのフィードバック信号を提供することができる。このようなフィードバックループは、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組み合わせで、比例積分微分（proportional-integral-derivative：PID）制御ループとして具体化され得る。
【０１１２】
位置合わせ構造１－１０２の一例が図３－１Ａに示されているが、位置合わせ構造は、示されているもの以外の形状および機構を有するように製造されてもよい。いくつかの実施形態によれば、位置合わせ構造１－１０２は、携帯型生体分析機器１－１００内の光学および電子構成要素（パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０等）のための構造的支

持および見当合わせされた位置合わせ（registered alignment）を提供するように形成される固体物質（solid material）を含む。例えば、再び図１－１を参照すると、位置合わせ構造１－１０２は、正確に位置合わせされて、ビームステアリングアセンブリ１－１１５、パルスソース基板１－１１０、およびパルスソース基板１－１１０からの光ビームに作用する光学部品（例えば、変向ミラー１－１２１および集束レンズ１－１２７）を搭載するように適合され得る。これらの光学部品およびビームステアリングアセンブリ１－１１５は、出力ビームをレーザダイオード２－２０１からパッケージ化バイオ光電子チップ１１４０に方向付けすることができる。

【０１１３】

位置合わせ構造１－１０２は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０を位置合わせ構造に見当合わせする（registering）ための機構をさらに含み、その機構は、ユーザがパッケージ化チップ１－１４０を機器に組み込んだ後に、レーザダイオード２－２０１からのビームの光カプラ１－３１０及びバイオ光電子チップ１－１４１上のミクロンスケールの導波路への再現可能で安定した光学位置合わせを補助する。例えば、位置合わせ機構は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０上の特徴および／またはインターポーザなどの介在構成要素（intervening component）と係合する位置合わせ構造上に形成され得る。位置合わせ機構は、生体分析機器１－１００に搭載されたときに、各パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０を位置合わせ構造１－１０２に対して同じ位置に確実に見当合わせするのに役立つ。バイオ光電子チップ１－１４１は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０が機器１－１００に配置されたときに各バイオ光電子チップ１－１４１がほぼ同じ向きに見当合わせするように、パッケージ内に高精度で搭載され得る。このようにして、各パッケージ化チップ１－１４０が生体分析機器１－１００に組み込まれた後、位置合わせ構造に見当合わせされたレーザダイオードからのビームは、光カプラ１－３１０に対して位置合わせされた位置から数十ミクロン以内に確実かつ再現可能に位置合わせされ得る。位置合わせされた位置の数十ミクロン以内にある場合、生体分析機器１－１００の自動位置合わせルーチンは、ユーザの介入を必要とせずに、ミクロンまたはサブミクロンレベルの最終的な位置合わせを達成できる。位置合わせ構造１－１０２は、レーザダイオード２－２０１、ビームステアリングアセンブリ１－１１５、結合光学部品（例えば、変向ミラー１－１２１および集束レンズ１－１２７）、及びパッケージ化チップ１－１４０を、機器の動作中に互いに位置合わせされた構成において維持するための機械的安定性を提供することができる。

【０１１４】

いくつかの実装形態によれば、位置合わせ構造１－１０２は、光源およびバイオ光電子チップ１－１４１からの熱の除去を助けるための熱放散機能も提供することができる。いくつかの事例では、位置合わせ構造１－１０２は、生体分析機器１－１００の筐体の少なくとも一部分を形成することもできる。機器の筐体の一部分を形成することにより、位置合わせ構造１－１０２は、機器の外部に直接的に熱を放散できる。

【０１１５】

さらに詳細に、図３－１Ａを参照すると、位置合わせ構造１－１０２は、幾つかの実装形態では、見当合わせプラットフォーム（registration platform）３－１０２を含み得る。図３－１Ａは、位置合わせ構造１－１０２の上面斜視写真を示す。見当合わせプラットフォーム３－１０２は、任意の適切な物質から機械加工、鋳造、または成形され、光学部品およびパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０が搭載される位置合わせ構造１－１０２の一部分を含む。例えば、見当合わせプラットフォーム３－１０２は、位置合わせ構造１－１０２のプレート状部分を含むことができる。いくつかの事例では、位置合わせ構造１－１０２は、アルミニウム、アルミニウム合金、または任意の適切な金属から機械加工または鋳造されてもよい。他の実施形態では、位置合わせ構造は、硬質プラスチックから成形されてもよい。いくつかの実施形態では、位置合わせ構造は、位置合わせ構造に搭載された構成要素からの熱の放散を助ける熱伝導性物質（アルミニウムまたはアルミニウム合金など）から形成されてもよい。例えば、熱は、位置合わせ構造１－１０２を通っ

て外壁３－１５０に伝達して、そこで、熱は機器の外部に放散され得る。いくつかの事例では、見当合わせプラットフォーム３－１０２および／または位置合わせ構造１－１０２上の追加の特徴（例えば、壁、リブ）は、生体分析機器１－１００内に搭載されたときに、機器内の空気流を方向付けまたは遮断するのを助けるバッフル（ｂａｆｆｌｅ）の少なくとも一部分を含む。

【０１１６】

光学部品および電子部品をプラットフォームにおよび互いに見当合わせするために使用され得る位置合わせ構造１－１０２に形成された複数の特徴があり得る。例えば、変向ミラーマウント１－１０６を位置合わせ構造１－１０２に位置合わせするために使用され得る複数の第１のキネマティック凹部（kinematic recesses）３－１４０（例えば、円錐形の穴）があり得る。さらに、見当合わせプラットフォームに形成された光学位置合わせレール（optical adjustment rail）３－１３０があり得る。レンズマウント１－１０８は光学レールに取り付けられ、手動で調整可能である。位置合わせ構造１－１０２は、位置合わせ構造が生体分析機器１－１００の他の構成要素に取り付けられる（例えば、ベースシェル（base shell）に固定される）ように、複数の取り付け穴３－１４２をさらに含み得る。

【０１１７】

位置合わせ構造１－１０２は、見当合わせプラットフォーム３－１０２に形成されたチップ開口部３－１２０および凹状チップガイド３－１１０を含み得る。いくつかの実施形態によれば、チップ開口部および凹状チップガイドは、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０を受け取り、見当合わせプラットフォーム３－１０２に位置合わせする位置合わせレセプタクル（aligning receptacle）を提供し得る。チップガイド３－１１０内には、場合によっては磁石などのチップ保持構成要素を収容できる保持穴３－１１２があり得る。

【０１１８】

いくつかの実施形態によれば、位置合わせ構造１－１０２の下側の追加の詳細が図３－１Ｂに示される。いくつかの事例では、見当合わせプラットフォームの下側に第２のキネマティック凹部３－１６０があり得る。第２のキネマティック凹部３－１６０は、プラットフォームに取り付けられたときに、ビームステアリングアセンブリ１－１１５を見当合わせプラットフォーム３－１０２に再現可能に位置合わせするために使用され得る。パルスソース基板１－１１０からの光ビームがプラットフォームを通過して見当合わせプラットフォーム３－１０２の上面に到達するように、見当合わせプラットフォーム３－１０２を通過する光学的スルーホール（optical through-hole）３－１７０があり得る。

【０１１９】

いくつかの実施形態によれば、位置合わせ構造１－１０２は、見当合わせプラットフォーム３－１０２に剛性を提供可能な壁３－１５０を含み得る。壁３－１５０は、プラットフォーム１－１０２の周辺にあってもよいが、いくつかの実装形態は、プラットフォームの内部領域まで延びるおよび／または内部領域にわたる壁を含んでもよい。壁３－１５０は、見当合わせプラットフォーム３－１０２から離れて（例えば、垂直にまたはある角度で）延びることができる。いくつかの実施形態では、位置合わせ構造は、追加的または代替的に、見当合わせプラットフォーム３－１０２の内部領域内に延びるおよび／または内部領域にわたる補強リブ３－１５５を含み得る。

【０１２０】

いくつかの実施態様では、レーザダイオード２－２０１からパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０に光ビームを方向付けする複数の光学部品は、見当合わせプラットフォーム３－１０２の中心に沿って、位置合わせ構造の反りまたはねじれモードまたは熱膨張に対して実質的に中間である位置に配置され得る。見当合わせプラットフォーム３－１０２の中心に沿って複数の光学部品を配置すると、温度変化、応力変化、およびねじれ振動がビームアライメントに与える影響を軽減できる。

【０１２１】

生体分析機器１－１００のための例示的な光学システム３－２０５が、図３－２Ａに示されている。いくつかの実施形態では、光学システム３－２０５は、３つのレンズと１つの変向ミラーを含むが、いくつかの実施形態では、より少ないまたはより多い光学部品が使用されてもよい。例えば、基板レンズマウント（board lens mount）３－２０５によりパルスソース基板１－１１０に取り付けられた第１のレンズ３－２１０があり得る。第１のレンズ３－２１０は、基板レンズマウント３－２０５内に取り付けられ、レーザダイオード２－２０１の上に慎重に位置合わせされ、基板レンズマウント３－２０５を介してパルスソース基板１－１１０に接着または他の方法で取り付けられてもよい。第２のレンズ３－２２０は、ビームステアリングアセンブリ１－１１５内のチップ・チルトジンバルマウント（tip-tilt gimbal mount）に取り付けられ得る。いくつかの実装形態では、ジンバルに取り付けられた第２のレンズ３－２２０の代わりに、光学フラット（optical flat）（図示せず）が代わりに使用されてもよい。そのような実施形態では、パルスソース基板１－１１０とパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０との間に２つのレンズのみが必要とされてもよい。ビームステアリングアセンブリ１－１１５およびパルスソース基板１－１１０は、キネマティック凹部３－１６０を使用して、位置合わせ構造１－１０２の下側に位置合わせして取り付けることができる。複数の実施形態によれば、変向ミラー１－１２１および集束レンズ１－１２７は、見当合わせプラットフォーム３－１０２の上面に位置合わせして取り付けることができる。

【０１２２】

図３－２Ａは、パルスソース基板１－１１０上に取り付けられたレーザダイオード２－２０１を示すが、他の実施形態は、生体分析機器１－１００の内部または外部のどこかに取り付けられた１つ以上のレーザダイオードまたは発光ダイオードを有することができ、光ファイバを使用して、図３－２Ａに示されるレーザダイオード２－２０１の位置に励起放射を送達することができる。たとえば、（同じまたは異なる波長を有する）１つまたは複数のレーザダイオードは、１つまたは複数の光ファイバに結合され得る。１つまたは複数のファイバからの出力は、単一の光ファイバに結合できる。単一の光ファイバの端は、レーザダイオード２－２０１の位置に取り付けられ、第１のレンズ３－２１０に向かって配向され得る。いくつかの事例では、屈折率分布型レンズ（graded-refractive index lens）は、単一の光ファイバの端に結合されて、第１のレンズ３－２１０の代わりに使用されてもよい。

【０１２３】

いくつかの実装形態では、１つまたは複数のファイバ結合レーザは、生体分析機器１－１００の外部に配置され得る。そのような事例では、１つまたは複数のクロック信号は、１つまたは複数のファイバ結合レーザの駆動電子機器から、または１つまたは複数のファイバ結合レーザから出力される光パルスから取得され得る。１つまたは複数のクロック信号は、バイオ光電子チップ１－１４１に提供され、チップ１－１４１でのデータ収集をトリガーするために使用され得る。例えば、１つまたは複数のクロック信号を使用して、チップ１－１４１上の複数の時間ビニング光検出器１－１３２の電荷蓄積ビンのタイミングを決定することができる。

【０１２４】

いくつかの実施態様では、第１のレンズ３－２１０は、レーザダイオード２－２０１からの放射を収集し、放射を部分的にコリメートする短い焦点距離（１０mm以下）の非球面レンズを含み得る。焦点距離は、２mm～５mmであり得る。いくつかの実施形態によれば、第１のレンズ３－２１０は、約３mmの焦点距離を有し得る。第１のレンズ３－２１０は、レーザダイオード２－２０１の出射面から第１のレンズの焦点距離の５％以内の距離に取り付けられてもよい。第１のレンズの後の光ビームは発散されてもよい。いくつかの実施形態では、第１のレンズ３－２１０は、例えば０．５以上の大きな開口数（ＮＡ）を有する。いくつかの事例では、ＮＡは０．５～０．９である。いくつかの態様では、第１のレンズ３－２１０のＮＡは、レーザダイオード２－２０１のＮＡにほぼ一致するように選択されてもよい。第１のレンズ３－２１０は、レーザダイオード２－２０１の発振

波長λに対して反射防止コーティングされてもよく、またはλ／４ピークツーバレー以下の波面歪みを提供してもよい。いくつかの事例では、第１のレンズ３－２１０は、λ／１０ピークツーバレー以下の波面歪みを提供し得る。

【０１２５】

光学システム３－２０５の第２のレンズ３－２２０（またはいくつかの実施形態では、光学フラット）は、第１のレンズ３－２１０から短い距離でビームステアリングアセンブリ１－１１５のチップ・チルトジンバルマウントに取り付けられてもよい。第２のレンズ３－２２０（または光学フラット）は、出射ビーム３－２０１を横方向にシフトさせて、バイオ光電子チップ１－１４１上でそれぞれＹおよびＸ並進（Y and X translations）を引き起こすように、２つの軸の周り（図３－２のＸ軸およびＹ軸の周り）で回転可能であってもよい。第２のレンズの後の光ビーム３－２０１は、ほぼ平行（例えば、コリメートされた３度以内）にされ得る。いくつかの事例では、第２のレンズは、レーザダイオード２－２０１のレーザ発振波長λに対して反射防止コーティングされた平凸レンズ（plano-convex lens）であってもよく、またはλ／４ピークツーバレー以下の波面歪みを付与し得る。いくつかの事例では、第２のレンズ３－２２０は、λ／１０ピークツーバレー以下の波面歪みを提供し得る。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、第２のレンズ３－２２０は、第１のレンズ３－２１０よりも著しく長い焦点距離およびより小さいＮＡを有し得る。例えば、第２のレンズ３－２２０は、４０mm～８０mmの焦点距離と、０．０２～０．１のＮＡを有し得る。いくつかの実施形態によれば、第２のレンズ３－２２０は、第１のレンズ３－２１０の１０mm以内に位置してもよい。例えば、第２のレンズ３－２２０は、第１のレンズから、第２のレンズの焦点距離から光ビーム経路に沿って間隔を空ける（de-spaced）ことができる。第２のレンズの間隔（de-spacing）は、第２のレンズ３－２２０の焦点距離の８０％程度であり得る。第２のレンズ３－２２０の間隔によって、第２のレンズの回転は、本質的に、バイオ光電子チップ１－１４１上の光カプラ１－３１０におけるビームの位置のシフトを、光カプラにおけるビームの方向角のわずかな変化で提供することができる。

【０１２７】

生体分析機器１－１００の光学システム３－２０５は、第１のキネマティック凹部３－１４０および変向ミラーマウント１－１０６を使用して、自己で位置合わせして位置合わせ構造１－１０２の上面に取り付けられる第１の変向ミラー１－１２１をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、変向ミラーマウント１－１０６は、手動で調整可能であり、相対する複数のねじを使用して所定の位置に固定される。手動で調整可能な変向ミラーマウント３－２２５の一例を図３－２Ａに示す。変向ミラー１－１２１の手動調整を使用して、必要に応じて、機器の初期の工場調整とフィールドサービスの調整を行うことができる。いくつかの実施形態によれば、３つのネジ３－２２７は、変向ミラー１－１２１をチップする、チルトする、上げる、および下げる（tip, tilt, raise, and lower）ように調整され得る。例えば、３つのネジは、見当合わせプラットフォーム３－１０２への３点接触を構成してもよい。変向ミラー１－１２１は、第３のレンズから第３のレンズ１－１２７のほぼ１焦点距離（one focal length）だけ離れた位置に配置されていてもよい。したがって、変向ミラー１－１２１のチップおよびチルト調整（tip and tilt adjustments）は、バイオ光電子チップ１－１１４の光カプラ上のレーザダイオードからの光ビームの横方向位置を変化させることができる。変向ミラーを上下することにより、第３のレンズ１－１２７からの光ビームの出射角を変化させることができ、バイオ光電子チップ１－１４１の光カプラに対する光ビームのピッチ入射角（図１－３を参照するθ$_i$）を変化させることができる。粗い位置合わせが得られた後、（調整ネジと対向する）相対する複数のネジを使用して、変向ミラーマウントを所定の位置に固定することができる。いくつかの実施形態によれば、第１の変向ミラー１－１２１は、λ／４ピークツーバレー以下の波面歪みに寄与する入射ビームに対して約４５度に配向された光学フラットである。いくつかの事例では、第１の変向ミラー１－１２１は、λ／１０ピークツーバレー以下の波面歪

みを提供し得る。

【０１２８】

第３の集束レンズ１－１２７は、手動の単軸または多軸の調節可能なレンズマウント１－１０８および１つまたは２つの光学調節レール３－１３０を使用して、見当合わせプラットフォーム３－１０２の上面に取り付けられてもよい。図３－１Ａは、単軸調整可能レンズマウント１－１０８を備えた実施形態を示す。図３－２Ｂは、二軸の調整可能なレンズマウント３－２０８が実装される実施形態を示す。第３のレンズ１－１２７は、１つまたは複数の光学調整レール３－１３０に沿ってスライドし、複数のネジで所定の位置に固定できる。いくつかの実施形態によれば、第３のレンズの位置の調整が、初期の工場の調整中に、またはフィールドサービス中に行われてもよい。

【０１２９】

いくつかの実施形態によれば、第３のレンズ１－１２７のヨー角（yaw angle）は調整可能であってもよい。例えば、レンズマウント１－１０８は、第３のレンズの回転を提供し得る。第３のレンズのヨーを調整することによって、バイオ光電子チップ１－１４１の光カプラに対するビームのヨー入射角（図１－３を参照するφ$_i$）を調整するために使用され得る。他の実施形態では、図３－２Ｂに示されるように、第３のレンズのヨー角は調整できず、その代わりに、第３のレンズ１－１２７の横方向の動きは調整可能である。レンズマウント３－２０８および変向ミラーマウント３－２２５の調整は手動のネジ調整として示されているが、自動または半自動の調整可能なマウントを使用して、変向ミラー１－１２１及び／又は第３のレンズ１－１２７を調整できる。そのような実施形態では、複数のアクチュエータ（例えば、直線運動アクチュエータ、電動ねじアクチュエータ、圧電アクチュエータ、ボイスコイル・ドライバ（voice-coil drivers）など）を使用して、変向ミラー１－１２１及び／又は第３のレンズ１－１２７を調整することができる。

【０１３０】

いくつかの実装形態では、第３のレンズ１－１２７は第２のレンズ３－２２０と同じ構成であってもよいが、他の実施形態の第２のレンズ３－２２０とは異なる焦点距離およびＮＡを有し得る。第３のレンズは、第２のレンズから５０mm以内に配置され、第３のレンズ１－１２７とバイオ光電子チップの光カプラとの間の距離が、第３のレンズの焦点距離にほぼ等しくなる。いくつかの事例では、第３のレンズ１－１２７は、レーザダイオード２－２０１のレーザ発振波長λに対して反射防止コーティングされた平凸レンズであってもよく、またはλ／４ピークツーバレー以下の波面歪みに寄与し得る。いくつかの事例では、第３のレンズ１－１２７は、λ／１０ピークツーバレー以下の波面歪みを提供し得る。いくつかの実施態様では、第３のレンズ１－１２７は、第３のレンズによって必要とされる高さの量を低減するために、図３－２Ｂに示されるように、円形のレンズから丸い短い端部を有する長方形または半長方形の形状に切断されてもよい。

【０１３１】

いくつかの実施形態によれば、第２の変向ミラー３－２４０は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０内に配置されてもよい。したがって、第２の変向ミラー３－２４０およびパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０は、分析される各試料とともに生体分析機器１－１００に組み込まれおよびそこから取り出されてもよい。

【０１３２】

いくつかの実装形態では、光学システム３－２０５は、レーザダイオード２－２０１からのビーム出力を拡大する。バイオ光電子チップ１－１４１上の光カプラ１－３１０での集束ビームの倍率は１０～３０であり得る。さらに、拡大されたビームは、光カプラによく適合する楕円の横方向強度プロファイルを有し得る。いくつかの実施形態では、光カプラ１－３１０での焦点スポットは、約１：３のアスペクト比（例えば、２５ミクロン×７０ミクロン）を有し得る。楕円の長軸は、バイオ光電子チップ１－１４１の表面に位置する複数の平行な導波路に放射を均一に分配するように方向付けられてもよい。いくつかの実施形態によれば、楕円ビーム（elliptical beam）の長軸は、バイオ光電子チップ１－１４１の表面上で５０ミクロン～１５０ミクロンの長さを有し得る。いくつかの事例では

、バイオ光電子チップにおけるビームのさらなる延長は、例えば、増加した数の導波路に結合される電力量を増大させるために望ましいことがある。そのような事例では、１つ以上のシリンドリカルレンズ（cylindrical lens）またはプリズムが、第１の変向ミラー１－１２１の後に光学システムに含まれてもよい。

【０１３３】

いくつかの実施形態による、ビームステアリングアセンブリ１－１１５のさらなる詳細が、図３－３に示されている。ビームステアリングアセンブリ１－１１５は、回転可能なＸプレート（X-plate）３－３２０および回転可能なＹフレーム（Y-frame）３－３３０を支持するビームステアリングケーシング３－３０５を備えてもよい。第２のレンズ３－２２０は、Ｘプレート３－３２のレンズマウント３－３６０に取り付けることができる。Ｘプレートの回転によって、第２レンズを通過するビームがＸ方向においてシフトされ、Ｙフレーム３－３３０の回転によって、第２レンズを通過するビームがＹ方向においてシフトされ得る。Ｘプレート３－３２０は、Ｙフレーム３－３３０に取り付けられた複数のＸベアリング（X-bearing）３－３２５で支持され得る。いくつかの実施形態によれば、Ｙフレーム３－３３０は、複数のＹベアリング（Y-bearing）３－３３５によってビームステアリングケーシング３－３０５に結合されてもよい。いくつかの事例では、Ｙフレーム３－３３０は、複数のＹベアリング３－３３５によってパルスソース基板１１０または別の回路基板に接続されてもよい。２つのＸベアリング３－３２５と２つのＹベアリング３－３３５があり得る。いくつかの実施形態では、Ｘプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０は、それらの回転軸の周りで重量が釣り合っているため、重量によるいずれのプレートの優先的な回転が無視できるか、またはない。

【０１３４】

Ｘプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の回転を駆動するために使用されるＸプレート３－３２０の下方に位置する２つ以上のボイスコイル３－３４０があり得る。Ｘプレート３－３２０の下側にあるボイスコイル３－３４０に近接して保持される強磁性体または磁気ロッドがあり得る。活性化されると、ボイスコイル３－３４０は、Ｘプレート３－３２０とＹフレーム３－３３０のいずれかまたは両方を回転させるために、強磁性材料または磁気ロッドに起電力を提供し得る。いくつかの実装形態では、Ｘプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の動きを検知するために、ＸプレートまたはＹフレームが回転するにつれて静電容量を変化させる　形電極（interdigitated electrodes）３－３５０があり得る。（例えば、共振ＬＣ回路を使用して）これらの電極の静電容量を電子的に検出することにより、Ｘプレート３－３２０及びＹフレーム３－３３０の位置及び／又は偏向ビーム３－２０１の位置を決定し得る。他の実施形態では、以下でさらに説明するように、誘導性センサを使用して、ＸプレートまたはＹフレームの回転を検知することができる。

【０１３５】

ビームステアリングアセンブリ１－１１５の位置合わせ構造１－１０２への位置合わせを助けるために、ビームステアリングケーシング３－３０５に機械加工された第３のキネマティック凹部３－３１０があり得る。第１、第２、および第３のキネマティック凹部は、対応する構成要素の表面に機械加工された円錐状凹部を備えてもよい。第３のキネマティック凹部３－３１０は、位置合わせ構造１－１０２の下側に形成された第２のキネマティック凹部３－１６０と位置合わせすることができる（図３－１Ｂ参照）。示されている例では、プラットフォーム１－１０２に３つの第２のキネマティック凹部３－１６０があり、ビームステアリングケーシング３－３０５の上側に３つの対応する第３のキネマティック凹部３－３１０が機械加工されている。組み立て中に、３つのボールベアリングをキネマティック凹部の対応する複数の対の間に配置し、ビームステアリングアセンブリが位置合わせ構造に取り付けられたときに、ビームステアリングアセンブリ１－１１５を見当合わせプラットフォーム３－１０２に正確に位置合わせすることができる。変向ミラーマウント１－１０６は、同じ方法を使用して見当合わせプラットフォーム３－１０２の上側に取り付けられてもよい。いくつかの実施形態によれば、パルスソース基板１－１１０は

、次に、図３－３に示されるように、ビームステアリングケーシング３－３０５の下側に位置合わせされ、（ピン及び／又はネジで）取り付けられる。

【０１３６】

いくつかの実施形態による、パルスソース基板１－１１０のさらなる詳細が、図３－４Ａに示されている。この図は、パルスソース基板１－１１０の平面図を示している。いくつかの実施形態によれば、基板レンズマウント３－２０５およびボイスコイル３－３４０は、パルスソース基板１－１１０の中心付近に取り付けられてもよい。図３－４Ａに示す実施形態では、複数のインダクタ３－４５０を含む２つの誘導性センサを使用して、Ｘプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の回転を検知する。

【０１３７】

動作中、（基板レンズマウント３－２０５内に位置する）レーザダイオード２－２０１からのビームは、基板レンズマウント３－２０５に取り付けられた第１のレンズ３－２１０によって収集され、ビームステアリングアセンブリ１－１１５のＸプレート３－３２０内で第２のレンズマウント３－３６０によって支持された第２のレンズを介して方向付けされる。第２のレンズ３－２２０がＸプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の回転によってチップ・チルトする（tips and tilts）と、レーザダイオード２－２０１からのビームはＸおよびＹ方向に偏向する。

【０１３８】

通常、ドライバまたはアクチュエータによって加えられる力がＰＣＢを変形させ、光源からバイオ光電子チップ１－１４１への光ビームの位置合わせに悪影響を及ぼす可能性があるため、ミクロンレベルの位置合わせ公差が必要なビームステアリングアセンブリ１－１１５のＸプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０用のアクチュエータとして、同じプリント回路基板上に光源（例えば、レーザダイオード２－２０１）を配置しようとすることはない。ただし、ドライバを別のＰＣＢに配置するには、機器内に追加のスペースが必要になる。以下に説明するように、発明者らは、アクチュエータの動作（例えば、ボイスコイル３－３４０の動作）によるＰＣＢの望ましくない動きを減らすことができる補強部材を実装した。

【０１３９】

パルスソース基板１－１１０のいくつかの実施形態は、光源に結合し、光源から熱を除去するように配置された熱伝導性要素３－４３０を含むことができる。例示的な熱伝導性要素３－４３０の追加の詳細が図３－４Ｂに示されている。熱伝導性要素３－４３０は、高い熱伝導率を提供する金属または金属の組み合わせから形成され得る。このような金属には、金、アルミニウム、銅が含まれるが、これらに限定されない。熱伝導性要素３－４３０は、任意の適切な手段（例えば、接着剤、留め具、圧入、またはそれらの組み合わせ）によってパルスソース基板１－１１０に取り付けることができる。いくつかの実施形態によれば、熱伝導性要素３－４３０の第１の部分３－４３１は、パルスソース基板１－１１０の表面にわたって延び、レーザダイオード２－２０１が取り付けられたアセンブリに接触することができる。例えば、第１の部分３－４３１は、レーザダイオード２－２０１が取り付けられている缶パッケージ（can package）に接触し得る。熱伝導性要素３－４３０への熱伝達を改善するために、熱エポキシ３－４４０をレーザダイオードアセンブリおよび熱伝導性要素３－４３０の第１の部分３－４３１の接合部に適用することができる。いくつかの事例では、レーザダイオード２－２０１を含むパッケージまたはハウジング２－２１２と熱伝導性要素３－４３０との間の圧縮（compression）によって、熱伝導性要素３－４３０に十分な放熱が提供されて、熱エポキシを使用しなくてもよい。レーザダイオードパッケージは、例えば、レーザダイオード２－２０１への電気的接続を提供するために、ピン３－４２０を介してパルスソース基板に取り付けることができる。いくつかの事例では、レーザダイオードパッケージの場合は、レーザダイオード２－２０１との電気的接続を含むことができ、熱伝導性要素３－４３０は、レーザダイオード２－２０１に電圧または基準電位を印加するための電極として追加的に使用され得る。

【０１４０】

熱伝導性要素３－４３０の第２の部分３－４３３は、パルスソース基板１－１１０を通って延びて、熱伝達を基板１－１１０を通って裏側の熱伝導および補強要素３－７１０に提供することができる。次に、図３－７を参照して、補強部材３－７１０の特徴について説明する。

【０１４１】

本発明者らは、レーザダイオードビームの位置検出、ビームステアリングアセンブリ１－１１５の動作、及びその製造が、容量性　　形電極３－３５０ではなく誘導性センサを使用して改善できることを認識し、諒解した。例えば、本発明者らは、回転可能なステージの動きに対する静電容量の変化が数ピコファラド程度であり、この変化を高分解能で測定することは困難であることを見出した。

【０１４２】

誘導性センシングの一例を図３－５に示す。そのような実施形態では、　　形電極３－３５０の代わりに、インダクタ３－４５０を各回転軸についてパルスソース基板１－１１０上に配置することができる。複数の小型インダクタ３－４５０（例えば、Ｗｕｒｔｈのインダクタ）は、（図３－３に示す）Ｘプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の可動部分の近くでパルスソース基板１－１１０に直接的に取り付けられ得る。さらに、複数の導電性要素３－５５０（導電性のカップ（cup）または鉄のカップなど）は、Ｘプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の可動部分に取り付けられてもよい。導電性要素３－５５０は、インダクタ３－４５０上で上下に移動し得る。図３－３を参照すると、導電性要素３－５５０は、Ｘプレート３－３２０の下側の凹部内に搭載され、図３－４Ａの右側に示されるＸ検知インダクタ（X-sensing inductor）３－４５０の上に取り付けることができる。同様に、導電性要素３－５５０は、Ｙフレーム３－３３０の下側の凹部内に搭載され、図３－４Ａの左下に示されるＹ検知インダクタ（Y-sensing inductor）３－４５０の上に取り付けることができる。

【０１４３】

動作中、交流電気信号がインダクタ３－４５０に印加されてもよい。導電性要素３－５５０がインダクタ上を上下に移動するにつれて、変化する電磁場は、導電性要素３－５５０内に渦電流を生成することができ、この渦電流は、インダクタ３－４５０に逆に作用し、インダクタ３－４５０のインダクタンスを変化させる。インダクタンスの変化は、たとえば、共振ＬＣ回路にインダクタ３－４５０を含めて、共振周波数を記録することで検出できる。本発明者らは、インダクタンスの変化が、　　形電極３－３５０のためのキャパシタンスの変化よりもかなり大きく、ジンバル動作（gimbal movement）およびビーム位置のかなり高い分解能が、誘導性検知を使用して測定できることを認識し、諒解した。

【０１４４】

図３－３に示されるようなジンバルマウントによる潜在的効果は、動作軸間にクロスカップリングが存在し得ることである。たとえば、複数のボイスコイルにＸプレート３－３２０をＹ軸の周りに回転させるように指示すると、Ｘ軸の周りにＹフレームが少し回転し得る。そのようなクロスカップリングの量を決定するために測定が実施された。図３－６Ａは、図３－５に示される各軸上の誘導性センサを使用するジンバルビームステアリングアセンブリ１－１１５の典型的なＹ－Ｘ結合（Y-to-X coupling）を示すプロット図である。このプロット図は、Ｘプレートが固定され、Ｙフレームがその範囲にわたって動かされている間の、レーザダイオード２－２０１からの集束レーザビームのＸ方向における検知されたずれ（deviation）を示す。プロット図は、Ｘのずれが約２μｍ未満である場合にＹフレームを４００μｍ動かすことができることを示している。典型的なＸ－Ｙ結合（X-to-Y coupling）を示すプロット図が、図３－６Ｂに示されている。このプロット図は、レーザダイオードビームのＸ位置が４００μｍ以上移動した場合のＹ位置の移動が無視できることを示している。

【０１４５】

本発明者らは、活性化されたボイスコイル３－３４０を有するパルスソース基板１－１１０が、動作中に共振振動を受けやすいことを見出した。たとえば、アクティブフィード

バックループを使用してジンバルとレーザビームの位置を安定させるためにボイスコイル３－３４０が活性化されると、パルスソース基板１－１１０で機械的共振を励起できる。これにより、バイオ光電子チップ１－１４１の位置においてレーザビームの位置の数ミクロンだけの振動を生じさせることができる。いくつかの実施形態によれば、基板補強部材３－７１０は、（図３－７に示すように）パルスソース基板１－１１０の裏面に取り付けられて、共振電気機械振動（resonant electro-mechanical vibrations）がパルスソース基板１－１１０内で励起されるのを防止することができる。

【０１４６】

いくつかの実施形態によれば、基板補強部材３－７１０は、アルミニウムまたは硬質プラスチックから形成されてもよい。いくつかの事例では、基板補強部材３－７１０は、プリント回路基板の支持されていない領域にわたる（span）ように構成され、プリント回路基板上のいくつかの位置に取り付けられてもよい。例えば、基板補強部材３－７１０は、パルスソース基板１－１１０の大部分にわたり、パルスソースボード上のいくつかの支持されていない位置およびパルスソース基板１－１１０の周辺に取り付けられ得る。いくつかの事例では、基板補強部材３－７１０は、パルスソース基板１－１１０の裏側のボイスコイル３－３４０の近くの位置に取り付けられてもよい。いくつかの実施形態では、基板補強部材３－７１０は熱伝導性であり、レーザダイオード２－２０１の近くのパルスソース基板１－１１０の裏側に取り付けられてもよい。そのような実施形態では、基板補強部材３－７１０は、パルスソース基板１－１１０の機械的安定性を提供することに加えて、レーザダイオード２－２０１から熱を除去するのを助けることができる。

【０１４７】

ビームステアリングアセンブリ１－１１５のＸ、Ｙジンバルマウントの長期安定性は、容量性センサと誘導性センサの両方について、発明者によって測定された。誘導性センサを使用してＸプレート３－３２０およびＹフレーム３－３３０の位置を一定に維持する場合のＸ軸ドリフトおよびＹ軸ドリフトの両方についての結果の一例のプロットを図３－８に示す。この測定では、レーザダイオードビームをイメージングアレイ（imaging array）に焦点を合わせ、アレイ上のビーム位置を経時的に記録した。プロット図は、ビーム位置がほぼ２時間の期間にわたって１μｍ以下だけずれたことを示し、誘導性センサを備えたビームステアリングアセンブリ１－１１５の優れた長期安定性を示している。容量性センサを使用した場合、ビームドリフトは、同じ期間で最大８μｍであると測定された。容量性センサのドリフトが大きいのは、検出分解能が低いためと考えられている。

【０１４８】

幾つかの実施形態によれば、集束された光ビーム３－２０１のバイオ光電子チップ１－１４１上への信頼性が高く、ユーザにとって使いやすい位置合わせは、位置合わせ構造１－１０２へのチップの再現可能な位置合わせを必要とする。いくつかの実施形態による、パッケージ化光電子チップ１－１４０を受容する位置合わせ構造１－１０２の領域のクローズアップ図（close-up view）を、図３－９Ａに示す。写真に見えるのは、見当合わせプラットフォーム３－１０２のチップ開口部３－１２０を通して見ることができるチップインタフェースモジュール１－１４５の一部である。チップ開口部３－１２０の中央には、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０への熱接触および熱除去を提供するサーマルポスト（thermal post）１－１８５がある。サーマルポスト１－１８５の底面は、熱電冷却器などのヒートシンク要素１－１１９０（図１－１を参照）と密接に接触していてもよい。いくつかの実施形態によれば、ヒートシンク要素１－１９０は、主制御基板１－１８０のバネに取り付けられてもよく、その結果、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０が生体分析機器１－１００に取り付けられたときに、サーマルポスト１－１８５が主制御基板１－１８０に対してバネ力に抗して移動することができる。サーマルポスト１－１８５は、アルミニウム、銅、金、グラファイト、タングステン、亜鉛などの高熱伝導率を提供する適切な材料または材料の組み合わせから形成され得るが、これらに限定されない。いくつかの事例では、サーマルポスト１－１８５は、セラミックやアルミナなどの非導電性材料で形成され得る。

【０１４９】
レーザダイオード２－２０１から来る光ビーム３－２０１に対するパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０の光学的位置合わせを助けるために、凹状チップガイド３－１１０は、位置合わせ構造１－１０２の見当合わせプラットフォーム３－１０２に形成される。凹状チップガイド３－１１０は、ユーザによって機器に取り付けられたときに、位置合わせ構造と見当合わせプラットフォーム３－１０２に見当合わせされた光学部品とへのパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０の位置合わせを提供することができる。このようにして、バイオ光電子チップは、光ビーム３－２０１への信頼性の高い位置合わせで交換することができる。
【０１５０】
凹状チップガイド３－１１０は、チップインタフェースモジュール１－１４５への（図３－９Ｂに示される）インターポーザ３－９３０の位置合わせおよび見当合わせをさらに提供し得る。例えば、インターポーザ３－９３０上の対応するインターポーザタブ３－９５０（interposer tab）に嵌合する凹状チップガイド３－１１０に形成されたインターポーザガイド３－９２０があり得る。インターポーザガイド３－９２０、インターポーザタブ３－９５０、および凹状チップガイド３－１１０は、ユーザが下にあるチップインタフェースモジュール１－１４５に対してインターポーザ３－９３０を方向付けるのを助けることができる。ユーザがインターポーザを凹状チップガイド３－１１０に組み込むと、インターポーザ位置合わせピン３－９６１、３－９６２は、チップインタフェースモジュール１－１４５に位置する（図面において少し見える）対応する穴３－９６３、３－９６４に係合することができる。インターポーザ位置合わせピン３－９６１、３－９６２は、インターポーザ上の複数のスプリングピン３－９４０を、チップインタフェースモジュール１－１４５に位置する対応する導電性パッド３－９４２に正確に位置合わせすることができる。
【０１５１】
インターポーザ３－９３０を所定の位置に保持するために、磁気保持部（magnetic retainer）３－９１０、３－９１２を凹状チップガイド３－１１０の周囲およびインターポーザ３－９３０の周囲に配置して、複数のインターポーザスプリングピン３－９４０をチップインタフェースモジュール１－１４５上の対応する導電性パッド３－９４２と密接に接触するように引き込むことができる。いくつかの実施形態によれば、磁気保持部は、例えば、保持穴３－１１２（図３－１Ａを参照）に取り付けられる複数の対の磁石であるか、または磁石および対応する強磁性材料であってもよい。パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０が生体分析機器１－１００内に配置されると、パッケージ化バイオ光電子チップ上の複数の電気ピンがインターポーザ３－９３０上の複数のピンに押し付けられて、バイオ光電子チップ１－１４１と生体分析機器１－１００との間に複数の電気接点を提供することができる。さらに、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０上のサーマルパッドがサーマルポスト１－１８５に押し付けられて、チップインタフェースモジュール１－１４５の下に位置するヒートシンク要素１－１９０への密接な熱接触と熱伝導を提供することができる。いくつかの実施形態によれば、生体分析機器１－１００の蓋は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０に押し付けられ、ピンへの電気接触およびサーマルポスト１－１８５への熱接触を改善する。いくつかの実施形態によれば、凹状チップガイド３－１１０および／またはインターポーザ３－９３０の上面上の位置合わせ機構は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０を、生体分析機器１－１００の見当合わせプラットフォーム３－１０２および光学システム３－２０５に（例えば、数十ミクロン以内に）位置合わせするための正確な位置合わせ機構を提供することができる。
【０１５２】
いくつかの実施態様において、バイオ光電子チップ１－１４１およびそのパッケージは、使い捨てであってもよく、一方で、他の実施態様では、チップは再使用可能であってもよい。チップが機器によって受け取られるとき、チップは、複数のコンタクト・パッド３－９４２を介して機器１－１００と電気的に通信し、機器の光学システム３－２０５およ

びレーザダイオード２－２０１と光通信してもよい。主制御基板１－１８０は、電力、１つ又は複数のクロック信号、及び制御信号をパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０に与えるように構成されている回路と、反応室で複数の光検出器から検出される蛍光発光を表す信号を受信するように構成されている信号処理回路とを含むことができる。主制御基板１－１８０および／またはチップインタフェースモジュール１－１４５はまた、バイオ光電子チップ１－１４１の導波路に結合されている光パルス１－１２２の光結合及びパワー・レベルに関するフィードバック信号を受信するように構成されている回路をも含むことができる。バイオ光電子チップから戻されるデータは、部分的に又は全体的に機器１－１００によって処理することができるが、データは、いくつかの実施態様では、ネットワーク接続を介して１つ又は複数の遠隔データ・プロセッサに伝送されてもよい。

【０１５３】

これに関して、主制御基板１－１８０は、ディスプレイ（例えば、生体分析機器に取り付け可能なタッチスクリーンまたはＬＣＤディスプレイ）上にユーザインタフェースをレンダリングする（render）ための計算およびグラフィカル資源を含み得る。ユーザインタフェースにより、ユーザは、例えば、励起パルスをパッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０に送達するための光源を選択することができる。ユーザインタフェースは、ユーザが機器の電源を選択することを可能にする（例えば、オンボードバッテリーまたはライン電力（line power））。いくつかの事例では、ユーザインタフェースは、ユーザが複数の生体分析機器のネットワークで生体分析機器を設定し、試料または異なる試料に関して並行して操作できるようにすることができる。また、ネットワーク接続により、バイオ光電子チップ１－１４１から受信したデータへの外部コンピューティングリソースのアクセスが高速化されるため、試料分析をより迅速に実行できる。

【０１５４】

携帯型バイオ光電子機器の複数の構成要素がどのように配置されるかのさらなる詳細は、図３－１０Ａおよび図３－１０Ｂに示されている。図３－１０Ａに示す複数の構成要素の配置は、図１－１に示す構成要素と同様であるが、位置合わせ構造１－１０２は図示されていない。いくつかの実施形態によれば、チップインタフェースモジュール１－１４５は、レセプタクルガイド１－１０７の近くに配置されてもよく、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０と電気接続するように構成される。いくつかの実装形態によれば、ヒートシンク要素１－１９０がチップインタフェースモジュール１－１４５に取り付けられ、サーマルポスト１－１８５がチップインタフェースモジュール１－１４５を通り抜けることができる。

【０１５５】

複数の実施形態では、チップインタフェースモジュール１－１４５は、プリント回路基板および電子部品（例えば、集積回路チップおよび抵抗器、コンデンサ、ダイオード、トランジスタ、インダクタなどのディスクリート部品）を含むことができる。チップインタフェースモジュールは、（例えば、インターポーザ３－９３０を介して）パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０に電気接続を行い、チップに関連する様々な機能を実行するように構成され得る。このような機能には、バイオ光電子チップ１－１４１への電力分配、チップ温度の評価及び制御、チップに対する光ビームのアライメントの評価及び制御、データ取得のためにチップに１つ又は複数のクロック信号を提供すること、チップからのデータの受信、さらなる分析のためにプロセッサへのデータリンクを介して送信するためにチップからデータをパッケージング及び／又はフォーマッティングすること、チップ負荷状態の評価、及びチップが機器内にないとき又はチップ上の蓋が開いているときにレーザを無効にすることができるレーザのための安全インターロック（safety interlock）の制御が含まれるが、これらに限定されない。

【０１５６】

電気コネクタ３－１００５を使用して、制御基板１－１８０、バッテリー３－１０１０、チップインタフェースモジュール１－１４５、パルスソース基板１－１１０、およびビームステアリングアセンブリ１－１１５間で電力及び／又はデータを渡すことができる。

いくつかの実施形態では、冷却ファン３－１０２０を（破線で示す）ケーシング３－１０３０に取り付け、パルスソース基板１－１１０の近くに配置して、光源からの熱除去を助けることができる。（破線で示される）ヒンジ式アクセスポート（hinged access port）３－１０３５が開いて、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０の組み込みおよび取り外しのためのレセプタクルガイド１－１０７へのアクセスを提供する。

【０１５７】

いくつかの実施形態によれば、バッテリー３－１０１０は、（例えば、ライン電力または発電機電力が利用できない場合に）遠隔地で使用されるときに、携帯型バイオ光電子機器に数時間電力を供給するために使用することができる１つ以上の再充電可能なバッテリーを含み得る。いくつかの実装形態では、バッテリー３－１０１０は、８個以下のモデル１８６５０の３．７Ｖのリチウムイオンバッテリーのアセンブリを備えてもよい。いくつかの実施形態では、バッテリー３－１０１０は、図３－１０Ａに示されるように、機器ケーシング３－１０３０の内部に取り付けられてもよい。

【０１５８】

他の実施形態では、図３－１０Ｂに示されるように、機器のバッテリー３－１０１０は、機器ケーシング３－１０３０の外部に取り付けられてもよい。外部取り付けにより、よりコンパクトな機器が提供され、バッテリーパックを簡単に交換できるため、バッテリー電源で機器をより長い時間動作させることができる。いくつかの事例では、蓄電素子（例えば、図示されていないキャパシタ）を機器内に含めて、機器の動作中にバッテリー３－１０１０のホットスワップ（hot-swapping）を可能にし、バッテリーの交換中に中断を最小限に抑えるかまたは中断することなく生体分析を継続することができる。

【０１５９】

より多くの数の反応室がバイオ光電子チップ１－１４１に含まれる場合、光励起源（optical excitation source）のサイズが増大し、データ処理能力が増大し得る。データ処理容量の増大によって、機器制御基板１－１８０が大きくなる場合がある。光源のサイズまたは数が増大すると、機器内の熱が増大し、バイオ光電子チップに対する光学的アライメントに望ましくない影響を及ぼす可能性がある。いくつかの実施形態では、パルスソース基板１－１１０およびその上に取り付けられた１つまたは複数の光源は、ビームステアリングアセンブリ１－１１５から離れてファン３－１０２０の近くに移動されてもよい。加えて、熱放散要素３－１０５０（例えば、冷却フィンまたは熱伝導プレート）をパルスソース基板１－１１０に取り付けて、光源からの熱の除去を助けてもよい。パルスソース基板１－１１０とビームステアリングアセンブリ１－１１５を分離することにより、機器制御基板１－１８０のサイズを大きくして、より多くの電子部品を収容することができる。機器制御基板１－１８０は、光源１－１１０からのビームがビームステアリングアセンブリ１－１１５を通過することを可能にする穴を含み得る。機器構成要素の他の配置も可能である。

【０１６０】

図３－１０Ｃは、生体分析機器１－１００の複数の構成要素の別の配置を示している。この図では、位置合わせ構造１－１０２は、位置合わせ構造１－１０２によって部分的に包囲された上部室（upper chamber）３－１０９０内の複数の構成要素が見えるように破断図で示されている。上部室３－１０９０は、位置合わせ構造１－１０２と、位置合わせ構造に取り付けられた機器制御基板１－１８０とによって実質的に包囲されていてもよい。上部室３－１０９０は、機器の電子機器の大部分を含んでもよい。

【０１６１】

図示の実施形態では、少なくとも１つの光学部品が、位置合わせ構造１－１０２の見当合わせプラットフォーム３－３０２の上面に取り付けられている。例えば、変向ミラー１－１２１、変向ミラーマウント３－２２５、第２のレンズ１－１２７、および第２のレンズマウント３－２０８は、見当合わせプラットフォーム３－１０２の上面に見当合わせされ得る。また、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０は、同じ表面に見当合わせすることができる。ビームステアリングアセンブリ１－１１５およびレーザダイオード２－

２０１を備えたパルスソース基板１－１１０は、見当合わせプラットフォーム１－１０２の対向する下面に見当合わせすることができるので、上述のように、これらの構成要素および光学構成要素のすべてを位置合わせし、安定した位置合わせを維持することができる。パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０は、図３－９Ａおよび図３－９Ｂに関連して上述されたように、凹状チップガイド３－１１０内に配置されたインターポーザ３－９３０によって受け取られ得る。インターポーザ３－９３０は、パッケージ化チップ１－１４０上の複数のコンタクトとチップインタフェースモジュール１－１４５上の複数のコンタクトとの間の電気的接続を提供することができる。

【０１６２】

バイオ光電子チップ１－１４１から熱を除去するために、チップは、インターポーザ３－９３０およびチップインタフェースモジュール１－１４５の開口を通じて熱を伝達する１つまたは複数のサーマルポスト１－１８５に熱接触（thermal contact）で取り付けることができる。サーマルポスト１－１８５はまた、機器制御基板１－１８０の開口を通って延び、機器の下部室３－１０９１内に取り付けられた熱放散要素３－１０５２と熱的に接触することができる。いくつかの実施形態では、サーマルポスト１－１８５は、図３－１０Ｃに示されるように、熱放散要素３－１０５２と熱的に接触するヒートシンク要素１－１９０（例えば、熱電冷却器）と熱的に接触してもよい。このようにして、バイオ光電子チップ１－１４１からの熱の大部分を、チップおよび上部室３－１０９０から下部室３－１０９１内の熱放散要素３－１０５２に伝達することができる。

【０１６３】

冷却ファン３－１０２０を下部室に配置し、空気流を（図３－１０Ｃの太い矢印で示す）任意の適切な方向に下部室を通るようにすることができる。熱放散を改善するために、複数のフィン３－１０５３を熱放散要素３－１０５２全体に配置することができる。熱放散要素３－１０５２は、アルミニウムなどであるがこれに限定されない高い熱伝導率を有する任意の適切な材料または材料の組み合わせで形成されてもよい。いくつかの実施形態では、空気流は、機器制御基板１－１８０によって下部室３－１０９１にほとんど制限され得る。例えば、機器制御基板１－１８０は、生体分析機器１－１００の室３－１０９１の少なくとも１つの壁を形成する拡大面（extended surface）の大部分を含むことができる。図示された例では、機器制御基板１－１８０は、下部室３－１０９１に対する上部壁または天井を実質的に形成し、下部室内に空気流を封じ込めるのを助ける。

【０１６４】

レーザダイオード２－２０１及びパルスソース基板１－１１０から熱を除去するために、熱伝導性補強要素３－７１０は、下部室３－１０９１内に配置された第２の熱放散要素３－１０５０に熱的に結合され得る。第２の熱放散要素３－１０５０は、複数の冷却フィン３－１０５１も含むことができ、空気が複数の冷却フィン３－１０５１を流れる。いくつかの事例では、補強要素３－７１０は、第２の熱放散要素３－１０５０に直接的に接触してもよい。他の事例では、補強要素３－７１０は、図３－１０Ｃに示されるように、第２の熱放散要素３－１０５０と熱的に接触するヒートシンク要素１－１９０（例えば、熱電冷却器）と熱的に接触してもよい。

【０１６５】

いくつかの実装形態によれば、機器に電力を供給するための１つまたは複数のバッテリー３－１０１０を下部室３－１０９１に配置することができる。これらのバッテリーは放電されると、熱を発生し得る。放電中のバッテリーからの熱は、下部室３－１０９１内の空気の流れによって除去され得る。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、位置合わせ構造１－１０２は、熱除去のためのいくつかの手段に関与するか、または提供することができる。例えば、位置合わせ構造１－１０２に隣接して、または位置合わせ構造により少なくとも部分的に包囲された室３－１０９０内に取り付けられた複数の電気部品からの熱は、位置合わせ構造１－１０２に放射され、吸収され得る。次いで、過剰な熱は、生体分析機器１－１００の外部に放散され得る（例えば

、機器の周囲またはその近くに位置する複数の壁１－１０３によって放散される）。

【０１６７】

いくつかの実装形態では、位置合わせ構造１－１０２は、生体分析機器１－１００内の室３－１０９０の少なくとも１つの壁面の大部分を形成することができる。いくつかの事例では、位置合わせ構造１－１０２は、生体分析機器の外部エンクロージャの少なくとも一部分を形成できる。いくつかの事例では、位置合わせ構造１－１０２および／または見当合わせプラットフォーム３－１０２は、機器内の空気流を案内または遮断する壁の少なくとも一部分を形成することができる。例えば、（見当合わせプラットフォームを形成することができる）位置合わせ構造１－１０２の上壁または天井は、下部室から受け取った任意の空気流を下部室に戻し、排気し、乱流空気流（turbulent air flow）が（破線で示される）光ビーム経路に到達するのを防止することができ、このような乱流は、バイオ光電子チップ１－１４１へのビーム位置合わせに悪影響を与える可能性がある。いくつかの事例では、空気流は、位置合わせ構造１－１０２の１つまたは複数の壁によって少なくとも部分的に包囲された室３－１０９０に流入することができ、１つまたは複数の壁は、生体分析機器１－１００の外部に熱放散を提供することができる。

【０１６８】

いくつかの実施形態によれば、携帯型バイオ光電子機器１－１００は、小型であり、容易に携帯可能であり得る。たとえば、機器１－１００は、３０ｃｍ以下の外形寸法を有し、機器の重量は、バッテリー重量を含めて３キログラム以下であり、いくつかの事例では２キログラム以下であり得る。いくつかの実施形態では、機器１－１００は、２５ｃｍ以下の外形寸法を有し、機器の重量は、バッテリー重量を含めて２キログラム以下であり得る。いくつかの実施形態では、機器１－１００は、２０ｃｍ以下の外形寸法を有し、機器の重量は、バッテリー重量を含めて２キログラム以下であり得る。機器の全体形状は長方形であってもよい。

【０１６９】

ＩＶ．バイオ光電子チップへの光ビームの自動位置合わせ

いくつかの実施形態によれば、自動位置合わせ手順および機器を使用して、パルスソース基板１－１１０からのレーザビームを、バイオ光電子チップ１－１４０上のカプラ１－３１０（格子カプラ）に対して位置合わせすることができる。位置合わせ手順は、図４－１に示すように、格子カプラ１－３１０に対する螺旋探索を実行することを含むことができる。螺旋探索は、ビームステアリングアセンブリ１－１１５内のＸプレート３－３２０及びＹフレーム３－３３０を回転させて光ビームをチップ１－１４１の表面上でｘ方向及びｙ方向に偏向させることによって実行され得る。例えば、パッケージ化チップ１－１４０が生体分析機器１－１００に装填されてパルスレーザダイオードがオンにされた後、レーザビームは、図４－１において「Ａ」とマークされた位置においてチップの表面に衝突し得る。この位置において、チップ１－１４１に配置されたクワッド検出器１－３２０によって信号は検出され得ない。クワッド検出器からの信号が監視されている間に、螺旋探索経路４－１１０が実行され得る。位置「Ｂ」において、クワッド検出器は、その検出器からのビームのｘ、ｙ位置信号を見当合わせし始めることができる。その後、制御回路が、クワッド検出器の中心に対するビームの位置を決定し、螺旋経路の実行を取り消し、ビームをクワッド検出器１－３２０の中心、すなわち点「Ｃ」へと方向制御するように、ボイスコイル８－１２２，８－１２３を動作させることができる。カプラ１－３１０は、クワッド検出器の上でほぼ中心に位置することができる。その後、導波路１－３１２又は複数の導波路に結合される光エネルギーの量を増大させるために、位置及び入射角の微調整を行うことができる。いくつかの実施形態において、複数の導波路１－３１２の端部における複数の集積フォトダイオード１－３２４からの光パワーが監視され、それによって、複数の光導波路に結合されるパワーの均一性を増大させるために、格子カプラにおいてレーザビームに微調整を行うことができる。

【０１７０】

他の方法及び装置を使用して、クワッド検出器１－３２０を探索し、集束ビーム３－２

５０を格子カプラ１－３１０に位置合わせすることができる。いくつかの実施形態において、レーザビームを検出することができる範囲を拡大するために、クワッド検出器１－３２０の感度を改善することができる。例えば、高いパワー（例えば、完全にオン）にあるレーザ・パワーを有するクワッド検出器からの信号を、低い設定（例えば、オフまたはほぼオフ）にあるレーザ・パワーを有するクワッド検出器からの信号に対して比較することができる。加えて、レーザビームがクワッド検出器から相当の距離に位置し得るときは、クワッド検出器の位置検出感度を改善するために、より長い期間にわたって信号を積分することができる。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、光散乱素子（図４－１には示されていない）を、チップ１－１４１上でクワッド検出器１－３２０の周囲に作製することができる。集束ビームが不整合になっており、周縁位置においてクワッド検出器から離れているとき、散乱素子は、集束ビームからの光をクワッド検出器１－３２０に向けて散乱させることができる。このとき、検出される散乱光は、ビームの位置を示す。

【０１７２】

いくつかの実施態様において、幅が予期される集束ビームサイズと同様である、狭い線形散乱素子又はライン検出器が、クワッド検出器の中心を通じて（又はクワッド検出器に対して任意の適切な向きにおいて）設置され、クワッド検出器の対向する辺を大きく越えて（例えば、妥当に予測される初期ビーム・オフセット誤差よりも大きい距離まで）延在することができる。この素子又は検出器の向きは設計によって分かるため、集束ビームは最初に、クワッド検出器１－３２０への散乱によって、又は、直にライン検出器によってのいずれかで、ビームが素子又は検出器に衝突され、肯定的に検出されるまで、素子に垂直な方向において走査することができる。その後、ビームは、クワッド検出器１－３２０を発見するために他の方向において走査することができる。

【０１７３】

いくつかの実装形態では、複数の光検出器１－３２２を使用して、ビームをバイオ光電子チップ１－１４１上の光カプラ１－３１０に位置合わせすることができる。例えば、１つ以上の光検出器１－３２２を使用して、ビームステアリングアセンブリ１－１１５によってパルスビームが走査されるときに１つ以上の反応室１－３３０に送達される励起放射の量を検知することができる。いくつかの事例では、複数の反応室に結合された励起放射を監視するために、光検出器１－３２２のサブグループ（例えば、アレイの中心に位置する光検出器のグループ）を使用してもよい。

【０１７４】

位置合わせの後、入射レーザビームを能動的に位置合わせされた位置にあるままにすることができる。例えば、クワッド検出器１－３２０に対する初期位置合わせ後に決定されるビームのｘ、ｙ位置を、クワッド検出器からのフィードバックならびにボイスコイル３－３４０の起動を使用して能動的に維持して、ビームをほぼ固定の位置に維持することができる。加えて、導波路に結合されるパワーの量は、例えば、レーザダイオード２－２０１への注入電流を調整することによって、測定全体を通じてほぼ一定のレベルに維持することができる。

【０１７５】

ビーム位置合わせ及びパワー安定化のための例示的な回路が、いくつかの実施形態に従って、図４－２に示されている。クワッド検出器１－３２０は４つのフォトダイオードとして表されており、導波路フォトダイオード１－３２４は、図面における第５のフォトダイオードとして表されている。いくつかの実施態様において、光パワーが単一の格子カプラ１－３１０から結合される、多数の導波路があってもよい。したがって、導波路の端部に、制御回路４－２３０に接続される信号出力を有する多数の導波路フォトダイオード１－３２４があってもよい。ダイオードの光伝導によって生成される電圧を検出するために、増幅回路４－２１０が配置され得る。増幅回路４－２１０は、いくつかの実施形態によれば、アナログ信号をデジタル信号に変換するＣＭＯＳ電子デバイス（例えばＦＥＴ、サ

ンプリング回路、アナログ－デジタル変換器）を備えることができる。他の実施形態では、アナログ信号が、増幅回路から制御回路４－２３０に与えられてもよい。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、制御回路は、アナログ及びデジタル回路、ＡＳＩＣ、ＦＰＧＡ、ＤＳＰ、マイクロコントローラ及びマイクロコントローラコード、並びにマイクロプロセッサ及びコードのうちの１つ又は組み合わせを含んでもよい。制御回路２－２３０は、１つ又は複数の導波路フォトダイオードからの受信信号を処理して、各導波路における光パワーのレベルを決定するように構成することができる。制御回路２－２３０は、クワッド検出器１－３２０からの受信信号を処理して、クワッド検出器に対する光ビームのｘ、ｙ位置を決定するように、さらに構成することができる。いくつかの実施態様において、制御回路２－２３０は、各導波路に結合されるパワーを検出し、パワーが導波路内で均質化され、導波路にわたって最も高い均一性を有するようにレーザビームを動かすためのアクチュエータに対する制御信号を与えるように構成されている。

【０１７７】

ｘ方向におけるレーザビームの位置は、例えば、以下のアルゴリズムを実行するように適合されている制御回路２－２３０によって決定することができる：

$$S_x = [(V_{Q2} + V_{Q3}) - (V_{Q1} + V_{Q4})] / V_T$$

式中、S_xはｘ方向に対応する正規化信号レベルであり、V_{Qn}は、クワッド検出器のｎ番目のフォトダイオードから受信される信号レベル（例えば、電圧）であり、V_Tは、４つすべてのフォトダイオードからの信号を合計することによって受信される総信号レベルである。加えて、ｙ方向におけるレーザビームの位置は、例えば、以下のアルゴリズムを使用して決定することができる：

$$S_y = [(V_{Q3} + V_{Q4}) - (V_{Q1} + V_{Q2})] / V_T。$$

【０１７８】

チップ１－１４１上のすべての導波路に結合される平均パワーは、チップ上の導波路の各々におけるパワーを検出するように構成されているすべてのフォトダイオード１－３２４からの信号を合計することによって決定することができる。

【０１７９】

ｘ，ｙにおける検出されるビーム位置に応答して、ならびに、１つ以上のフォトダイオードによってバイオ光電子チップ１－１４１の１つ又は複数の導波路内で検出されるパワー・レベルに応答して、制御回路２－２３０によって制御信号を発生させることができる。制御信号は、ビームステアリングアセンブリ１－１１５のボイスコイル３－３４０への通信リンク（ＳＭ１、ＳＭ２）、およびレーザダイオード電力の量を制御するパルスソース基板１－１１０への通信リンクＤＰを介して、デジタル信号として供給されてもよい。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組み合わせで具体化されるＰＩＤ制御ループを使用して、１つ以上の導波路におけるパワーを本質的に一定値に維持することができる。１つ以上の導波路におけるパワーは、１つ以上の導波路から光を受け取るように構成された１つ以上のフォトダイオードによって検知され得る。ＰＩＤ制御ループからの出力は、１つまたは複数の導波路において本質的に一定のパワー・レベルを維持する微調整を行うために、ビームステアリングアセンブリ１－１１５に供給され得る。

【０１８１】

いくつかの実施形態によれば、光源から供給されるパワーは、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組み合わせで具体化されるＰＩＤ制御ループを使用して安定化され得る。例えば、レーザダイオード２－２０１からのパワーは、フォトダイオードを用いて監視され、ＰＩＤ制御ループへの入力信号として供給され得る。フォトダイオードは、レーザダイオードパッケージ２－２１２の内部にあってもよく、またはパッケージの外部に取り付けられてもよく、散乱励起光または変向ミラー１－１２１などの変向ミラーからの部分的な透過光を検出するように配置されてもよい。

【０１８２】
バイオ光電子チップ１－１４１上の光カプラ（例えば、格子カプラ）に対するパルスレーザビームの位置合わせ及び位置合わせの維持のための例示的な方法４－３００が、図４－３に示されている。いくつかの実施形態によれば、生体分析機器１－１００内の制御回路４－２３０は、パッケージ化バイオ光電子チップ１－１４０が機器内に装填されていることを検出する（動作４－３０５）ように構成することができる。新しいチップが搭載されるとき、その光カプラは、パルスレーザダイオード２－２０１からの集束レーザビームに正確に位置合わせされていないことがあるが、位置合わせされた位置から数十ミクロン（10’s of microns）以内であってもよい。装填が検出されるのに応答して、制御回路４－２３０は、例えば、図４－１に示すように、バイオ光電子チップの表面にわたってパルスレーザビームの螺旋走査（又は上述した任意の他の適切な走査方法）を実行する（動作４－３１０）ように、ビームステアリングアセンブリ１－１１５を動作させることができる。制御回路は、ビームを螺旋経路４－１１０または他の任意の適切な経路内で動かすように、パルスソース基板１－１１０上のボイスコイル３－３４０を動作させることができる。パルスレーザビームがチップの表面にわたって走査されている間、レーザビームの位置が検出されるか否かを判定するために、制御回路４－２３０によって、クワッド検出器１－３２０からの信号を監視することができる（動作４－３１５）。
【０１８３】
クワッド検出器からの信号が、パルスレーザビームの位置が検出されていないことを示す場合（動作４－３２０）、制御回路は、バイオ光電子チップの表面にわたってレーザビームを走査し続けることができる（動作４－３１０）。代替的に、ビームの位置が検出された場合、螺旋走査を停止することができ、ビームステアリングアセンブリのボイスコイルを駆動して、パルスレーザビームを、クワッド検出器１－３２０に対してほぼ中心に合わせることができる（動作４－３２５）。いくつかの実施形態によれば、格子カプラ１－３１０は、クワッド検出器に対してほぼ中心に合わせることができ、それによって、レーザビームをクワッド検出器に対して中心に合わせることによって、ビームが格子カプラにほぼ位置合わせする。おおよそ格子カプラの位置にあるパルスレーザビームによって、制御回路は、格子カプラのすぐ近傍でｘ－ｙ走査を実行する（動作４－３３０）ように、パルスソース基板１－１１０のボイスコイル３－３４０を駆動することができる。例えば、ビームステアリングアセンブリは、第１の最適な結合値を発見するためのｘ方向における連続的な線形走査を実行し、その後、第２の最適な結合値を発見するためのｙ方向における線形走査を実行するように駆動され得る。レーザビームが走査されている間、クワッド検出器１－３２０及び１つ又は複数の導波路フォトダイオード１－３２４からの出力信号を監視することができる（動作４－３３５）。
【０１８４】
パルスレーザビームが格子カプラの近傍で走査されるとき、１つ又は複数の導波路フォトダイオード１－３２４から検出されるパワーは増大及び低減し得る。いくつかの実施形態において、（クワッド検出器１－３２０によって決定されるものとしての）パルスレーザビームの第１のx_1、y_1位置に対応する（１つ又は複数の導波路フォトダイオード１－３２４によって検出される）導波路に結合される総パワー内の最大値があり得る。いくつかの事例において、格子カプラに接続されている複数の導波路において検出されるパワー・レベルがほぼ（例えば±２０％以内又はさらには±１０％以内で）等しい、パルスレーザビームの第２のx_2、y_2位置があり得る。第２の位置において、導波路に結合される総パワーは、第１の位置において導波路に結合される量未満であり得る。
【０１８５】
いくつかの実施形態において、制御回路４－２３０は、導波路にわたって所定の均一性（例えば、±１５％）以内で導波路に結合される最高の総パワーが達成されるまで、パルスレーザビームを動かすように適合することができる。対応する位置は、第１の位置x_1、y_1及び第２の位置x_2、y_2とは異なり得る、第１の最適化位置x_3、y_3であってもよい。いくつかの実施態様において、導波路にわたるより大きいパワー変動を許容するこ

とができる（結果もたらされるデータからパワー変動が正規化することができる）。そのような実施態様において、第１の最適化位置x_3、y_3は、導波路への総パワーが最大化される位置であり得る。

【０１８６】

第１の最適化位置x_3、y_3が発見されていないと制御回路４－２３０が判定する（動作４－３４０）場合、制御回路は、パルスソース基板１－１１０のボイスコイル３－３４０を、格子カプラ１－３１０の近傍におけるパルスレーザビームのｘ－ｙ走査を実行する（動作４－３３０）ように動作させ続けることができる。第１の最適化結合位置が発見されている場合、制御回路４－２３０は、クワッド検出器１－３２０によって検知される固定位置にレーザビームを維持するようにボイスコイル３－３４０を動作させることによって、レーザビームの位置を保持することができる（動作４－３４５）。

【０１８７】

パルスレーザビームの位置が維持されることによって、バイオ光電子チップ１－１４１上での測定を開始することができる。いくつかの実施形態において、パルスレーザビームの位置は、数十分、数時間以上にわたって継続し得る測定の間に、クワッド検出器１－３２０に対して維持することができる。例えば、アクティブ・フィードバックを利用して、光カプラにおけるビームの位置を（クワッド検出器１－３２０を用いて）検知することができ、（例えば、システム内のドリフト又は変動を補償するようにボイスコイル３－３４０を動作させることによって）検知された位置にパルスレーザビームを維持することができる。

【０１８８】

測定が開始すると、反応室内の光パワー・レベルも維持することができる（動作４－３７０）。いくつかの実施形態によれば、光パワー・レベルを維持することは、１つ又は複数の導波路の端部に位置する１つ又は複数の導波路フォトダイオード１－３２４を用いて導波路パワー・レベルを監視することと、パルスレーザ・システム１－１１０のレーザダイオード２－２０１に注入される電流量を変更することによって、光パワーの変化を補償することとを含むことができる。上述したように、注入電流の量は、レーザダイオードに印加される電気パルスの持続時間を変更することにより変更され得る。このように、そうでなければ反応室内に生じることになるパワー変動を、大きく低減することができる。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、制御回路２－２３０は、測定の終わりに、バイオ光電子チップ１－１４１または生体分析機器１－１００から測定終了信号を受信することができる。制御回路が測定終了信号を検出しない（動作４－３７５）場合、ビームの位置及びパワー・レベルは維持され得る。制御回路が測定終了信号を検出する（動作４－３７５）場合、工程は終了することができる。いくつかの実施形態において、工程を終了することは、パルスソース基板１－１１０、そのボイスコイル３－３４０及びレーザダイオード２－２０１の電源を切ることを含み得る。

【０１９０】

生体分析機器のさまざまな構成が可能である。以下にいくつかの構成例を示す。

（１）試料内の異なる生化学的試料を識別するシステムは、携帯型機器を備え、携帯型機器は、単一の固有波長で動作するように構成されたレーザダイオードと、単一の固有波長を有する光パルスのビームをレーザダイオードに出力させるレーザダイオードに結合されたドライバ回路と、複数のサンプル分析画素を含むバイオ光電子チップを含むパッケージ化バイオ光電子チップを受け入れるように構成されたチップレセプタクルであって、複数のサンプル分析画素によって生成された複数の電気信号を受信するように、パッケージ化バイオ光電子チップ上の複数の第２のコンタクトに電気的に接続する複数の第１のコンタクトを含むチップレセプタクルと、レーザダイオードからパッケージ化バイオ光電子チップへの光パルスのビームを方向制御し、バイオ光電子チップ上の光カプラへの光パルスのビームの位置合わせを自動的に維持するように構成されたビームステアリングアセンブリと、を含む。

【０１９１】
（２）構成１のシステムにおいて、携帯型機器は、３つの異なる生化学試料に結合され、単一の固有波長を有する光パルスのみで励起される蛍光体の励起に応答して、３つの異なる生化学試料を識別する複数の試料分析画素の各試料分析画素から３つの異なる電子信号を受信するように構成される。
【０１９２】
（３）構成３のシステムにおいて、３つの異なる生化学試料は、ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体の群から選択される３つの異なる生化学試料である。
（４）構成１～３のいずれか１つのシステムにおいて、単一の固有波長が、５０５ｎｍ～５３５ｎｍの間の値を有する。
【０１９３】
（５）構成１～４のいずれか１つのシステムにおいて、携帯型機器の重量は、３キログラム以下である。
（６）構成１～５のいずれか１つのシステムにおいて、携帯型機器は、２５センチメートル以下の最大エッジ長さ（maximum edge length）を有する。
【０１９４】
（７）構成１～６のいずれか１つのシステムにおいて、ビームステアリングアセンブリは、２時間にわたって１ミクロン以下のドリフトの光カプラでのビーム位置の安定性を提供する。
【０１９５】
（８）構成１～７のいずれか１つのシステムにおいて、携帯型機器は、チップレセプタクルのための凹部が形成された位置合わせ構造を含む。
（９）構成８のシステムにおいて、位置合わせ構造は、ビームステアリングアセンブリ、パッケージ化バイオ光電子チップ、及び介在光学構成要素を位置合わせ構造及びレーザダイオードからパッケージ化バイオ光電子チップまで延びる光ビーム経路に見当合わせおよび位置合わせする機構を含む。
【０１９６】
（１０）試料内の異なる生化学的試料を識別するシステムは、携帯型機器を備え、携帯型機器は、単一の固有波長で動作するように構成されたレーザダイオードと、単一の固有波長を有する光パルスのビームをレーザダイオードに出力させるレーザダイオードに結合されたドライバ回路と、複数のサンプルが含まれる複数の反応室を有するバイオ光電子チップを含むパッケージ化バイオ光電子チップを受け入れるように構成されたチップレセプタクルと、レーザダイオードからバイオ光電子チップへの光パルスのビームを方向制御し、バイオ光電子チップ上の光カプラへの光パルスの位置合わせを自動的に維持するように構成されたビームステアリングアセンブリであって、ドライバ回路は、プリント回路基板上に形成され、ビームステアリングアセンブリ内の複数の光学部品を作動させる複数のボイスコイルを含む、ビームステアリングアセンブリと、位置合わせ構造と、を含み、ビームステアリングアセンブリおよびパッケージ化バイオ光電子チップは、位置合わせ構造に位置合わせされて取り付けられる。
【０１９７】
（１１）試料内の異なる生化学的試料を識別するシステムは、携帯型機器を備え、携帯型機器は、単一の固有波長で動作するように構成されたレーザダイオードと、単一の固有波長を有する光パルスのビームをレーザダイオードに出力させるレーザダイオードに結合されたドライバ回路と、複数のサンプルが含まれる複数の反応室を有するバイオ光電子チップを含むパッケージ化バイオ光電子チップを受け入れるように構成されたチップレセプタクルと、レーザダイオードからバイオ光電子チップへの光パルスのビームを案内し、バイオ光電子チップ上の光カプラへの光パルスの位置合わせを自動的に維持するように構成されたビームステアリングアセンブリおよび光学系と、を含み、ビームステアリングアセンブリおよび光学系は、３つのレンズを含み、該３つのレンズのうちの１つがチップおよびチルトされて、バイオ光電子チップ上の光パルスのビームの位置を変更する。

【０１９８】
（１２）機器内に支持されたプリント回路基板は、プリント回路基板に隣接して配置された磁石または強磁性材料に作用するように配置された複数のボイスコイルと、プリント回路基板の電気機械的振動を防止するために、プリント回路基板の１つ以上の支持されていない領域に取り付けられた基板補強部材と、を含む。
【０１９９】
（１３）携帯型生体分析機器は、位置合わせ構造と、位置合わせ構造に見当合わせされたパルス光源と、位置合わせ構造内に形成され、パッケージ化バイオ光電子チップを受け取るように構成されたチップレセプタクルと、位置合わせ構造に見当合わせされ、パルス光源からパッケージ化光電子チップへ光パルスビームを方向制御するように構成されたビームステアリングアセンブリと、を含み、位置合わせ構造は、携帯型生体分析機器内又はその上の少なくとも１つの囲い壁の大部分を形成する。
【０２００】
（１４）（１３）の生体分析機器において、少なくとも一つの囲い壁が、生体分析機器内で発生した熱を放散する。
（１５）（１３）または（１４）の生体分析機器において、少なくとも一つの囲い壁が、生体分析機器内の強制された空気流を案内するかまたは遮断する。
【０２０１】
（１６）（１３）～（１５）のいずれかの生体分析機器において、生体分析機器の重量が、３キログラム以下である。
（１７）（１３）～（１６）のいずれかの生体分析機器において、生体分析機器は、２５センチメートル以下の最大エッジ長さを有する。
【０２０２】
（１８）（１３）～（１７）のいずれかの生体分析機器において、位置合わせ構造は、パルス光源およびビームステアリングアセンブリが位置合わせされる見当合わせプラットフォームを含み、さらに、見当合わせプラットフォームに取り付けられ、光パルスのビームに作用する少なくとも１つの光学部品を含む。
【０２０３】
（１９）（１８）の生体分析機器において、パッケージ化生体光電子チップおよび少なくとも１つの光学部品は、見当合わせプラットフォームの第１の表面に見当合わせされ、パルス光源およびビームステアリングアセンブリは、見当合わせプラットフォームの第１の表面に対向する第２の表面に見当合わせされる。
【０２０４】
（２０）（１９）の生体分析機器において、見当合わせプラットフォームの第２の表面に形成されたキネマティック凹部をさらに含み、ビームステアリングアセンブリは、キネマティック凹部を用いて見当合わせプラットフォームに自己位置合わせされる。
【０２０５】
（２１）（１８）の生体分析機器において、位置合わせ構造が、見当合わせプラットフォームを補強する壁または補強リブを含む。
（２２）（１３）～（２１）のいずれかの生体分析機器は、生体分析機器内の室の壁の大部分を形成するプリント回路制御基板をさらに含む。
【０２０６】
（２３）（２２）の生体分析機器において、プリント回路制御基板は、生体分析機器内の強制された空気流の大部分を室に閉じ込める。
（２４）（２２）または（２３）の生体分析機器は、チップレセプタクルに隣接して配置され、パッケージ化バイオ光電子チップから室に向けて熱を伝達するように配置されたサーマルポストと、室内に配置され、サーマルポストに熱的に結合された熱放散要素と、をさらに含む。
【０２０７】
（２５）（２２）～（２４）のいずれかの生体分析機器は、パルス光源が搭載された回

路基板に取り付けられ且つパルス光源から室に向かって熱を伝達するように構成された熱伝導性補強要素と、室内に配置され、熱伝導性補強要素に熱的に結合された熱放散要素と、をさらに含む。

【０２０８】

（２６）（２２）～（２５）のいずれかの生体分析機器は、室内に配置された少なくとも１つのバッテリーをさらに含む。

（２７）（１３）～（２６）のいずれかの生体分析機器において、パルス光源は、レーザダイオードが搭載されたパルスソース回路基板と、パルスソース基板上に構成されたレーザダイオードのドライバ回路と、を含み、パルスソース基板は、ビームステアリングアセンブリに直接取り付けられている。

【０２０９】

（２８）（２７）の生体分析機器は、ビームステアリングアセンブリ内の可動構成要素の動きを検知するパルスソース回路基板上に位置する誘導性センサをさらに含む。

（２９）（２８）の生体分析機器は、ビームステアリングアセンブリ内の可動構成要素に取り付けられ、可動構成要素の動きに伴って誘導性センサのインダクタンスを変化させる導電性要素をさらに含む。

【０２１０】

（３０）（２７）～（２９）のいずれかの生体分析機器は、パルスソース回路基板に取り付けられた集光レンズと、パルスソース回路基板に取り付けられた２つ以上のボイスコイルと、を含み、２つ以上のボイスコイルは、ビームステアリングアセンブリ内の可動構成要素を活性化させるように構成される。

【０２１１】

（３１）（１３）～（３０）のいずれかの生体分析機器において、ビームステアリングアセンブリが、チップレセプタクルの位置における光パルスのビームの位置の動きを、２時間にわたって、ドリフトが１ミクロン以下に安定化させる。

【０２１２】

（３２）（３１）または（３０）の生体分析機器は、バイオ光電子チップ上の少なくとも１つのフォトダイオードから信号を受信し、２つ以上のボイスコイルを活性化させて光パルスを光カプラに対して位置決めするように構成されたビーム制御回路をさらに含む。

【０２１３】

（３３）（２７）～（３２）のいずれかの生体分析機器は、パルスソース基板を補強するパルスソース回路基板に取り付けられた基板補強要素をさらに含む。

（３４）（３３）の生体分析機器において、基板補強要素は、熱放散要素に熱的に結合される。

【０２１４】

（３５）（２７）～（３４）のいずれかの生体分析機器において、ドライバ回路は、単極パルスを生成するように構成されたパルス発生回路と、レーザダイオードに電気パルスを出力するダイオードドライバ回路と、を含む。

【０２１５】

（３６）（３５）の生体分析機器において、パルス発生回路は、差動クロック信号を受信し、単極パルスを出力するように構成された論理ゲートを含む。

（３７）（３５）または（３６）の生体分析機器において、ダイオードドライバ回路は、共通ソース増幅器として接続され、パルス発生回路から単極パルスを受信するように構成された第１のトランジスタと、ソースフォロワとして接続され、共通ソース増幅器からの出力を受け取るように構成された第２のトランジスタと、を含む。

【０２１６】

（３８）（３７）の生体分析機器において、第１のトランジスタおよび第２のトランジスタは、高電子移動度トランジスタである。

（３９）（３７）または（３８）の生体分析機器は、第１のトランジスタのドレインと第１のトランジスタに対する電圧源との間に接続されたインダクタをさらに含む。

【０２１７】
（４０）（３５）～（３９）のいずれかの生体分析機器において、ダイオードドライバ回路は、レーザダイオードのカソードと基準電位との間に接続された電界効果トランジスタと、レーザダイオードのアノードとカソードとの間に直列に接続されたインダクタおよび抵抗器と、アノードと基準電位との間に接続されたキャパシタと、を含む。
【０２１８】
（４１）（３７）～（４０）のいずれかの生体分析機器は、ダイオードドライバ回路は、電界効果トランジスタのゲートへの単極パルスの印加に応答して、４０ピコ秒～２５０ピコ秒の時間的な半値全幅値を有する光パルスを平均してレーザダイオードに出力させる。
【０２１９】
（４２）（３５）～（４１）のいずれかの生体分析機器において、ダイオードドライバ回路は、パルスの強度が光パルスのピーク値から最大６００ピコ秒だけ４０ｄＢ以上低下するように、レーザダイオードに光パルスを出力させる。
【０２２０】
（４３）（１３）～（４２）のいずれかの生体分析機器において、ビームステアリングアセンブリは、レンズと、レンズを支持して２つの軸の周りを回転させて、レンズを通過するビームを横方向に平行移動させるジンバルと、を含む。
【０２２１】
（４４）（１３）～（４３）のいずれかの生体分析機器は、パルス光源に隣接して取り付けられた第１のレンズと、ビームステアリングアセンブリの可動構成要素に取り付けられた第２のレンズと、第２のレンズからのビームをバイオ光電子チップ上の光カプラに集束するように構成された第３のレンズと、を含む。
【０２２２】
（４５）（４４）の生体分析機器において、第１のレンズ、第２のレンズ、および第３のレンズは、パルス光源とチップレセプタクルとの間に配置されるレンズだけである。
（４６）（４４）又は（４５）の生体分析機器において、第１のレンズ、第２のレンズ及び第３のレンズは、レーザダイオードの出射面において出射されたビームの光カプラの位置で拡大ビームを生成し、拡大ビームの倍率は、１０倍と３０倍との間である。
【０２２３】
（４７）（４４）～（４６）のいずれかの生体分析機器において、第１のレンズ、第２のレンズ、および第３のレンズは、光カプラの位置で楕円ビームを生成する。
（４８）（１３）～（４７）のいずれかの生体分析機器において、生体分析機器は、パッケージ化バイオ光電子チップから受信したデータを処理してＤＮＡに関する情報を決定するように構成されている。
【０２２４】
（４９）（１３）～（４７）のいずれかの生体分析機器において、生体分析機器は、パッケージ化バイオ光電子チップから受信したデータを処理して１つまたは複数のタンパク質に関する情報を決定するように構成されている。
【０２２５】
（５０）（１３）～（４７）のいずれかの生体分析機器において、生体分析機器は、パッケージ化バイオ光電子チップから受信したデータを処理して少なくとも１つの代謝反応に関する情報を決定するように構成されている。
【０２２６】
Ｖ．結論
このように、携帯型生体分析機器のいくつかの実施形態のいくつかの態様を説明したが、様々な変更、修正、及び改善が当業者には容易に想到されることが諒解されるべきである。そのような変更、修正、及び改善はこの開示の一部であるように意図されており、本発明の精神及び範囲内にあることが意図されている。本教示を様々な実施形態及び例に関連して説明したが、本教示がこのような実施形態又は例に限定されることは意図されていない。逆に、本教示は、当業者には諒解されるであろう様々な代替形態、修正、及び均等

物を包含する。

【０２２７】

様々な発明の実施形態が説明及び図示されてきたが、当業者は、その機能を実施し、かつ／又は、それらの結果及び／又は説明されている利点の１つもしくは複数を得るための様々な他の手段及び／又は構造を容易に想定し、そのような変形及び／又は修正の各々は、説明されている本発明の実施形態の範囲内にあると考えられる。より一般的には、当業者は、説明されているすべてのパラメータ、寸法、材料、及び構成が例であるように意図されていること、ならびに、実際のパラメータ、寸法、材料、及び／又は構成が、本発明の教示が使用される特定の１つ又は複数の用途に応じて決まることを容易に諒解するであろう。当業者は、日常の実験のみを使用して、説明されている特定の発明の実施形態に対する多くの均等物を認識することになり、又は、それを究明することが可能になる。それゆえ、上記の実施形態は例としてのみ提示されていること、ならびに、添付の特許請求項及びその均等物の範囲内で、発明の実施形態は、具体的に説明及び特許請求されているのとは他の様態で実践されてもよいことが理解されるべきである。本開示の発明の実施形態は、説明されている各個々の特徴、システム、システム・アップグレード、及び／又は方法を対象とし得る。加えて、そのような特徴、システム、システム・アップグレード、及び／又は方法が相互に矛盾しない場合、２つ以上のそのような特徴、システム、及び／又は方法の任意の組み合わせが、本開示の発明の範囲内に含まれる。

【０２２８】

さらに、本発明のいくつかの利点が示され得るが、本発明のすべての実施形態がすべての説明されている利点を含むとは限らないことは諒解されるべきである。いくつかの実施形態は、有利であるとして説明されている任意の特徴を実装しなくてもよい。したがって、上記の説明及び図面は例示のみを目的としたものである。

【０２２９】

限定ではないが、特許、特許出願、論説、著書、論文、及びウェブ・ページを含む、この出願において引用されているすべての文献及び同様の資料は、そのような文献及び同様の資料の形式にかかわらず、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。組み込まれている文献及び同様の資料のうちの１つ又は複数が、限定ではないが、定義されている用語、用語の用法、説明されている技法などを含め、この出願と異なるか、又は、相反する場合、この出願が優先する。

【０２３０】

使用されている節の見出しは、構成のみを目的としており、決して説明されている主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

また、説明されている技術は、そのうち少なくとも１つの例が設けられている方法として具現化され得る。方法の一部分として実施される動作は、任意の適切な様式で順序付けられてもよい。したがって、動作が示されているものとは異なる順序で実施され、たとえ例示的な実施形態においては順次の動作として示されていたとしても、いくつかの動作を同時に実施することを含んでもよい実施形態が構築されてもよい。

【０２３１】

定義及び使用されているものとしてのすべての定義は、辞書の定義、参照によって組み込まれている文書における定義、及び／又は、定義されている用語の通常の意味に優先するものとして理解されるべきである。

【０２３２】

数値及び範囲は、本明細書及び特許請求の範囲において、近似する又は正確な値又は範囲として記載されている場合がある。例えば、いくつかの事例において、「約（about）」、「おおよそ（approximately）」、及び「実質的に（substantially）」という用語が、値を参照して使用されている場合がある。 そのような参照は、参照されている値、ならびに、その値に妥当な変動が加わった値及び差し引かれた値を包含するように意図されている。例えば、「約１０と約２０との間」という語句は、いくつかの実施形態における「正確に１０と正確に２０との間」、及び、いくつかの実施形態における「１０＋δ１

と２０＋δ２との間」を意味するように意図されている。値の変動δ１、δ２の量は、いくつかの実施形態においては値の５％未満であってもよく、いくつかの実施形態においては値の１０％未満であってもよく、さらに、いくつかの実施形態においては値の２０％未満であってもよい。例えば、２桁以上を含む範囲のような、値の大きい範囲が与えられている実施形態では、値の変動δ１、δ２の量は、５０％程度と高くなり得る。例えば、動作可能範囲が２から２００まで延在する場合、「約８０」は、４０と１２０との間の値を包含してもよく、範囲は、１と３００との間と大きくなってもよい。正確な値が意図される場合、例えば、「正確に２と正確に２００との間」のように、「正確に」という用語が使用される。

【０２３３】

「隣接する」という用語は、２つの要素が互いに近接近して（例えば、２つの要素のうちの大きい方の横方向寸法又は垂直方向寸法の約５分の１未満の距離内に）配置されることを指し得る。いくつかの事例において、隣接する要素の間には、介在する構造又は層があってもよい。いくつかの事例において、隣接する要素は、介在する構造又は要素なしに互いに直に隣接してもよい。

【０２３４】

不定冠詞「ａ」及び「ａｎ」は、本明細書及び特許請求の範囲において使用されているものとしては、明確に逆に指示されていない限り、「少なくとも１つ」を意味するように理解されるべきである。

【０２３５】

「及び／又は」という語句は、本明細書及び特許請求の範囲において使用されているものとしては、そのように結合されている要素、すなわち、いくつかの事例では結合して存在し、他の事例では分離して存在する要素の「いずれか又は両方」を意味するものとして理解されるべきである。「及び／又は」を用いてリストされている複数の要素は、同じように、すなわち、そのように結合されている要素の「１つ又は複数」として解釈されるべきである。「及び／又は」条項によって具体的に識別されている要素以外の他の要素が、具体的に識別されているそれらの要素に関連するか、関連しないかにかかわらず、任意選択的に存在してもよい。したがって、非限定例として、「備える（comprising）」のような限定しない文言とともに使用されているとき、「Ａ及び／又はＢ」に対する参照は、１実施形態においてはＡのみ（任意選択的にＢ以外の要素を含む）を指し、別の実施形態においてはＢのみ（任意選択的にＡ以外の要素を含む）を指し、また別の実施形態においてはＡとＢの両方（任意選択的に他の要素を含む）を指し得る、などであり得る。

【０２３６】

本明細書及び特許請求の範囲において使用されるものとしては、「又は」は、上記で定義されているような「及び／又は」と同じ意味を有するものとして理解されるべきである。例えば、リスト内で項目を分離しているとき、「又は」又は「及び／又は」は、包含的である、すなわち、複数の要素又は要素のリストのうちの少なくとも１つを含むが、２つ以上をも含み、また任意選択的に追加のリストされていない項目も含むものとして解釈されるべきである。「～のうちの１つのみ」もしくは「～のうちの正確に１つ」、又は、特許請求の範囲において使用されるとき、「～からなる」のように、明確に逆に指示されている用語だけは、複数の要素又は要素のリストのうちの正確に１つの要素を含むことを指す。一般的に、使用されているような「又は」という用語は、「いずれか」、「～のうちの１つ」、「～のうちの１つのみ」又は「～のうちの正確に１つ」のような、排他性の用語が先行するときは、排他的な選択肢（すなわち「１方又は他方であり、両方ではない」）を示すものとしてのみ解釈されるべきである。「基本的に～からなる」は、特許請求の範囲において使用されるとき、特許法の分野において使用されるものとしての、その通常の意味を有するべきである。

【０２３７】

本明細書及び特許請求の範囲において使用されるものとしては、１つ又は複数の要素のリストを参照する「少なくとも１つ」という語句は、要素のリスト内の要素のうちのいず

れか１つ又は複数から選択される少なくとも１つの要素を意味するものとして理解されるべきであるが、必ずしも、要素のリスト内に具体的にリストされているあらゆる要素のうちの少なくとも１つを含むとは限らず、要素のリスト内の要素の任意の組み合わせを排除するものではない。この定義はまた、「少なくとも１つ」という語句が参照する要素のリスト内で具体的に識別されている要素以外の要素が、具体的に識別されているそれらの要素に関連するか、関連しないかにかかわらず、任意選択的に存在し得ることも可能にする。したがって、非限定例として、「Ａ及びＢのうちの少なくとも１つ」（又は、同等に「Ａ又はＢのうちの少なくとも１つ」、もしくは、同等に「Ａ及び／又はＢのうちの少なくとも１つ」）は、１実施形態においては、Ｂが存在せず、２つ以上のＡを任意選択的に含む少なくとも１つのＡを指し（また、任意選択的にＢ以外の要素を含む）、別の実施形態では、Ａが存在せず、２つ以上のＢを任意選択的に含む少なくとも１つのＢを指し（また、任意選択的にＡ以外の要素を含む）、また別の実施形態では、任意選択的に２つ以上のＡを含む少なくとも１つのＡ、及び、任意選択的に２つ以上のＢを含む少なくとも１つのＢを指し得る（また、任意選択的に他の要素を含む）、などである。

【０２３８】

特許請求の範囲において、及び、上記の本明細書において、「備える」、「含む」、「担持する」、「有する」、「含有する」、「包含する」、「保持する」、「～から構成される」などのようなすべての移行句は、限定しないものである、すなわち、含むが、それに限定されないことを意味するものとして理解されるべきである。「～からなる」及び「基本的に～からなる」という移行句のみが、それぞれ限定的な又は半限定的な移行句であるべきである。

【０２３９】

特許請求の範囲は、その旨述べられていない限り、記載されている順序又は要素に限定されるものとして読み取られるべきではない。添付の特許請求項の精神及び範囲から逸脱することなく、当業者によって、形態及び詳細に様々な変更を行うことができることが理解されるべきである。以下の特許請求項の及びその均等物の精神及び範囲内に入るすべての実施形態が特許請求される。

【図面】

【図１－１】

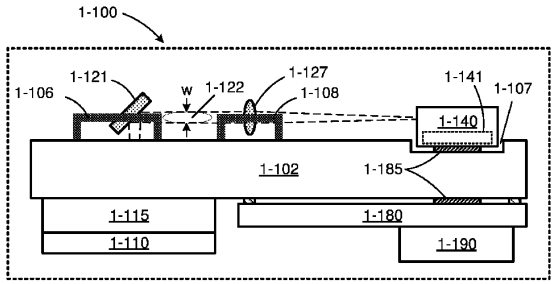
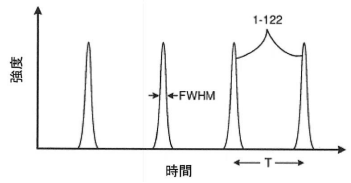


FIG. 1-1

【図１－２】



【図１－３】

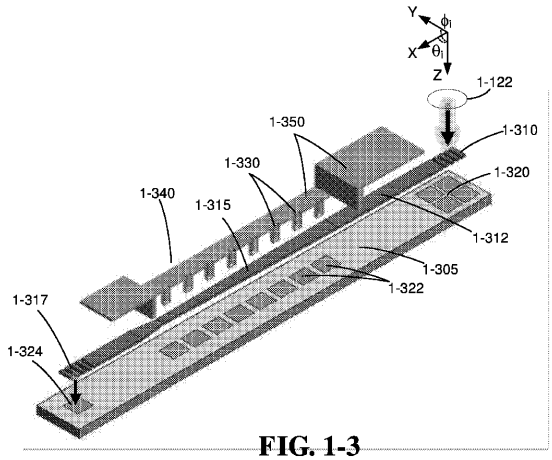


FIG. 1-3

【図１－４】

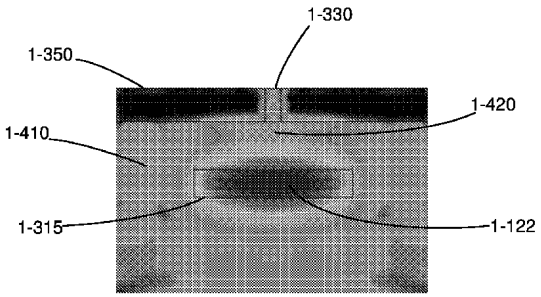


FIG. 1-4

【図１－５】

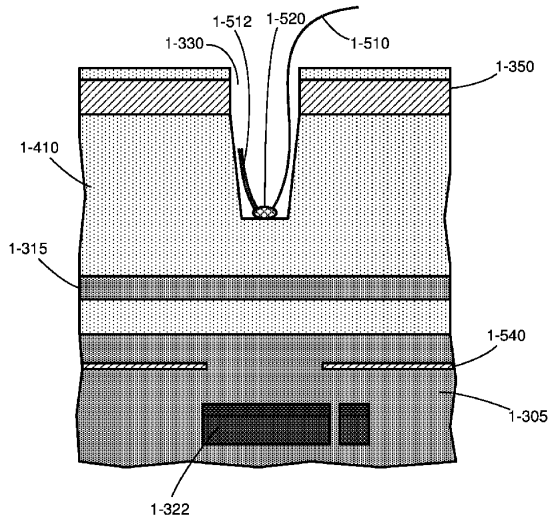


FIG. 1-5

【図１－６】

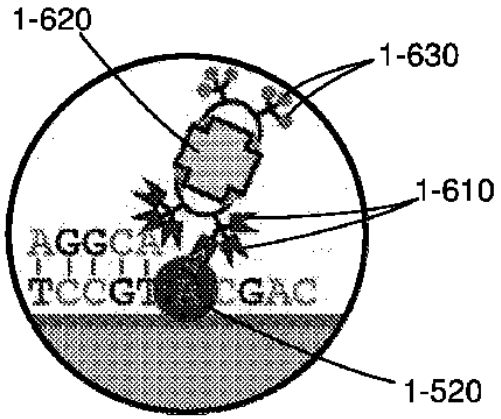
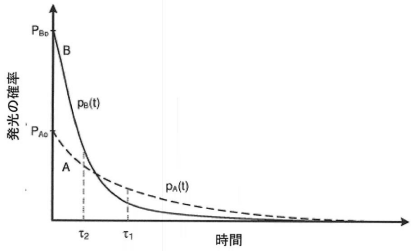
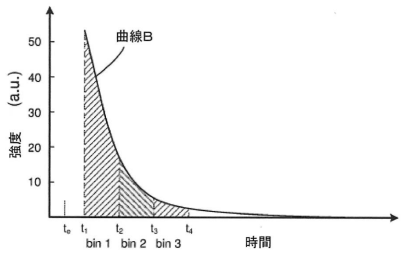


FIG. 1-6

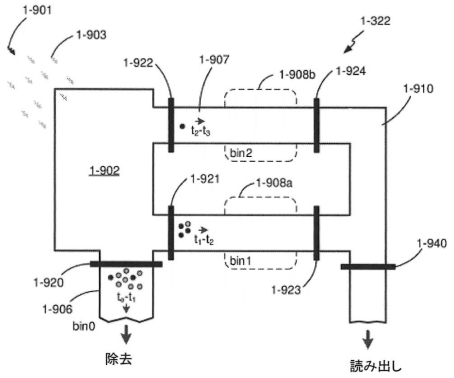
【図１－７】



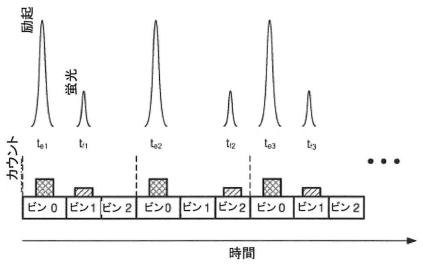
【図１－８】



【図１－９】



【図１－１０Ａ】



【図１－１０Ｂ】



【図１－１１Ａ－１－１１Ｄ】

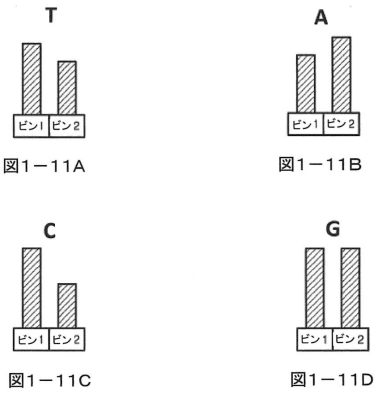
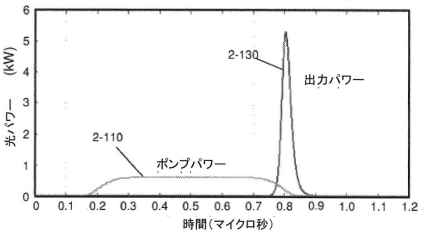


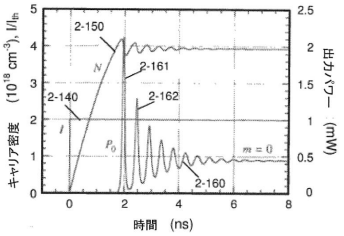
図1－11A　図1－11B

図1－11C　図1－11D

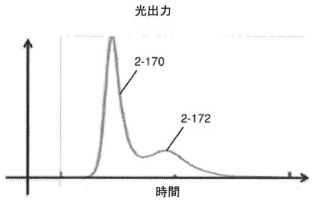
【図２－１Ａ】



【図２－１Ｂ】



【図２－１Ｃ】



【図２－２Ａ】

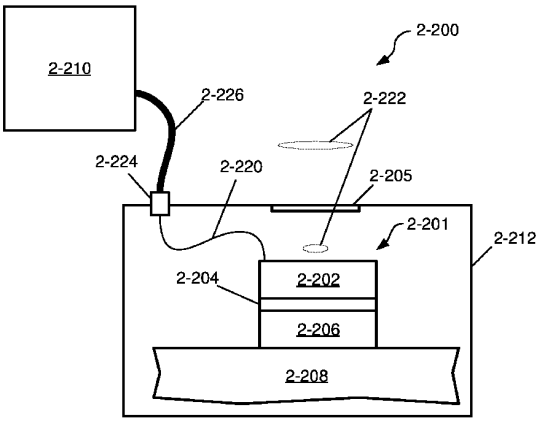


FIG. 2-2A

【図２－２Ｂ】

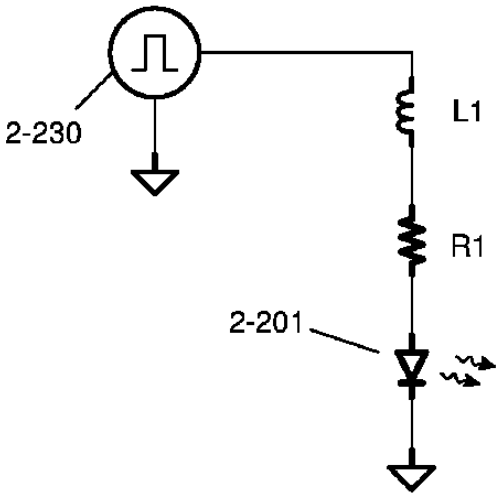
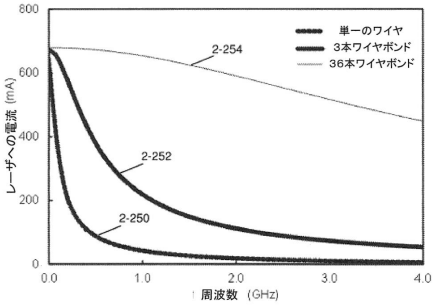
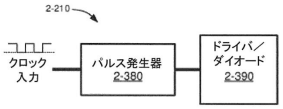


FIG. 2-2B

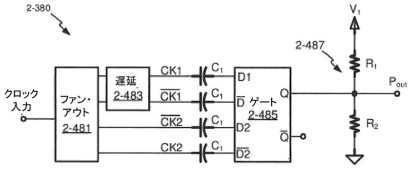
【図２－２Ｃ】



【図２－３】



【図２－４Ａ】



【図２－４Ｂ】

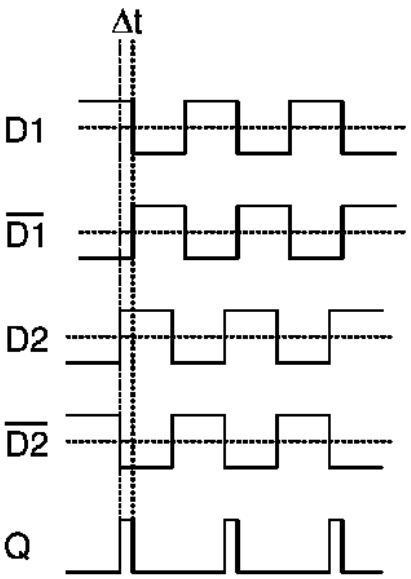
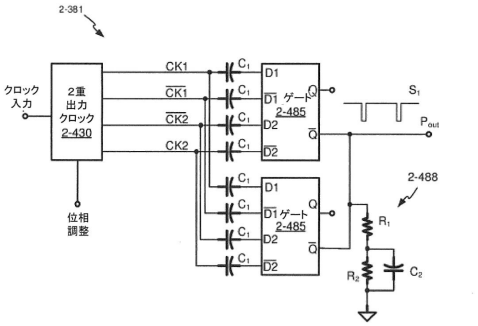
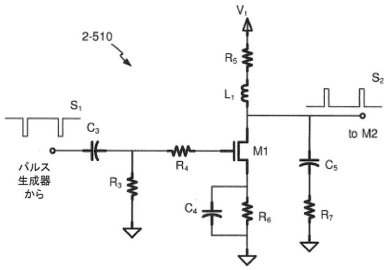


FIG. 2-4B

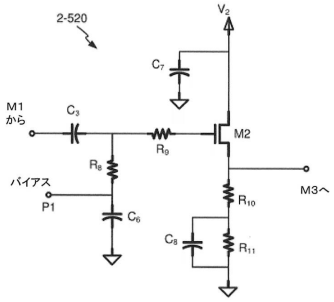
【図２－４Ｃ】



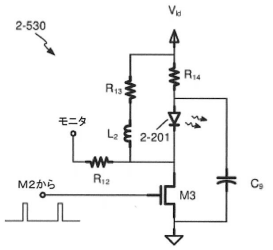
【図２－５Ａ】



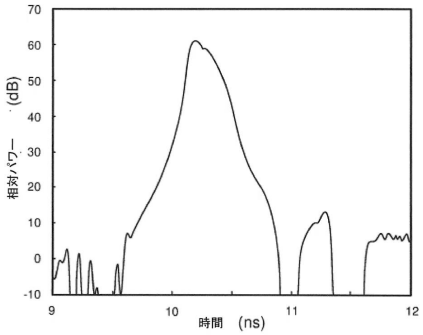
【図２－５Ｂ】



【図２－５Ｃ】



【図２－６】



【図３－１Ａ】

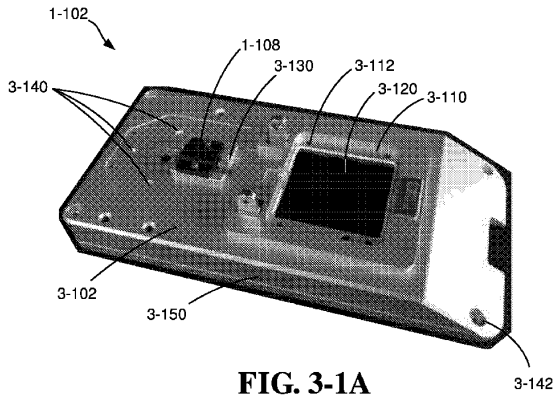


FIG. 3-1A

【図３－１Ｂ】

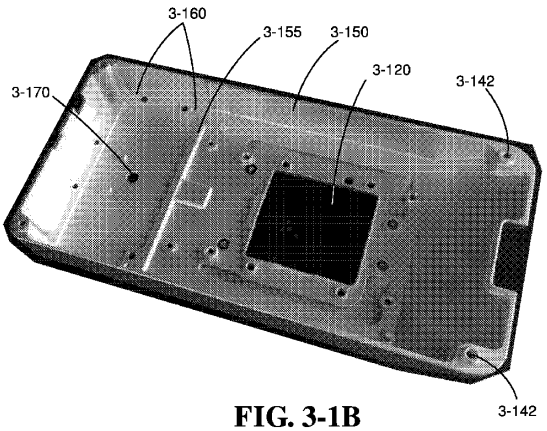


FIG. 3-1B

【図３－２Ａ】

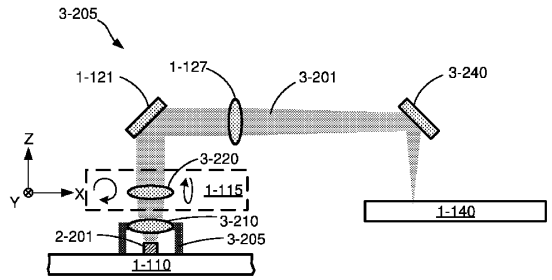


FIG. 3-2A

【図３－２Ｂ】

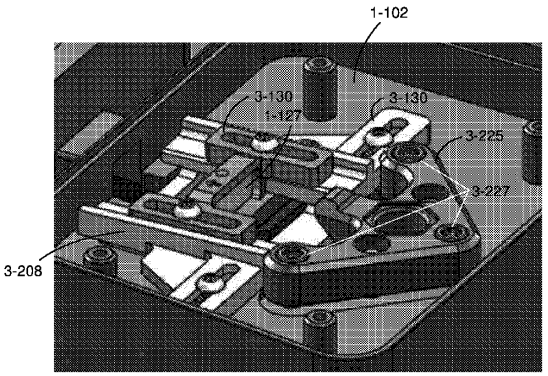


FIG. 3-2B

【図３－３】

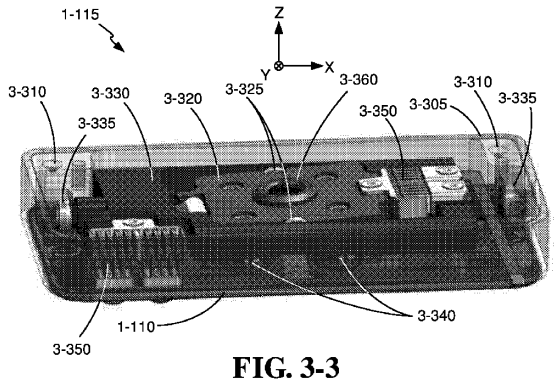


FIG. 3-3

【図３－４Ａ】

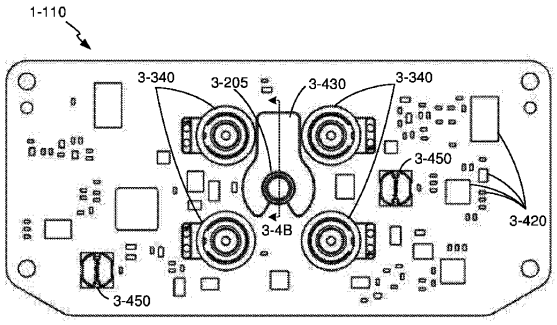


FIG. 3-4A

【図３－４Ｂ】

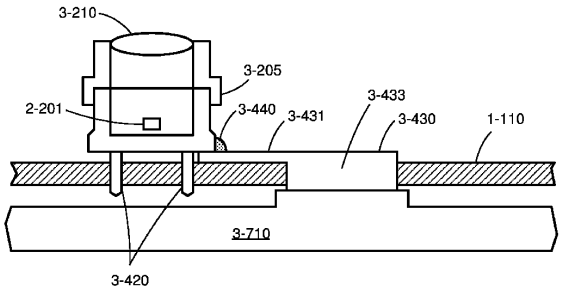


FIG. 3-4B

【図３－５】

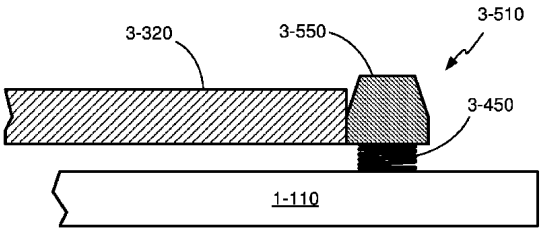
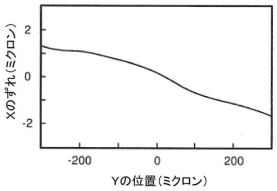
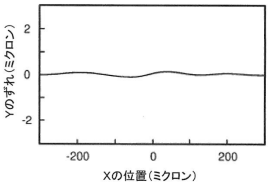


FIG. 3-5

【図３－６Ａ】



【図３－６Ｂ】



【図３－７】

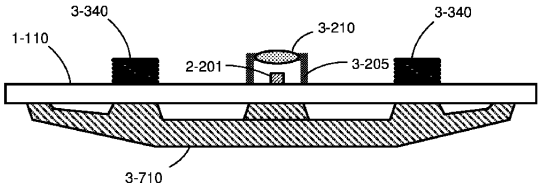
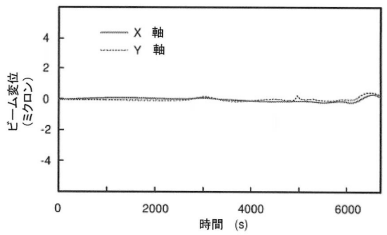


FIG. 3-7

【図３－８】



【図３－９Ａ】

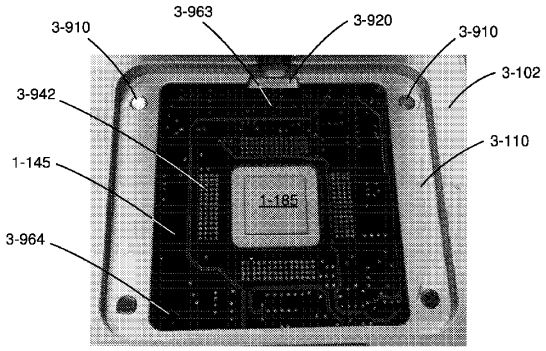


FIG. 3-9A

【図３－９Ｂ】

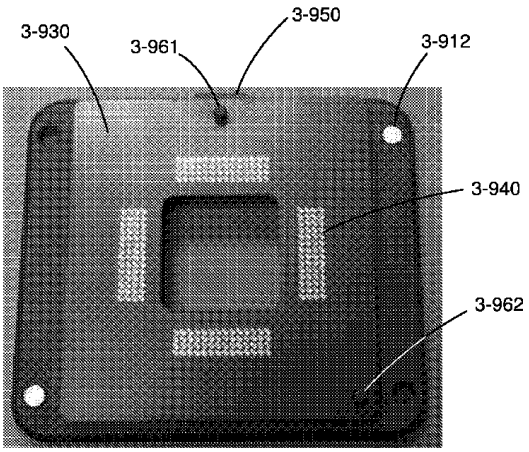


FIG. 3-9B

【図３－１０Ａ】

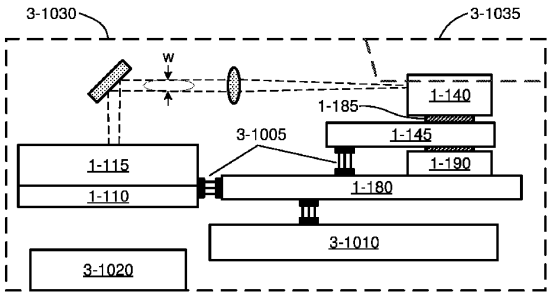


FIG. 3-10A

【図３－１０Ｂ】

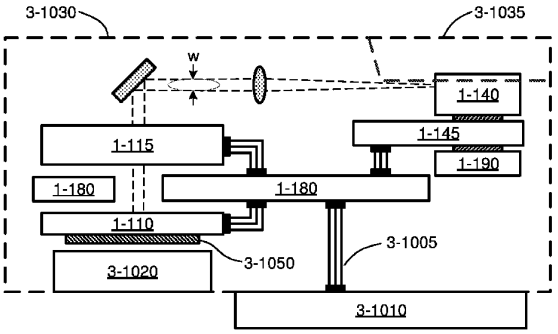


FIG. 3-10B

【図３－１０Ｃ】

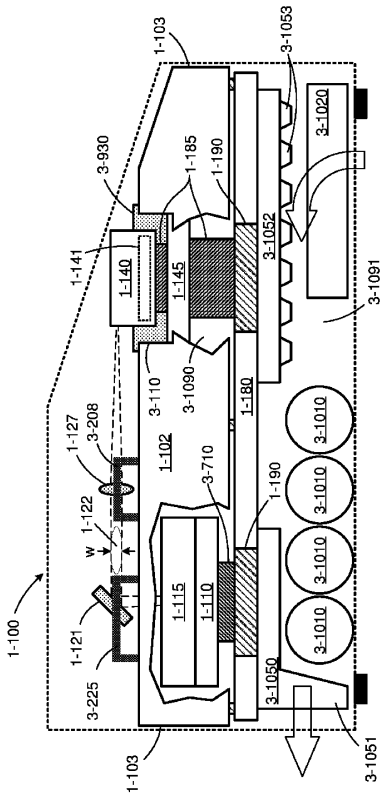


FIG. 3-10C

【図４－１】

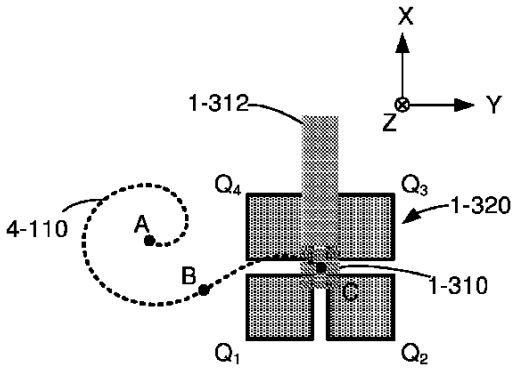


FIG. 4-1

【図４－２】

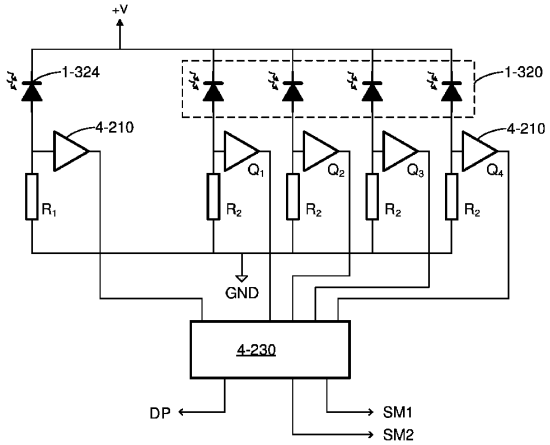
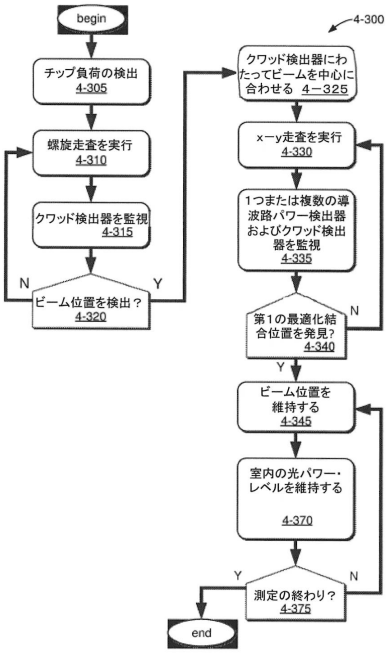


FIG. 4-2

【図４－３】



フロントページの続き

アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード アンカス ポイント ロード ２１５
(72)発明者 チプリアニー、ベンジャミン
アメリカ合衆国 ０６４０５ コネチカット州 ブランフォード タートル ベイ ドライブ １７６
(72)発明者 リアリック、トッド
アメリカ合衆国 ０６４１０ コネチカット州 チェシャー ウィンデミア コート ５
(72)発明者 グレン、ポール イー．
アメリカ合衆国 ０２４８２ マサチューセッツ州 ウェルズリー パインウッド ロード ２２
(72)発明者 アフマド、ファイサル アール．
アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード オールド ウィットフィールド ストリート ４４６ アパートメント イー
(72)発明者 ロズウェック、トッド
アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード オールド ウィットフィールド ストリート ５３０
(72)発明者 ラスロップ、ブリタニー
アメリカ合衆国 ０６４１８ コネチカット州 ダービー ハロルド アベニュー ５１
(72)発明者 コノリー、トーマス
アメリカ合衆国 ０６４１０ コネチカット州 チェシャー ファー ホライゾン ドライブ ９０

審査官 飯濱 翔太郎

(56)参考文献
米国特許出願公開第２０１６／０３６９３３２（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１６－５２２６７６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１４１８７３（WO，Ａ１）
米国特許第０８６５４４２７（ＵＳ，Ｂ１）
V. F. -G. Tseng and H. Xie，Simultaneous piston position and tilt angle sensing for large vertical displacement micromirrors by frequency detection inductive sensing.，Appl. Phys. Lett.，2015年11月25日，Vol.107, Issue.21，Article No.214102，doi: 10.1063/1.4936375
Appl. Phys. Lett., 2015, Vol.107, Article No.214102

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｍ １／００－３／１０
Ｈ０１Ｌ ３１／０２３２
Ｇ０１Ｎ ２１／６４