

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6838612号
(P6838612)

(45) 発行日 令和3年3月3日(2021.3.3)

(24) 登録日 令和3年2月16日(2021.2.16)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N 21/03	(2006.01)	GO 1 N	21/03		Z
GO 1 N 21/64	(2006.01)	GO 1 N	21/64		F
GO 1 N 21/41	(2006.01)	GO 1 N	21/41	1 O 1	
GO 1 N 35/02	(2006.01)	GO 1 N	35/02		D
		GO 1 N	35/02		A

請求項の数 12 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2018-568124 (P2018-568124)
 (86) (22) 出願日 平成30年2月6日(2018.2.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2018/003968
 (87) 国際公開番号 W02018/150944
 (87) 国際公開日 平成30年8月23日(2018.8.23)
 審査請求日 令和2年9月28日(2020.9.28)
 (31) 優先権主張番号 特願2017-25823 (P2017-25823)
 (32) 優先日 平成29年2月15日(2017.2.15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(73) 特許権者 000001270
 コニカミノルタ株式会社
 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号
 (74) 代理人 110002952
 特許業務法人鷺田国際特許事務所
 (72) 発明者 彼谷 高敏
 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 コ
 ニカミノルタ株式会社内
 (72) 発明者 金子 智典
 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 コ
 ニカミノルタ株式会社内

審査官 嶋田 行志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検査チップ及び検査システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

内部に液体を収容し、底面端の円運動により前記液体を攪拌するための検査チップであって、

前記液体を収容するためのウェル本体と、前記ウェル本体の側面に配設された側壁部材とを有し、

前記ウェル本体の前記底面端は、前記ウェル本体の中心線から前記側壁部材に偏った位置にて、前記底面端を円運動させるための回転部材と接触する底面構造を有する、

検査チップ。

【請求項2】

前記底面構造は、前記回転部材と接触する位置が、前記検査チップ全体の重心が存在し、且つ前記中心線と平行な軸に存在するように形成されている、

請求項1に記載の検査チップ。

【請求項3】

前記底面構造の形状は曲面である、請求項1又は2に記載の検査チップ。

【請求項4】

前記ウェル本体は、縦に長い形状を呈する、請求項1から3の何れか一項に記載の検査チップ。

【請求項5】

前記ウェル本体は、前記底面構造により前記底面端が閉塞された筒状のものである、請

10

20

求項 4 に記載の検査チップ。

【請求項 6】

前記ウェル本体は、円筒である、請求項 5 に記載の検査チップ。

【請求項 7】

前記側壁部材は、光学素子を含む、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の検査チップ。

【請求項 8】

前記側壁部材は、プリズムを含む、請求項 7 に記載の検査チップ。

【請求項 9】

前記ウェル本体は、側面に貫通孔を有し、

前記プリズムの一面上に金属膜が形成されており、

前記金属膜は、前記貫通孔において前記ウェル本体の内部に露出している、

請求項 8 に記載の検査チップ。

10

【請求項 10】

前記ウェル本体の内部に露出している前記金属膜上に、被検出物質を捕捉するためのリガンド分子が固定化されている、請求項 9 に記載の検査チップ。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 の何れか一項に記載の検査チップを使用した検査システムであって、

前記検査チップに対して光を照射する光源と、

前記検査チップから出射した被測定光を測定するための検出部と、

前記回転部材を有する攪拌装置と、

を有する検査システム。

20

【請求項 12】

前記検査チップを搬送するための搬送部を更に有し、

前記搬送部は、検査の進行に応じて、前記検査チップを搬送し所定の位置に配置する、

請求項 11 に記載の検査システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、側面に構造物を有する検査チップに関する。また、本発明は、側面に構造物を有する検査チップを使用した検査システムに関する。

30

【背景技術】

【0002】

生化学検査において抗原抗体反応などの生化学反応が利用されている。例えば、蛍光免疫測定法 (fluoroimmunoassay, FIA) では、被検出物質 (抗原) に蛍光物質を含む標識物質を結合させて被検出物質を蛍光標識する。その後、蛍光標識された被検出物質に励起光を照射し、蛍光物質から発せられた蛍光を検出して、当該蛍光の強度から被検出物質の量などを特定する。このような FIA の中で、被検出物質の検出を特に高感度で行うことが可能な方法として、表面プラズモン励起増強蛍光分光法 (surface plasmon-field enhanced fluorescence spectroscopy, SPFS) が知られている。

【0003】

40

SPFS では、被検出物質と特異的に結合する第 1 の捕捉体 (例えば 1 次抗体) を金属膜上に固定化して、被検出物質を捕捉するための反応場を形成する。例えば、特許文献 1 には、ウェル (液体を収容するための有底の凹部) の底面に反応場を配置したウェル型の検査チップ (センサ構造体 22) を備えた SPFS 装置が開示されている。同検査チップでは、ウェルは、光透過性を有する誘電体部材の上に形成された金属膜上に、貫通孔を有するウェル部材を固定することで形成されており、反応場は、ウェルの底面を構成する金属膜上に配置されている。そして、被検出物質を含み得る試料 (検体等) をこのウェルに導入することで、金属膜上に固定化され、反応場を形成している第 1 の捕捉体に、被検出物質を結合させる。次いで、蛍光標識された第 2 の捕捉体 (例えば 2 次抗体) をウェルに導入することで、第 1 の捕捉体と結合した被検出物質に、第 2 の捕捉体を更に結合させる

50

。つまり、被検出物質を間接的に蛍光標識するのである。この状態で誘電体部材側から金属膜に励起光を照射すると、蛍光物質が、表面プラズモン共鳴 (surface plasmon resonance, SPR) により増強された電場により励起されて蛍光を放出する。特許文献 1 に開示の S P F S 装置では、蛍光物質から放出された蛍光は、ウェル内の液体の液面を通過しウェルの上方に配置された検出部により検出される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2012/157403号

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

前述した通りに、特許文献 1 に開示の検査チップでは、ウェルの底面に金属膜を形成し反応場を配置しているため、ウェル内の試薬等の液体を除去する際、送液器具の先端が金属膜又は反応場に接触しこれらが破損してしまうおそれがある。そのため、送液器具の先端をウェルの底面に押し付けることができず、ウェル内の液体を十分に除去することが困難である。そして、試薬等の液体が十分に除去されずにウェル内に残存してしまうと、各種反応が適切に進まず、検出精度が低下してしまう。

【0006】

また、前述した通りに、特許文献 1 に開示の S P F S 装置では、検出部は、ウェルの上方に配置されており、ウェル内の液体の液面を通過した蛍光を検出しているため、蛍光の検出結果は、メニスカスの影響、又は液面上に存在する気泡の影響を受けてしまうおそれがある。蛍光の検出結果がメニスカス又は気泡等の影響を受けてしまうと、検出精度が低下してしまう。

20

【0007】

すなわち、従来技術のように反応場をウェルの底面に設けた検査チップでは、検出精度が低下してしまう問題がある。

【0008】

一方、試薬等の液体を反応場に十分に供給し、反応を効率良く行うためには、検査チップ内に収容された液体を攪拌する必要がある。一般的な攪拌方法として、円運動による攪拌 (以下、円運動攪拌とする。) が知られている。図 1 は、攪拌装置の回転体 99 に設置された従来の検査チップ 60x の円運動を説明するための模式図である。図 1 の上方は、円運動攪拌を行う際、攪拌装置の回転体 99 に設置された検査チップ 60x の側面図を示す。図 1 の下方には、円運動攪拌を行う際、検査チップ 60x をその開口側から見た時の模式図を示す。なお、図 1 の下方においては、表記の便宜上、検査チップ 60x を直線で表記しており、回転体 99 と接触して回転体 99 の円運動を受ける検査チップ 60x の先端 66b の運動軌跡を破線で表記している。

30

【0009】

円運動攪拌では、検査チップ 60x の開口側の一端を図示しない固定部材によって固定し、検査チップ 60x の底面側の他端を、図 1 に示すように、攪拌装置の回転体 99 に設置することで、円運動を行う回転体 99 に連れて検査チップ 60x を円運動させる。従来のウェル型の検査チップ 60x (例えば試験管など) では、検査チップ 60x が対称な構造となっており、試薬等の液体が入った状態での重心 G1 と、回転体 99 と接触して回転体 99 の円運動を受ける先端 66b とが、検査チップ 60x の長さ方向 (図 1 における上下方向) において同じ軸上に存在するため、図 1 の下方に示すように、両者は同じ運動軌跡を示し、検査チップ 60x は回転体 99 の円運動に連れて安定した円運動を行うことができる。

40

【0010】

しかしながら、反応場をウェルの底面に設けた検査チップを用いた場合に生じる前述した検出精度が低下してしまうという問題を解決すべく、反応場をウェルの底面以外の位置

50

に設けようとする、それに伴い誘電体部材等をも移動させざるを得なくなり、検査チップの構造が非対称となってしまう。例えば、以下に、反応場を側面に有する検査チップを用いた場合について説明する。

【0011】

図2は、攪拌装置の回転体99に設置され、反応場を側面に有する検査チップ60yの円運動を説明するための模式図である。図2の上方は、円運動攪拌を行う際、攪拌装置の回転体99に設置された検査チップ60yの側面図を示す。図2の下方は、円運動攪拌を行う際、検査チップ60yをその開口側から見た時の模式図を示す。なお、図2の下方においては、表記の便宜上、検査チップ60yを直線で表記しており、回転体99と接触して回転体99の円運動を受ける検査チップ60yの先端66b、及び、試薬等の液体が入った状態での検査チップ60yの重心G2の運動軌跡をそれぞれ破線で表記している。

10

【0012】

図2に示すように、反応場を側面に有する検査チップ60yでは、検査チップ60yは、非対称な構造となっており、試薬等の液体が入った状態での重心G2と、回転体99と接触して回転体99の円運動を受ける検査チップ60yの先端66bとが、互いに離間して検査チップ60yの長さ方向(図2における上下方向)において異なる軸上に存在するため、図2の下方に示すように、両者は異なった運動軌跡を示し、検査チップ60yの円運動は、その影響を受けて不安定となってしまう。具体的には、検査チップ60yが攪拌装置から転落するおそれがある。また、検査チップ60yが攪拌装置から転落することがない場合においても、検査チップ60y内の試薬等の液体を効率良く攪拌することができず、攪拌を行っても、検査チップ60y内の試薬等の液体がいわゆる渦を形成せずに、試薬等の液体を反応場に十分に供給することが期待できないおそれがある。

20

【0013】

すなわち、従来技術では、被検出物質の検出精度の更なる向上と、安定して且つ効率的な攪拌とを同時に実現することができなかつた。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の検査チップは、内部に液体を収容し、底面端の円運動により前記液体を攪拌するための検査チップであって、前記液体を収容するためのウェル本体と、前記ウェル本体の側面に配設された側壁部材とを有し、前記ウェル本体の前記底面端は、前記ウェル本体の中心線から前記側壁部材に偏った位置にて、前記底面端を円運動させるための回転部材と接触する底面構造を有する。

30

【0015】

本発明の検査システムは、本発明の検査チップを使用した検査システムであって、前記検査チップに対して光を照射する光源と、前記検査チップから出射した被測定光を測定するための検出部と、前記回転部材を有する攪拌装置とを有する。

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、被検出物質の検出精度の更なる向上と、安定して且つ効率的な攪拌とを同時に実現することが可能となる。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】攪拌装置の回転体に設置された従来の検査チップの円運動を説明するための模式図である。

【図2】攪拌装置の回転体に設置され、側面に構造物を有する従来の検査チップの円運動を説明するための模式図である。

【図3】生化学検査システムの構成を示す模式図である。

【図4】図4Aは、検査チップの斜視図である。図4Bは、ウェル本体の斜視図である。図4Cは、ウェル本体の斜視透視図である。

【図5】側壁部材の構造を示す模式図である。

50

【図6】検査チップを第1開口側から見た時の模式図である。

【図7】制御演算部のブロック図である。

【図8】攪拌装置の回転体に設置された検査チップの円運動を説明するための模式図である。

【図9】生化学検査システムの動作を説明するためのフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下、図面を参照しながら本発明を実施するための一形態について説明する。本実施形態は、生化学検査システムであり、1つの検査を構成する個々のステップをそれぞれ行う複数の測定ユニットが生産ラインに順に並んでおり、検査チップが生産ラインに沿って進行することにより、個々のステップが順に行われ検査が進行していくとともに、複数の検査チップを次々と導入することにより、複数の検査をほぼ同時に行える連続形態を採用している。ただし、本発明は連続形態に限定されない。例えば、1つの検査を構成する個々のステップを同じ位置で行い、検査の進行が検査チップの進行に依存しない非連続形態を採用することもできる。

10

【0019】

なお、本実施形態は、生化学検査としてSPFSを利用した方法を採用しているが、本発明はSPFSを利用した方法に限定されない。例えば、表面プラズモン共鳴(surface plasmon resonance, SPR)、一般的な蛍光イムノアッセイなどの方法を採用することもできる。もっとも、検査の種類や態様が限定されることはなく、非対称な検査チップの使用を必要とする場合であれば、被検出物質の検出精度の更なる向上と、安定して且つ効率的な攪拌とを同時に実現する効果が得られ得る。

20

【0020】

(生化学検査システム)

図3は、本実施形態に係る生化学検査システムAの構成を示す模式図である。生化学検査システムAは、SPFSを利用した生化学検査を行うためのシステムである。具体的に、生化学検査システムAは、金属膜上に固定化された第1の捕捉体により被検出物質を捕捉し、第1の捕捉体に捕捉された被検出物質に、蛍光物質により蛍光標識された第2の捕捉体を結合させて被検出物質を蛍光標識する。その後、金属膜に励起光を照射して金属膜近傍において表面プラズモン共鳴に基づく増強電場を発生させ、増強電場によって励起された蛍光物質から放出された蛍光を検出して被検出物質の存在や量を測定する。

30

【0021】

図3に示すように、生化学検査システムAは、加振部10と、投光部20と、送液・搬送部30と、検出部40と、制御演算部50とからなり、投光部20により、加振部10に配置された検査チップに励起光を照射し、検出部40により、検査チップから出射された蛍光を検出するように構成されている。以下に、各部の具体的な構成について説明する。

【0022】

(加振部)

加振部10は、検査チップ60a、60c及び60dに対応する位置10a、10c及び10dに、回転振動により各検査チップ60a、60c及び60d内に収容された液体を攪拌する図示しない攪拌装置をそれぞれ備える。攪拌装置は、励起光、蛍光、プラズモン散乱光等の光路を妨げない位置に配置され、偏芯した回転体を有する。回転体は、検査チップと接触した状態で回転振動を行うことで、検査チップに周方向の回転振動を加えて検査チップ内に収容された液体を攪拌する。ただし、攪拌装置は、偏芯した回転体を有するものに限定されず、検査チップに回転振動を加えることにより検査チップ内に収容された液体を攪拌できるものであれば良い。

40

【0023】

攪拌装置が検査チップ内に収容された液体を攪拌することで、生化学検査における各ステップの反応や洗浄などを効率的に行うことができる。検査チップ内の液体を効率良く攪

50

拌する観点から、攪拌装置は、液体を収容した検査チップの固有振動数、又はその前後の振動周波数で検査チップに回転振動を加えることが好ましい。また、異なる固有振動数（ n 次の固有振動数および m 次の固有振動数、 n および m は正の整数）を順次切り替えながら検査チップに回転振動を加えても良い。なお、攪拌装置を設ける位置は、前述した位置に限定されず、各ステップの操作内容等によって、必要に応じて設置位置若しくは数を変更し、又は全ての検査チップに対応して攪拌装置をそれぞれ設けることも可能である。

【0024】

（投光部）

投光部20は、光源ユニットと第1角度調整部と（いずれも不図示）からなり、検査チップに対して励起光を照射する。

10

【0025】

光源ユニットは、光源と、ビーム整形光学系と、APC機構と、温度調整機構とからなり、検査チップに励起光を照射する。図4A～Cは、検査チップ60の構造を示す模式図である。検査チップ60の構造の詳細については後述するが、図4Aに示すように、検査チップ60は、ウェル本体61と側壁部材62とからなり、図4B及びCに示すように、側壁部材62と隣接するウェル本体61の側壁に、第2開口64が設けられている。図5は、検査チップ60の高さ方向（図4における上下方向）の断面における第2開口64近傍を拡大した部分拡大断面図であり、側壁部材62の構造を示す模式図である。側壁部材62の構造の詳細については後述するが、図5に示すように、側壁部材62は、プリズム71と、金属膜75と、捕捉膜76とからなり、第2開口64において捕捉膜76が露出して反応場77を形成する。

20

【0026】

図6は、検査チップ60の横断面を示すものであり、検査チップ60に入射する光と検査チップ60から出射する光とを示す模式図である。図6に示すように、光源ユニットは、波長及び光量が一定の励起光91を、検査チップ60のプリズム71に対して、プリズム71の反射面73における照射スポットの形状がほぼ円形となるように照射する。照射スポットの大きさは、反応場77よりも小さいことが好ましい。

【0027】

光源の種類は、特に限定されず、例えばレーザーダイオード（LD）である。光源の他の例には、発光ダイオード、水銀灯、その他のレーザー光源が含まれる。光源から出射される光がビームでない場合は、光源から出射される光は、レンズや鏡、スリットなどによりビームに変換される。また、光源から出射される光が単色光でない場合は、光源から出射される光は、回折格子などにより単色光に変換される。更に、光源から出射される光が直線偏光でない場合は、光源から出射される光は、偏光子などにより直線偏光の光に変換される。

30

【0028】

ビーム整形光学系は、例えば、コリメーターと、バンドパスフィルターと、直線偏光フィルターと、半波長板と、スリットと、ズーム手段とからなる。ただし、ビーム整形光学系は、これらの一部のみを含むように構成されても良い。コリメーターは、光源から出射された励起光をコリメートする。バンドパスフィルターは、光源から出射された励起光を中心波長のみの狭帯域光にする。光源から出射された励起光は、若干の波長分布幅を有するためである。直線偏光フィルターは、光源から出射された励起光を完全な直線偏光の光にする。半波長板は、反射面73にP波成分が入射するように、励起光の偏光方向を調整する。スリット及びズーム手段は、反射面73における照射スポットの形状が所定サイズの円形となるように、励起光のビーム径や輪郭形状等を調整する。

40

【0029】

APC機構は、光源の出力が一定となるよう光源を制御する。具体的に、APC機構は、励起光から分岐させた光の光量をフォトダイオードなどにより検出し、帰回路で投入エネルギーを制御して光源の出力を一定に制御する。

【0030】

50

温度調整機構は、例えば、ヒーターやペルチェ素子である。光源から出射される光の波長及びエネルギーは、温度によって変動することがあるため、温度調整機構は、光源の温度を一定に維持することにより光源から出射される光の波長及びエネルギーを一定に制御する。

【0031】

第1角度調整部は、励起光91の光軸と検査チップ60とを相対的に回転させて、反射面73に対する励起光91の入射角を調整する。

【0032】

例えば、第1角度調整部は、検査チップ60の高さ方向に沿った軸（図6において紙面と垂直な軸）を中心として、光源ユニットを回転させて入射角を走査する。これにより、前述した走査によって入射角が変動したとしても、反射面73における励起光91の照射スポットの位置はほとんど変化せずに維持される。

10

【0033】

このように、第1角度調整部が励起光91の入射角を走査することにより、後述する検出部40において増強角が特定される。増強角とは、反射面73に対して励起光91を照射した場合に、反射面73を通過して検査チップ60のウェル本体61側に放出され、励起光91と同一波長のプラズモン散乱光94の光量が最大となる時の入射角たる角度である。増強角は、後述する光学ブランク測定及び蛍光値測定時の励起光91の入射角として設定される。なお、増強角など励起光91の入射条件は、検査チップ60の設計要素（例えば、プリズム71の材料や形状、金属膜75の膜厚、励起光91の波長など）や、検査チップ60内に収容される液体の屈折率等によっておおむね決定されるが、プリズム71の形状誤差、検査チップ60内に収容される液体の組成（例えば、蛍光物質の種類や量など）等により変動することもあることから、検査ごとに最適な増強角を特定することが好ましい。

20

【0034】

（検出部）

検出部40は、第1レンズと、光学フィルターと、第2レンズと、位置切替手段と、受光センサーと（いずれも不図示）からなり、検査チップ60から出射された蛍光93及びプラズモン散乱光94を検出する。

【0035】

第1レンズは、例えば集光レンズであり、反応場77近傍から出射される光を集光する。第2レンズは、例えば結像レンズであり、第1レンズで集光された光を受光センサーの受光面に結像させる。第1レンズと第2レンズの間の光路は、ほぼ平行な光路となっている。

30

【0036】

光学フィルターは、蛍光93を検出する場合、位置切替部により、第1レンズと第2レンズの間の光路上に配置される。光学フィルターは、例えば、所定の光成分を反射する多層膜を含むフィルター、又は所定の光成分を吸収する色ガラスフィルターであり、第1レンズで集光された光のうち、励起光91やプラズモン散乱光94などの励起光成分を除去し、蛍光93のみを受光センサーに導く。これにより、受光センサーにおいて、高いS（シグナル）/N（ノイズ）比で蛍光93を検出することができる。光学フィルターの例には、励起光反射フィルター、短波長カットフィルター及びバンドパスフィルターが含まれる。

40

【0037】

プラズモン散乱光94を検出する場合、光学フィルターは、第1レンズと第2レンズの間の光路外に配置される。この場合、プラズモン散乱光94の光量が最大となる時の入射角たる増強角が特定される。

【0038】

位置切替部は、必要に応じて、光学フィルターを、第1レンズと第2レンズの間の光路上に、又は同光路外に配置する。具体的には、蛍光93を検出する場合には、光学フィル

50

ターを同光路上に配置し、プラズモン散乱光 9 4 を検出する場合には、光学フィルターを同光路外に配置する。

【 0 0 3 9 】

受光センサーは、蛍光 9 3 及びプラズモン散乱光 9 4 を検出する。受光センサーは、例えば、光電子増倍管 (P M T) やアバランシェフォトダイオード (A P D) などである。ただし、受光センサーは、これらに限定されず、微弱な蛍光 9 3 を検出することが可能で、高い感度を有するものであれば良い。

【 0 0 4 0 】

また、検出部 4 0 は、プラズモン散乱光 9 4 を検出する代わりに、励起光 9 1 の反射光 9 2 を検出するように構成されても良い。例えば、上記受光センサーにより、又は反射光 10
検出用の受光センサー (例えばフォトダイオード) を別途設けて、反射光 9 2 を検出するように構成されても良い。この場合、投光部 2 0 の第 1 角度調整部が励起光 9 1 の入射角を走査する際、検出部 4 0 においては、増強角の代わりに、共鳴角が特定され、後述する光学ブランク測定及び蛍光値測定時の励起光 9 1 の入射角 として設定される。共鳴角とは、反射面 7 3 に対して励起光 9 1 を照射した場合に、反射面 7 3 で反射された励起光 9 1 の反射光 9 2 の光量が最小となる時の入射角たる角度である。なお、共鳴角は、増強角の極近傍に存在する。

【 0 0 4 1 】

また、投光部 2 0 と受光センサーは、検査チップ 6 0 と同じ高さに配置されている。これにより、生化学検査システムの小型化を図ることができる。ただし、投光部 2 0 と受光 20
センサーは、必ずしも検査チップ 6 0 と同じ高さに配置される必要はない。例えば、ミラーなどを用いて投光部 2 0 と受光センサーの位置を自由に変更することも可能である。

【 0 0 4 2 】

(送液・搬送部)

送液・搬送部 3 0 は、送液手段と搬送手段と (いずれも不図示) からなる。送液手段は、必要に応じて、試薬等の液体を検査チップに供給し、また、検査チップ内に収容された液体を回収する。搬送手段は、必要に応じて、検査チップを移動させて適切な位置に配置する。

【 0 0 4 3 】

送液手段は、試薬チップと、ピペットユニットと、第 1 移動機構と (いずれも不図示) 30
からなる。

【 0 0 4 4 】

試薬チップは、検体、検体希釈用液、測定用緩衝液、洗浄液、被検出物質に蛍光標識を付与するための標識液等をそれぞれ収容可能な容器である。検体及び被検出物質の種類は特に限定されない。検体の例には、血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、鼻孔液、唾液、精液などの体液及び組織抽出液が含まれる。被検出物質の例には、核酸 (D N A や R N A) 、タンパク質 (ポリペプチド、オリゴペプチドなど) 、アミノ酸、糖質、脂質及びこれらの修飾分子が含まれる。検体希釈用液は、例えば B S A (bovine serum albumin) 、 A n t i f o a m S I 、 N a N 3 、 C M D (carboxymethyl-dextran) 、 H A M A (human a 40
n t i - m o u s e a n t i b o d i e s) 阻害剤、 P B S T (phosphate buffered saline with Tween 20) からなる。測定用緩衝液は、例えば B S A 、 A n t i f o a m S I 、 N a N 3 、 P B S T からなる。洗浄液、例えば A n t i f o a m S I 、 N a N 3 、 P B S T からなる。標識液は、例えば蛍光物質により標識された 2 次抗体と P B S T とからなる。また、試薬チップは、通常、複数の容器が液体の種類に応じて配置されてなるか、又は複数の容器が一体化されてなる。

【 0 0 4 5 】

ピペットユニットは、シリンジポンプとノズルとからなる。シリンジポンプは、シリンジと、シリンジ内を往復運動可能なプランジャーと、駆動機構とからなり、プランジャーの往復運動により液体を定量的に吸引又は吐出する。駆動機構は、プランジャーを往復運動させるための手段であり、例えばステッピングモーターからなる。ノズルの一端はシリ 50

ンジポンプと接続されている。シリンジポンプと接続しないノズルの他端には、ピペットチップが装着される。ただし、ピペットチップを使用せずに、試薬等の液体をノズルにより検査チップ内に直接に供給し、又は検査チップ内に収容された液体をノズルにより直接に回収することも可能である。

【 0 0 4 6 】

第 1 移動機構は、ノズルを移動させて所定の位置に配置する。例えば、第 1 移動機構は、ノズルを垂直方向と水平方向との二方向に自在に移動させる。第 1 移動機構の例には、ロボットアームと、2 軸ステージ又は上下動自在なターンテーブルとからなるものが含まれる。

【 0 0 4 7 】

搬送手段は、検査チップ保持部と、第 2 移動機構と（いずれも不図示）からなる。

【 0 0 4 8 】

検査チップ保持部は、検査チップ 6 0 を保持するためのものであり、第 2 移動機構に固定され又は着脱自在に構成される。第 2 移動機構は、検査チップ保持部を移動させることによって、検査チップ保持部に保持された検査チップ 6 0 を、検査を構成する個々のステップをそれぞれ行う各測定ユニットに対応する位置 1 0 a ~ 1 0 e など、必要に応じて適切な位置に配置する。第 2 移動機構の例には、コンベアや回転ステージが含まれる。ただし、複数の検査をほぼ同時に行える連続形態を採用せず、1 つの検査を構成する個々のステップを同じ位置で行う非連続形態を採用する場合は、第 2 移動機構を設ける必要はない。例えば、第 2 移動機構を省略し、検査チップ保持部のみを設けて検査チップ 6 0 を保持するように構成しても良い。また、連続形態を採用する場合でも、検査の進行に応じて検査チップ 6 0 を移動させる必要がなければ、1 つの検査を構成する個々のステップをそれぞれ行う各測定ユニットに対応して複数の検査チップ 6 0 を設け、1 つの測定ユニットにおける作業が完了したら、検査チップ 6 0 を移動させるのではなく検査チップ 6 0 内の試薬等の液体を送液手段等により次の測定ユニットに対応する検査チップ 6 0 内に移し替えることが可能である。この場合も、第 2 移動機構を省略し、検査チップ保持部のみを設けて各検査チップ 6 0 を保持するように構成しても良い。

【 0 0 4 9 】

（制御演算部）

図 7 は、制御演算部 5 0 のブロック図である。制御演算部 5 0 は、図 7 に示すように、CPU 5 1 と、投光制御部 5 2 と、送液駆動制御部 5 3 と、送液移動制御部 5 4 と、搬送制御部 5 5 と、検出制御部 5 6 と、演算部 5 7 とからなる。

【 0 0 5 0 】

CPU 5 1 は、測定全体の制御を行い、必要に応じて後述する各制御部又は演算部を動作させる。投光制御部 5 2 は、投光部 2 0 の制御を行い、励起光を所定の位置に照射する。送液駆動制御部 5 3 は、送液・搬送部 3 0 の送液手段のピペットユニットの制御を行い、所定の液体を所定量で吸引又は吐出する。送液移動制御部 5 4 は、送液・搬送部 3 0 の送液手段の第 1 移動機構の制御を行い、ノズルを所定の位置に配置する。搬送制御部 5 5 は、送液・搬送部 3 0 の搬送手段の制御を行い、必要に応じて検査チップを適切な位置に配置する。検出制御部 5 6 は、検出部 4 0 の制御を行い、必要に応じてプラズモン散乱光又は蛍光の検出を行う。演算部 5 7 は、プラズモン散乱光の光量に基づいて増強角を特定し、蛍光の光量に基づいて被検出物質の濃度の算出など定量的計測を行い、またその他データの補正処理等を行う。

【 0 0 5 1 】

（検査チップ）

図 4 A ~ C は、検査チップ 6 0 の構造を示す模式図である。図 4 A は、検査チップ 6 0 の斜視図である。図 4 A に示すように、検査チップ 6 0 は、ウェル本体 6 1 と側壁部材 6 2 とからなる。ウェル本体 6 1 は、液体を収容可能な有底の構造である。

【 0 0 5 2 】

（ウェル本体）

10

20

30

40

50

図4Bは、ウェル本体61の斜視図であり、図4Cは、ウェル本体61の斜視透視図である。図4B及び4Cに示すように、ウェル本体61は、一方端に第1開口63を有し、側壁部材62と隣接する側壁に第2開口64を有し、第1開口63側とは反対する側の底面端に底面構造66を有する。また、ウェル本体61は、側壁部材62が配置された側の外壁が、側壁部材62の幅に合わせて平面に削られ、底面構造66により底面端が閉塞されている略円筒である。第1開口63及び第2開口64と接続しているウェル本体61内部の空間は、試薬等の液体を収容する液体収容部65となる。ただし、ウェル本体61の形状は円筒に限定されず、例えば横断面が正方形の角筒、又は横断面が非対称の形状を有するものであっても良い。特に、ウェル本体61が縦に長い形状を呈する場合、被検出物質の検出精度の更なる向上と、安定して且つ効率的な攪拌とを同時に実現する効果が顕著である。また、側壁部材62が配置された側のウェル本体61の外壁の形状も、側壁部材62を固定できれば良く、平面に限定されることはない。

10

【0053】

ウェル本体61は、励起光91の波長を有する光及び蛍光93の波長を有する光に対して透明な材料で形成されており、例えば樹脂又はガラスで形成されている。ただし、後述の検査方法における測定を妨げない限り、ウェル本体61の一部を、励起光91の波長を有する光及び蛍光93の波長を有する光に対して不透明な材料で形成してもよい。

【0054】

底面構造66は、先端66aが側壁部材62側に偏っている曲面となっている。図6は、検査チップ60を第1開口63側から見た時の模式図である。図6に示すように、先端66aは、ウェル本体61の横断面の対称中心cではなく、対称中心cから側壁部材62側に偏った先端位置xに位置する。先端位置xと、試薬等の液体を収容した状態での検査チップ60の重心(以下、単に「検査チップ60の重心」とする。)G2とは、検査チップ60の長さ方向において同じ軸上に位置する。図8は、攪拌装置の回転体99に設置された検査チップ60の円運動を説明するための模式図である。図8の上方は、検査チップ60内の液体を攪拌する際、攪拌装置の回転体99に設置された検査チップ60の側面図を示す。図8の下方は、検査チップ60内の液体を攪拌する際、検査チップ60を第1開口63側から見た時の模式図を示す。図8に示すように、検査チップ60と回転体99とは、先端66aで接触していることから、先端66aを、検査チップ60の重心G2が存在する検査チップ60の長さ方向の軸上に配置することにより、図8の下方に示すように、検査チップ60の重心G2と先端66aとは、同じ運動軌跡で円運動を行うこととなり、検査チップ60は、回転体99の円運動に連れて安定した円運動を行うことが可能となる。なお、図8の下方においては、表記の便宜上、検査チップ60を直線で表記しており、検査チップ60の重心及び先端66aの運動軌跡をそれぞれ破線で表記している。

20

30

【0055】

以上のように、検査チップ60が安定した円運動を行うことが可能となれば、検査チップ60が攪拌装置から転落することがなくなり、円運動により、検査チップ60内に収容された試薬等の液体を効率良く攪拌し、試薬等の液体を後述する反応場に十分に供給することが可能となる。

【0056】

ただし、底面構造66は、曲面に限定されず、例えば、先端位置xに先端を有する角錐、又は、先端位置xに突出部を有する平面であっても良い。すなわち、底面構造66は、先端位置xにおいて攪拌装置の回転体99と接触して円運動を受けるように構成されていれば良い。また、回転体99に装着した際の安定性の観点から、底面構造66は、接触する回転体99の面と同じ形状であることが好ましい。

40

【0057】

また、本実施形態において、先端位置xと、検査チップ60の重心G2とは、検査チップ60の長さ方向において同じ軸上に位置しているが、先端位置xは、これに限定されず、ウェル本体61の横断面の中心位置(本実施形態においては対称中心c)から、側壁部材62側に偏っていれば良い。例えば、側壁部材62の重さ等により、先端位置xと、検

50

査チップ60の重心G2とを、検査チップ60の長さ方向において同じ軸上に配置することが、検査チップ60の構造上不可能な場合もある。その場合、先端位置xと、検査チップ60の重心G2とは、必ずしも検査チップ60の長さ方向において同じ軸上に位置する必要はなく、先端位置xを、側壁部材62側に偏るように配置すれば、検査チップ60の円運動を安定させて検査チップ60内に収容された試薬等の液体を効率良く攪拌する効果が得られ得る。

【0058】

また、前述した通りに、検査チップ60の重心とは、正確には試薬等の液体を収容した状態での検査チップ60の重心であるが、製造等の便宜上、検査チップ60の重心を検査チップ60自体の重心とすることも可能である。

【0059】

(側壁部材)

図5は、検査チップ60の高さ方向(図4における上下方向)の断面における第2開口64近傍を拡大した部分拡大断面図であり、側壁部材62の構造を示す模式図である。図5に示すように、側壁部材62は、プリズム71と、金属膜75と、捕捉膜76とからなり、第2開口64において捕捉膜76が露出して反応場77を形成する。側壁部材62は、検査チップ60内に収容された試薬等の液体が漏洩することなく第2開口64を閉塞できるように、不図示の接着層を介してウェル本体61に接着されている。ただし、側壁部材62は、接着層を使用せずに、レーザー溶着、超音波溶着、クランプ部材を用いた圧着などによりウェル本体61と接合されていても良い。

【0060】

プリズム71は、励起光91に対して透明な誘電体からなる光学素子であり、複屈折特性を少なからず有する。プリズム71の材料の例には、樹脂及びガラスが含まれ、好ましくは、屈折率が1.4~1.6であり、且つ複屈折が小さい樹脂である。

【0061】

図6は、検査チップ60を第1開口63側から見た時の模式図であり、検査チップ60に入射する光と検査チップ60から出射する光とを示す模式図である。図6に示すように、プリズム71は、台形を底面とする柱体であり、台形の一方の底辺に対応する面が反射面73で、一方の脚に対応する面が入射面72で、他方の脚に対応する面が出射面74である。投光部20から出射された励起光91は、入射面72に入射される。プリズム71は、入射面72を通過してプリズム71の内部に入射した光が反射面73で反射し、反射面73で反射された反射光92が出射面74を通過してプリズム71の外部に出射するように構成されている。ただし、プリズム71の形状は、台形を底面とする柱体に限定されず、例えば、三角柱又は半円柱であっても良い。また、反射面73は、平面であることが好ましい。

【0062】

また、励起光91の光源がレーザーダイオード(LD)である場合、励起光91がLDに戻ると、LDの励起状態が乱れてしまい、励起光91の波長や出力が変動してしまうため、入射面72は、励起光91が投光部20に戻らないように形成されており、励起光91が入射面72に垂直に入射しないように反射面73との角度が設定される。本実施形態において、入射面72と反射面73との角度、及び、反射面73と出射面74との角度は、いずれも約80°である。

【0063】

金属膜75は、プリズム71の反射面73上に形成されている。金属膜75の材料は、表面プラズモン共鳴を生じさせうる金属であれば特に限定されない。金属膜75の材料の例には、金、銀、銅、アルミニウム及びこれらの合金が含まれる。金属膜75の形成方法は、特に限定されない。金属膜75の形成方法の例には、スパッタリング、蒸着、めっきが含まれる。金属膜75の厚みは、特に限定されないが、30~70nmの範囲内であることが好ましい。

【0064】

10

20

30

40

50

捕捉膜 76 は、金属膜 75 上において、被検出物質と特異的に結合する第 1 の捕捉体が固定化された領域である。第 1 の捕捉体の種類は、被検出物質と特異的に結合可能なものであれば特に限定されない。第 1 の捕捉体の例には、被検出物質と特異的に結合可能な抗体（1 次抗体）又はその断片、核酸、酵素などが含まれる。

【0065】

反応場 77 は、第 2 開口 64 においてウェル本体 61 の液体収容部 65 に露出している捕捉膜 76 の領域である。反応場 77 において、金属膜 75 上に固定化され、捕捉膜 76 を形成する第 1 の捕捉体は、検体中に存在する被検出物質と特異的に結合することにより被検出物質を選択的に捕捉する。検出精度の観点から、反応場 77 が形成される面、すなわち、本実施形態においては、反応場 77 に対応する金属膜 75 の領域の面は、平面であることが好ましい。また、反応場 77 の上に、第 1 の捕捉体の捕捉能力を長期間維持するための保護層を塗布しても良い。

10

【0066】

反応場 77 の大きさは特に限定されない。捕捉膜 76 が第 2 開口 64 を閉塞できる大きさである場合、反応場 77 の大きさは第 2 開口 64 により規定される。これにより、反応場 77 の大きさを高精度且つ容易に調整することができる。一方、捕捉膜 76 が第 2 開口 64 よりも小さい場合、捕捉膜 76 の大きさがそのまま反応場 77 の大きさとなる。

【0067】

また、反応場 77 は、ウェル本体 61 の底面構造 66 側の底面から離れた位置に配置されることが好ましい。これにより、液体収容部 65 内に試薬等の液体を反応場 77 に供給し反応を効率良く行うことができる。また、蛍光 93 を検出する際に、ウェル本体 61 の底面構造 66 側の底面に起因するノイズによって検出精度が低下してしまうことを防止することもできる。

20

【0068】

（生化学検査システムの動作）

図 9 は、生化学検査システム A の動作を説明するためのフローチャートである。図 9 を用いて生化学検査システム A の動作について説明する。

【0069】

まずは、測定の前準備を行う（工程 S10）。具体的には、制御演算部 50 の制御により、送液・搬送部 30 が対象の検査チップ 60 を生化学検査システム A の位置 10a（図 3 参照）に移動させ、検査チップ 60 を位置 10a に対応する攪拌装置の回転体に装着する。そして、送液・搬送部 30 により洗浄液が検査チップ 60 に供給され、加振部 10 により検査チップ 60 内の液体を攪拌しながら液体収容部 65 内の洗浄を行う。この際、反応場 77 上に第 1 の捕捉体の捕捉能力を長期間維持するための保護層が塗布されている場合、保護層も除去される。その後、送液・搬送部 30 により、検査チップ 60 内の洗浄液が回収され、測定用緩衝液が検査チップ 60 内に新たに供給される。

30

【0070】

次に、励起光を検査チップ 60 に照射して、増強角を特定するための増強測定及び光学ブランク値を測定するための光学ブランク値測定を行う（工程 S20）。具体的には、制御演算部 50 の制御により、送液・搬送部 30 が対象の検査チップ 60 を生化学検査システム A の位置 10b（図 3 参照）に配置し、投光部 10 が、検査チップ 60 の反応場 77 に対応する反射面 73 の領域に、入射角 θ を走査しながら励起光 91 を照射する。それと同時に、検出部 40 は、励起光 91 に照射された金属膜 75 から検査チップ 60 の内部側に放出されたプラズモン散乱光 94 を検出する。制御演算部 50 は、励起光 91 の入射角 θ とプラズモン散乱光 94 の強度との関係を含むデータを取得し、同データに基づいて、プラズモン散乱光 94 の強度が最大となった時の入射角 θ を増強角として特定し、励起光 91 の入射角 θ を増強角に設定する。また、増強角は、 0.1° 程度のオーダーで決定される。

40

【0071】

その後、制御演算部 50 の制御により、投光部 10 は、検査チップ 60 の反応場 77 に

50

対応する反射面 7 3 の領域に、増強角に設定された入射角 で励起光 9 1 を照射する。それと同時に、検出部 4 0 は、蛍光 9 3 と同じ波長の光の光量を検出する。制御演算部 5 0 は、検出部 4 0 により測定された光の光量を光学ブランク値として記録する。

【 0 0 7 2 】

その後、送液・搬送部 3 0 により、検査チップ 6 0 内の測定用緩衝液が回収され、測定用検体が検査チップ 6 0 内に新たに供給される。なお、測定用検体としては、受検者から直接採取した検体を使用しても良いし、受検者から直接採取した検体を、検体希釈用液で希釈されたものを使用しても良い。

【 0 0 7 3 】

次に、反応場 7 7 に露出している第 1 の捕捉体に、検体中に存在する被検出物質を結合させるための 1 次反応を行う（工程 S 3 0）。具体的には、制御演算部 5 0 の制御により、送液・搬送部 3 0 が対象の検査チップ 6 0 を生化学検査システム A の位置 1 0 c（図 3 参照）に移動させ、検査チップ 6 0 を位置 1 0 c に対応する攪拌装置の回転体に装着する。そして、加振部 1 0 により検査チップ 6 0 内の液体を攪拌する。この際、検体中に存在する被検出物質は、反応場 7 7 に露出している第 1 の捕捉体と特異的に結合するため、第 1 の捕捉体に捕捉され反応場 7 7 に留まることとなる。

10

【 0 0 7 4 】

反応に十分な時間が経過した後、検査チップ 6 0 内を洗浄するために、送液・搬送部 3 0 により、検査チップ 6 0 内の測定用検体が回収され、洗浄液が検査チップ 6 0 内に新たに供給される。この際、加振部 1 0 により検査チップ 6 0 内の液体を攪拌し続けるため、検査チップ 6 0 内に非特異的に吸着した被検出物質や夾雑物等が除去される。

20

【 0 0 7 5 】

その後、送液・搬送部 3 0 により、検査チップ 6 0 内の洗浄液が回収され、標識液が検査チップ 6 0 内に新たに供給される。

【 0 0 7 6 】

次に、第 1 の捕捉体に捕捉された被検出物質に、蛍光標識を付与するための 2 次反応を行う（工程 S 4 0）。具体的には、制御演算部 5 0 の制御により、送液・搬送部 3 0 が対象の検査チップ 6 0 を生化学検査システム A の位置 1 0 d（図 3 参照）に移動させ、検査チップ 6 0 を位置 1 0 d に対応する攪拌装置の回転体に装着する。そして、加振部 1 0 により検査チップ 6 0 内の液体を攪拌する。標識液には、蛍光標識された第 2 の捕捉体が存在し、第 2 の捕捉体は、第 1 の捕捉体と特異的に結合する被検出物質の部位とは異なる部位にて被検出物質と特異的に結合するため、第 2 の捕捉体と特異的に結合することにより、被検出物質は、間接的に蛍光標識されることとなる。なお、第 2 の捕捉体の種類は、第 1 の捕捉体と特異的に結合する被検出物質の部位とは異なる部位にて被検出物質と特異的に結合できるものであれば、特に限定されない。例えば、第 2 の捕捉体は、被検出物質に特異的な生体分子であっても良いし、その断片等であっても良い。また、第 2 の捕捉体は、1 分子からなるものであっても良く、2 以上の分子が結合してなる複合体であっても良い。

30

【 0 0 7 7 】

反応に十分な時間が経過した後、検査チップ 6 0 内を洗浄するために、送液・搬送部 3 0 により、検査チップ 6 0 内の標識液が回収され、洗浄液が検査チップ 6 0 内に新たに供給される。この際、加振部 1 0 により検査チップ 6 0 内の液体を攪拌し続けるため、検査チップ 6 0 内に非特異的に吸着した第 2 の捕捉体や夾雑物等が除去される。

40

【 0 0 7 8 】

その後、送液・搬送部 3 0 により、検査チップ 6 0 内の洗浄液が回収され、測定用緩衝液が検査チップ 6 0 内に新たに供給される。

【 0 0 7 9 】

次に、蛍光標識された被検出物質からの蛍光値を測定するための蛍光値測定を行う（工程 S 5 0）。具体的には、制御演算部 5 0 の制御により、送液・搬送部 3 0 が対象の検査チップ 6 0 を生化学検査システム A の位置 1 0 e（図 3 参照）に配置し、投光部 1 0 が、

50

検査チップ60の反応場77に対応する反射面73の領域に、増強角に設定された入射角で励起光91を照射する。それと同時に、検出部40は、蛍光93と同じ波長の光の光量を検出する。制御演算部50は、検出部40により測定された光の光量を蛍光値として記録する。この際、液体収容部65内の液体（測定用緩衝液）の液面と反応場77の位置とが接近していると、液面で反射又は屈折した蛍光までも検出部40により検出されてしまうおそれがあるため、検出精度の観点から、反応場77は、液体収容部65内の液体（測定用緩衝液）の液面以下で、且つ液面から離れた位置に位置することが好ましい。そのため、本工程における測定用緩衝液は、他工程において使用される液体よりも量が多く供給されても良い。

【0080】

その後、制御演算部50の制御により検査チップ60が処分されるとともに、制御演算部50は、取得した蛍光値から、工程S20で取得した光学ブランク値を引くことで、被検出物質の量に相関するシグナル値を算出する。また、制御演算部50は、予め作成しておいた検量線に基づいて、同シグナル値を、被検出物質の量や濃度などに更に換算しても良い。

【0081】

その後、検査が終了する。以上各工程により、生化学検査システムAは、検体中の被検出物質の存在又は量を測定することができる。

【0082】

なお、上記工程S20では、励起光91の入射角を増強角に設定したが、増強角の代わりに、励起光91の入射角を共鳴角に設定しても良い。この場合、工程S20において、投光部10は、検査チップ60の反応場77に対応する反射面73の領域に、入射角を走査しながら励起光91を照射する。それと同時に、検出部40は、反射光92の光量を検出する。制御演算部50は、励起光91の入射角と反射光92の光量との関係を含むデータを取得し、同データに基づいて、反射光92の光量が最小となった時の入射角を共鳴角として特定し、励起光91の入射角を共鳴角に設定する。

【0083】

本出願は、2017年2月15日出願の特願2017-025823に基づく優先権を主張する。当該出願明細書および図面に記載された内容は、すべて本願明細書に援用される。

【符号の説明】

【0084】

- 10 加振部
- 10 a、10 b、10 c、10 d、10 e 位置
- 20 投光部
- 30 送液・搬送部
- 40 検出部
- 50 制御演算部
- 51 CPU
- 52 投光制御部
- 53 送液駆動制御部
- 54 送液移動制御部
- 55 搬送制御部
- 56 検出制御部
- 57 演算部
- 60、60 a、60 b、60 c、60 d、60 e、60 x、60 y 検査チップ
- 61 ウェル本体
- 62 側壁部材
- 63 第1開口
- 64 第2開口

10

20

30

40

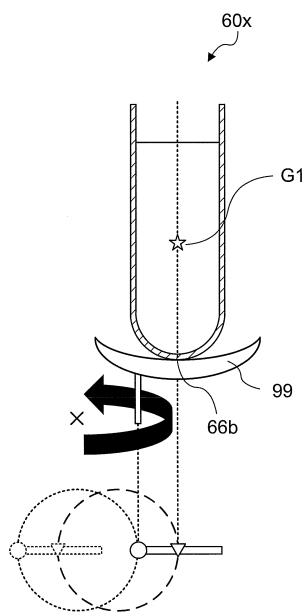
50

- 6 5 液体収容部
- 6 6 底面構造
- 6 6 a、6 6 b 先端
- 7 1 プリズム
- 7 2 入射面
- 7 3 反射面
- 7 4 出射面
- 7 5 金属膜
- 7 6 捕捉膜
- 7 7 反応場
- 9 1 励起光
- 9 2 反射光
- 9 3 蛍光
- 9 4 プラズモン散乱光
- 9 9 回転体
- A 生化学検査システム
- c 対称中心
- x 先端位置
- G 1、G 2 重心
- 入射角

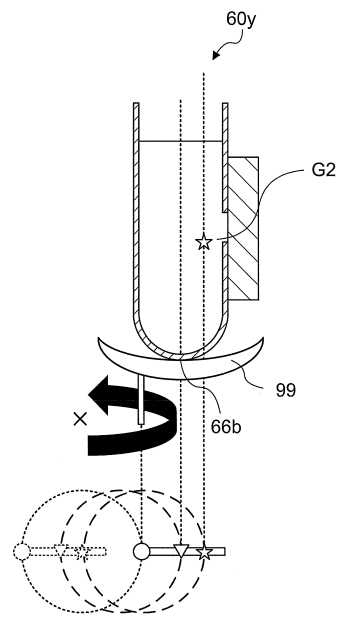
10

20

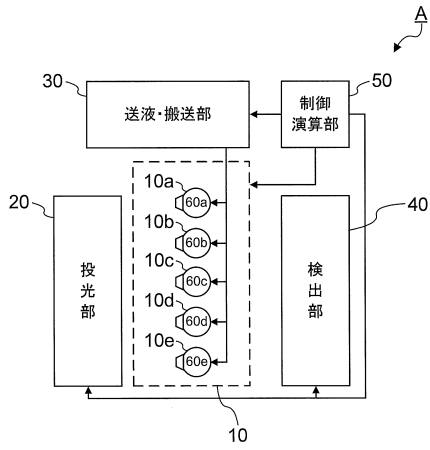
【図 1】



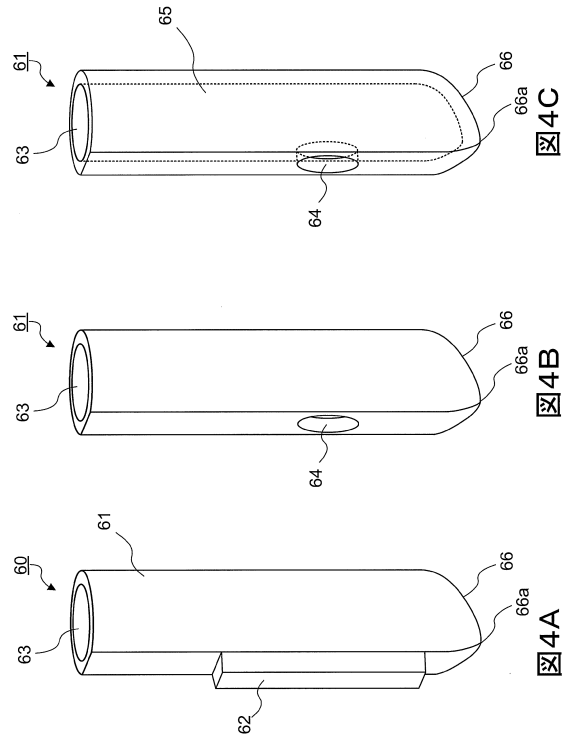
【図 2】



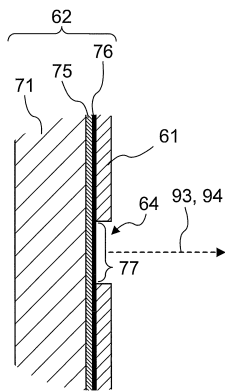
【図3】



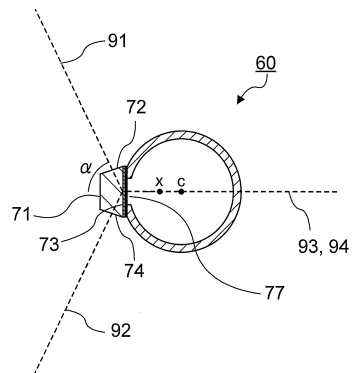
【図4】



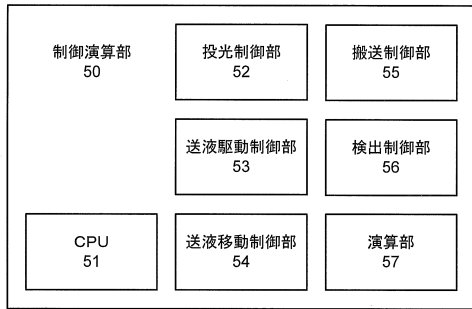
【図5】



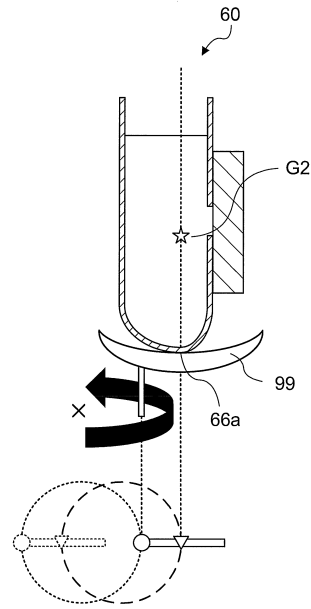
【図6】



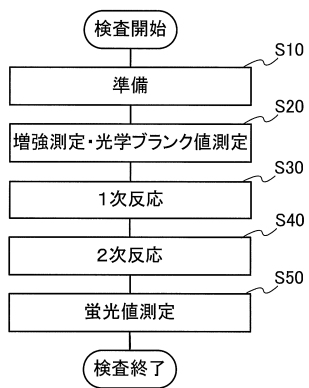
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(出願人による申告)平成28年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、医療分野研究成果展開事業(先端計測分析技術・機器開発プログラム)「QOL向上と医療費削減に貢献する前立腺癌自動血液検査システムの開発」委託研究開発、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

- (56)参考文献 実開平07-043523(JP,U)
特開2008-096115(JP,A)
特開2013-148518(JP,A)
特開2012-127964(JP,A)
特開平08-101209(JP,A)
特表2002-516993(JP,A)
欧州特許出願公開第2607883(EP,A1)
特開2015-158374(JP,A)
国際公開第2006/134777(WO,A1)
国際公開第2018/021238(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

G01N 21/00-21/83
G01N 35/02
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)