

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年10月17日(17.10.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/214217 A1

(51) 国際特許分類:

G01N 27/447 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2023/014893

(22) 国際出願日:

2023年4月12日(12.04.2023)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(71) 出願人: 株式会社日立ハイテク
(HITACHI HIGH-TECH CORPORATION) [JP/
JP]; 〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁目
1 7 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 横山 徹 (YOKOYAMA, Toru);
〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目 6 番
6 号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 原

浦 功(HARAURA, Isao); 〒1056409 東京都港区
虎ノ門一丁目 1 7 番 1 号 株式会社日立ハ
イテク内 Tokyo (JP). 室岡 尚哉(MUROOKA,
Naoya); 〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁
目 1 7 番 1 号 株式会社日立ハイテク内
Tokyo (JP). 山崎 基博(YAMAZAKI, Motohiro);
〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁目 1 7 番
1 号 株式会社日立ハイテク内 Tokyo (JP).
隅田 周志(SUMIDA, Noriyuki); 〒1056409 東
京都港区虎ノ門一丁目 1 7 番 1 号 株式会
社日立ハイテク内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人サンネクスト国際特許
事務所(SUNNEXT INTERNATIONAL PATENT
OFFICE); 〒1400002 東京都品川区東品川二丁

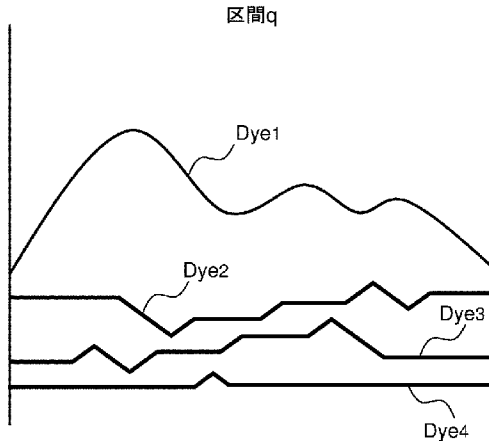
(54) Title: GENETIC ANALYSIS DEVICE AND GENETIC ANALYSIS METHOD

(54) 発明の名称: 遺伝子解析装置及び遺伝子解析方法

[図10]

AA
S603における各区間内の非信号特徴量決定

$$Fq = \min(F(\text{Dye1}), F(\text{Dye2}), F(\text{Dye3}), F(\text{Dye4}))$$



1, 2, 3, 4 Dye
q Section
AA Determine non-signal feature
amount in each section in S603

(57) Abstract: This genetic analysis device comprises an acquisition unit that acquires time series data indicating the result of electrophoresis of a sample; and an analysis unit that analyzes a base sequence of the sample from the time series data. The time series data includes multiple sets of fluorescence intensity data corresponding to multiple bases. The analysis unit divides the time series data into multiple sections, generates, for each of the multiple sets of fluorescence intensity data, a feature amount indicating an emergence frequency of at least one of a local maximum portion, a local

[続葉有]

目 3 番 1 2 号 シーフォートスクエア センタービルディング 1 6 階 Tokyo (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

minimum portion, and a flat portion of the fluorescence intensity data in each of the sections, determines, from among the multiple feature amounts generated for the multiple sets of fluorescence intensity data, a section feature amount on the basis of the magnitude relationship of the feature amounts, and detects, by using the section feature amount, a signal region which is an analysis target region of the base sequence in the time series data.

(57) 要約: 遺伝子解析装置は、サンプルの電気泳動の結果を示す時系列データを取得する取得部と、前記時系列データから前記サンプルの塩基配列を解析する解析部と、を備え、前記時系列データは、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含み、前記解析部は、前記時系列データを複数の区間に分割し、各区間における前記蛍光強度データの極大部分、極小部分、及び平坦部分のうち少なくとも一つの出現頻度を示す特徴量を前記複数の蛍光強度データごとに生成し、前記複数の蛍光強度データについて生成した複数の特徴量の中から、特徴量の大小関係に基づいて区間特徴量を決定し、前記区間特徴量を用いて、前記時系列データにおける塩基配列の解析対象領域である信号領域を検出する。

明 細 書

発明の名称： 遺伝子解析装置及び遺伝子解析方法

技術分野

[0001] 本発明は、遺伝子解析装置及び遺伝子解析方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、塩基配列を決定するため、国際公開2008/050426号（特許文献1）に記載の技術がある。この公報には、「劣化した部分を含む泳動データであっても塩基配列を正確に解析することができるようにする。」「以下の工程（A）から（C）をその順に含んで核酸の塩基配列を決定する。

（A）試料核酸を電気泳動分離して得られた4種類の塩基種別のピークを含む電気泳動データから基盤ピークを抽出する基盤ピーク抽出工程、（B）抽出された基盤ピークにより構成される時系列データにおいて、探索を開始する探索始点基盤ピーク及びピーク間隔基準値を設定する条件設定工程、（C）前記時系列データにおいて、探索始点基盤ピークを始点として、隣接する基盤ピーク間を時系列の前方向及び後方向に順次走査し、基盤ピーク間の間隔を前記ピーク間隔基準値とを比較してピーク欠落区間に補間ピークを追加することにより塩基配列を決定する。」という記載がある。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開2008/050426号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 従来の技術では、信号区間（信号領域）と非信号区間（非信号領域）とを識別する精度に課題があった。特に、強度の低い信号を含む信号領域の検出精度が十分でなかった。例えば、全体の信号強度の分布から信号と非信号を区別する閾値を求める方法では、強度の高い信号の影響によって閾値が大きくなり、強度の低い信号を含む区間を非信号区間と誤判定することがあった

。局所的な信号強度の変化（立ち上がり・立下り）をみつけ、信号と非信号を区別する方法では、強度の低い信号は相対的に強度変化が小さくなるため区別が困難であった。信号の周期成分を抽出して信号区間を判定する方法では、非信号領域で信号に近い周期性が観測されると誤判定が生じていた。

[0005] そこで、本発明では、電気泳動の結果を示す時系列データから高精度に信号区間（信号領域）を検出することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 上記目的を達成するために、代表的な本発明の遺伝子解析装置の一つは、サンプルの電気泳動の結果を示す時系列データを取得する取得部と、前記時系列データから前記サンプルの塩基配列を解析する解析部と、を備え、前記時系列データは、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含み、前記解析部は、前記時系列データを複数の区間に分割し、各区間における前記蛍光強度データの極大部分、極小部分、および平坦部分のうち少なくとも一つの出現頻度を示す特徴量を前記複数の蛍光強度データごとに生成し、前記複数の蛍光強度データについて生成した複数の特徴量の中から、特徴量の大小関係に基づいて区間特徴量を決定し、前記区間特徴量を用いて、前記時系列データにおける塩基配列の解析対象領域であるの信号領域を検出することを特徴とする。

また、代表的な本発明の遺伝子解析方法の一つは、前記サンプルの電気泳動の結果を示す、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含む時系列データを取得するステップと、前記時系列データを複数の区間に分割するステップと、各区間における前記蛍光強度データの極大部分、極小部分、平坦部分のうち少なくとも一つの出現頻度に基づいて各区間における蛍光強度データの非信号特徴量を前記複数の蛍光強度データごとに生成するステップと、前記複数の蛍光強度データについて生成した複数の特徴量の中から、特徴量の大小関係に基づいて区間特徴量を決定するステップと、前記区間の特徴量を用いて、前記時系列データにおける塩基配列の解析対象領域である信号領域を検出するステップと、を含むことを特徴とする。

発明の効果

[0007] 本発明によれば、電気泳動の結果を示す時系列データから高精度に信号区間（信号領域）を検出できる。上記した以外の課題、構成及び効果は以下の実施の形態の説明により明らかにされる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]実施例1の遺伝子解析装置の構成例

[図2]実施例1の電気泳動装置の構成例

[図3]実施例1の遺伝子解析装置が実行する処理の概要を説明するフローチャート

[図4]実サンプルの電気泳動処理のフロー

[図5]ベースコールのフロー

[図6]信号区間検出のフロー

[図7]非信号区間の特徴を説明する図

[図8]信号区間の特徴を説明する図

[図9]形状パターンからの非信号特徴量の生成の説明図

[図10]区間の非信号特徴量決定の説明図

[図11]信号境界の決定の説明図（その1）

[図12]信号境界の決定の説明図（その2）

[図13]区間の非信号特徴量の分布から閾値を決定する場合の説明図

[図14]非信号特徴量と他の特徴量とを組み合わせる場合の説明図（その1）

[図15]非信号特徴量と他の特徴量とを組み合わせる場合の説明図（その2）

[図16]非信号特徴量と他の特徴量とを組み合わせる場合の説明図（その3）

[図17]非信号特徴量と他の特徴量とを組み合わせる場合の説明図（その4）

[図18]非信号特徴量と他の特徴量とを組み合わせる場合の説明図（そ

の5)

[図19]蛍光強度データの編集により解析区間を修正する場合の説明図

発明を実施するための形態

[0009] 以下、実施例を図面を用いて説明する。

実施例 1

[0010] 図1は、実施例1の遺伝子解析装置101の構成例を示す図である。

遺伝子解析装置101は、電気泳動装置105及びデータ解析装置112を備える。電気泳動装置105及びデータ解析装置112は通信ケーブルを用いて通信可能に接続される。

[0011] データ解析装置112は、中央制御部102、記憶部104、及びユーザインタフェース部103を有する。

中央制御部102は、電気泳動装置105の制御及びデータ処理を実行する。中央制御部102は、例えば、CPU (Central Processing Unit) 及びGPU (Graphics Processing Unit) である。

記憶部104は、中央制御部102が実行するプログラム、電気泳動装置105の設定情報、各種処理に使用する情報等を格納する。記憶部104は、例えば、メモリである。

ユーザインタフェース部103は、入力装置及び出力装置と接続するインタフェース、又は、ネットワークを介して外部装置と接続するインタフェースである。データ解析装置112は、ユーザインタフェース部103を介して、ユーザに情報を提示し、また、ユーザによって入力された情報を受け付ける。

[0012] 中央制御部102は、記憶部104に格納されるプログラムを実行することによって、サンプル情報設定部106、電気泳動装置制御部108、蛍光強度計算部110、及びベースコール部107として動作する。以下の説明では、機能部を主語に処理を説明する場合、中央制御部102がプログラムを実行していることを表す。

[0013] サンプル情報設定部 106 は、サンプルに関する情報を設定する設定部である。

電気泳動装置制御部 108 は、電気泳動装置 105 によるサンプルの電気泳動を制御する制御部である。

蛍光強度計算部 110 は、電気泳動の結果を示す時系列データを電気泳動装置 105 から取得する取得部である。時系列データは、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含む。

ベースコール部 107 は、時系列データからサンプルの塩基配列を解析する解析部である。ベースコール部 107 は、解析区間検出部 109 を備える。

[0014] 解析区間検出部 109 は、時系列データを複数の区間に分割し、各区間における蛍光強度データの極大、極小、平坦の出現頻度に基づいて非信号であることを示す非信号特徴量を蛍光強度データごとに生成する。この特徴量は、非信号らしいほど大きい値とする。もしくは上記の出現頻度の逆数や、上記出現頻度を固定値から引いた値など、上記出現頻度が小さいほど大きくなるような値を信号特徴量としてこれを生成してもよい。この場合、信号特徴量は信号らしいほど大きい値となる。以下、上記の非信号特徴量を用いた実施形態を述べるが、信号特徴量を用いた場合にも本実施形態は同様に適用可能である。解析区間検出部 109 は、複数の蛍光強度データについて生成した複数の非信号特徴量のうち、最小の値をその区間の非信号特徴量として決定する。もしも信号特徴量を用いる場合は、最大の信号特徴量をその区間の信号特徴量として決定する。そして、区間の信号特徴量を用いて時系列データの信号区間を検出する。信号区間（信号領域）とは、時系列データのうち、塩基の存在に由来する蛍光強度の変化が含まれる区間である。非信号区間（非信号領域）とは、時系列データのうち、塩基の存在に由来する蛍光強度の変化が含まれない区間である。

[0015] 電気泳動装置 105 は、サンプル（DNA断片）を電気泳動し、泳動データを取得する。泳動データは、蛍光色素で標識された DNA断片の輝度値の

時系列データである。

[0016] ここで、電気泳動装置 105 の構成を説明する。図 2 は、実施例 1 の電気泳動装置 105 の構成例を示す図である。

[0017] 電気泳動装置 105 は、検出部 216、恒温槽 218、搬送機 225、高圧電源 204、第 1 電流計 205、陽極側電極 211、第 2 電流計 212、キャピラリアレイ 217、ポンプ機構 203 を有する。

[0018] キャピラリアレイ 217 は、複数本（例えば、8 本）のキャピラリ 202 を含む交換部材であり、ロードヘッド 229、検出部 216、及びキャピラリヘッド 233 を含む。また、キャピラリ 202 の破損又は品質の劣化に伴って、新品のキャピラリアレイ 217 に交換できる。

[0019] キャピラリ 202 は、内径数十から数百ミクロン、外形数百ミクロンのガラス管で構成され、強度を向上させるために表面をポリイミドでコーティングしている。ただし、レーザ光が照射される光照射部は、内部の発光が外部に漏れやすいように、ポリイミド被膜が除去された構造になっている。キャピラリ 202 の内部には、電気泳動時に泳動速度差を与えるための分離媒体が充填される。分離媒体は、流動性及び非流動性の双方が存在するが、実施例 1 では流動性のポリマを用いる。

[0020] 高圧電源 204 は、キャピラリ 202 に高い電圧を印加する。第 1 電流計 205 は、高圧電源 204 から発せられる電流を検出する。第 2 電流計 212 は、陽極側電極 211 に流れる電流を検出する。

[0021] サンプルより得られる情報光を検出する光学検出部は、検出部 216 に励起光を照射する光源 214 と、検出部 216 内の発光を検出するための光学検出器 215、回折格子 232 で構成されている。検出部 216 は、サンプルに依存した情報を取得する部材である。

[0022] 電気泳動により分離されたキャピラリ 202 中のサンプルを検出する場合、検出部 216 に光源 214 から励起光が照射することによって、サンプルに依存した波長を有する蛍光を情報光として生じさせる。さらに、回折格子 232 が波長方向に情報光を分光し、光学検出器 215 が分光された情報光

を検出し、サンプルを解析する。

- [0023] キャピラリ陰極端 2 2 7 は、それぞれ金属製の中空電極 2 2 6 を通して固定されており、キャピラリ 2 0 2 の先端が中空電極 2 2 6 から 0.5 mm 程度突き出た状態になっている。また、各キャピラリ 2 0 2 に装備された中空電極 2 2 6 は、すべてが一体となってロードヘッド 2 2 9 に装着される。さらに、すべての中空電極 2 2 6 は、装置本体に搭載されている高圧電源 2 0 4 と導通しており、電気泳動及びサンプル導入等、電圧を印加する必要がある場合、陰極電極として機能する。
- [0024] キャピラリ陰極端 2 2 7 と反対側のキャピラリ端部（他端部）は、キャピラリヘッド 2 3 3 により一つに束ねられている。キャピラリヘッド 2 3 3 は、ブロック 2 0 7 に耐圧機密で接続できる。高圧電源 2 0 4 による高電圧はロードヘッド 2 2 9 及びキャピラリヘッド 2 3 3 の間かけられる。そして、シリンジ 2 0 6 によって、他端部からキャピラリ 2 0 2 内に新規ポリマが充填される。キャピラリ 2 0 2 中のポリマ詰め替えは、測定の性能を向上するために測定ごとに実施される。
- [0025] ポンプ機構 2 0 3 は、シリンジ 2 0 6 と当該シリンジ 2 0 6 を加圧するための機構系とで構成され、キャピラリ 2 0 2 にポリマを注入する。
- [0026] ブロック 2 0 7 は、シリンジ 2 0 6、キャピラリアレイ 2 1 7、陽極バッファ容器 2 1 0、及びポリマ容器 2 0 9 をそれぞれ連通させるための接続部である。
- [0027] 恒温槽 2 1 8 は、恒温槽 2 1 8 内のキャピラリ 2 0 2 を一定の温度に保つために、断熱材で覆われ、加熱冷却機構 2 2 0 によって温度が制御される。また、ファン 2 1 9 が恒温槽 2 1 8 内の空気を循環及び攪拌し、キャピラリアレイ 2 1 7 の温度を位置的に均一かつ一定に保つ。
- [0028] 搬送機 2 2 5 は、キャピラリ陰極端 2 2 7 に様々な容器を搬送する。搬送機 2 2 5 は、三つの電動モータ及びリニアアクチュエータを備え、上下、左右、及び奥行き 3 軸方向に移動可能である。また、搬送機 2 2 5 の移動ステージ 2 3 0 には少なくとも一つ以上の容器を載せることができる。さらに

、移動ステージ２３０には電動のグリップ２３１が備えられており、各容器を掴むこと及び放すことができる。このため、バッファ容器２２１、洗浄容器２２２、廃液容器２２３、及びサンプルプレート２２４を必要に応じて、キャピラリー陰極端２２７まで搬送できる。なお、不必要な容器は、電気泳動装置１０５内の所定収容所に保管される。

[0029] ユーザは、データ解析装置１１２を用いて、電気泳動装置１０５の各種機能を制御し、光学検出部によって検出された泳動データを取得することができる。

[0030] 電気泳動装置１０５には、電気泳動に影響を与える観測環境に関する情報（観測環境情報）を取得するためのセンサが存在してもよい。図２の電気泳動装置１０５は、装置内センサ２４０、ポリマセンサ２４１、緩衝液センサ２４２を有する。

[0031] 装置内センサ２４０は、電気泳動装置１０５の内部環境に関する情報を取得するためのセンサであり、例えば、電気泳動装置１０５内の温度センサ、湿度センサ、及び気圧センサ等を計測する。

[0032] ポリマセンサ２４１は、ポリマの品質に関する情報を取得するためのセンサであり、例えば、ＰＨセンサ及び電気伝導率センサ等である。ポリマセンサ２４１は、図２ではポリマ容器２０９内に設置されているが、設置場所はこれに限定されない。

[0033] 緩衝液センサ２４２は、緩衝液の品質に関する情報を取得するためのセンサであり、例えば、温度センサがある。緩衝液センサ２４２は、図２では陽極バッファ容器２１０内に設置されているが、設置場所はこれに限定されない。例えば、バッファ容器２２１内に設定されていてもよい。

[0034] 図３は、実施例１の遺伝子解析装置１０１が実行する処理の概要を説明するフローチャートである。

[0035] 遺伝子解析装置１０１の電気泳動装置１０５は、解析対象のサンプルに対して電気泳動処理を実行する（ステップＳ３０１）。電気泳動処理の詳細は図４を用いて説明する。

[0036] 次に、遺伝子解析装置 101 のデータ解析装置 112 は、機器の波長特性を補正するスペクトル補正を行い（ステップ S302）、泳動データを用いた蛍光強度計算処理を実行する（ステップ S303）。具体的には、蛍光強度計算部 110 が、泳動データから蛍光色素の蛍光強度の時系列データを算出し、蛍光強度の時系列データからピークの中心位置、高さ、及び幅等を検出する。

[0037] 次に、遺伝子解析装置 101 のデータ解析装置 112 は、蛍光強度の時系列データに対して移動度補正処理を実行する（ステップ S304）。

次に、遺伝子解析装置 101 のデータ解析装置 112 は、移動度補正処理の結果に基づいて補正された蛍光強度の時系列データを用いてベースコールを実行する（ステップ S305）。具体的には、ベースコール部 107 が、補正された蛍光強度の時系列データを用いてサンプルの塩基配列を特定する。

[0038] 図 4 は、S301 における実サンプルの電気泳動処理のフローを示している。電気泳動の基本的手順は、サンプル準備（S401）、分析開始イベント（S402）、泳動媒体充填（S403）、予備泳動（S404）、サンプル導入（S405）、泳動分析（S406）、泳動分析終了（S407）に大別できる。

[0039] 本装置のオペレータは、分析開始前のサンプル準備（S401）として、サンプルや試薬を本装置にセットする。より具体的には、まず、バッファ容器 221 と陽極バッファ容器 210 に、通電路の一部を形成する緩衝液を満たす。緩衝液は、例えば、各社から電気泳動用として市販されている電解質液である。また、サンプルプレート 224 のウェル内に、分析対象であるサンプルを分注する。サンプルは、例えば、DNA の PCR 産物である。また、洗浄容器 222 に、キャピラリー陰極端 227 を洗浄する為の洗浄溶液を分注する。洗浄溶液は、例えば、純水である。また、シリンジ 206 内に、サンプルを電気泳動する為の泳動媒体を注入する。泳動媒体は、例えば各社から電気泳動用として市販されているポリアクリルアミド系分離ゲルやポリマ

などである。さらに、キャピラリ 202 の劣化が予想される場合や、キャピラリ 202 の長さを変更する場合、キャピラリアレイ 217 を交換する。

[0040] このときに、サンプルプレート 224 にセットされるサンプルとしては、解析の対象である DNA の実サンプルの他、ポジティブコントロール、ネガティブコントロール、アレリックラダーとがあり、それぞれ異なるキャピラリにおいて電気泳動される。ポジティブコントロールは、例えば既知の DNA を含む PCR 産物であり、PCR によって DNA が正しく増幅されていることを確認するための対照実験用のサンプルである。ネガティブコントロールとは、DNA を含まない PCR 産物であり、PCR の増幅物にオペレータの DNA や塵などのコンタミネーションが生じていないことを確認するための対照実験用のサンプルである。

[0041] アレリックラダーとは、DNA マーカに一般的に含まれる可能性のあるアレルを多く含む人工的なサンプルであり、通常、DNA 鑑定用の試薬キットとして試薬メーカーから提供される。アレリックラダーは、個々の DNA マーカの DNA 断片長とアレルとの対応関係を微調整する目的で使用される。

[0042] また上記の実サンプル、ポジティブコントロール、ネガティブコントロール、及びアレリックラダー、のサンプル全てに対して、サイズスタンダードと呼ばれる、特定の蛍光色素で標識された既知の DNA 断片が混ぜられる。使用する試薬キットによってサイズスタンダードに割り当てられる蛍光色素の種類は異なる。

[0043] オペレータは、アレリックラダーの種類やサイズスタンダードの種類、蛍光試薬の種類、それぞれのキャピラリに対応するサンプルプレート 224 上のウェルにセットされたサンプルの種類などを指定する。本実施例ではサンプルの種類として、実サンプル、ポジティブコントロール、ネガティブコントロール、及びアレリックラダーのいずれかの種類が指定される。これらの情報の設定は、データ解析装置 112 上にて、ユーザインタフェース部 103 を介し、サンプル情報設定部 106 に設定される。

[0044] そして、上記のようなサンプル準備 (S401) が完了した後、オペレー

タはデータ解析装置 112 上にて、ユーザインタフェース部 103 を操作して、分析開始を指示する。この分析開始の指示は電気泳動装置制御部 108 に渡される。電気泳動装置制御部 108 が、分析開始の信号を電気泳動装置 105 に送信することで、分析が開始される（S402）。

[0045] 次に電気泳動装置 105 では、泳動媒体充填（S403）が開始される。このステップは、分析開始後に自動的に行われてもよいし、逐次、電気泳動装置制御部 108 から制御信号が送信されることによって行われてもよい。泳動媒体充填とは、キャピラリ 202 内に新しい泳動媒体を充填し、泳動路を形成する手順である。

[0046] 本実施例における泳動媒体充填（S403）では、まず、搬送機 225 により廃液容器 223 をロードヘッダ 229 の直下に運び、電磁弁 213 を閉じ、キャピラリ陰極端 227 から排出される使用済の泳動媒体を受け止められるようにする。そして、シリンジ 206 を駆動して、キャピラリ 202 に新しい泳動媒体を充填し、使用済の泳動媒体を廃棄する。最後に、洗浄容器 222 内の洗浄溶液にキャピラリ陰極端 227 を浸し、泳動媒体により汚れたキャピラリ陰極端 227 を洗浄する。

[0047] 次に予備泳動（S404）が行われる。このステップは、自動的に行われてもよいし、逐次、電気泳動装置制御部 108 から制御信号が送信されることによって行われてもよい。予備泳動とは、泳動媒体に所定の電圧を印加し、泳動媒体を電気泳動に適した状態にする手順である。本実施例における予備泳動（S404）では、まず、搬送機 225 により、バッファ容器 221 内の緩衝液にキャピラリ陰極端 227 を浸し、通電路を形成する。そして、高圧電源 204 により、泳動媒体に数～数十キロボルト程度の電圧を数～数十分間加え、泳動媒体を電気泳動に適した状態とする。最後に、洗浄容器 222 内の洗浄溶液にキャピラリ陰極端 227 を浸し、緩衝液により汚れたキャピラリ陰極端 227 を洗浄する。

[0048] 次にサンプル導入（S405）が行われる。このステップは、自動的に行われてもよいし、逐次、電気泳動装置制御部 108 から制御信号が送信され

ることによって行われてもよい。サンプル導入（S405）では、サンプル成分が泳動路に導入される。本実施例におけるサンプル導入（S405）では、まず、搬送機225により、サンプルプレート224のウェル内に保持されたサンプルにキャピラリー陰極端227を浸し、その後電磁弁213を開く。これにより、通電路が形成され、泳動路にサンプル成分を導入することが状態となる。そして、高圧電源204によりパルス電圧を通電路に印加し、泳動路にサンプル成分を導入する。最後に、洗浄容器222内の洗浄溶液にキャピラリー陰極端227を浸し、サンプルにより汚れたキャピラリー陰極端227を洗浄する。

[0049] 次に泳動分析（S406）が行われる。このステップは、自動的行われてもよいし、逐次、電気泳動装置制御部108から制御信号が送信されることによって行われてもよい。泳動分析（S406）では、電気泳動により、サンプル中に含まれる各サンプル成分が分離分析される。本実施例における泳動分析（S406）では、まず、搬送機225により、バッファ容器221内の緩衝液にキャピラリー陰極端227を浸し、通電路を形成する。次に、高圧電源204により、通電路に15kV前後の高電圧を印加し、泳動路に電界を発生させる。発生した電界により、泳動路内の各サンプル成分は、各サンプル成分の性質に依存した速度で検出部216へ移動する。つまり、サンプル成分は、その移動速度の差により分離される。そして、検出部216に到達したサンプル成分から順番に検出される。例えば、サンプルが、塩基長の異なるDNAを多数含む場合は、その塩基長により移動速度に差が生じ、塩基長の短いDNAから順に検出部216に到達する。各DNAには、その末端塩基配列に依存した蛍光色素が取り付けられている。検出部216に光源214から励起光が照射されると、サンプルから情報光、すなわちサンプルに依存した波長を有する蛍光が生じ、外部に放出される。この情報光を光学検出器215により検出する。泳動分析中は、光学検出器215では、一定の時間間隔でこの情報光を検出し、画像データをデータ解析装置112へ送信する。もしくは送信する情報量を減らすため、画像データではなく、

画像データ中の一部の領域のみの輝度を送信してもよい。例えば、キャピラリー毎に、一定間隔の波長位置のみサンプリングされた輝度値を送信してもよい。この輝度値データは各キャピラリーのスペクトル波形を表している。このスペクトル波形が記憶部 104 へ格納される。

[0050] 最後に、予定していた画像データを取得し終わったら電圧印加を停止し、泳動分析を終了する（S407）。以上が、図4における電気泳動処理（S301）の処理の一例である。

[0051] 図5は、S305におけるベースコールのフローを示している。

まず、ベースコール部107の解析区間検出部109が、補正された蛍光強度の時系列データから信号区間を検出する（ステップS501）。

ベースコール部107は、検出した信号区間について解析を行い、サンプルの塩基配列を特定する（ステップS502）。

[0052] 図6は、S501における信号区間検出のフローを示している。S501における信号区間検出は、ステップS601からステップS604を含む。

ステップS601 解析区間検出部109は、時系列データ全体を複数の小区間に分割する。その後、ステップS602に進む。

ステップS602 解析区間検出部109は、小区間の1つを選択し、その区間に含まれる各信号の非信号特徴量を生成する。各信号とは、4つの塩基に対応する4つの蛍光強度データである。解析区間検出部109は、選択中の小区間の4つの蛍光強度データについて、それぞれ非信号特徴量を生成する。その後、ステップS603に進む。

[0053] ステップS603 解析区間検出部109は、選択中の小区間の非信号特徴量を決定する。具体的には、解析区間検出部109は、4つの蛍光強度データから求めた4つの非信号特徴量のうち、最小の特徴量を当該小区間の非信号特徴量とする。ステップS603の後、非信号特徴量を決定していない小区間が残っていれば、ステップS602に戻る。全ての小区間について非信号特徴量を決定したならば、ステップS604に進む。なお、前述のように、非信号特徴量の代わりに信号特徴量を用いる場合は、最大の信号特徴量

を当該小区間の信号特徴量とし、上記と同様の流れで処理を行う。

[0054] ステップS604 解析区間検出部109は、小区間のそれぞれについて決定した非信号特徴量を用いて、非信号区間と信号区間との境界を決定し、処理を終了する。

[0055] ここで、非信号特徴量について説明する。図7は非信号区間の特徴を説明する図である。図8は、信号区間の特徴を説明する図である。図7及び図8において、Dye1～Dye4は4つの塩基に対応する4つの蛍光色素を示す。図7及び図8において、横軸は時間であり、縦軸は蛍光強度である。

[0056] 図7と図8の蛍光強度データを比較すると、非信号区間では凹凸や平坦が多く、信号区間では凹凸や平坦が少ない。特に、信号区間では、蛍光強度の推移がなだらかとなるから、平坦部分が顕著に少なくなる。

[0057] そこで、解析区間検出部109は、蛍光強度データの3つの形状パターン（極大、極小、平坦）の出現回数に基づいて非信号特徴量を生成する。形状パターンからの非信号特徴量の生成は、ステップS602に対応する。

[0058] 図9は、形状パターンからの非信号特徴量の生成の説明図である。

形状パターン「平坦」は、隣り合う点の強度差が $\pm h_1$ とする。すなわち、次の式を満たす場合である。なお、ここでいう点とは電気泳動信号の個々のサンプル値であり、前述の光学検出器215がデータを取得する時間間隔、もしくはサンプリングレートによって定まる。この時間間隔は予めユーザ、もしくは装置のデフォルト値として定められる。

$$-h_1 \leq (y[k+1] - y[k]) \leq h_1$$

形状パターン「極大」は、次の式を満たす場合である。

$$y[k] - y[k-1] > h_2 \quad \&\& \quad y[k] - y[k+1] > h_2$$

形状パターン「極小」は、次の式を満たす場合である。

$$y[k-1] - y[k] > h_3 \quad \&\& \quad y[k+1] - y[k] > h_3$$

上記の h_1 、 h_2 、 h_3 はサンプリングレートや電気泳動電圧に応じて予め定めた値としてよい。

[0059] 解析区間検出部109は、3つのパターンの出現回数を、当該区間におけ

る当該蛍光強度データの非信号特徴量とする。なお、区間長で正規化し、3つのパターンの出現頻度を非信号特徴量としてもよい。

[0060] また、3つのパターンのうち、形状パターン「平坦」は、信号区間に現れにくく、非信号区間の特徴として重要度が高い。そこで、形状パターン「平坦」は他の形状パターンよりも大きい重みをつけて非信号特徴量を生成してもよい。

[0061] 図10は、S603における区間の非信号特徴量決定の説明図である。図10では、区間内の蛍光強度データの非信号特徴量の最小値を、その区間の非信号特徴量としている。図10に示したグラフは、 $Dye1 \sim Dye4$ の蛍光強度データである。 $F(Dye1) \sim F(Dye4)$ は、 $Dye1 \sim Dye4$ の蛍光強度データから生成した非信号特徴量である。

[0062] 解析区間検出部109は、区間 q の非信号特徴量 F_q を $Min(F(Dye1), F(Dye2), F(Dye3), F(Dye4))$ により求める。図10では、 $Dye1$ の蛍光強度データが最もなだらかであるため、 $F(Dye1)$ は $F(Dye2) \sim F(Dye4)$ より小さくなる。このため、 $F_q = F(Dye1)$ となる。

[0063] 図11及び図12は、S604における信号境界の決定の説明図である。図11に示すように、解析区間検出部109は、各区間の非信号特徴量をプロットし、平滑化と補間を行う。これにより、非信号特徴量の細かな変動による影響を抑えることができる。解析区間検出部109は、平滑化及び補間を行った非信号特徴量が、閾値を超えた時刻を信号区間境界とする。

[0064] 図12に示すように、解析区間検出部109は、連続して閾値を超えた区間が一定マージン以上ある時刻を境界としてもよい。これにより、境界付近の変動の影響に対してロバストにできる。

[0065] 図13は、区間の非信号特徴量の分布から閾値を決定する場合の説明図である。非信号特徴量の分布は二峰性があると想定される。信号部分は低く、非信号部分は高い。解析区間検出部109は、この分布を元に閾値を決定できる。例えば、高い方（非信号）の山のピーク F_p の $X\%$ を閾値とすること

ができる。また、山の傾きがある程度、平坦になる値を閾値としてもよい。

[0066] ただしユーザの設定によっては、取得した電気泳動データに、非信号区間が含まれない場合もあり得るので、常に予め定めた固定値を用いてもよい。

もしくは特徴量の分布に二峰性があるかないかを判定し、動的に決めるか、固定値を求めるかを決めてもよい。

[0067] 図14～図18は、非信号特徴量と他の特徴量とを組み合わせる場合の説明図である。

図14では、閾値を信号レベルに合わせて変化させている。すなわち、次の(1)(2)に従って閾値を決定している。

(1) ある程度の信号強度以上であれば常に信号区間と判定する。

(2) ある程度の信号強度以下であれば信号強度に合わせて閾値を下げる。

ここで、(2)の範囲では、信号強度が低いほど非信号区間と判定しやすくしている。

この他、差分信号を用いてもよい。差分が大きいほど閾値を下げることで、信号区間の立ち上がりや立下りを検出できる。

[0068] 図15では、非信号特徴量と他の特徴を含めた特徴量ベクトルを信号区間識別器121に入力として与え、出力として信号区間を得ている。他の特徴としては、信号強度や差分信号など任意の特徴を用いることができる。

信号区間識別器121としては、DNN(Deep Neural Network)、SVM(Support-Vector Machine)やRandomForest等、任意のモデルを用いることができる。

出力は、信号区間か非信号区間かの判別結果でもよいし、信号区間である確率(尤度)等であってもよい。

[0069] 図16では、複数の識別器を組み合わせたアンサンブル学習を示している。図16に示した例では、第1の信号区間識別器122に第1の特徴量ベクトルを入力として与え、第2の信号区間識別器123に第2の特徴量ベクトルを入力として与えている。そして、信号区間識別器122～123の出力

を判別器 124 の入力として、最終的に出力を得ている。

[0070] 第 1 の特徴量ベクトルは、例えば非信号特徴量と信号強度を含み、第 2 の特徴量ベクトルは、例えば差分信号を含む。

判別器 124 は、多数決等により出力を決定する。この他のバギング、ブースティング、スタッキングを用いてもよい。

[0071] 図 17 は、装置上で学習を行う構成の説明図である。信号区間情報格納部 125 は、遺伝子解析装置に設けられた記憶部である。信号区間情報格納部 125 は、ユーザが測定を行う都度、信号区間情報（信号区間か否かを示すラベル）と特徴量ベクトルを対応付けて記憶する。解析区間検出部 109 は、特徴量ベクトルとラベルを信号区間情報格納部 125 から読み出し、信号区間識別器に与えて教師有り学習を行うことができる。

[0072] 図 18 は、ユーザの調整結果を反映した学習の説明図である。ユーザが解析区間を調整して再解析を行った場合、その操作と結果を所定の情報格納部に格納し、次回学習に反映する。これにより、信号区間の検出精度を向上できる。図 18 では、信号区間と非信号区間の境界をユーザが操作する例を示したが、他のパラメータの調整結果を用いることもできる。例えば、非信号特徴量パラメータ（平坦部の条件、極大点・極小点の条件）、閾値設定、信号境界判定に関するパラメータをユーザが調整したならば、その操作を結果を記憶して学習すればよい。

[0073] 遺伝子解析装置 101 におけるベースコール部 107 は、蛍光強度計算部 110 において電気泳動結果から生成された蛍光強度データ以外の蛍光強度データを再解析してもよい。この場合の例としては、蛍光強度データは記憶部 104 に格納されていてもよいし、通信ケーブルを通じて送信されてもよい。この場合、ユーザが蛍光強度データを編集することで解析区間を調整することが可能である。図 19 は、蛍光強度データの編集により解析区間を修正する場合の説明図である。同図上の蛍光強度データに対し、同図下に示すように先頭付近の蛍光強度データに対して平坦部を多く含むようにデータを修正することで、前記の非信号特徴量が大きくなり、信号開始位置を移動さ

せることができる。なお、先頭付近の蛍光強度をゼロ値にしてしまうと、蛍光強度が大きく変化することにより、先頭付近のベースコール結果が、修正前に比べて変わってしまう可能性がある。このため、同図下では、信号強度を修正前の信号強度と一定範囲内（同図下グレーの範囲）のずれになるように、平坦部を増やすことで信号開始位置のみを変更している。なお、平坦部だけでなく、極大点や極小点を追加してもよい。このような蛍光強度データの編集は外部のツールを用いて行われてよい。または遺伝子解析装置 101 がこのような蛍光強度データの編集機能を備えていてもよい。

[0074] 上述してきたように、開示の遺伝子解析装置 101 は、サンプルの電気泳動の結果を示す時系列データを取得する取得部としての蛍光強度計算部 110 と、前記時系列データから前記サンプルの塩基配列を解析する解析部としてのベースコール部 107 と、を備える。前記時系列データは、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含み、前記解析部は、前記時系列データを複数の区間に分割し、各区間における前記蛍光強度データの極大部分、極小部分、および平坦部分のうち少なくとも一つの出現頻度を示す特徴量を前記複数の蛍光強度データごとに生成し、前記複数の蛍光強度データについて生成した複数の特徴量の中から、特徴量の大小関係に基づいて区間特徴量を決定し、前記区間特徴量を用いて、前記時系列データにおける塩基配列の解析対象領域である信号領域を検出する。

この構成によれば、電気泳動の結果を示す時系列データから高精度に信号区間（信号領域）を検出できる。

例えば、強度の低い信号を含む信号区間も精度よく検出できる。また、信号強度のバラツキが大きい場合にも信号区間を精度よく検出できる。具体的には、サンプル前処理起因の意図しない突発的に強度が高い信号（Dye Blob）が含まれるデータ、PCR 反応の末端に現れる強度が高い信号が含まれるデータ、特殊サンプルや前処理起因により信号強度が減衰するデータについて、信号区間の検出精度が向上する。

[0075] また、前記解析部は、複数の蛍光強度データの特徴量のうち、特徴量が最

小である特徴量を前記区間特徴量として決定する。

このように、信号区間ではなく非信号区間に特徴的に出現する形状パターンを利用して、非信号区間を特定することで、信号区間を検出できる。

また、電気泳動の特性上、複数の蛍光強度データのうち、同一の位置には1つの塩基しか存在しないため、複数の蛍光強度データから最も信号らしい特徴量を区間の代表の特徴量として選択することで、電気泳動の特性を利用して信号区間を高精度に検出できる。

[0076] また、前記解析部は、前記区間の特徴量を閾値と比較して、当該区間が非信号区間であるか否かを判定する。前記閾値は、予め定めた固定の値、若しくは前記区間の特徴量の分布から求めた値を用いることができる。

この構成では、非信号特徴量の分布を考慮して精度よく信号区間を検出できる。

[0077] また、前記解析部は、前記区間の特徴量が前記閾値より大きい区間が一定数連続した場合に、当該連続区間と、当該連続区間に隣接する信号領域との境界を、前記信号領域と非信号領域との境界とする。

この構成では、信号区間の境界付近の変動の影響を抑制できる。

[0078] 前記解析部は、前記区間の特徴量を入力 of 1 つとする識別モデルを用いて前記信号領域を検出する。

この構成では、非信号特徴量と他の特徴量から柔軟に信号区間を検出できる。

[0079] また、前記解析部は、前記蛍光強度データの平坦部分に対し、前記蛍光強度データの極大部分及び極小部分よりも大きい重みを用いて前記蛍光強度データの特徴量を生成する。

このように、非信号区間の特徴的な形状パターンを重視することで、信号区間を精度よく検出できる。

[0080] また、前記解析部は、前記蛍光強度データを編集した第2の蛍光強度データを用いて、前記蛍光強度データとは異なる第2の信号区間を検出することができる。ここで、該第2の蛍光強度データは、前記蛍光強度データの強度

と一定範囲内のずれ量とする。

このような第2の蛍光強度データを用いて第2の信号区間を検出すれば、解析結果への影響を抑えつつ、解析区間を変更できる。

[0081] なお、本発明は上記の実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施例は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、かかる構成の削除に限らず、構成の置き換えや追加も可能である。

例えば、上記の実施例では、データから学習を行う装置と信号区間識別器を更新する装置が一体となった構成を例示したが、学習と信号区間識別器の更新を別の装置が行う構成としてもよい。

符号の説明

[0082] 101：遺伝子解析装置、102：中央制御部、103：ユーザインタフェース部、104：記憶部、105：電気泳動装置、106：サンプル情報設定部、107：ベースコール部、108：電気泳動装置制御部、109：解析区間検出部、110：蛍光強度計算部、112：データ解析装置、121～123：信号区間識別器、124：判別器、125：信号区間情報格納部

請求の範囲

- [請求項1] サンプルの電気泳動の結果を示す時系列データを取得する取得部と、
、
 前記時系列データから前記サンプルの塩基配列を解析する解析部と、
、
 を備え、
 前記時系列データは、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含み、
 前記解析部は、
 前記時系列データを複数の区間に分割し、
 各区間における前記蛍光強度データの極大部分、極小部分、および平坦部分のうち少なくとも一つの出現頻度を示す特徴量を前記複数の蛍光強度データごとに生成し、
 前記複数の蛍光強度データについて生成した複数の特徴量の中から、特徴量の大小関係に基づいて区間特徴量を決定し、
 前記区間特徴量を用いて、前記時系列データにおける塩基配列の解析対象領域である信号領域を検出することを特徴とする遺伝子解析装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の遺伝子解析装置であって、
 前記解析部は、
 前記複数の特徴量のうち、特徴量が最小である特徴量を前記区間特徴量として決定することを特徴とする遺伝子解析装置。
- [請求項3] 請求項1に記載の遺伝子解析装置であって、
 前記解析部は、前記区間特徴量を閾値と比較して、当該区間が信号領域であるか否かを判定し、
 前記閾値は、予め定めた固定の値、若しくは前記区間特徴量の分布から求めた値であることを特徴とする遺伝子解析装置。
- [請求項4] 請求項3に記載の遺伝子解析装置であって、

前記解析部は、前記区間特微量が前記閾値より大きい区間が一定数連続した場合に、当該連続区間と、当該連続区間に隣接する信号領域との境界を、前記信号領域と非信号領域との境界とする遺伝子解析装置。

[請求項5] 請求項1に記載の遺伝子解析装置であって、
前記解析部は、前記区間の特微量を入力の1つとする識別モデルを用いて前記信号領域を検出することを特徴とする遺伝子解析装置。

[請求項6] 請求項1に記載の遺伝子解析装置であって、
前記解析部は、前記蛍光強度データの平坦部分に対し、前記蛍光強度データの極大部分及び極小部分よりも大きい重みを用いて前記特微量を生成することを特徴とする遺伝子解析装置。

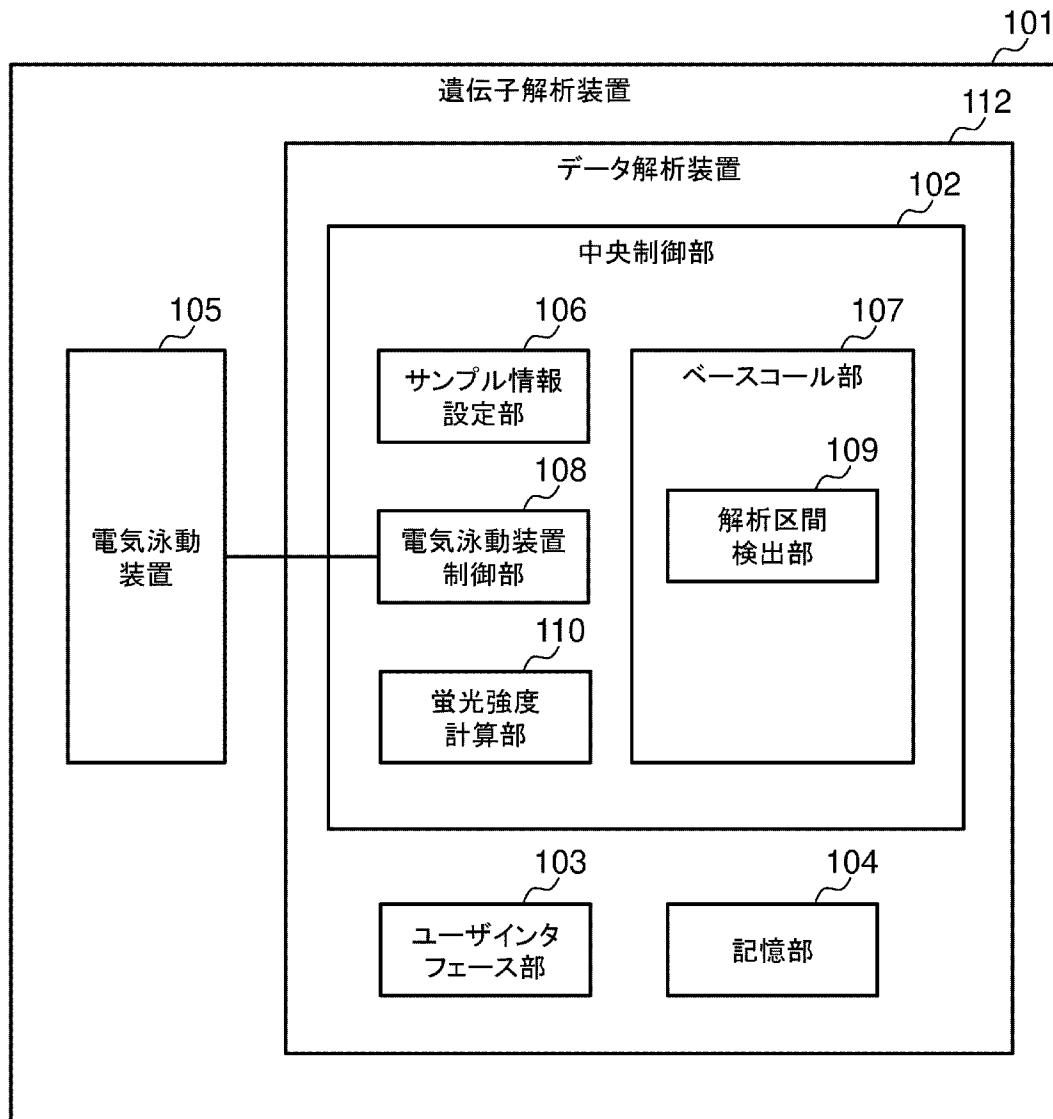
[請求項7] 請求項1に記載の遺伝子解析装置であって、
前記解析部は、前記蛍光強度データを編集した第2の蛍光強度データを用いて、前記蛍光強度データとは異なる第2の信号区間を検出し、
該第2の蛍光強度データは、前記蛍光強度データの強度と一定範囲内のずれ量であることを特徴とする遺伝子解析装置。

[請求項8] サンプルの電気泳動の結果を示す、複数の塩基に対応する複数の蛍光強度データを含む時系列データを取得するステップと、
前記時系列データを複数の区間に分割するステップと、
各区間における前記蛍光強度データの極大部分、極小部分、平坦部分のうち少なくとも1つの出現頻度に基づいて各区間における蛍光強度データの非信号度合いを示す特微量を前記複数の蛍光強度データごとに生成するステップと、
前記複数の蛍光強度データについて生成した複数の特微量の中から、特微量の大小関係に基づいて区間特微量を決定するステップと、
前記区間特微量を用いて、前記時系列データにおける塩基配列の解析対象領域である信号領域を検出するステップと、

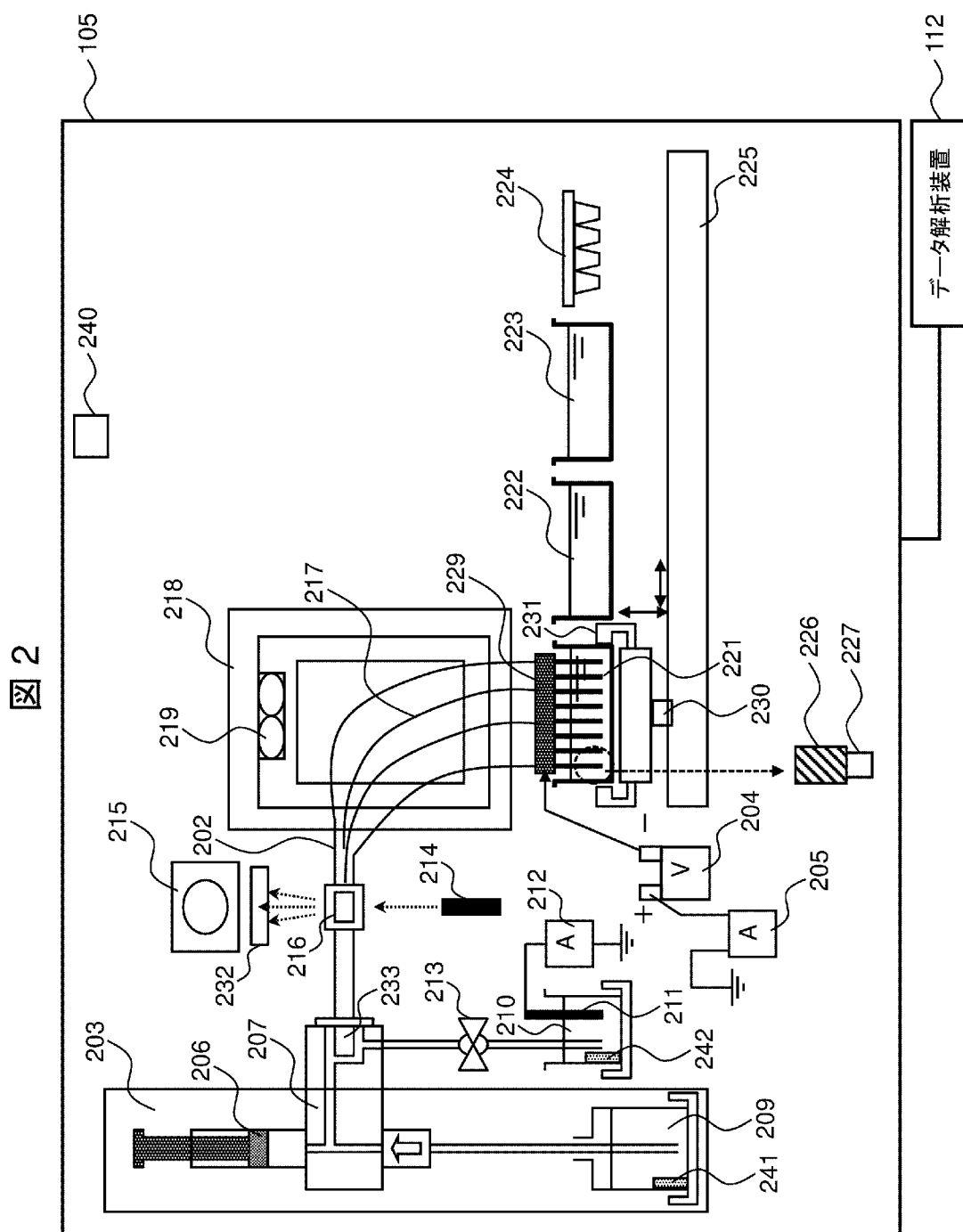
を含むことを特徴とする遺伝子解析方法。

[図1]

図 1

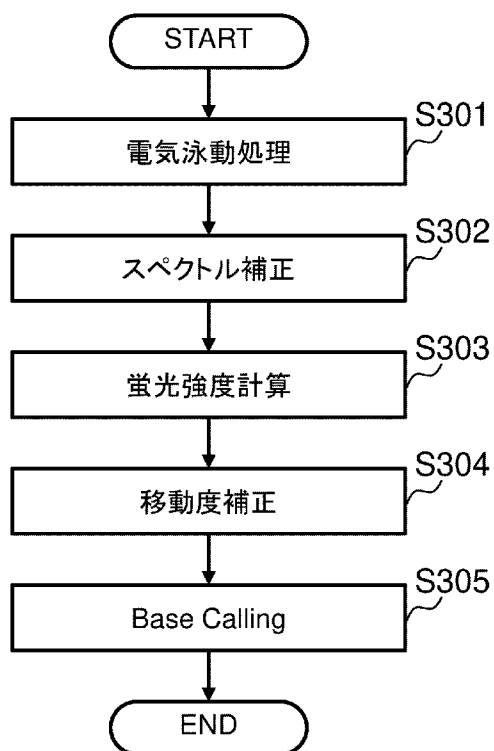


[図2]



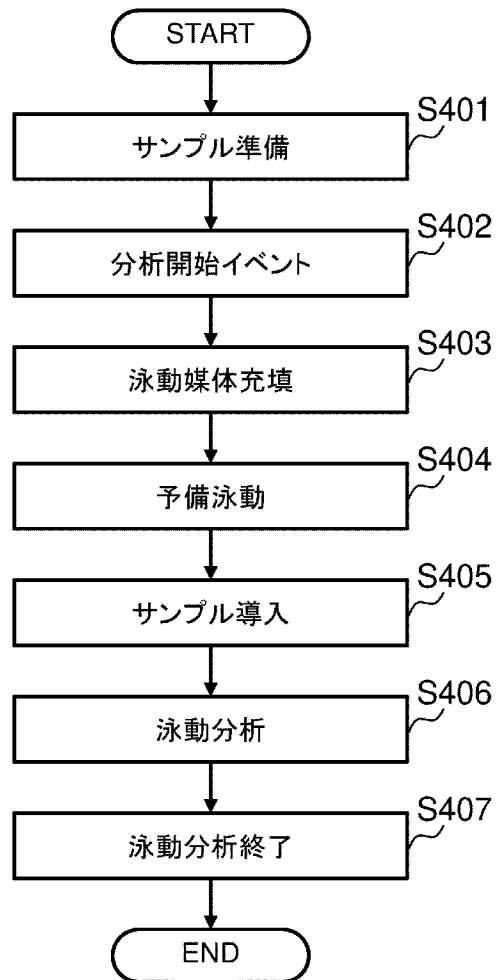
[図3]

図 3



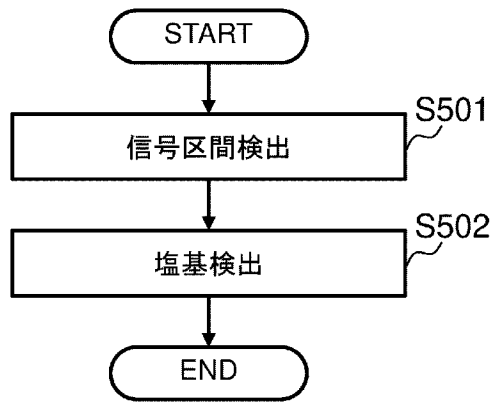
[図4]

図 4



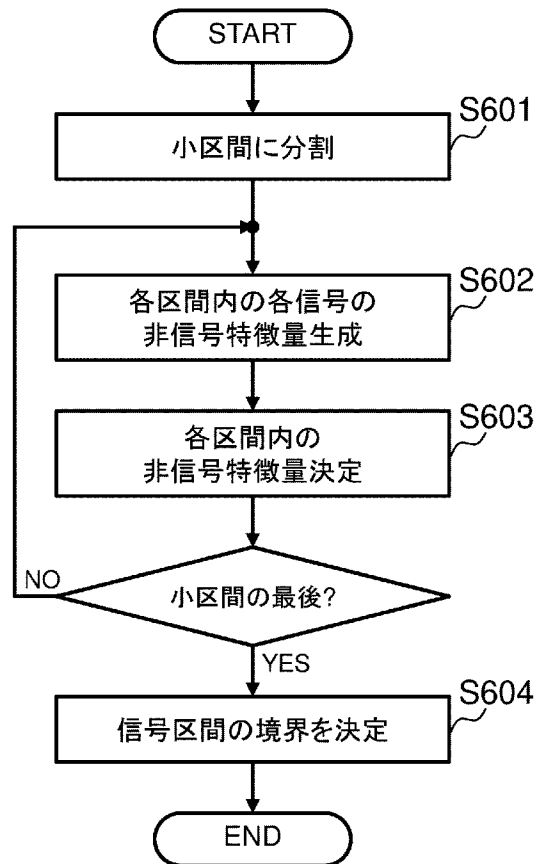
[図5]

図 5



[図6]

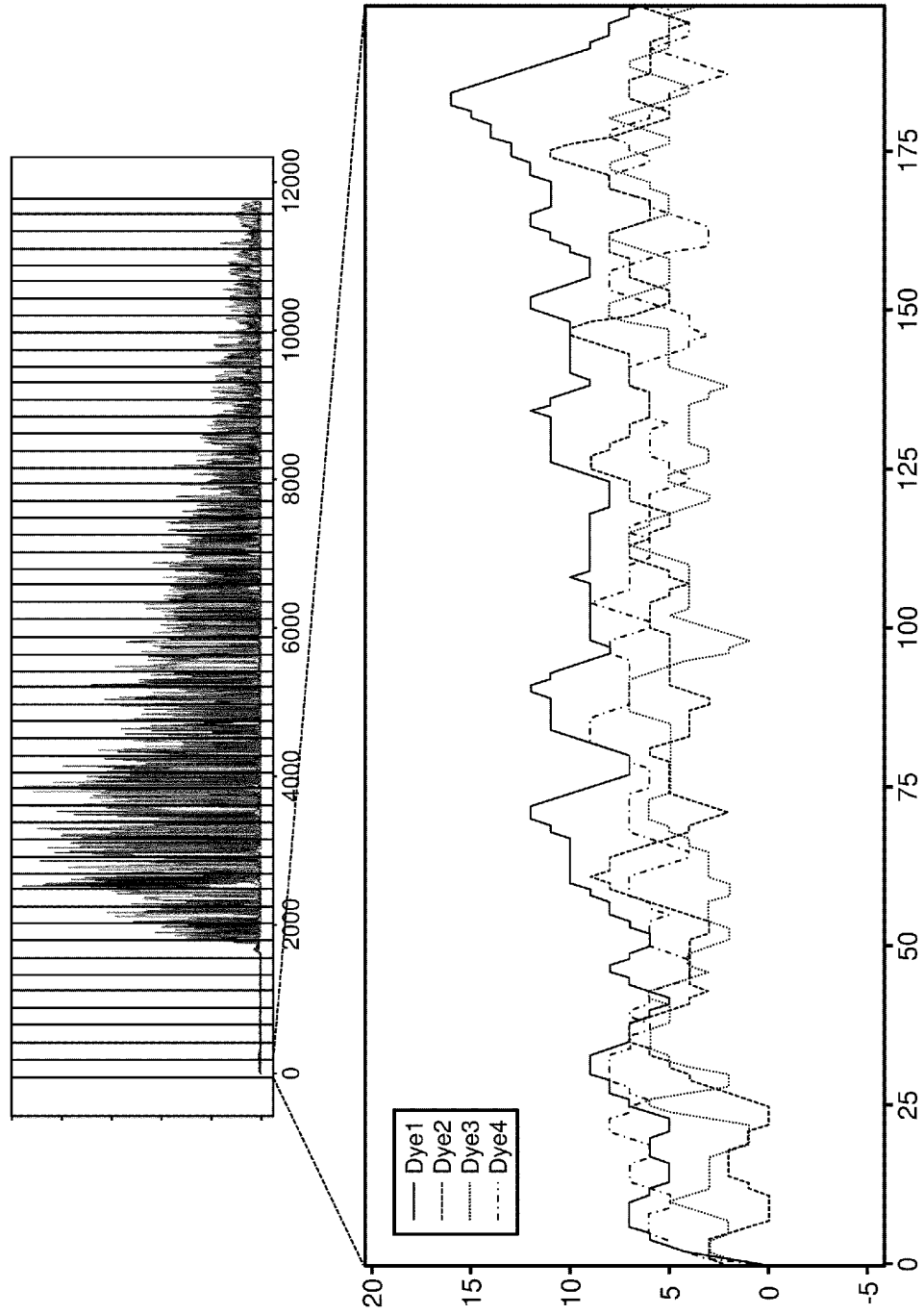
図 6



[図7]

図 7

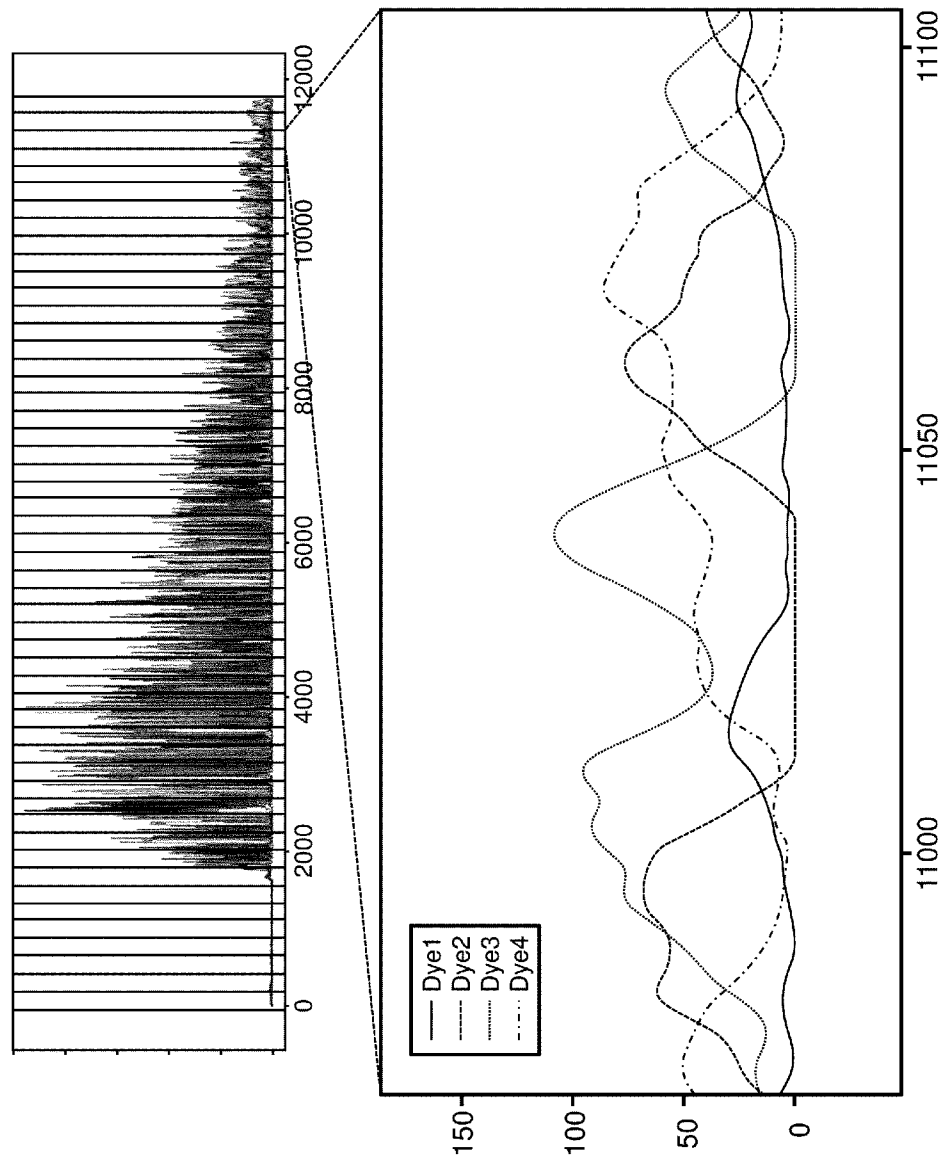
非信号区間の特徴



[図8]

図 8

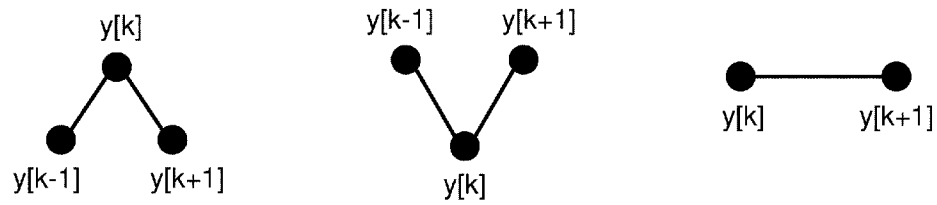
信号区間の特徴



[図9]

図 9

S602における各区間内の各信号の非信号特徴量生成



平坦部分と鋭角部分の判定にレンジを設けてもよい。

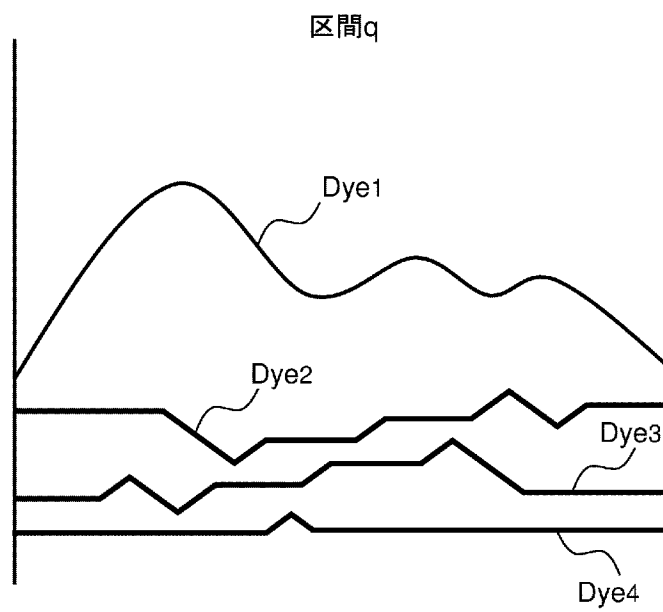
- 平坦 (= 隣り合う点の強度差が $\pm h1$): $-h1 \leq (y[k+1] - y[k]) \leq h1$
- 鋭角: $y[k] - y[k-1] > h2 \ \&\& \ y[k] - y[k+1] > h2$ ($y[t]$ が極大点)
 $y[k-1] - y[k] > h3 \ \&\& \ y[k+1] - y[k] > h3$ ($y[t]$ が極小点)

[図10]

図 10

S603における各区間内の非信号特徴量決定

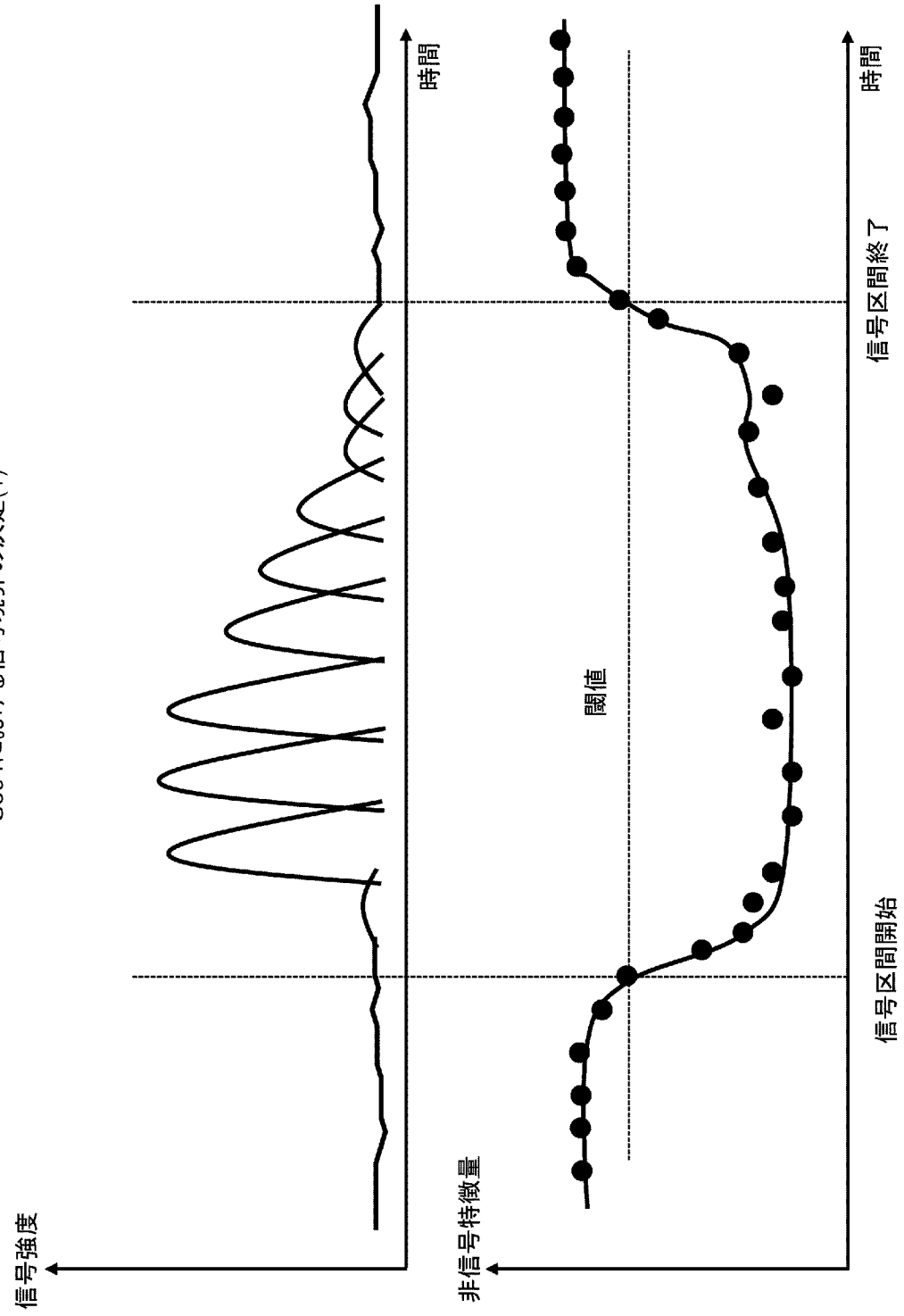
$$F_q = \min(F(\text{Dye1}), F(\text{Dye2}), F(\text{Dye3}), F(\text{Dye4}))$$



[図11]

図 11

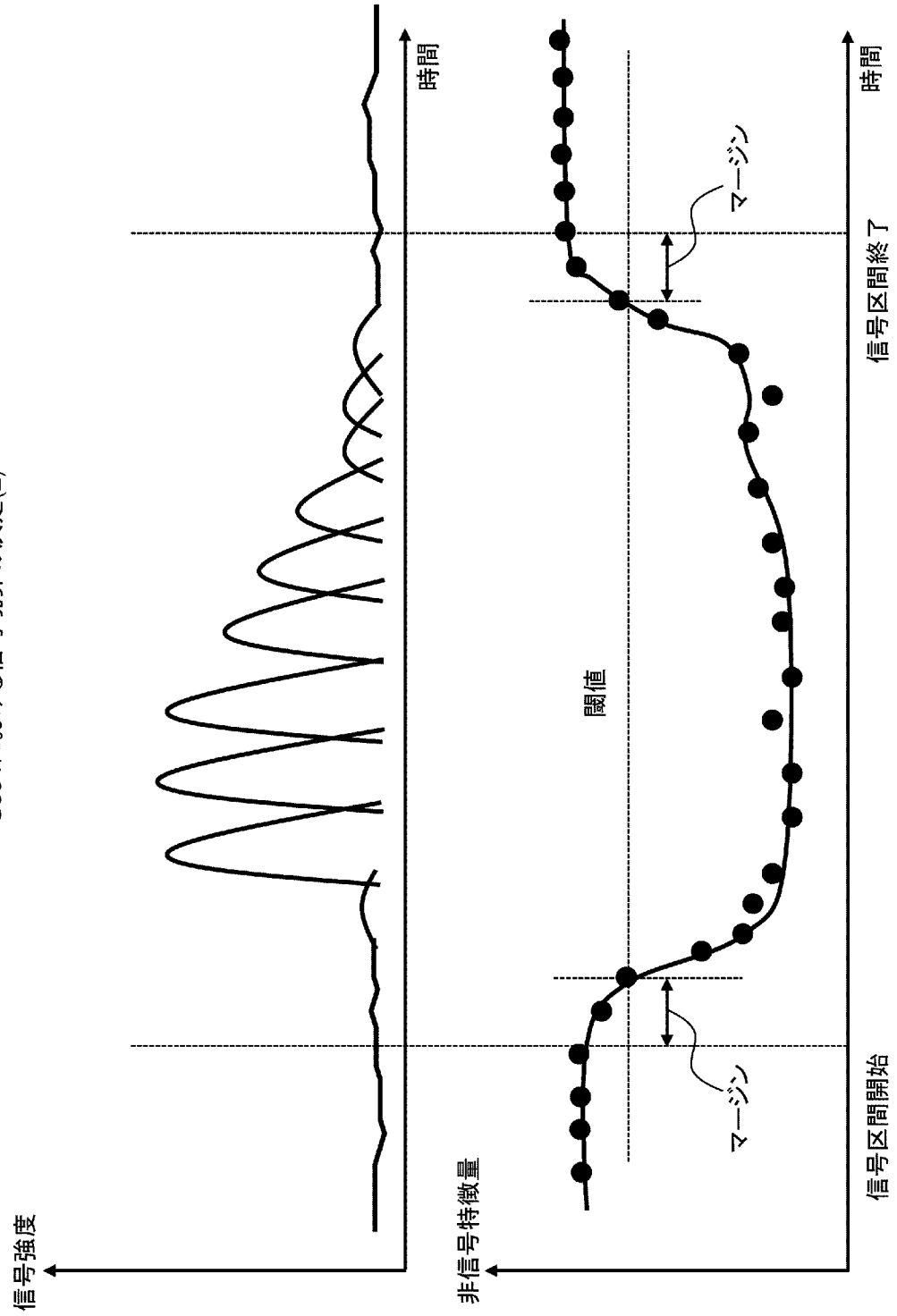
S604における信号境界の決定(1)



[図12]

図 12

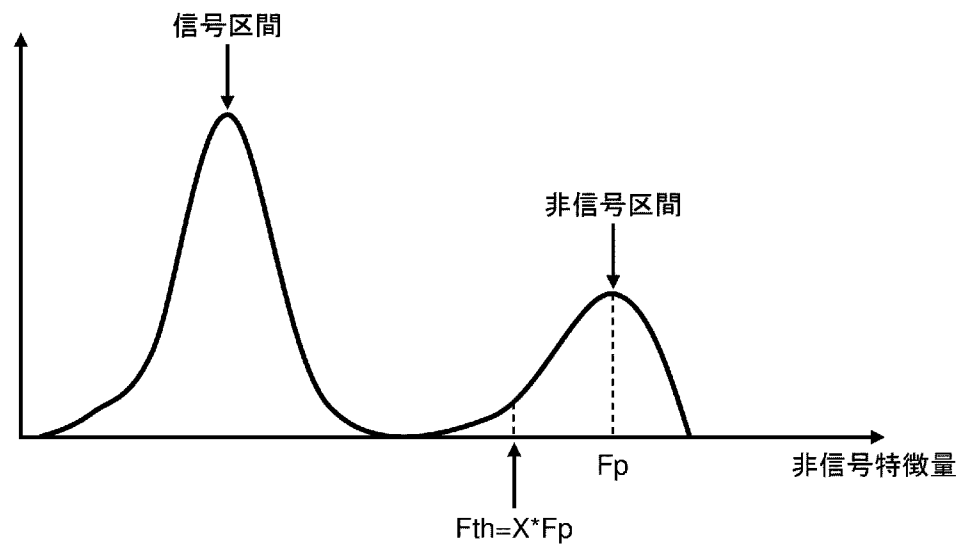
S604における信号境界の決定(2)



[図13]

図 13

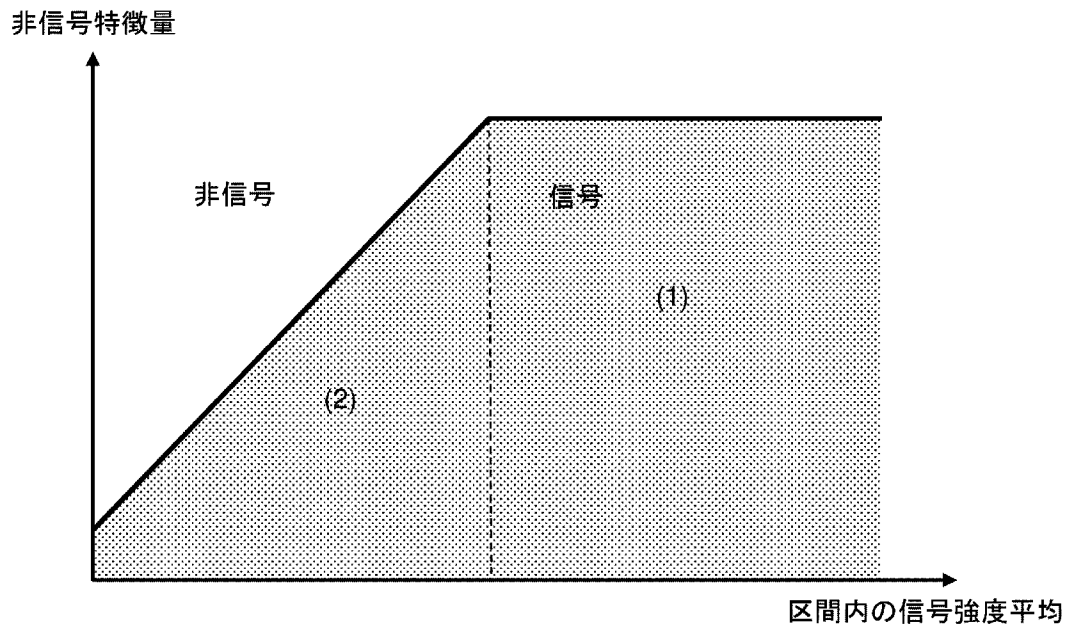
閾値の決定方法



[図14]

図 14

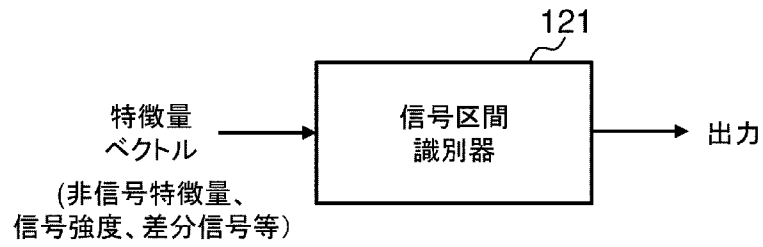
他の特徴量との組み合わせの例



[図15]

図 15

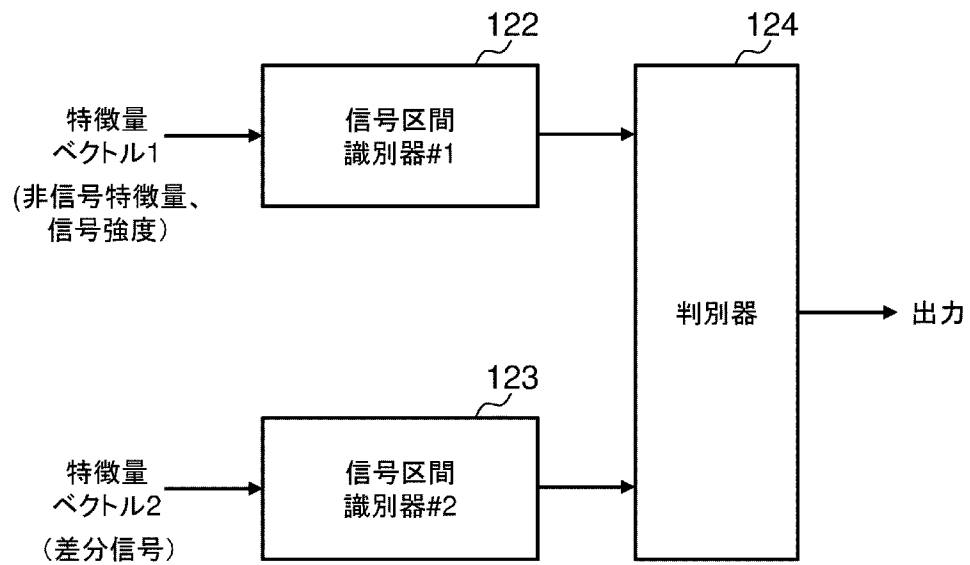
他の特徴量との組み合わせの例



[図16]

図 16

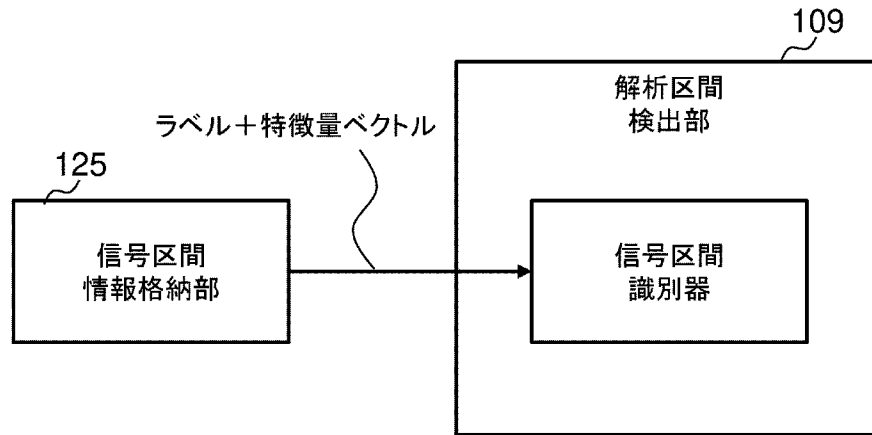
他の特徴量との組み合わせの例



[図17]

図 17

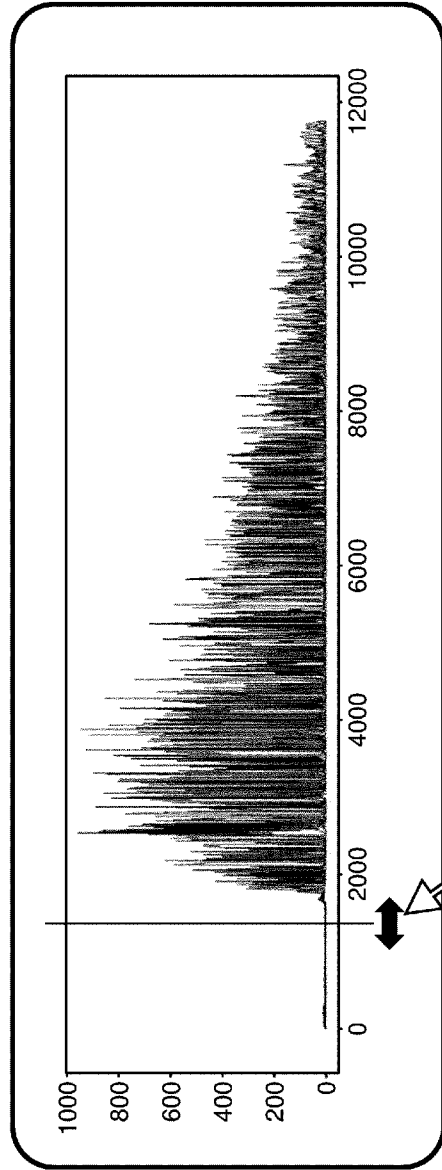
他の特徴量との組み合わせの例



[図18]

図 18

他の特徴量との組み合わせの例

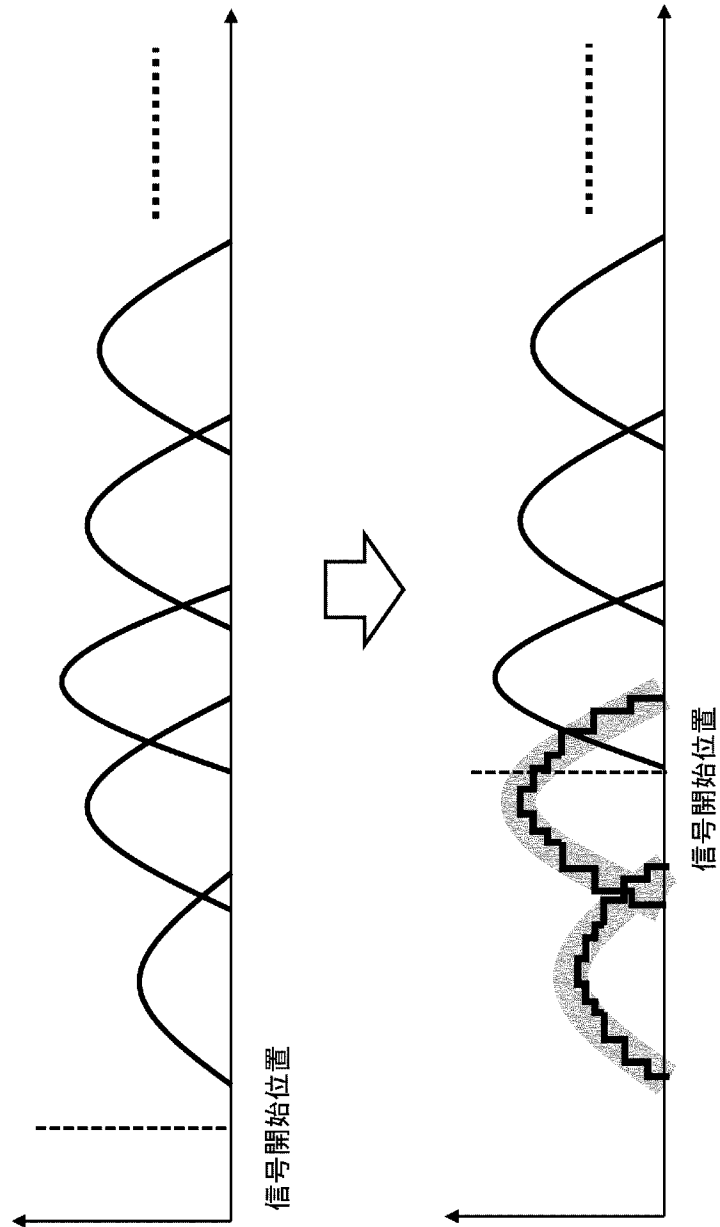


ユーザ操作

[図19]

図 19

蛍光強度データの編集による信号区間の修正



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/014893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**G01N 27/447**(2006.01)i

FI: G01N27/447 325E; G01N27/447 331E

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N27/447

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Scopus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-225956 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 03 October 1987 (1987-10-03) p. 4, column 11, 1st paragraph to column 12, 1st paragraph, p. 4, column 14, 2nd paragraph, p. 5, column 15, 3rd paragraph to column 16, 1st paragraph, p. 5, column 17, 2nd paragraph to column 18, 1st paragraph, p. 6, column 19, 2nd paragraph, p. 6, column 20, 2nd paragraph to column 21, 3rd paragraph, column 21, 2nd paragraph, p. 6, column 22, 4th paragraph, p. 7, column 25, 2nd paragraph to p. 8, column 27, 1st paragraph, p. 8, column 28, 3rd paragraph, fig. 1-2, 4	1-8
A	JP 2012-177568 A (ARKRAY, INC.) 13 September 2012 (2012-09-13) paragraphs [0009], [0022], [0026]-[0028], [0033], [0035], fig. 2	1-8
A	JP 63-210769 A (SHIMADZU CORPORATION) 01 September 1988 (1988-09-01) p. 1, right column, 1st to 2nd paragraphs, p. 2, upper right column, 3rd paragraph, fig. 3	1-8
A	JP 11-118760 A (HITACHI, LTD.) 30 April 1999 (1999-04-30) entire text, all drawings	1-8
A	JP 2018-42560 A (SONY CORPORATION) 22 March 2018 (2018-03-22) entire text, all drawings	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2023

Date of mailing of the international search report

06 June 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/014893

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-79366 A (HITACHI, LTD.) 18 March 2003 (2003-03-18) entire text, all drawings	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/014893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	62-225956	A	03 October 1987	US 4885696 A column 3, 3rd paragraph, column 4, 14th paragraph to column 5, 1st paragraph, column 5, 4th paragraph, column 6, 2nd paragraph, column 6, 6th paragraph, column 6, 8th paragraph to column 7, 4th paragraph, column 7, 9th paragraph, column 8, 5th paragraph to column 9, 2nd paragraph, column 11, 4th paragraph, fig. 1-2, 4 EP 476712 A1 EP 242629 A2	
JP	2012-177568	A	13 September 2012	(Family: none)	
JP	63-210769	A	01 September 1988	(Family: none)	
JP	11-118760	A	30 April 1999	(Family: none)	
JP	2018-42560	A	22 March 2018	US 2019/0237164 A1 entire text, all drawings WO 2012/005138 A1 EP 2592142 A1 KR 10-2013-0094730 A CN 113113077 A	
JP	2003-79366	A	18 March 2003	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 27/447(2006.01)i FI: G01N27/447 325E; G01N27/447 331E		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N27/447		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Scopus		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 62-225956 A（富士写真フイルム株式会社）03.10.1987（1987-10-03） 第4頁11欄第1段落-同12欄第1段落、第4頁14欄第2段落、第5頁15欄第3段落-同16欄 第1段落、第5頁17欄第2段落-同18欄第1段落、第6頁19欄第2段落、第6頁20欄第2段 落-同21欄第3段落、同21欄第2段落、第6頁22欄第4段落、第7頁25欄第2段落-第8頁27 欄第1段落、第8頁28欄第3段落、図1-2, 4	1-8
A	JP 2012-177568 A（アークレイ株式会社）13.09.2012（2012-09-13） 段落[0009], [0022], [0026]-[0028], [0033], [0035], 図2	1-8
A	JP 63-210769 A（株式会社島津製作所）01.09.1988（1988-09-01） 第1頁右欄第1-2段落、第2頁右上欄第3段落、図3	1-8
A	JP 11-118760 A（株式会社日立製作所）30.04.1999（1999-04-30） 全文, 全図	1-8
A	JP 2018-42560 A（ソニー株式会社）22.03.2018（2018-03-22） 全文, 全図	1-8
A	JP 2003-79366 A（株式会社日立製作所）18.03.2003（2003-03-18） 全文, 全図	1-8
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に 公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若し くは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を 付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の 後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵 触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引 用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性 又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献 との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がな いと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22.05.2023		国際調査報告の発送日 06.06.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 小澤 理 2J 1762 電話番号 03-3581-1101 内線 3250

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/014893

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	62-225956	A	03.10.1987	US 4885696 A 第3欄第3段落, 第4欄第14段落-第5欄第1段落, 第5欄第4段落, 第6欄第2段落, 第6欄第6段落, 第6欄第8段落-第7欄第4段落, 第7欄第9段落, 第8欄第5段落-第9欄第2段落, 第11欄第4段落, 図1-2, 4 EP 476712 A1 EP 242629 A2	
JP	2012-177568	A	13.09.2012	(ファミリーなし)	
JP	63-210769	A	01.09.1988	(ファミリーなし)	
JP	11-118760	A	30.04.1999	(ファミリーなし)	
JP	2018-42560	A	22.03.2018	US 2019/0237164 A1 全文, 全図 WO 2012/005138 A1 EP 2592142 A1 KR 10-2013-0094730 A CN 113113077 A	
JP	2003-79366	A	18.03.2003	(ファミリーなし)	