

明 細 書

発明の名称： マルチキャピラリ電気泳動装置

技術分野

[0001] 本開示は、マルチキャピラリ電気泳動装置に関する。

背景技術

[0002] 単数または複数のキャピラリに、電解質溶液、あるいは高分子ゲル若しくはポリマを含む電解質溶液等の電気泳動分離媒体を充填し、電気泳動分析を行うキャピラリ電気泳動装置が広く用いられている。分析対象は、低分子から、タンパク質、核酸等の高分子まで、幅広い。また、計測モードには、ランプ光を各キャピラリの吸光点に照射し、分析対象が吸光点を通過する際に生じるランプ光の吸収を検出するモード、あるいは、レーザ光を各キャピラリの発光点に照射し、分析対象が発光点を通過する際に生じる蛍光あるいは散乱光を検出するモード等、多数ある。以降では、DNA分析用キャピラリ電気泳動装置を例に詳細に説明する。

[0003] DNA分析用キャピラリ電気泳動装置では、E本（Eは1以上の整数）のキャピラリを同一平面上に配列した箇所レーザビームを一括照射することによって、直線上に配列するE個の発光点を形成する。G種類（Gは1以上の整数）の蛍光体で標識されたDNA断片が電気泳動によって発光点を通過する際に、レーザビーム照射によって蛍光体が励起され、蛍光を発光する。これらのG種類の蛍光体は互いに異なる蛍光スペクトルを有するため、蛍光を分光計測することによって、発光点を通過する蛍光体の種類を同定することができる。つまり、DNA分析用キャピラリ電気泳動装置では、直線上に配列するE個の発光点から発光される蛍光が分光計測され、さらにその時間変化が計測される。これを実現するために、DNA分析用キャピラリ電気泳動装置には以下のような多色検出光学系が備えられている。E個の発光点から発光される蛍光は一括して、第1カメラレンズによってコリメートされ、ロングパスフィルタによってレーザ波長の光がカットされた後、透過型回折格子によって波長分散され、第2

カメラレンズによってイメージセンサ上に結像される。イメージセンサとして、CCD、CMOS、あるいはその他の種類のデバイスを用いることができる。ここで、波長分散の方向は、各キャピラリの長軸と平行な方向、すなわち各発光点が配列する方向と垂直な方向である。このため、イメージセンサ上で、各発光点からの蛍光の波長分散像は、互いに混じり合うことなく、互いに平行に配列される。したがって、各発光点からの蛍光を独立に分光計測することができる。また、イメージセンサの画素の2次元格子状配列の一方の軸と波長分散方向とが平行になり、他方の軸と発光点の配列方向とが平行になるようにイメージセンサを配置する。その結果、各波長分散像に沿った画素配列の強度分布は蛍光スペクトルを与えるようになる。イメージセンサによるE個の波長分散像の一括撮像を一定の露光時間で行い、これを一定の時間間隔で連続的に行うことによって、E個の発光点からの蛍光を分光分析しながら、それらの時系列変化を分析することができる。

[0004] 各波長分散像をF個の波長帯（以降、ビンと呼ぶ）に分割し、それぞれのビンに属する複数の画素で受光された蛍光強度が積算される。このように積算することをビンニングと呼ぶ。これをF色検出と呼ぶ。各波長帯の波長幅は、1 nmでも、10 nmでも、100 nmでも良く、任意に設定することができる。また、F個の波長帯のそれぞれで波長幅が異なっても構わない。一般に、G種類の蛍光体を識別しながら定量するためには、 $F \geq G$ である必要がある。時系列の各時刻について、F色検出結果に対して色変換を施し、G種類の蛍光体それぞれの単独の蛍光強度、すなわちG種類の蛍光体それぞれの濃度を取得することができる。本開示では、各蛍光体の濃度に比例する蛍光強度、すなわち各蛍光体それぞれ単独の蛍光強度を単に濃度と呼ぶことにする。

[0005] 発光点 $P(e)$ ($e=1, 2, \dots, E$) それぞれについて、ビン $W(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) で、蛍光体 $D(g)$ ($g=1, 2, \dots, G$) の発光蛍光を検出する。任意の時刻において、発光点 $P(e)$ における蛍光体 $D(g)$ の濃度を $Z(g)$ とし、発光点 $P(e)$ についてのビン $W(f)$ で積算された信号強度を $X(f)$ とする。ここで、信号強度 $X(f)$ を要素とするF行1列のベクトルを X とし、濃度 $Z(g)$ を要素とするG行1列のベ

クトルをZとし、 $Y(f)(g)$ を要素とするF行G列の行列をYとして、次の式(1)～式(4)が成り立つ。式(1)～式(4)は、(f)および(g)の関係式であるが、(e)の関係式ではなく、各発光点P(e)それぞれについて独立に成立する。F=1の単色検出の場合は、 $F \geq G$ により、 $G=1$ となり、X、Y、Zはいずれもベクトルおよび行列ではなくなる。

[0006] [数1]

$$X = Y \times Z \quad (1)$$

[0007] [数2]

$$X = \begin{pmatrix} X(1) \\ \vdots \\ X(F) \end{pmatrix} \quad (2)$$

[0008] [数3]

$$Y = \begin{pmatrix} Y(1)(1) & \cdots & Y(1)(G) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ Y(F)(1) & \cdots & Y(F)(G) \end{pmatrix} \quad (3)$$

[0009] [数4]

$$Z = \begin{pmatrix} Z(1) \\ \vdots \\ Z(G) \end{pmatrix} \quad (4)$$

[0010] ここで、F行G列の行列Yの要素 $Y(f)(g)$ は、スペクトルクロストークによって、蛍光体D(g)の発光蛍光がピンW(f)で検出される信号強度比率を表す。いずれか1種類の蛍光体D(g_0)を単独に蛍光発光させることにより、行列Yの1列の要素 $Y(f)(g_0)$ ($f=1, 2, \dots, F$)を決定することができる。ここで、蛍光体D(g_0)の濃度を厳密に制御することは一般に困難であるため、1列の要素 $Y(f)(g_0)$ を規格化すると便利である。例えば、F個の要素のうち、最大の要素を1として、他の要素を最大値に対する比率で示すのが良い。あるいは、F個の要素の合計が1になるように、各要素の比率を決めるのが良い。つまり、下記式(5)とするのが良い。

[0011]

[数5]

$$\sum_{f=1}^F Y(f)(g_0) = 1 \quad (5)$$

[0012] そして、上記工程をG種類の蛍光体D(g)すべてについて個別に行うことによって、行列Yの全列を決定することができる。行列Yは、蛍光体D(g)および異なるピンW(f)の特性のみで決まり、電気泳動分析の最中に変化しない。また、光学系、蛍光体D(g)、ピンW(f)等の条件を固定している限り、異なる電気泳動分析についても行列Yは一定に保たれる。したがって、各発光点について、各時刻における蛍光体D(g)の濃度Z(g)は、各時刻におけるピンW(f)の信号強度X(f)から、次の式(6)によって求められる。

[0013] [数6]

$$Z = Y^{-1} \times X \quad (6)$$

[0014] ここで、 Y^{-1} は、G行F列の、Yの一般逆行列であり、 $Y^{-1} = (Y^T \times Y)^{-1} \times Y^T$ によって求められる。行列YがF=Gの正方行列の場合は、 Y^{-1} は逆行列 Y^{-1} と等しい。式(6)の演算を色変換、またはスペクトルクロストークキャンセルと呼ぶ。式(1)は、未知であるG種類の蛍光体の濃度と、既知であるF色蛍光強度の関係を示す連立方程式であり、式(6)はその解を求めることに相当する。したがって一般には、上述の通り、 $F \geq G$ の条件が必要である。仮に、 $F < G$ であると、解を一意に求めることができないため（つまり、複数の解が存在し得るため）、式(6)のように色変換を実行できない。

[0015] 波長分散を用いない多色検出光学系を用いることもできる。例えば、特許文献1では、E個の発光点から発光される蛍光がそれぞれ、E個のレンズによって個別にコリメートされ、ロングパスフィルタによってレーザ波長の光がカットされた後、F個のダイクロイックミラーアレイによってF個の波長帯の光束に分割され、イメージセンサ上に結像される。ここで、分割の方向は、各キャピラリの長軸と平行な方向、すなわち各発光点が配列する方向と垂直な方向である。このため、イメージセンサ上で、 $E \times F$ 個の多色分割像は、互いに混じり合うことなく、2次元状に配列される。したがって、各発光点からの

蛍光を独立に分光計測することができる。また、イメージセンサの画素の2次元格子状配列の一方の軸と分割方向が平行に、他方の軸と発光点配列方向が平行になるようにイメージセンサを配置する。イメージセンサによるE×F個の分割像の一括撮像を一定の露光時間で行い、これを一定の時間間隔で連続的に行うことによって、E個の発光点からの蛍光を分光分析しながら、それらの時系列変化を分析することができる。各発光点についてのF個の分割像のそれぞれが受光される複数の画素の蛍光強度が積算される。波長分散による多色検出光学系と同様に、積算される画素領域をビンと呼び、このように積算することをビニングと呼ぶ。ここで、各分割像のうち、いずれのビンにも含まれない領域があっても構わない。その他についても波長分散による多色検出光学系と同様であり、式(1)～式(6)も同様に成立する。以降では、波長分散による多色検出光学系を用いた場合について検討するが、以上のような波長分散を用いない多色検出光学系を用いた場合についても同様に検討できる。

[0016] 上述の通り、ビンW(f)の信号強度X(f)は、ビンW(f)を構成する個々の画素の信号強度を積算（ビニング）したものである。ビンW(f)を構成する画素数を $B_m(f)$ とする。 $B_m(f)$ は1以上の整数である。ここで、ビンW(f)を構成する画素jの信号強度を $Q(j)$ ($j=1, 2, \dots, B_m(f)$) とするとき、ビンW(f)の信号強度X(f)は下記式(7)で表される。

[0017] [数7]

$$X(f) = \sum_{j=1}^{B_m(f)} Q(j) \quad (7)$$

[0018] ここでの積算法（ビニング法）には、ハードビニングおよびソフトビニングがある。ただし、式(7)は両ビニング法に共通である。ハードビニングは、イメージセンサ上で $B_m(f)$ 個の画素に蓄積された電荷を合算した後に、電圧に変換し、AD変換することで信号強度X(f)を得る方法である。一方、ソフトビニングは、回路上または計算機上で、 $B_m(f)$ 個の画素の信号値を合算することで信号強度X(f)を得る方法である。例えば、ソフトビニングは、イメージセ

ンサ上で各画素に蓄積された電荷を電圧に変換し、AD変換して得られるデジタルデータを計算機上で積算することで信号強度 $X(f)$ を得る方法である。後述するように、ハードビニングとソフトビニングとを組み合わせることで信号強度 $X(f)$ を得ることもできる。一般に、ソフトビニングと比較して、ハードビニングでは、読み出しノイズを減らすことができ、感度を向上できるため、高感度計測に適していることが知られている。特に、微弱光を計測する際には、ハードビニングは極めて有利な方法である。また、ソフトビニングと比較して、ハードビニングでは、ピン $W(f)$ の信号強度 $X(f)$ を読み出す時間を短縮できるため、高速撮像に適している。一方で、ソフトビニングと比較して、ハードビニングでは、発光点からの発光量の飽和レベルが低減されるため、ダイナミックレンジが縮小されることが知られている。したがって、ハードビニングをソフトビニングに切り替えることによって、ダイナミックレンジを拡大することが可能であるが、同時に、検出感度が低下する課題がある。現在市販されているDNA分析用キャピラリー電気泳動装置では、ダイナミックレンジよりも感度がより重要であるため、ソフトビニングではなく、ハードビニングによって信号強度 $X(f)$ が求められている。しかしながら、近年、DNA分析用キャピラリー電気泳動装置において、感度とダイナミックレンジを両立させることが求められるようになっている。これを実現するため、以下で示すように、種々の先行技術が開発されている。

[0019] 特許文献2では、上記のようにイメージセンサによる撮像における露光時間を一定にするのではなく、長い露光時間と短い露光時間とを交互に繰り返している。発光点からの発光量が一定の条件下で、長い露光時間では、イメージセンサがより多くの蛍光を受光するため、感度が向上する。逆に、短い露光時間では、より少ない蛍光を受光するため、感度が低下するが、発光点からの発光量の飽和レベルが増大される。つまり、長い露光時間は高感度モードとして機能し、短い露光時間は低感度モードとして機能する。発光点からの発光量が小さい場合、低感度モードでは発光蛍光を検知できないが、高感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。一方、発光点からの発光量が

きい場合は、高感度モードでは発光蛍光が飽和レベルを超えるために発光蛍光を良好に計測できないが、低感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。したがって、高感度モードと低感度モードとを組み合わせることによって、単一モード（例えば、高感度モードか低感度モードのどちらか一方のモード）の場合と異なり、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。

[0020] 特許文献3では、上記の多色検出光学系に非対称の像分割素子を加え、各発光点からの発光蛍光を強い蛍光強度の波長分散像（以降、強分割像）と弱い蛍光強度の波長分散像（以降、弱分割像）に2分割させて結像させ、それらを同時に計測している。上記のピンは両方の波長分散像について設定される。発光点からの発光量が一定の条件下で、強分割像では、イメージセンサの対応するピンがより多くの蛍光を受光するため、感度が向上する。逆に、弱分割像では、より少ない蛍光を受光するため、感度が低下するが、発光点からの発光量の飽和レベルが増大される。つまり、強分割像は高感度モードとして機能し、弱分割像は低感度モードとして機能する。発光点からの発光量が小さい場合、低感度モードでは発光蛍光を検知できないが、高感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。一方、発光点からの発光量が大い場合は、高感度モードでは発光蛍光が飽和レベルを超えるために発光蛍光を良好に計測できないが、低感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。したがって、高感度モードと低感度モードを組み合わせることによって、単一モード（例えば、高感度モードか低感度モードのどちらか一方のモード）の場合と異なり、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。

[0021] 特許文献4では、上記のようにハードビニングのみによってピン $W(f)$ の信号強度 $X(f)$ を取得するのではなく、ハードビニングとソフトビニングを適切に替えてピン $W(f)$ の信号強度 $X(f)$ を取得している。上述のハードビニングとソフトビニングの特性を踏まえると、ハードビニングは高感度モードとして機能し、ソフトビニングは低感度モードとして機能する。発光点からの発光量が小さい場合、低感度モードでは発光蛍光を検知できないが、高感度モー

ドでは発光蛍光を良好に計測できる。一方、発光点からの発光量が大きい場合は、高感度モードでは発光蛍光が飽和レベルを超えるために発光蛍光を良好に計測できないが、低感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。したがって、高感度モードと低感度モードとを組み合わせることによって、単一モード（例えば、高感度モードか低感度モードのどちらか一方のモード）の場合と異なり、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。

[0022] 特許文献5では、上記のようにピン $W(f)$ を固定せずに、ピン $W(f)$ を適宜変化させている。具体的には、 F 個の信号強度 $X(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) がいずれも飽和レベルを超えない場合は上記と同様にピン $W(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) を設定する（以降、フルハードビニングと呼ぶ）が、いずれかが飽和レベルを超える場合は対応するピン $W(f)$ をゼロに置き換えて無効化させる（以降、部分ハードビニングと呼ぶ）。例えば、ピン $W(f_0)$ が飽和レベルを超えた場合、式(3)の行列 Y の f_0 行の要素 $Y(f_0)(g)$ ($g=1, 2, \dots, G$) をすべてゼロとする。発光点からの発光量が一定の条件下で、フルハードビニングでは、ピン全体がより多くの蛍光を受光するため、感度が向上する。逆に、部分ハードビニングでは、ピン全体がより少ない蛍光を受光するため、感度が低下するが、発光点からの発光量の飽和レベルが増大される。つまり、フルハードビニングは高感度モードとして機能し、部分ハードビニングは低感度モードとして機能する。発光点からの発光量が小さい場合、低感度モードでは発光蛍光を検知できないが、高感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。一方、発光点からの発光量が大きい場合は、高感度モードでは発光蛍光が飽和レベルを超えるために発光蛍光を良好に計測できないが、低感度モードでは発光蛍光を良好に計測できる。したがって、高感度モードと低感度モードとを組み合わせることによって、単一モード（例えば、高感度モードか低感度モードのどちらか一方のモード）の場合と異なり、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。

[0023] 以上に示した特許文献2～5はいずれも、高感度モードと低感度モードとを

組み合わせることによって、高感度を維持しながら、高ダイナミックレンジを実現している。両モードの組み合わせ方には、交互にモードを切り替えたり、計測された信号に基づいて適宜モードを切り替えたり、あるいは両モードを同時に実施する等の違いはあるものの、基本的な特徴は共通である。また、この方法は、DNA分析用キャピラリー電気泳動装置だけでなく、単数または複数のキャピラリーを用いて電気泳動を行い、複数種類の蛍光体が発光する蛍光、複数種類の散乱体が散乱する散乱光、あるいは複数種類の吸収体が吸収する吸光を、イメージセンサまたはラインセンサによって、それぞれ識別しながら計測する分析方法および分析装置の全般に有効である。

- [0024] 一方、スマートフォンに用いられているデジタルカメラなど、市販のデジタルカメラの多くでは、高感度モードと低感度モードとを組み合わせることによって、高感度を維持しながら、高ダイナミックレンジを実現することができるようになっている。一般に、HDR (High Dynamic Range) 撮像と呼ばれている。典型的には、特許文献2と同様に、高感度モードでは長い露光時間で撮像し、低感度モードでは短い露光時間で撮像し、それらの画像を組み合わせることによって、高ダイナミックレンジな画像を合成している。

先行技術文献

特許文献

- [0025] 特許文献1：特許第6820907号
特許文献2：特許第4823522号
特許文献3：特許第6286028号
特許文献4：特許第6093274号
特許文献5：米国特許第10902593号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0026] 特許文献2～5に示されるような、高感度モードと低感度モードとを組み合わせることによって高感度と高ダイナミックレンジを両立する方法は、計測

対象が単一の蛍光体 ($G=1$) の場合には機能する。あるいは、計測対象が複数の蛍光体 ($G \geq 2$) であっても、それらを識別する必要がない場合には本方法は機能する。しかしながら、計測対象が複数の蛍光体 ($G \geq 2$) であり、それらを識別して分析する場合には機能しないことが、以下に示す通り、本発明者らによる詳細な検討によって明らかになった。

[0027] 最も簡単な例として以下を想定する。 $E=1$ であり、1本のキャピラリを計測対象とする。 $F=2$ であり、キャピラリ上の発光点から発光される蛍光の波長分散像を2個のピンW(1)およびピンW(2)で計測し、2色検出を行う。 $G=2$ であり、計測対象が蛍光体D(1)と蛍光体D(2)であるとする。蛍光体D(1)と蛍光体D(2)の蛍光スペクトルの違いにより、蛍光体D(1)の発光蛍光はピンW(1)とピンW(2)において3:2で計測され、蛍光体D(2)の発光蛍光はピンW(1)とピンW(2)において2:3で計測されることとする。高感度モードではピンW(1)の蛍光強度とピンW(2)の蛍光強度がそれぞれ10~100の範囲を計測でき、低感度モードではピンW(1)の蛍光強度とピンW(2)の蛍光強度がそれぞれ100~1000の範囲を計測できるものとする。低感度モードは、高感度モードの露光時間を1/10倍することで実現する。ここで、蛍光強度はいずれも任意単位である。ただし、高感度モードでの計測結果と、低感度モードでの計測結果とを揃えるため、低感度モードでの計測信号を計算機上で10倍する。このとき、高感度モードと低感度モードはそれぞれダイナミックレンジが1桁 (10~100および100~1000) に過ぎないが、これらのモードを組み合わせることによって、感度 (検出下限=10) を維持しながら、ダイナミックレンジを2桁 (10~1000) に拡大できることが期待される。

[0028] まず、蛍光体D(1)の発光蛍光強度が50であり、蛍光体D(2)の発光蛍光強度が0のとき、高感度モードではピンW(1)の計測蛍光強度は30であり、ピンW(2)の計測蛍光強度は20であり、低感度モードではピンW(1)の計測蛍光強度は0であり、ピンW(2)の計測蛍光強度は0である。このとき、色変換を実施することによって、蛍光体D(1)は、高感度モードで発光蛍光強度50と計測されるが、低感度モードでは検出下限以下のため計測されない (発光蛍光強度0と計測さ

れる)。もちろん、蛍光体D(2)の発光蛍光強度はどちらのモードでも計測されない（発光蛍光強度0と計測される）。

[0029] 次に、蛍光体D(1)の発光蛍光強度が500であり、蛍光体D(2)の発光蛍光強度が0のとき、高感度モードではビンW(1)とビンW(2)の計測蛍光強度はいずれも飽和し、低感度モードではビンW(1)の計測蛍光強度は300であり、ビンW(2)の計測蛍光強度は200である。このとき、蛍光体D(1)は、高感度モードではビンW(1)とビンW(2)が飽和しているために計測不能である（発光蛍光強度が不明である）が、色変換を実施することによって、低感度モードで発光蛍光強度500と計測される。蛍光体D(2)は、高感度モードではビンW(1)とビンW(2)が飽和しているために計測不能であり（発光蛍光強度が不明である）、低感度モードでは計測されない（発光蛍光強度0と計測される）。

[0030] これらに対して、蛍光体D(1)の発光蛍光強度が500であり、蛍光体D(2)の発光蛍光強度が50のとき、高感度モードではビンW(1)とビンW(2)の計測蛍光強度はいずれも飽和し、低感度モードではビンW(1)の計測蛍光強度は300、ビンW(2)の計測蛍光強度は200である。このとき、蛍光体D(1)は、高感度モードではビンW(1)とビンW(2)が飽和しているために計測不能である（発光蛍光強度が不明である）が、色変換を実施することによって、低感度モードで発光蛍光強度500と計測される。蛍光体D(2)は、高感度モードではビンW(1)とビンW(2)が飽和しているために計測不能であり（発光蛍光強度が不明である）、低感度モードでは計測されない（発光蛍光強度0と計測される）。

[0031] 以上より、蛍光体D(1)の発光蛍光強度が500のときに、蛍光体D(2)の発光蛍光強度が0の場合と50の場合とで同じ計測結果になり、両者を識別することができない。一般には、蛍光体D(1)の発光蛍光強度が100～1000のときに、蛍光体D(2)の発光蛍光強度が10～100であると、蛍光体D(2)を計測することができない。同様に、蛍光体D(2)の発光蛍光強度が100～1000のときに、蛍光体D(1)の発光蛍光強度が10～100であると、蛍光体D(1)を計測することができない。すなわち、計測対象が蛍光体D(1)または蛍光体D(2)のいずれか一方のみの場合は、発光蛍光強度10～1000を計測できるが、計測対象が蛍光体D(1)および

蛍光体D(2)の場合は、発光蛍光強度100~1000（あるいは発光蛍光強度10~100）を計測することしかできない。したがって、特許文献2~5に示されるような高感度モードと低感度モードとを組み合わせることによって、高感度と高ダイナミックレンジを両立する方法は、計測対象が単一の蛍光体（ $G=1$ ）の場合には機能するが、計測対象が複数の蛍光体（ $G \geq 2$ ）であり、それらを識別して分析する場合には機能しないことが明らかになった。

[0032] 一方、スマートフォンのデジタルカメラに搭載されているHDRの場合、多種多様な発光体、吸光体および散乱体が計測対象になるため、 $G \geq 2$ の状態になり得る。しかしながら、それらの計測対象を識別して分析することは通常行われない。例えば、デジタルカメラで、黄色い車を収めた風景を撮影する場合、イメージセンサ上の車の像の位置の画素には黄色の光が入射し、車の色が黄色であると認識される。しかしながら、その黄色の光が、どのような発光体、吸収体、散乱体の組み合わせに由来しているかを分解し、それぞれの構成比率を計測することは行われない。例えば、黄色の光が、赤い光と緑の光が合成されたものであるのか、純粋な黄色の光であるかが識別されることはない。つまり、デジタルカメラに搭載されているHDRの場合、 $G \geq 2$ の状態になり得るが、複数の計測対象を識別して分析することはないため、ダイナミックレンジの拡大が阻まれることはない。

[0033] そこで、本開示では、DNA分析用キャピラリー電気泳動装置を始めとして、単数または複数のキャピラリーを用いて電気泳動を行い、複数種類の蛍光体が発光する蛍光、複数種類の散乱体が散乱する散乱光、あるいは複数種類の吸収体が吸収する吸光を、イメージセンサまたはラインセンサによって、それぞれを識別しながら計測する分析方法および分析装置において、高感度と高ダイナミックレンジを両立する方法を提案する。特許文献2~5のように高感度モードと低感度モードを組み合わせる方法ではなく、単一モードで実現する方法を提案する。

課題を解決するための手段

[0034] 具体的には、本開示のマルチキャピラリー電気泳動装置において、キャピラ

りに充填する電気泳動分離媒体の組成、サンプルの組成、レーザビームの波長および強度、多色検出光学系の構成、露光時間、ビンの設定、イメージセンサの種類および温度、等々の制御によって計測されるノイズの組成を予め決められた条件に設定し、ビン $W(f)$ を構成する画素数 $B_m(f)$ およびビン $W(f)$ に含まれるソフトビニングの画素数 $B_s(f)$ をそれぞれ、予め定められた最適範囲内に収めることによって、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。

- [0035] 本開示に関連する更なる特徴は、本明細書の記述、添付図面から明らかになるものである。また、本開示の態様は、要素および多様な要素の組み合わせおよび以降の詳細な記述と添付される請求の範囲の形態により達成され実現される。本明細書の記述は典型的な例示に過ぎず、本開示の請求の範囲または適用例を如何なる意味に於いても限定するものではない。

発明の効果

- [0036] 本開示によれば、DNA分析用キャピラリー電気泳動装置を始めとして、単数または複数のキャピラリーを用いて電気泳動を行い、複数種類の蛍光体が発光する蛍光、複数種類の散乱体が散乱する散乱光、あるいは複数種類の吸収体が吸収する吸光を、イメージセンサまたはラインセンサによって、それぞれを識別しながら計測する分析方法および分析装置において、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。これによって、広範な濃度範囲のサンプルを、濃度調整することなく分析することが可能になる。あるいは、濃度が大きく異なる複数の成分を含むサンプルを分析することが可能になる。

- [0037] 上記した以外の課題、構成および効果は、以下の実施形態の説明により明らかにされる。

図面の簡単な説明

- [0038] [図1]マルチキャピラリー電気泳動装置の構成図である。
[図2A]波長分散による多色検出光学系の構成例を示す図である。
[図2B]イメージセンサによって撮影した画像の模式図である。

[図3]波長分散像の拡大図である。

[図4]波長分散像の拡大図およびその周辺の画素構成を示す図である。

[図5]波長分散像の拡大図周辺の画素構成を示す図である。

[図6]波長分散像の拡大図周辺のピン構成を示す図である。

[図7]波長分散像の拡大図周辺のハードビニング構成を示す図である。

[図8]波長分散像の拡大図周辺の他のハードビニング構成を示す図である。

[図9]波長分散像の拡大図周辺の他のハードビニング構成を示す図である。

[図10]波長分散像の拡大図周辺の他のハードビニング構成を示す図である。

[図11A]ハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの
関係を示す図である。

[図11B]ハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの
関係を示す図である。

[図11C]ハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの
関係を示す図である。

[図12A]ソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの
関係を示す図である。

[図12B]ソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの
関係を示す図である。

[図12C]ソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの
関係を示す図である。

[図13A]ソフトビニング率と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係
を示す図である。

[図13B]ソフトビニング率と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係
を示す図である。

[図13C]ソフトビニング率と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係
を示す図である。

[図14A]他の条件におけるハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイ
ナミックレンジの関係を示す図である。

[図14B]他の条件におけるハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図14C]他の条件におけるハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図15A]他の条件におけるソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図15B]他の条件におけるソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図15C]他の条件におけるソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図16A]他の条件におけるハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図16B]他の条件におけるハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図16C]他の条件におけるハードビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図17A]高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を満たすショットノイズ比とソフトビニング画素数の関係を示す図である。

[図17B]高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を満たすショットノイズ比とソフトビニング画素数の関係を示す図である。

[図17C]第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を満たすビニング画素数とソフトビニング率の関係を示す図である。

[図17D]第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を満たすビニング画素数とソフトビニング率の関係を示す図である。

[図17E]第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を満たすビニング画素数とソフトビニング率の関係を示す図である。

[図17F]第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を満たすビニング画素数とソフトビニング率の関係を示す図である。

[図17G]第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を満たすビニング画素数とソフトビニング率の関係を示す図である。

[図17H]第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を満たすビニング画素数とソフトビニング率の関係を示す図である。

[図18A]空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図18B]空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図18C]空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図18D]空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図18E]空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図18F]空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図19A]他の条件における空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図19B]他の条件における空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図19C]他の条件における空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図19D]他の条件における空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図19E]他の条件における空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

[図19F]他の条件における空間クロストークを考慮したソフトビニング画素数と検出下限、検出上限、ダイナミックレンジの関係を示す図である。

発明を実施するための形態

[0039] <感度およびダイナミックレンジの分析>

上述のDNA分析用キャピラリ電気泳動装置を例として、本開示の実施形態を説明する。本装置において、各発光点についてのピン $W(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) は、それぞれ波長分散像のうちの所望の、特定の波長帯の蛍光を一定の露光時間で計測するように設計される（例えば、ピン $W(1)$ は500～510 nmの波長帯の蛍光を計測し、ピン $W(2)$ は510～520 nmの波長帯の蛍光を計測するように設計される、等）。ここで、各波長分散像のうち、いずれのピンにも含まれない領域（画素）があっても構わない。あるいは、後述するビニング条件によっては、同じ領域（画素）が複数のピンに含まれていても構わない。つまり、異なる複数のピンがイメージセンサ上で互いに重複されていても構わない。一方、多色検出光学系の構成によって、各発光点から発光される蛍光の波長分散像、あるいは特定の波長帯の蛍光の波長分散像のサイズおよび形状を変化させることができる。例えば、第1カメラレンズの焦点距離よりも、第2カメラレンズの焦点距離を長くする（あるいは、短くする）ことによって、各波長分散像を拡大（あるいは、縮小）することができる（両焦点距離が等しいときは等倍結像となる）。また、透過型回折格子の格子周波数を大きくする（あるいは、小さくする）ことによって、イメージセンサ上の波長分散距離を拡大（あるいは、縮小）することができる。つまり、多色検出光学系の構成によって、発光点から発光される特定の波長帯の蛍光のイメージセンサ上の像のサイズおよび形状を変化させることができる。さらに、1画素のサイズの大きな（あるいは、小さな）イメージセンサを用いることによって、波長分散像上の1画素あたりの波長幅を大きく（あるいは小さく）することができる。以上のように、多色検出光学系の構成を制御することによって、ピン $W(f)$ の特定の波長帯の蛍光の像が投影されるイメージセンサ上の画素領域および画素数 $B_{\parallel}(f)$ を変化させることができる。このような検討は、これまでになされたことがなく、本開示独自のものである。以降では、簡単のため、ピン $W(f)$ および画素数 $B_{\parallel}(f)$ の (f) を省略するが、意味は同じである。

[0040] 本開示では、画素が2次元状に配列された任意のイメージセンサを用いることができる。代表的な例として、CCDイメージセンサまたはCMOSイメージセンサを用いることができる。また、これらのイメージセンサの各画素に照射された光量に応じて蓄積される電荷量を、以降で説明するビニング条件を問わず、デジタル信号に変換する任意のAD変換を用いることができる。一般に、用いられるAD変換のビット数が小さいと、デジタル信号の分解能あるいは精度が不十分になり、ダイナミックレンジが小さくなってしまう可能性がある。一方、AD変換のビット数が大きいと、デジタル信号の分解能あるいは精度を高めることができるが、AD変換に要する時間が長くなるために高速分析が困難となる。また、AD変換のビット数が大きくなると、イメージセンサおよび制御ボードの消費電力が高くなる上に、これらの製造コストが高くなる問題がある。本開示では、以降で説明する通り、ビニング条件を最適化することによって、分析の感度とダイナミックレンジを向上させる方法を提案する。これは、ビニング条件を最適化することによって、デジタル信号の分解能あるいは精度が高くてできることを意味する。したがって、本法を用いることによって、AD変換のビット数が小さいことによる上記のデメリットを克服できると同時に、上記のメリットを享受することが可能となる。各種分析に用いられるイメージセンサのAD変換のビット数としては、通常、16ビット以上が用いられることが多い。これに対して、本開示によれば、14ビット以下のAD変換を用いながら、分析の感度とダイナミックレンジを両立させることが可能となる。また、12ビット以下のAD変換、さらには10ビット以下のAD変換を用いながら、分析の感度とダイナミックレンジを両立させ、高速分析を可能とし、さらにイメージセンサおよび制御ボードの消費電力および製造コストを低減させることが可能である。

[0041] 上述の通り、ビンWの画素数 B_w の信号を積算するビニング法にはハードビニングとソフトビニングがある。ビンWの領域内に、 B_s 個のハードビニング領域があり、それぞれのハードビニング領域の画素数を B_h とする。このとき、ソフトビニングの画素数は B_s となり、 $B_w = B_h \times B_s$ が成立する。つまり、ソフトビニ

ングの画素数 B_s は、ピンWの中の物理的な画素の数を表しているとは限らず、ピンWに関してイメージセンサから出力される画素情報の数（読み出し回数）を表している。また、 $1 \leq B_h \leq B_m$ 、 $1 \leq B_s \leq B_m$ であり、 B_h と B_s はいずれも整数である。ここで、 B_s 個のハードビニング領域は、それぞれ等しい画素数 B_h で構成されていると仮定している。一般には、 B_s 個のハードビニング領域が異なる画素数で構成されても良く、その場合は、 B_s 個のハードビニング領域の画素数の平均値を B_h とする。また、この場合は、画素数 B_h は整数になるとは限らない。以降に示される数式等は、この場合にも成立する。ただし、以降では、特に断りがない限り、 B_s 個のハードビニング領域は、それぞれ等しい画素数 B_h で構成される場合を想定する。

[0042] 以上を踏まえて、ノイズ分析および感度分析を行う。以降は、任意のいずれかのピンWについて成り立つ。イメージセンサを用いた光計測におけるノイズは、読み出しノイズ、暗電流ノイズ、ショットノイズの3種類に分類される。これらに加えて、キャピラリ電気泳動のように、サンプルの分析を行う場合には、サンプルに由来するサンプルノイズも存在するが、ここではサンプルノイズを無視する。イメージセンサによる撮像を、一定の露光時間で繰り返し行うことを想定する。1画素の読み出しノイズを N_r とし、1画素の暗電流ノイズを N_d とし、発光点から発光されてピンWで計測される背景光のショットノイズを N_s とする。ここで、背景光とは、発光点から発光されて計測される光のうち、計測対象である蛍光を差し引いたものである。以上のノイズはビニング法に依存しないため、ビニング法を変更しても変化しない。このとき、ピンWの画素数を B_m とし、ピンWのハードビニングの画素数を B_h とし、ピンWのソフトビニングの画素数を B_s とし、 $B_m = B_h \times B_s$ とすると、ピンWで積算された信号強度 X の総合ノイズ N は、式(8)で表される。

[0043] [数8]

$$N^2 = B_s \times N_r^2 + B_h \times B_s \times N_d^2 + N_s^2 \quad (8)$$

[0044] $B_m = B_h = B_s = 1$ のとき、すなわちピンWが単一画素で構成されるときは、総合ノイズは、良く知られている通り、3種類のノイズの2乗の和の平方根（ルー

ト)になる。しかしながら、 $B_m=B_h=B_s=1$ ではないときは、式(8)に示される通り、各ノイズにそれぞれ固有の係数が掛けられる。まず、読み出しノイズは、イメージセンサからデータを1回読み出す毎に加算される。したがって、ハードビニングの画素数 B_h がいくつであっても、1箇所のハードビニング領域毎に読み出しノイズが加算される。このため、式(8)の N_r^2 の項に、「ハードビニング領域の数」＝「読み出し回数」に相当するソフトビニングの画素数 B_s が掛けられているが、読み出し回数と無関係なハードビニングの画素数 B_h は掛けられていない。次に、暗電流ノイズは、ハードビニングかソフトビニングかを問わずに、ビニングされる画素の数だけ加算される。このため、式(8)の N_d^2 の項に、 B_h と B_s の両方が掛けられている。最後に、ショットノイズは、発光点から発光され、計測される光に内在するノイズであるため、ハードビニングかソフトビニングかを問わずに、ビニングとは無関係である。例えば、発光点から発光される特定の波長帯の光が、 $B_m=B_h=B_s=1$ の1画素に入射する場合も、 $B_m=B_h \times B_s=10 \times 10=100$ の100画素に入射する場合も、合計した光量および内在するノイズは同じはずである。このため、式(8)の N_s^2 の項に、 B_h と B_s のいずれも掛けられていない。

[0045] もうひとつ重要なポイントは、上述のように、ピンWの画素数 B_m と無関係に、ピンW内で合計した特定の波長帯の光量が一定になること、すなわちシグナルSが一定になることである。ここで、シグナルSは、計測対象から発光し、一定の露光時間で計測される特定の波長帯の光量を示す。以上のように、ピンWの積算信号Xの総合ノイズNおよびシグナルSと、ピンWの画素数 B_m 、そのうちのハードビニングの画素数 B_h およびソフトビニングの画素数 B_s の関係とを定式化することは、本開示によって初めてなされたものである。

[0046] ここで、暗電流ノイズ比bを式(9)で表す。

[0047] [数9]

$$b = N_d/N_r \quad (9)$$

[0048] また、ショットノイズ比cを式(10)で表す。

[0049]

[数10]

$$c = N_s/N_r \quad (10)$$

[0050] このとき、式(8)は次の式(11)で表される。

[0051] [数11]

$$N^2 = (B_s + b^2 \times B_h \times B_s + c^2) \times N_r^2 = (B_s + b^2 \times B_m + c^2) \times N_r^2 \quad (11)$$

[0052] 式(8)および式(11)より明らかなように、 $B_m=B_h=B_s=1$ のときに、総合ノイズは最も小さくなり、 S/N は最も大きくなり、最も高感度となる。ビンWで積算された信号強度Xの S/N は、式(11)より次の式(12)で表される。

[0053] [数12]

$$\frac{S}{N} = \frac{1}{\sqrt{B_s + b^2 \cdot B_m + c^2}} \cdot \frac{S}{N_r} \quad (12)$$

[0054] ここでSは、上述の通り、ビンW内で積算して得られる一定の光量を示す。

もちろん、このように S/N が定式化されたことは、本開示によって初めてなされたことである。ここで、 $S/N=3$ となる光量SをビンWの検出下限LLODとすると、検出下限LLODは下記式(13)で表される。

[0055] [数13]

$$LLOD = \sqrt{B_s + b^2 \cdot B_m + c^2} \times 3 \cdot N_r \quad (13)$$

[0056] 次に、ダイナミックレンジ分析を行う。イメージセンサの1画素あたりの飽和光量をMとすると、ビンWの飽和光量は $B_s \times M$ となる。つまり、読み出し回数、すなわちソフトビニングの画素数 B_s に比例して飽和光量は増大するが、ハードビニングの画素数 B_h とは無関係になる。ハードビニングの画素数を問わず、ハードビニングを実施した段階での飽和光量がMとなるためである。ただし、イメージセンサの種類によっては、1画素あたりの飽和光量よりも、ハードビニングを実施して読み出される飽和光量の方が大きくなるように設定されている場合があり、その場合はこの限りではなくなる。例えば、CCDの垂直シフトレジスタの飽和電荷量よりも、水平シフトレジスタあるいはサミングゲートの飽和電荷量の方が $k=1\sim 10$ 倍程度に大きく設定されている場合がある。1

画素あたりの飽和光量に対する、ハードビニングを実施して読み出される際の飽和光量の比率の最大値を飽和光量比 k ($k \geq 1$) とすると、 $B_h = 1$ のときはピンWの飽和光量は $B_s \times M$ となり、 $1 < B_h < k$ のときはピンWの飽和光量は $B_h \times B_s \times M$ となり、 $k \leq B_h$ のときはピンWの飽和光量は $k \times B_s \times M$ となる。そこで、以上を一般化して、ピンWの飽和光量を $\alpha \times B_s \times M$ とする。 α を飽和光量係数と呼ぶ。ここで、 $B_h = 1$ のとき $\alpha = 1$ であり、 $1 < B_h < k$ のとき $\alpha = B_h$ であり、 $k \leq B_h$ のとき $\alpha = k$ である。ただし、飽和光量比が $k = 1$ の場合はハードビニングの画素数 B_h に依らずに $\alpha = 1$ である。これらは、以降に示される、 α が含まれるすべての数式にも適用される。ただし、一般に k は整数ではないため、以上の k を、 k に最も近い整数で置き換えても良い。ピンWの検出上限ULODは、ピンWの飽和光量と同じであり、下記式(14)で表される。

[0057] [数14]

$$ULOD = B_s \cdot \alpha \cdot M \quad (14)$$

[0058] このとき、ダイナミックレンジDRはULOD/LLODで表され、式(15)で表される。

[0059] [数15]

$$DR = \frac{B_s}{\sqrt{B_s + b^2 \cdot B_m + c^2}} \cdot \frac{\alpha \cdot M}{3 \cdot N_r} \quad (15)$$

[0060] 同様に、イメージセンサのAD変換のビット数をBNとすると、デジタル信号の分解能は $B_s \times BN$ に向上され、 B_s に伴って精度が向上される。

[0061] <高感度および高ダイナミックレンジの条件>

上述の通り、($B_m =$) $B_h = B_s = 1$ のときに最も高感度になる。しかしながら、多色検出光学系の構成に依存して、 $B_h = B_s = 1$ とすることは一般に困難である。したがって、 $B_h = B_s = 1$ の場合と比較して、感度を大幅に低下させないようにすることが重要である。実用的な感度を得るためには、 $B_h = B_s = 1$ のときに得られるS/Nの1/3以上のS/Nが得られるようにする必要があり、そのための条件を第1の高感度条件とする。第1の高感度条件は、式(12)より、式(16)で表される。

[0062] [数16]

$$B_s \leq (9 - B_m) \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9 \quad (16)$$

[0063] ここで、 $B_h=1$ のとき、式(16)は、式(17)のように表される。

[0064] [数17]

$$B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9}{b^2 + 1} \quad (17)$$

[0065] また、 $B_s=1$ のとき、式(16)は、式(18)のように表される。

[0066] [数18]

$$B_h \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 8}{b^2} \quad (18)$$

[0067] さらに、より実用的な感度を得るためには、 $B_h=B_s=1$ のときに得られるS/Nの2/3以上のS/Nが得られるようにする必要があり、そのための条件を第2の高感度条件とする。第2の高感度条件は、式(12)より、式(19)で表される。

[0068] [数19]

$$B_s \leq \frac{(9 - 4 \cdot B_m) \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4} \quad (19)$$

[0069] ここで、 $B_h=1$ のとき、式(19)は、式(20)のように表される。

[0070] [数20]

$$B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4 \cdot (b^2 + 1)} \quad (20)$$

[0071] また、 $B_s=1$ のとき、式(19)は、式(21)のように表される。

[0072] [数21]

$$B_h \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 5}{4 \cdot b^2} \quad (21)$$

[0073] 一方で、多色検出光学系の構成、並びに、ピン、ハードビニングおよびソフトビニングの設定を工夫することによって、 $B_h=B_s=1$ の場合と比較して、ダイナミックレンジDRを拡大することが可能である。実用的なダイナミックレンジDRを得るためには、 $B_h=B_s=1$ のときに得られるダイナミックレンジDRの3倍以上のダイナミックレンジDRが得られるようにする必要があり、そのた

めの条件を第1の高ダイナミックレンジ条件とする。第1の高ダイナミックレンジ条件は、式(15)より、式(22)で表される。

[0074] [数22]

$$B_s \geq \frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (22)$$

[0075] ここで、 $B_h=1$ のとき、式(22)は、式(23)のように表される。また、 $B_s=1$ のとき、式(22)は解なしとなる。

[0076] [数23]

$$B_s \geq \frac{9 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{81 \cdot (b^2 + 1)^2 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (23)$$

[0077] さらに、より実用的なダイナミックレンジDRを得るためには、 $B_h=B_s=1$ のときに得られるダイナミックレンジDRの10倍以上のダイナミックレンジDRが得られるようにする必要がある、そのための条件を第2の高ダイナミックレンジ条件とする。第2の高ダイナミックレンジ条件は、式(15)より、式(24)で表される。

[0078] [数24]

$$B_s \geq \frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (24)$$

[0079] ここで、 $B_h=1$ のとき、式(24)は、式(25)のように表される。また、 $B_s=1$ のとき、式(24)は解なしとなる。

[0080] [数25]

$$B_s \geq \frac{100 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{10000 \cdot (b^2 + 1)^2 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (25)$$

[0081] 以上の高感度条件のいずれかと高ダイナミックレンジ条件のいずれかの両方を満足させることによって、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。例えば、式(16)かつ式(22)を満たすようにする、すなわち、次の式(26)を満たすようにすることによって、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足される。

[0082]

[数26]

$$\frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq (9 - B_m) \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9 \quad (26)$$

[0083] あるいは、式(19)かつ式(24)を満たすようにする、すなわち、次の式(27)を満たすようにすることによって、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足される。

[0084] [数27]

$$\frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{(9 - 4 \cdot B_m) \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4} \quad (27)$$

[0085] もちろん、式(16)と式(24)の両方を満足させるか、あるいは式(19)と式(22)の両方を満足させても効果が得られる。ただし、暗電流ノイズ比 b 、ショットノイズ比 c および画素数 B_m の条件によっては、これらの両方を満足させる解が存在しない場合がある。

[0086] 以上の式(16)～式(27)で、高感度または高ダイナミックレンジを得るための B_h および B_s の好適な範囲が示されているが、これらと同時に、「 $1 \leq B_h \leq B_m$ かつ B_h は整数」、「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」および「 $B_m = B_h \times B_s$ 」が満足される必要がある。

[0087] 次に、 $B_h = 1$ の場合について検討する。式(8)は次の式(28)のように変形される。

[0088] [数28]

$$N^2 = B_s \times (N_r^2 + N_d^2) + N_s^2 \quad (28)$$

[0089] ここで、1画素の読み出しノイズと暗電流ノイズの混合ノイズ N_x を式(29)のように定義する。

[0090] [数29]

$$N_x^2 = N_r^2 + N_d^2 \quad (29)$$

[0091] また、ショットノイズ混合比 a を式(30)で表す。

[0092] [数30]

$$a = N_s / N_x \quad (30)$$

[0093] ここで、 a^2 は式(31)のようになる。

[0094] [数31]

$$a^2 = \frac{c^2}{1+b^2} \quad (31)$$

[0095] このとき、式(28)は式(32)のように変形される。

[0096] [数32]

$$N^2 = (B_s + a^2) \times N_x^2 \quad (32)$$

[0097] したがって、式(12)のS/Nは、式(33)で表される。

[0098] [数33]

$$\frac{S}{N} = \frac{1}{\sqrt{B_s + a^2}} \cdot \frac{S}{N_x} \quad (33)$$

[0099] また、式(15)のダイナミックレンジDRは、式(34)で表される。

[0100] [数34]

$$DR = \frac{B_s}{\sqrt{B_s + a^2}} \cdot \frac{\alpha \cdot M}{3 \cdot N_x} \quad (34)$$

[0101] このとき、式(17)の第1の高感度条件は、式(35)で表される。

[0102] [数35]

$$B_s \leq 9 + 8 \cdot a^2 \quad (35)$$

[0103] また、式(20)の第2の高感度条件は、式(36)で表される。

[0104] [数36]

$$B_s \leq \frac{5 \cdot a^2 + 9}{4} \quad (36)$$

[0105] 一方、式(23)の第1の高ダイナミックレンジ条件は、式(37)で表される。

[0106] [数37]

$$B_s \geq \frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (a^2 + 1) \cdot a^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (a^2 + 1)} \quad (37)$$

[0107] また、式(25)の第2の高ダイナミックレンジ条件は、式(38)で表される。

[0108]

[数38]

$$B_s \geq \frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (\alpha^2 + 1) \cdot \alpha^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (\alpha^2 + 1)} \quad (38)$$

[0109] <ピンの統合>

以上では、ひとつの発光点から発光される蛍光の、異なる波長帯の蛍光成分を計測するF個のピンW(f) (f=1, 2, ..., F) のそれぞれについて、高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討した。各ピンW(f)の信号強度X(f) (f=1, 2, ..., F) は、ピンW(f)を構成する個々の画素の信号強度を式(7)に従って積算したものである。また、得られた信号強度X(f)は、式(2)のXを構成し、式(6)の演算（色変換）によって、G種類の蛍光体の濃度Z(g) (g=1, 2, ..., G) が導出される。式(6)は、濃度Z(g)が信号強度X(1), X(2), ..., X(F)の線形結合であること、すなわち、濃度Z(g)が信号強度X(1), X(2), ..., X(F)のある種の積算であることを示している。また、蛍光体D(g)の発光に対して、信号強度X(1), X(2), ..., X(F)のうちの複数の信号強度が相互に近接した値を示す場合、それらの信号強度は式(6)によって同等に積算される。したがって、個々のピンW(f)（あるいは個々の画素）に基づいて高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討するよりも、複数のピンW(f)（あるいは複数の画素）を組み合わせた統合ピンWWに基づいて高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討する方が適切な場合がある。この場合、統合ピンWWを、単にピンWと呼ぶこともある。統合ピンWWにどのピンW(f)（あるいはどの画素）を組み込むかのピン統合方法を次に検討する。なお、同一のピンW(f)が異なる複数の蛍光体についての統合ピンWWにそれぞれ組み込まれても構わない。

[0110] 式(3)の行列Yのg列の要素Y(1)(g), Y(2)(g), ..., Y(F)(g)は、蛍光体D(g)の発光が各ピンW(f)の信号強度X(1), X(2), ..., X(F)に寄与する比率をそれぞれ示している。これらの要素は、式(5)に従って合計が1になるように規格化されているが、ここでは、これらの要素の最大値が1になるように規格化することにする。このときの各要素を[Y(1)(g)], [Y(2)(g)], ..., [Y(F)(g)]と

表記する。

- [0111] 第1のピン統合方法では、各蛍光体 $D(g)$ について、 $[Y(f_j)(g)] = 1$ とするとき、ピン $W(f_j)$ のみを統合ピン WW に組み込む。これは、これまでの統合ピン WW を導入しない方法を踏襲した方法である。ただし、これまでとは異なり、 $[Y(f_0)(g)] \neq 1$ となる任意のピン $W(f_0)$ については、高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討する必要がない。
- [0112] 第2のピン統合方法では、各蛍光体 $D(g)$ について、 $[Y(f_j)(g)] \geq 0.9$ ($j=1, 2, \dots, J$) とするとき、ピン $W(f_j)$ ($j=1, 2, \dots, J$) を統合ピン WW に組み込む。同様に、 $[Y(f_0)(g)] < 0.9$ となる任意のピン $W(f_0)$ については、高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討する必要がない。
- [0113] 第3のピン統合方法では、各蛍光体 $D(g)$ について、 $[Y(f_j)(g)] \geq 0.8$ ($j=1, 2, \dots, J$) とするとき、ピン $W(f_j)$ ($j=1, 2, \dots, J$) を統合ピン WW に組み込む。同様に、 $[Y(f_0)(g)] < 0.8$ となる任意のピン $W(f_0)$ については、高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討する必要がない。
- [0114] 第4のピン統合方法では、各蛍光体 $D(g)$ について、 $[Y(f_j)(g)] \geq 0.5$ ($j=1, 2, \dots, J$) とするとき、ピン $W(f_j)$ ($j=1, 2, \dots, J$) を統合ピン WW に組み込む。同様に、 $[Y(f_0)(g)] < 0.5$ となる任意のピン $W(f_0)$ については、高感度および高ダイナミックレンジが得られる条件を検討する必要がない。すなわち、第1のピン統合方法～第4のピン統合方法では、蛍光体 $D(g)$ の発光の信号強度 $X(1), X(2), \dots, X(F)$ に寄与する比率が高いピン $W(f)$ から順番に統合ピン WW に組み込んでいる。
- [0115] これらに対して、第5のピン統合方法では、各蛍光体 $D(g)$ について、すべてのピン $W(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) を統合ピン WW に組み込む。以上の第1のピン統合方法～第5のピン統合方法のいずれの方法を採用したとしても、採用された統合ピン WW について、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立するために導出された式(8)～式(38)がそのまま成立するようにすれば良い。すなわち、統合ピン WW を仮想的にひとつのピンと捉えて、統合ピン WW を構成する画素数を B_m とし、統合ピン WW に含まれる（複数の）ハードビニング領域の画素数

の平均値を B_h とし、統合ビンWWのソフトビニングの画素数を B_s とし、 $B_m = B_h \times B_s$ として、これまでと同様に高感度条件と高ダイナミックレンジ条件とを両立させるのである。以下では、第5のビン統合方法について上記を説明する。

[0116] 各発光点 $P(e)$ ($e=1, 2, \dots, E$) のそれぞれについて、ビン $W(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) の画素数を $B_m(f)$ とし、ビン $W(f)$ のハードビニングの画素数を $B_h(f)$ とし、ビン $W(f)$ のソフトビニングの画素数を $B_s(f)$ とする。これまでと同様に、 $B_m(f) = B_h(f) \times B_s(f)$ 、 $1 \leq B_h(f) \leq B_m(f)$ 、 $1 \leq B_s(f) \leq B_m(f)$ であり、 $B_h(f)$ と $B_s(f)$ はいずれも整数とする。ビン $W(1), W(2), \dots, W(F)$ を統合した統合ビンWWで積算された信号強度 XX を想定すると、その総合ノイズ N は、式(11)を変形して、式(39)で表される。

[0117] [数39]

$$N^2 = \left\{ \sum_{f=1}^F B_s(f) + b^2 \times \sum_{f=1}^F B_m(f) + c^2 \right\} \times N_r^2 \quad (39)$$

[0118] ここで、暗電流ノイズ比 b 、ショットノイズ比 c 、読み出しノイズ N_r はそれぞれ、これまでと同じ定義であり、同じ値である。統合ビンWWで計測される光量の合計をシグナル S とすると、統合ビンWWにおける S/N は、式(12)を変形して、式(40)で表される。

[0119] [数40]

$$\frac{S}{N} = \frac{1}{\sqrt{\sum_{f=1}^F B_s(f) + b^2 \times \sum_{f=1}^F B_m(f) + c^2}} \cdot \frac{S}{N_r} \quad (40)$$

[0120] また、 $S/N=3$ となる光量 S を、統合ビンWWの検出下限 $LLOD$ とすると、式(13)を変形して、式(41)で表される。

[0121] [数41]

$$LLOD = \sqrt{\sum_{f=1}^F B_s(f) + b^2 \times \sum_{f=1}^F B_m(f) + c^2} \times 3 \cdot N_r \quad (41)$$

[0122] さらに、ビンWWの検出上限 $ULOD$ 、すなわちビンWWの飽和光量は、式(14)を変形して、式(42)で表される。

[0123] [数42]

$$ULOD = \sum_{f=1}^F B_s(f) \cdot \alpha \cdot M \quad (42)$$

[0124] ここで、飽和光量係数 α 、1画素あたりの飽和光量 M はそれぞれ、これまでと同じ定義であり、同じ値である。このとき、ダイナミックレンジ DR は、 ULO / $LLOD$ で表され、式(15)を変形して、式(43)で表される。

[0125] [数43]

$$DR = \frac{\sum_{f=1}^F B_s(f)}{\sqrt{\sum_{f=1}^F B_s(f) + b^2 \times \sum_{f=1}^F B_m(f) + c^2}} \cdot \frac{\alpha \cdot M}{3 \cdot N_r} \quad (43)$$

[0126] ここで、改めて、以下のように式(44)～式(47)を定義することにより、式(8)～式(38)がそのまま成立する。実際、式(44)～式(47)を用いると、式(11)と式(39)、式(12)と式(40)、式(13)と式(41)、式(14)と式(42)、式(15)と式(43)、はそれぞれ同じ式となる。これらは例に過ぎず、その他の数式についても同様である。すなわち、複数のピン $W(f)$ （あるいは複数の画素）の集合をひとつの統合ピン WW とした場合、統合ピン WW が高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を満足するための諸条件が、式(44)～式(47)を定義することによって、式(8)～式(38)によって示されている。

[0127] [数44]

$$B_m(f) = B_h(f) \times B_s(f) \quad (44)$$

[0128] [数45]

$$B_h = \sum_{f=1}^F B_h(f) \quad (45)$$

[0129] [数46]

$$B_s = \sum_{f=1}^F B_s(f) \quad (46)$$

[0130]

[数47]

$$B_m = \sum_{f=1}^F B_m(f) = \sum_{f=1}^F \{B_h(f) \times B_s(f)\} \quad (47)$$

[0131] 第1のピン統合方法～第4のピン統合方法についても、ピン $W(f)$ ($f=1, 2, \dots, F$) の積算範囲が変わるだけであり、それに応じて式(44)～式(47)の積算範囲を変更すれば、式(8)～式(38)がそのまま成立する。

[0132] <露光時間の考慮>

以上では、イメージセンサによる蛍光計測を一定の露光時間で繰り返し行った場合について、感度およびダイナミックレンジの分析を行い、高感度および高ダイナミックレンジを両立させるための条件を明らかにしてきた。本検討では、さらに、露光時間を制御することによって、高感度および高ダイナミックレンジを一層両立させやすくして、好適条件の範囲を拡大する。一般に、露光時間を短縮すると、より強い発光強度を飽和せずに計測できるようになるため、ピン W の検出上限ULODを増大させることができる。一方で、露光時間を短縮すると、読み取り回数が増えるため、ノイズが増大し、ピン W の検出下限LLODも増大してしまう。あるいは、露光時間を短縮しながら読み取り回数を増やさなければ、計測されるシグナルが低下するため、やはり検出下限LLODが増大する。つまり、露光時間を短縮すると感度が低下し、場合によってはダイナミックレンジも低下する可能性がある。したがって、露光時間を単に短くすれば良いのではなく、最適な露光時間に設定することによって、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能となる。

[0133] これまでに前提とされた一定の露光時間を標準露光時間 T とする。標準露光時間 T を分割数 μ 個の短縮露光時間 t に等分割する。あるいは、標準露光時間 T を $1/\mu$ 倍の延長露光時間 t に拡大する。ここで、イメージセンサからのデータ読み出し時間はゼロと仮定し、分割による時間ロスはないとすると、標準露光時間 T は式(48)で表される。

[0134] [数48]

$$T = \mu \times t \quad (48)$$

[0135] μ は正であるが、必ずしも整数である必要はない。 $\mu \geq 1$ のときは $T \geq t$ であるため、 t は短縮露光時間を示す。 $0 < \mu < 1$ のときは $T < t$ であるため、 t は延長露光時間を示す。以降は、 $\mu \geq 1$ であっても、 $0 < \mu < 1$ であっても成立するが、簡単のため t を短縮露光時間と呼ぶことにする。 $\mu \geq 1$ の場合、短縮露光時間 t で計測した信号を μ 回分だけ計算機で積算することによって、標準露光時間 T で計測した信号と等しい信号を得ることができる。ここで、単位露光時間における、1画素の読み出しノイズを n_r とし、1画素の暗電流ノイズを n_d とし、発光点から発光されてピンWで計測される背景光のショットノイズを n_s とする。さらに、単位露光時間における、暗電流ノイズ比 b_0 を式(49)で表す。

[0136] [数49]

$$b_0 = n_d/n_r \quad (49)$$

[0137] 同様に、単位露光時間における、ショットノイズ比 c_0 を式(50)で表す。

[0138] [数50]

$$c_0 = n_s/n_r \quad (50)$$

[0139] このとき、短縮露光時間 t における1画素の読み出しノイズは n_r となり、1画素の暗電流ノイズは $t \times n_d = t \times b_0 \times n_r$ となり、ピンWで計測される全発光のショットノイズは $t^{0.5} \times n_s = t^{0.5} \times c_0 \times n_r$ となるため、ピンWの短縮露光時間 t における総合ノイズ n は、式(8)および式(11)を変形して、式(51)で表される。

[0140] [数51]

$$n^2 = B_s \times n_r^2 + B_n \times B_s \times t^2 \times n_d^2 + t \times n_s^2 = (B_s + t^2 \times b_0^2 \times B_m + t \times c_0^2) \times n_r^2 \quad (51)$$

[0141] これに対して、標準露光時間 T における、1画素の読み出しノイズは $N_r = n_r$ となり、1画素の暗電流ノイズは $N_d = T \times n_d$ となり、ピンWで計測される全発光のショットノイズは $N_s = T^{0.5} \times n_s$ となる。このとき、暗電流ノイズ比 b は、式(52)で表される。

[0142] [数52]

$$b = N_d/N_r = T \times b_0 \quad (52)$$

[0143] また、ショットノイズ比 c は式(53)で表される。

[0144] [数53]

$$c = N_s/N_r = \sqrt{T} \times c_0 \quad (53)$$

[0145] したがって、ビンWについて短縮露光時間tで計測された信号を μ 回分だけ計算機で積算して得られる標準露光時間Tに相当する信号の総合ノイズNは、式(8)および式(11)を変形して、式(54)で表される。

[0146] [数54]

$$N^2 = \mu \times n^2 = \mu \times (B_s + t^2 \times b_0^2 \times B_m + t \times c_0^2) \times n_r^2 = \left(\mu \times B_s + \frac{1}{\mu} \times b^2 \times B_m + c^2 \right) \times N_r^2 \quad (54)$$

[0147] これより、ビンWのS/Nは、式(12)を変形して、式(55)で表される。

[0148] [数55]

$$\frac{S}{N} = \frac{1}{\sqrt{\mu \cdot B_s + \frac{1}{\mu} \cdot b^2 \cdot B_m + c^2}} \cdot \frac{S}{N_r} \quad (55)$$

[0149] したがって、ビンWの検出下限LLODは、式(13)を変形して、式(56)で表される。

[0150] [数56]

$$LLOD = \sqrt{\mu \cdot B_s + \frac{1}{\mu} \cdot b^2 \cdot B_m + c^2} \times 3 \cdot N_r \quad (56)$$

[0151] 一方、ビンWの検出上限ULODは、式(14)を変形して、式(57)で表される。

[0152] [数57]

$$ULOD = \mu \cdot B_s \cdot \alpha \cdot M \quad (57)$$

[0153] したがって、ダイナミックレンジDRは、式(15)を変形して、式(58)で表される。

[0154] [数58]

$$DR = \frac{\mu \cdot B_s}{\sqrt{\mu \cdot B_s + \frac{1}{\mu} \cdot b^2 \cdot B_m + c^2}} \cdot \frac{\alpha \cdot M}{3 \cdot N_r} \quad (58)$$

[0155] 以上を踏まえて、露光時間を制御することによって、高感度条件および高

ダイナミックレンジ条件を両立する条件を明らかにする。ここでは、標準露光時間Tにおいて $B_h=B_s=1$ とした場合のS/NおよびDRを比較対象とする。第1の高感度条件は、式(16)を変形して、式(59)で表される。

[0156] [数59]

$$B_s \leq \frac{\left(9 - \frac{1}{\mu} \cdot B_m\right) \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9}{\mu} \quad (59)$$

[0157] また、 $B_h=1$ のときの第1の高感度条件は、式(17)を変形して、式(60)で表される。

[0158] [数60]

$$B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9}{\frac{1}{\mu} \cdot b^2 + \mu} \quad (60)$$

[0159] さらに、 $B_s=1$ のときの第1の高感度条件は、式(18)を変形して、式(61)で表される。

[0160] [数61]

$$B_h \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9 - \mu}{\frac{1}{\mu} \cdot b^2} \quad (61)$$

[0161] 第2の高感度条件は、式(19)を変形して、式(62)で表される。

[0162] [数62]

$$B_s \leq \frac{\left(9 - \frac{4}{\mu} \cdot B_m\right) \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4 \cdot \mu} \quad (62)$$

[0163] また、 $B_h=1$ のときの第2の高感度条件は、式(20)を変形して、式(63)で表される。

[0164] [数63]

$$B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4 \cdot \left(\frac{1}{\mu} \cdot b^2 + \mu\right)} \quad (63)$$

[0165] さらに、 $B_s=1$ のときの第2の高感度条件は、式(21)を変形して、式(64)で表

される。

[0166] [数64]

$$B_h \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9 - 4 \cdot \mu}{\frac{4}{\mu} \cdot b^2} \quad (64)$$

[0167] 一方、第1の高ダイナミックレンジ条件は、式(22)を変形して、式(65)で表される。

[0168] [数65]

$$B_s \geq \frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot \left(\frac{1}{\mu} \cdot B_m \cdot b^2 + c^2\right)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot \mu \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (65)$$

[0169] また、 $B_h=1$ のときの第1の高ダイナミックレンジ条件は、式(23)を変形して、式(66)で表される。

[0170] [数66]

$$B_s \geq \frac{9 \cdot \left(\frac{1}{\mu} \cdot b^2 + \mu\right) + \sqrt{81 \cdot \left(\frac{1}{\mu} \cdot b^2 + \mu\right)^2 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot \mu^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot \mu^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (66)$$

[0171] 第2の高ダイナミックレンジ条件は、式(24)を変形して、式(67)で表される。

[0172] [数67]

$$B_s \geq \frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot \left(\frac{1}{\mu} \cdot B_m \cdot b^2 + c^2\right)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot \mu \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \quad (67)$$

[0173] 上述と同様に、以上の式(59)～式(67)を適宜組み合わせることにより、高感度と高ダイナミックレンジを両立させるためのノイズ条件およびビニング条件が導かれる。

[0174] <高ダイナミックレンジ条件の変形>

以上では、第1の高ダイナミックレンジ条件および第2の高ダイナミックレンジ条件を検討したが、これらに加えて、ダイナミックレンジの絶対値を規定する方法が実用上、極めて有効である。現在市販されているDNA分析用キャ

ピラリ電気泳動装置では、ダイナミックレンジDRが1000程度であり、応用範囲が限定されている。実用的なダイナミックレンジを得て、応用範囲を拡大するためには、3000以上のダイナミックレンジDRが必要であり、そのための条件を第3の高ダイナミックレンジ条件とする。第3の高ダイナミックレンジ条件は、式(68)で表される。

[0175] [数68]

$$DR \geq 3000 \quad (68)$$

[0176] 例えば、以上に示す式(15)、式(34)、式(43)、式(58)、および以降に示す式(81)、式(85)において、式(68)が成立するとき、第3の高ダイナミックレンジ条件が満足される。また、より実用的なダイナミックレンジDRを得て、応用範囲をさらに拡大するためには、10000以上のダイナミックレンジDRが必要であり、そのための条件を第4の高ダイナミックレンジ条件とする。第4の高ダイナミックレンジ条件は、式(69)で表される。

[0177] [数69]

$$DR \geq 10000 \quad (69)$$

[0178] 例えば、以上に示す式(15)、式(34)、式(43)、式(58)、および以降に示す式(81)、式(85)において、式(69)が成立するとき、第4の高ダイナミックレンジ条件が満足される。

[0179] [実施例1]

<基本条件>

図1は、分析装置の一例であるマルチキャピラリ電気泳動装置の構成図である。マルチキャピラリ電気泳動装置は、DNAシーケンスおよびDNAフラグメント解析を行う分析装置として広く用いられている。マルチキャピラリ電気泳動装置は、キャピラリ1、陰極4陽極5、陰極側緩衝液6、陽極側緩衝液7、電源8、ポンプブロック9、バルブ10、シリンジ11、レーザ光源12、多色検出光学系15および計算機100を備える。計算機100は、マルチキャピラリ電気泳動装置の全体の動作を制御する。計算機100は、ユーザインターフェースを備え、

後述のビニング条件を設定することができる。また、計算機100は、不図示のメモリに格納されたプログラムを実行することにより、多色検出光学系15で検出された蛍光の時系列データを解析し、DNAシーケンスのサンプルを分析する。

[0180] 本実施例では、E=4本のキャピラリ1を用い、各キャピラリ1で異なるサンプルのDNAシーケンスを実施した。各キャピラリ1の外径は360 μm であり、内径は50 μm である。DNAシーケンスのサンプルは、G=4種類の蛍光体で標識されたDNA断片から構成される。

[0181] 以下の(1)～(6)の工程によって、1回の分析セッションを実行した。

(1) まず、E=4本のキャピラリ1のサンプル注入端2を陰極側緩衝液6に浸し、サンプル溶出端3を、ポリマブロック9を介して陽極側緩衝液7に浸した。

(2) 次に、ポンプブロック9のバルブ10を閉じ、ポンプブロック9に接続されたシリンジ11のピストンを押し下げることにより内部のポリマ溶液 $\Omega 1$ に加圧し、ポリマ溶液 $\Omega 1$ を各キャピラリ1の内部に、サンプル溶出端3からサンプル注入端2に向かって充填した。

(3) 続いて、バルブ10を開け、各キャピラリ1にサンプル注入端2から異なるサンプルを電界注入した後、陰極4と陽極5の間に電源8により高電圧を印加することにより、キャピラリ電気泳動を開始した。G=4種類の蛍光体で標識されたDNA断片を、サンプル注入端2からサンプル溶出端3に向かって電気泳動させた。

(4) 並行して、各キャピラリ1の、サンプル注入端2から一定距離電気泳動された位置を発光点14とし、レーザ光源12から発振された、出力5mW、波長505 nmのレーザビーム13を各発光点14に一括照射した。ここで、発光点14近傍の各キャピラリ1の被覆は予め除去されており、発光点14近傍の各キャピラリ1を同一平面上に配列し、レーザビーム13を、 $\phi 50 \mu\text{m}$ 程度に絞ってから、上記の配列平面の側方より、配列平面に沿って導入した。

(5) そして、G=4種類の蛍光体で標識されたDNA断片を、各キャピラリ1の内部を電気泳動させ、発光点14を通過する際にレーザビーム13の照射によって

標識されている各蛍光体を励起し、蛍光を発光させた。つまり、 $E=4$ 個の発光点14から $G=4$ 種類の蛍光体を蛍光発光させ、電気泳動に伴い、それぞれの蛍光強度が時々刻々と変化するようにした。

(6) 最後に、各発光点14から発光される蛍光を多色検出光学系15によって計測し、得られた時系列データを計算機100により解析することによって、各キャピラリ1に注入されたサンプルのDNAシーケンスを行った。ここで、各発光点14のサイズおよび形状は、各キャピラリ1の内径が $50\ \mu\text{m}$ であり、レーザービームの径が $50\ \mu\text{m}$ であるため、 $50\ \mu\text{m}$ 角である。多色検出光学系15は、図1において、各発光点14の奥側に位置している。

[0182] 図2Aは、多色検出光学系15の構成例を示す図である。図2Aは、多色検出光学系15を、4本のキャピラリ1の配列平面の側方より、すなわち図1においてレーザー光源12の方向から描写したものである。多色検出光学系15は、第1カメラレンズ16、ロングパスフィルタ17、透過型回折格子18、第2カメラレンズ19およびイメージセンサ20を備える。

[0183] 発光点14から発光される蛍光22を、焦点距離 $f_1=50\ \text{mm}$ の第1カメラレンズ16によってコリメートし、ロングパスフィルタ17によってレーザー波長 $505\ \text{nm}$ の光をカットした後、格子周波数 $N=600\ \text{本/mm}$ の透過型回折格子18によって波長分散し、焦点距離 $f_2=50\ \text{mm}$ の第2カメラレンズ19によってイメージセンサ20上に等倍で結像した。本実施例では、イメージセンサ20として、画素サイズ $2.4\ \mu\text{m}$ 角のCCDを用いた。イメージセンサ20の飽和光量比は $k=1$ であった。ここで、波長分散の方向は、各キャピラリ1の長軸と平行な方向、すなわち各発光点14が配列する方向と垂直な方向とした。ただし、図2Aに示されているように、多色検出光学系15の光軸21は、透過型回折格子18の1次回折光の方向に折れ曲がっている。コリメートされた蛍光22は、異なる波長成分が分散蛍光23、24、25のように波長分散されている。

[0184] 図2Bは、イメージセンサ20によって撮影した画像26の模式図である。図2Bは、 $E=4$ 個の発光点14からの発光の波長分散像27を示している。イメージセンサ20上で、各発光点14からの蛍光22の波長分散像27は、互いに混じり合う

ことなく、互いに平行に配列される。したがって、各発光点14からの蛍光22を独立に分光計測することができた。また、イメージセンサ20の画素の2次元格子状配列の一方の軸と波長分散方向が平行になり、他方の軸と発光点配列方向が平行になるようにイメージセンサ20を配置した。図2Bにおいて、縦方向が波長分散方向であり、横方向が発光点配列方向である。その結果、各波長分散像27に沿った画素配列の強度分布は蛍光22の蛍光スペクトルを与えた。以降では、同時計測される複数の波長分散像27のうちのひとつの波長分散像27の分析方法を説明するが、他の波長分散像27についても同様の分析方法を適用した。

[0185] 一般に、波長 λ (nm)の分散角 θ は、格子周波数 N (1/mm)を用いて、式(70)で表される。

[0186] [数70]

$$\theta = \sin^{-1}(N \cdot \lambda \cdot 10^{-6}) \quad (70)$$

[0187] 波長1 nmあたりの分散角は式(71)で与えられる。

[0188] [数71]

$$\frac{d\theta}{d\lambda} = \frac{N}{10^6 \cdot \cos \theta} \quad (71)$$

[0189] このとき、イメージセンサ20上の波長1 nmあたりの分散距離 (mm)は、式(70)および式(71)より、式(72)で与えられる。

[0190] [数72]

$$f_2 \cdot \frac{d\theta}{d\lambda} = \frac{N \cdot f_2}{10^6 \cdot \cos\{\sin^{-1}(N \cdot \lambda)\}} \quad (72)$$

[0191] 本実施例では、 $\lambda = 600$ nmの光の、1 nmあたりのイメージセンサ20上の分散距離は、式(72)で $N = 600$ 本/mmとし、 $f_2 = 50$ mmとすると、0.032mm、すなわち32 μ mである。イメージセンサ20の画素サイズは24 μ mであるから、0.75 nm/画素の波長分解能が得られた。

[0192] 波長分散像27の520～700 nmの180 nm幅の波長域を計測対象とし、この波長域を20個の9 nm幅の波長帯に等間隔に分け、それぞれを $F = 20$ 個のビン $W(f)$ (

$f=1, 2, \dots, 20$) に設定した。波長分解能は 0.75 nm/画素 であるため、 9 nm 幅の波長帯の光は波長分散方向の 12 画素で受光される。また、 $50 \text{ }\mu\text{m}$ 角の発光点 14 が等倍結像され、画素サイズが $24 \text{ }\mu\text{m}$ 角であるため、 9 nm 幅の波長帯の光は発光点配列方向の 3 画素で受光される。そこで、ビニング条件として、各ビン $W(f)$ を波長分散方向に 12 画素、発光点配列方向の 3 画素の領域とし、各ビン $W(f)$ を構成する画素数を $B_m=12 \times 3=36$ 個とした。また、各ビン $W(f)$ において、ハードビニングの画素数を $B_h=36$ 個、ソフトビニングの画素数を $B_s=1$ 個とした。本実施例で用いているイメージセンサの画素サイズは $24 \text{ }\mu\text{m}$ 角であるため、上記のビン $W(f)$ のイメージセンサ上のサイズは $0.288 \text{ mm} \times 0.072 \text{ m}$ である。

[0193] 図3は、図2Bの画像26のうちの、ひとつの波長分散像27の上端部分の拡大図を示す。以降の図4~10は、図3と同一の領域を、同一のスケールで示している。いずれも、イメージセンサ20が取得した画像26の僅かな一部分のみを示している。図4は、同領域の画素28の構成を示している。図5は、図4において波長分散像27を非表示としたものである。横方向に 5 画素、縦方向に 35 画素の合計 175 個の画素28が描かれている。図6は、図5に対して、太線でビン $W(f)$ の領域を追記したものであり、ビン $W(1)$ 、ビン $W(2)$ およびビン $W(3)$ の一部を示している。上記のビニング条件に従って、各ビン $W(f)$ は、発光点配列方向（横方向）に 3 画素、波長分散方向（縦方向）に 12 画素の $B_m=12 \times 3=36$ 個の画素28で構成されている。図7は、上記のビニング条件に従って、図6に対して、グレーおよび斜線でハードビニング領域7-1を追記したものである。各ビン $W(f)$ は、ソフトビニングの画素数 $B_s=1$ 個の、 $B_h=36$ 個の画素28で構成されるハードビニング領域7-1で構成されている。

[0194] 一方で、図8~10はそれぞれ、上記のビニング条件とは異なるビニング条件を示している。図8では、各ビン $W(f)$ は、ソフトビニングの画素数 $B_s=12$ 個の、 $B_h=3$ 個の画素28で構成されるハードビニング領域8-1~8-12で構成されている。図9では、各ビン $W(f)$ は、ソフトビニングの画素数 $B_s=36$ 個の、 $B_h=1$ 個の画素28で構成されるハードビニング領域9-1~9-36で構成されている。図8お

よび9では、各ビン $W(f)$ を構成する複数のハードビニング領域のそれぞれの画素数 B_h が一定であるが（図8では $B_h=3$ 、図9では $B_h=1$ ）、図10に例が示されるように、必ずしも一定である必要はない。図10では、各ビン $W(f)$ は、ソフトビニングの画素数 $B_s=8$ 個の、 $B_h=4$ 個、5個、6個、5個、4個、6個、5個および1個の画素28で構成されるハードビニング領域10-1～10-8で構成されている。このような場合は、複数のハードビニング領域を構成する画素数の平均値を B_h とする。図10の場合、 $B_h=(4+5+6+5+4+6+5+1)/8=36/8=4.5$ とする。

[0195] 図7～10は、 $B_m=36$ のビン $W(f)$ についての4種類のビニング条件を示しているが、これらは一例に過ぎず、他にも様々なビニング条件に設定することができる。また、ビン $W(f)$ を構成する画素28の数も $B_m=36$ に限定されるものではなく、任意の値に設定することが可能である。

[0196] 以上のようなビニング条件の設定は、ソフトウェアもしくはファームウェアによって行われるため、現状のビニング条件を調べることができる。ただし、仮にその設定値が不明である場合にも、現状のビニング条件を調べることができる。例えば、ビン $W(f)$ の信号強度である $X(f)$ のみを参照できる場合、あるいは、蛍光体 $D(g)$ の濃度 $Z(g)$ のみを参照できる場合を想定する。個々の画素に光を入射させ、かつ入射させる光強度を変化させることによって、各画素の入射光量に対する信号強度 $X(f)$ または濃度 $Z(g)$ の応答を調べることができる。個々の画素に光を入射させる手段としては、レーザビームを細く絞ってイメージセンサに入射させる方法、非常に小さな発光点から単一波長の光を発光させてイメージセンサ上に結像させる方法などがある。これにより、各画素を各ビン $W(f)$ に分類することができ、各ビン $W(f)$ の画素数 B_m を同定することができる。また、光を入射させる画素の数を2画素、3画素と増やした際の信号強度 $X(f)$ または濃度 $Z(g)$ の応答から、各ビン $W(f)$ のハードビニングの画素数 B_h 、ソフトビニングの画素数 B_s を同定することができる。もちろん、その他の手段によってビニング条件を調べても構わない。以上の結果より、現状のビニング条件が高感度および高ダイナミックレンジを両立する上で適切であるかどうかを判定し、必要に応じて適切なビニング条件に変更する

ことが可能である。

- [0197] イメージセンサ20による撮像を露光時間100 ms、サンプリング間隔150 msで繰り返した。ビン $W(f)$ で積算された信号強度 $X(f)$ ($f=1, 2, \dots, 20$) を各時刻で求めることによって、式(2)に示される20行1列の行列 X を各時刻について求めた。また、式(3)に示される20行4列の行列 Y を予め求めておいた。そして、式(6)によって、式(4)に示される4行1列の行列 Z を各時刻について求めた。すなわち、 $G=4$ 種類の蛍光体の濃度 $Z(g)$ ($g=1, 2, 3, 4$) の時間変化を求めた。得られた時系列データを解析することによって、各キャピラリ1に注入されたサンプルのDNAシーケンスを行った。
- [0198] 以上の計測条件および図7に示す $B_m=36$ 、 $B_h=36$ 、 $B_s=1$ のビニング条件下におけるイメージセンサのノイズ分析を行った。ノイズ組成は各ビン $W(f)$ で差がなかった。イメージセンサに光が一切入射しない状態、すなわち式(8)で $N_s=0$ カウントの条件下で上記と同様の計測を行い、信号強度 $X(f)$ の時系列データの標準偏差を求めた。本願で使用する「カウント」は、イメージセンサがデジタル出力する信号強度の単位である。
- [0199] また、露光時間を0 ms～1000 msの範囲で段階的に変化させ、同様に標準偏差を求めた。露光時間に対する標準偏差をプロットし、近似曲線を求めたところ、縦軸切片が1.5カウントであった。このとき、 $W(f)$ あたりの読み出しノイズは、上記近似曲線の縦軸切片、すなわち露光時間0 msのときの標準偏差となる。一方、ビン $W(f)$ あたりの読み出しノイズは、式(8)の右辺第1項 $B_s \times N_r^2$ のルートで与えられる。したがって、本条件では $B_s=1$ であるため、1画素の読み出しノイズは $N_r=1.5$ カウントと求められた。
- [0200] 次に、露光時間100 msにおける上記近似曲線の値が1.55カウントであることを求めた。このとき、式(8)の左辺が $N^2=1.55^2$ 、右辺の第1項が $B_s \times N_r^2=1.5^2$ 、右辺の第3項が $N_s^2=0$ となるため、ビン $W(f)$ あたりの暗電流ノイズを与える右辺第2項は $B_h \times B_s \times N_d^2=1.55^2-1.5^2=0.39^2$ となる。本条件では $B_h=36$ 、 $B_s=1$ であるため、1画素の暗電流ノイズは $N_d=0.065$ カウントと求められた。
- [0201] 最後に、イメージセンサに光を入射させ、電気泳動分析時の背景光の標準

偏差、すなわち総合ノイズが $N=1.6$ カウントであることを求めた。このとき、式(8)の左辺が $N^2=1.6^2$ 、右辺の第1項が $B_s \times N_r^2=1.5^2$ 、右辺の第2項が $B_h \times B_s \times N_d^2=0.39^2$ となるため、ビン $W(f)$ あたりのショットノイズを与える右辺の第3項は $N_s^2=1.6^2-1.5^2-0.39^2=0.40^2$ となる。すなわち、発光点から発光されてビン $W(f)$ で計測される背景光のショットノイズは $N_s=0.40$ カウントと求められた。以上より、式(9)の暗電流ノイズ比は $b=0.043$ 、式(10)のショットノイズ比は $c=0.27$ と求められた。

[0202] 以上について、感度およびダイナミックレンジの性能を調べた。 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ を式(18)および「 $1 \leq B_h \leq B_m$ 」に代入すると、 $B_h \leq 36$ となるため、本条件 ($B_h=36$ 、 $B_s=1$) は第1の高感度条件を満足した。また、 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ を式(21)および「 $1 \leq B_h \leq B_m$ 」に代入すると、 $B_h \leq 36$ となるため、本条件 ($B_h=36$ 、 $B_s=1$) は第2の高感度条件も満足した。一方、本条件は、 $B_s=1$ であるため、第1の高ダイナミックレンジ条件および第2の高ダイナミックレンジ条件のいずれも満足しなかった。すなわち、本条件では、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立することはできないことが判明した。以上では、イメージセンサ20の飽和光量比が $k=1$ であるため、 $\alpha=1$ とした。

[0203] 以上では、露光時間を変化させる手段を用いてノイズ組成を示す N_r 、 b および c を導出したが、露光時間を変化させることができない場合でもノイズ組成を求めることができる。各ビン $W(f)$ のショットノイズは、ビン $W(f)$ に入射する光量のルートに比例することが分かっている。したがって、入射光量を変化させることによってショットノイズを制御することが可能である。そこで、ショットノイズ比の2乗 c^2 に対して、ビン $W(f)$ の信号強度 $X(f)$ の総合ノイズの2乗 N^2 をプロットすると、式(11)により、傾きが N_r^2 、縦軸切片が $(B_s+b^2 \times B_m)$ の直線が得られ、 N_r および暗電流ノイズ比 b を導くことができる。また、実際の計測条件における総合ノイズ N と上記直線から、実際の計測条件におけるショットノイズ比 c を導くことができる。

[0204] <諸条件の変更>

そこで、ビニング条件の変更によって、具体的には、多色検出光学系の設

定および $B_m=36$ を固定しながら、ハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s を変化させることによって、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立できないかを検討した。 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ を式(16)および「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」に代入すると、 $B_s \leq 9$ となる。また、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ を式(22)および「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」に代入すると、 $B_s \geq 9$ となる。したがって、 $B_h=4$ 、 $B_s=9$ の条件にすることによって、式(26)が満足され、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。一方、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ を式(19)および「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」に代入すると、 $B_s \leq 2$ となる。また、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ を式(24)および「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」に代入すると、解無しとなる。したがって、式(27)が満足されることはなく、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足されることはなかった。

[0205] 次に、計測条件の変更を行った。キャピラリ1に充填する分離媒体をポリマ溶液 $\Omega 1$ からポリマ溶液 $\Omega 2$ に変更し、レーザビームの出力を5mWから20mWに増大させた。この条件下で上記と同様のノイズ分析を行ったところ、ノイズ組成が変化した。また、ビン $W(f)$ によってノイズ組成が異なっていた。ビン $W(20)$ の総合ノイズが最小の $N=4$ カウントとなり、ビン $W(10)$ の総合ノイズが最大の $N=16$ カウントとなった。いずれの場合も、1画素の読み出しノイズが $N_r=1.5$ カウント、1画素の暗電流ノイズが $N_d=0.065$ カウントは変化しなかった。以上より、発光点から発光されてビン $W(f)$ で計測される背景光のショットノイズは、ビン $W(20)$ では $N_s=3.7$ カウントであり、ビン $W(10)$ では $N_s=16$ カウントに上昇したことが分かった。つまり、各ビン $W(f)$ において、 N_r と N_d は一定であるが、 N_s が3.7~16カウントの範囲で変化した。その結果、式(9)の暗電流ノイズ比は $b=0.043$ であり、式(10)のショットノイズ比は $c=2.5 \sim 10.7$ の範囲で変化した。

[0206] これらを式(18)および「 $1 \leq B_h \leq B_m$ 」に代入すると、 $c=2.5 \sim 10.7$ の任意のショットノイズ比 c に対して $B_h \leq 36$ となるため、本条件 ($B_h=36$ 、 $B_s=1$) は第1の高感度条件を満足した。また、これらを式(21)および「 $1 \leq B_h \leq B_m$ 」に代入

すると、 $c=2.5\sim 10.7$ の任意のショットノイズ比 c に対して $B_h \leq 36$ となるため、本条件 ($B_h=36$ 、 $B_s=1$) は第2の高感度条件も満足した。一方、本条件は、 $B_s=1$ であるため、第1の高ダイナミックレンジ条件および第2の高ダイナミックレンジ条件のいずれも満足しなかった。すなわち、本条件では、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立することはできないことが判明した。以上では、イメージセンサ20の飽和光量比が $k=1$ であるため、 $\alpha=1$ とした。一方、イメージセンサの1画素あたりの飽和光量は $M=65000$ であった。 $c=2.5$ のときは、式(15)より、 $DR=5340$ となった。したがって、本条件は、式(68)および式(69)より、第3の高ダイナミックレンジ条件を満足するが、第4の高ダイナミックレンジ条件を満足しないことが分かった。これに対して、 $c=10.7$ のときは、式(15)より、 $DR=1344$ となった。したがって、本条件は、式(68)および式(69)より、第3の高ダイナミックレンジ条件と第4の高ダイナミックレンジ条件をいずれも満足しないことが分かった。

[0207] 続いて、上記と同様に、多色検出光学系の設定および $B_m=B_h \times B_s=36$ を固定しながら、ハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s を変化させることによって、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立できないかを検討した。ここで、ハードビニングの画素数 B_h は整数とする。まず、ショットノイズ比を $c=2.5$ とする。 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ を式(16)および式(19)に代入すると、「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」の条件下でそれぞれ、 $B_s \leq 36$ および $B_s \leq 10$ となる。また、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ を式(22)および式(24)に代入すると、「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」の条件下でそれぞれ、 $B_s \geq 4$ および $B_s \geq 19$ となる。

[0208] 以上のことは次のように纏められた。 (B_h, B_s) が(36, 1)、(18, 2)または(12, 3)の場合は第2の高感度条件が満足された。 (B_h, B_s) が(9, 4)、(6, 6)または(4, 9)の場合は第2の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。 (B_h, B_s) が(3, 12)または(2, 18)の場合は第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。そして、 (B_h, B_s) が(1, 36)の場合は第1の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足された。したがって、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が

満足される解は存在しなかった。一方、式(15)、式(68)および式(69)より、 (B_h, B_s) が(18, 2)、(12, 3)、(9, 4)、(6, 6)、(4, 9)、(3, 12)、(2, 18)および(1, 36)のいずれの場合も、第3の高ダイナミックレンジ条件および第4の高ダイナミックレンジ条件の両方を満足することが分かった。

[0209] 次に、ショットノイズ比を $c=10.7$ とする。 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ を式(16)および式(19)に代入すると、「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」の条件下でいずれも $B_s \leq 36$ となる。また、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ を式(22)および式(24)に代入すると、「 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数」の条件下でそれぞれ、 $B_s \geq 3$ および $B_s \geq 11$ となる。以上のことは次のように纏められた。 (B_h, B_s) が(36, 1)または(18, 2)の場合は第2の高感度条件が満足された。 (B_h, B_s) が(12, 3)、(9, 4)、(6, 6)または(4, 9)の場合は第2の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。 (B_h, B_s) が(3, 12)、(2, 18)または(1, 36)の場合は第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足された。以上では、イメージセンサ20の飽和光量比が $k=1$ であるため、 $\alpha=1$ とした。図7は (B_h, B_s) が(36, 1)の場合を示し、図8は (B_h, B_s) が(3, 12)の場合を示し、図9は (B_h, B_s) が(1, 36)の場合を示している。以上のように、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件がそれぞれ同水準で満足される解が複数存在する場合がある。そのような場合は、複数の解の中からハードビニングの画素数 B_h が大きな解を選択すると、イメージセンサからのデータ読み出し速度を向上できる点で有利である。一方、式(15)、式(68)および式(69)より、 (B_h, B_s) が(12, 3)、(9, 4)および(6, 6)のいずれの場合も、第3の高ダイナミックレンジ条件を満足するが、第4の高ダイナミックレンジ条件を満足しないことが分かった。また、 (B_h, B_s) が(4, 9)、(3, 12)、(2, 18)および(1, 36)のいずれの場合も、第3の高ダイナミックレンジ条件および第4の高ダイナミックレンジ条件の両方を満足することが分かった。

[0210] 以上のように、ビニング条件を工夫することによって、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立できることが明らかになった。ただし、暗電流ノイズ比 b 、ショットノイズ比 c に代表されるノイズの組成によって、高感度

条件および高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件が変化する。
ノイズ組成によって、ビニング条件が広がることもあれば、解となるビニング条件が存在しなくなることもある。

[0211] <飽和光量比の変更>

続いて、飽和光量比が $k=1$ のイメージセンサ20から $k=3$ のイメージセンサ20に交換した場合について、同様に、感度およびダイナミックレンジの性能を調べた。ここで、ハードビニングの画素数 B_h は正の整数であり、 $B_h=1$ のとき $\alpha=1$ 、 $B_h=2$ のとき $\alpha=2$ 、 $B_h \geq 3$ のとき $\alpha=3$ である。以下では、 $1 \leq B_s \leq B_m$ かつ B_s は整数とする。

[0212] まず、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=0.27$ の場合について検討した。式(16)および式(19)には α が含まれないため、高感度条件は $k=1$ の場合と変化がない。すなわち、 $B_s \leq 9$ とすることによって第1の高感度条件が満足され、 $B_s \leq 2$ とすることによって第2の高感度条件が満足された。これに対して、式(22)および式(24)には α が含まれるため、高ダイナミックレンジ条件は $k=1$ の場合から変化する。 $B_h=1$ の場合は $\alpha=1$ であり、式(22)より $B_s \geq 9$ となる。 $B_h=2$ の場合は $\alpha=2$ であり、式(22)より $B_s \geq 3$ となる。 $B_h \geq 3$ の場合は $\alpha=3$ であり、式(22)より $B_s \geq 1$ となる。したがって、 (B_h, B_s) が(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)、(12, 3)、(18, 2)および(36, 1)の全ての組み合わせが第1の高ダイナミックレンジ条件の解となった。

[0213] 一方、 $B_h=1$ の場合は $\alpha=1$ であり、式(24)より $B_s \geq 36$ となる。 $B_h=2$ の場合は $\alpha=2$ であり、式(24)より $B_s \geq 24$ となる。 $B_h \geq 3$ の場合は $\alpha=3$ であり、式(24)より $B_s \geq 11$ となる。したがって、 (B_h, B_s) が(1, 36)および(3, 12)の組み合わせが第2の高ダイナミックレンジ条件の解となった。以上より、 (B_h, B_s) を(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)、(12, 3)、(18, 2)および(36, 1)のいずれかにすることによって、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。また、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が同時に満足されるビニング条件がないことが判明した。

[0214] 次に、 $B_m=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=2.5$ の場合について検討した。式(16)および式

(19)には α が含まれないため、高感度条件は $k=1$ の場合と変化がない。すなわち、 $B_s \leq 36$ とすることによって第1の高感度条件が満足され、 $B_s \leq 10$ とすることによって第2の高感度条件が満足された。これに対して、式(22)および式(24)には α が含まれるため、高ダイナミックレンジ条件は $k=1$ の場合から変化する。 $B_h=1$ の場合は $\alpha=1$ であり、式(22)より $B_s \geq 4$ となる。 $B_h=2$ の場合は $\alpha=2$ であり、式(22)より $B_s \geq 2$ となる。 $B_h \geq 3$ の場合は $\alpha=3$ であり、式(22)より $B_s \geq 1$ となる。したがって、 (B_h, B_s) が(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)、(12, 3)、(18, 2)および(36, 1)の全ての組み合わせが第1の高ダイナミックレンジ条件の解となった。

[0215] 一方、 $B_h=1$ の場合は $\alpha=1$ であり、式(24)より $B_s \geq 18$ となる。 $B_h=2$ の場合は $\alpha=2$ であり、式(24)より $B_s \geq 7$ となる。 $B_h \geq 3$ の場合は $\alpha=3$ であり、式(24)より $B_s \geq 4$ となる。したがって、 (B_h, B_s) が(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)の組み合わせが第2の高ダイナミックレンジ条件の解となった。以上より、 (B_h, B_s) を(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)、(12, 3)、(18, 2)および(36, 1)のいずれかにすることによって、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。また、 (B_h, B_s) を(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)のいずれかにすることによって、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足された。

[0216] 最後に、 $B_h=36$ 、 $b=0.043$ 、 $c=10.7$ の場合について検討した。式(16)および式(19)には α が含まれないため、高感度条件は $k=1$ の場合と変化がない。すなわち、 $B_s \leq 36$ とすることによって第1の高感度条件と第2の高感度条件がいずれも満足された。これに対して、式(22)および式(24)には α が含まれるため、高ダイナミックレンジ条件は $k=1$ の場合から変化する。 $B_h=1$ の場合は $\alpha=1$ であり、式(22)より $B_s \geq 3$ となる。 $B_h=2$ の場合は $\alpha=2$ であり、式(22)より $B_s \geq 2$ となる。 $B_h \geq 3$ の場合は $\alpha=3$ であり、式(22)より $B_s \geq 1$ となる。したがって、 (B_h, B_s) が(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)、(12, 3)、(18, 2)および(36, 1)の全ての組み合わせが第1の高ダイナミックレンジ条件の解となった。

[0217] 一方、 $B_h=1$ の場合は $\alpha=1$ であり、式(24)より $B_s \geq 11$ となる。 $B_h=2$ の場合は $\alpha=2$ であり、式(24)より $B_s \geq 6$ となる。 $B_h \geq 3$ の場合は $\alpha=3$ であり、式(24)より $B_s \geq 4$ となる。したがって、 (B_h, B_s) が(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)および(9, 4)の組み合わせが第2の高ダイナミックレンジ条件の解となった。以上より、 (B_h, B_s) を(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)、(9, 4)、(12, 3)、(18, 2)および(36, 1)のいずれかにすることによって、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足された。また、 (B_h, B_s) を(1, 36)、(2, 18)、(3, 12)、(4, 9)、(6, 6)および(9, 4)のいずれかにすることによって、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足された。以上の通り、飽和光量比が $k=1$ から $k=3$ に変更されることによって、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を両立するビニング条件の範囲が拡大され、より効果が得られやすくなっていることが分かった。

[0218] 本実施例では、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立するノイズ条件およびビニング条件を見出した。しかしながら、ダイナミックレンジよりも感度を重視する場合は、元の条件である (B_h, B_s) を(36, 1)に戻す方がよい場合もある。したがって、同じマルチキャピラリ電気泳動装置の中で、高ダイナミックレンジよりも高感度を重視するモードと、高感度と高ダイナミックレンジを両立するモードとを用途に応じて使い分けられるようにすること、つまり複数のビニング条件の中から適切なビニング条件を選択できるようにすることが有効である。ユーザが、ユーザインターフェースを用いて、複数のビニング条件の中から所望のビニング条件を選択できるようにすると良い。あるいは、ユーザが意識的にビニング条件を選択せずとも、ソフトウェアが複数のビニング条件の中から適切なビニング条件を選択できるようにすることも有効である。

[0219] <イメージセンサの変更>

今度は、上記の<基本条件>で定めた条件下で、イメージセンサをCCDから、画素サイズが $3.63 \mu\text{m}$ 角のCMOSに変更した。CCDのAD変換が $BN=16$ ビットで

あったのに対して、CMOSのAD変換は $BN=12$ ビットであった。ここでは、多色検出光学系の設定を変えていないため、ビン $W(1) \sim W(20)$ がそれぞれ計測対象とする波長帯の光の像のイメージセンサ上のサイズは $0.288 \text{ mm} \times 0.072 \text{ mm}$ のままである。そこで、各ビン $W(f)$ がそれぞれ同じ波長帯の光を計測対象とするため、各ビン $W(f)$ を構成する画素数を $B_m=79 \times 20=1580$ 個とした。つまり、先と比較して、ビン $W(f)$ の画素数を40倍以上に増やした。また、CMOSはハードビニングを実行できないため、各ビン $W(f)$ において、ハードビニングの画素数を $B_h=1$ 個、ソフトビニングの画素数を $B_s=1580$ 個とした。また、飽和光量比が $k=1$ であるため、 $\alpha=1$ とした。CMOSのAD変換は $BN=12$ ビットに過ぎないが、 $B_s=1580$ であるため、デジタル信号の分解能は $B_s \times BN=1580 \times 12$ ビット $=23$ ビットとなり、16ビットを遥かに超える分解能が実質的に得られる。

[0220] 上記条件でノイズ分析を行った結果、1画素の読み出しノイズは $N_r=1.06$ カウントであり、暗電流ノイズ比は $b=0.21$ であり、ショットノイズ比は $c=10$ であった。このとき、第1の高感度条件を満足するビニング条件は、式(17)より、 $B_s \leq 775$ であった。また、第2の高感度条件を満足するビニング条件は、式(20)より、 $B_s \leq 121$ であった。一方、第1の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、式(23)より、 $B_s \geq 3$ であった。さらに、第2の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、式(25)より、 $B_s \geq 11$ であった。以上より、上記の $B_m=B_s=1580$ の条件は、第1の高ダイナミックレンジ条件および第2の高ダイナミックレンジ条件をいずれも満足するが、第1の高感度条件および第2の高感度条件をいずれも満足しないことが判明した。

[0221] そこで、上記の<諸条件の変更>と同様に、多色検出光学系の設定は変更せずに、計測条件の変更を行った。その結果、ノイズ分析を行ったところ、1画素の読み出しノイズは $N_r=1.06$ カウントであり、暗電流ノイズ比は $b=0.21$ であり変化しなかったが、ショットノイズ比が $c=24 \sim 52$ に増大した。ここで、 $c=24$ はビン $W(20)$ で得られ、 $c=52$ はビン $W(10)$ で得られた。

[0222] まず、ショットノイズ比が $c=24$ のとき、第1の高感度条件を満足するビニング条件は、式(17)より、 $B_s \leq 4422$ であった。また、第2の高感度条件を満足

するビニング条件は、式(20)より、 $B_s \leq 652$ であった。一方、第1の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、式(23)より、 $B_s \geq 3$ であった。さらに、第2の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、式(25)より、 $B_s \geq 11$ であった。以上より、上記の $B_m = B_s = 1580$ の条件は、第1の高ダイナミックレンジ条件および第2の高ダイナミックレンジ条件をいずれも満足し、第1の高感度条件も満足するが、第2の高感度条件は満足しないことが判明した。

[0223] 次に、ショットノイズ比が $c=52$ のとき、第1の高感度条件を満足するビニング条件は、式(17)より、 $B_s \leq 21571$ であった。また、第2の高感度条件を満足するビニング条件は、式(20)より、 $B_s \leq 3312$ であった。一方、第1の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、式(23)より、 $B_s \geq 3$ であった。さらに、第2の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、式(25)より、 $B_s \geq 10$ であった。以上より、上記の $B_m = B_s = 1580$ の条件は、第1の高感度条件、第2の高感度条件、第1の高ダイナミックレンジ条件および第2の高ダイナミックレンジ条件のすべてを満足することが判明した。

[0224] 以上の通り、ノイズ組成を適切な条件にすることによって、同じビニング条件を用いながら、高感度と高ダイナミックレンジを両立できるようになることが分かった。つまり、ノイズ条件によって、高感度と高ダイナミックレンジを両立できることもあれば、逆に、高感度と高ダイナミックレンジを両立できなくなることもあることが分かった。

[0225] <多色検出光学系の構成の変更>

<基本条件>に記される多色検出光学系の構成を変更することによって、高感度と高ダイナミックレンジを両立させることを検討した。イメージセンサは、画素サイズが $3.63 \mu\text{m}$ 角のCMOSとした。また、飽和光量比が $k=1$ であるため、 $\alpha=1$ とした。まず、多色検出光学系で用いられている透過型回折格子の格子周波数を $N=600$ 本/mmから $N=200$ 本/mmに変更した。このとき、式(72)より、イメージセンサ上の1 nmあたりの分散距離は $10 \mu\text{m}$ となるため、ピンW(1)~W(20)が計測対象とする9 nm幅の波長帯の光の像のサイズは、 0.10 mm

×0.072 mmとなった。すなわち、各ビン $W(f)$ を波長分散方向に25画素、発光点配列方法に20画素、 $B_m=25 \times 20=500$ とした。また、ハードビニングの画素数を $B_h=1$ とし、ソフトビニングの画素数を $B_s=500$ とした。計測条件を<基本条件>から変更しない場合、1画素の読み出しノイズが $N_r=1.06$ カウント、暗電流ノイズ比が $b=0.21$ 、ショットノイズ比が $c=10$ のままである。つまり、第1の高感度条件は $B_s \leq 775$ であり、第2の高感度条件は $B_s \leq 121$ であり、第1の高ダイナミックレンジ条件は $B_s \geq 3$ であり、第2の高ダイナミックレンジ条件は $B_s \geq 11$ である。したがって、 $B_h=1$ 、 $B_s=500$ のビニング条件は、第1の高感度条件、第1の高ダイナミックレンジ条件、および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足される。以上より、同じ計測条件下で、多色検出光学系の構成を変更することによって、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を両立できるようになった。

[0226] 次に、上記の多色検出光学系の構成の変更に、さらに変更を加えることによって、より好適に高感度と高ダイナミックレンジを両立させることを検討した。具体的には、多色検出光学系で用いられている透過型回折格子の格子周波数を $N=600$ 本/mmから $N=200$ 本/mmに変更することに加えて、第2カメラレンズの焦点距離を $f_2=50$ mmから $f_2=25$ mmに変更した。このとき、発光点からの発光の波長分散像は1/2倍の縮小結像となる。したがって、式(72)より、イメージセンサ上の1 nmあたりの分散距離は5 μ mとなり、波長分散しない場合の50 μ m角の発光点の結像サイズは25 μ m角となる。これより、ビン $W(1) \sim W(20)$ が計測対象とする9 nm幅の波長帯の光の像のサイズは、0.045 mm×0.025 mmとなった。すなわち、各ビン $W(f)$ を波長分散方向に12画素、発光点配列方法に7画素、 $B_m=12 \times 7=84$ とした。また、ハードビニングの画素数を $B_h=1$ とし、ソフトビニングの画素数を $B_s=84$ とした。このとき、計測条件を<基本条件>から変更しない場合、1画素の読み出しノイズが $N_r=1.06$ カウント、暗電流ノイズ比が $b=0.21$ 、ショットノイズ比が $c=10$ のままであるとすると、第1の高感度条件、第2の高感度条件、第1の高ダイナミックレンジ条件、および第2の高ダイナミックレンジ条件のすべてが満足された。以上より、同じ

計測条件下で、多色検出光学系の構成を変更することによって、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を両立できるようになり、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を両立できる範囲を拡大することができるようになった。

[0227] [実施例2]

本実施例では、実施例1の検討内容を一般化することによって、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立する条件を系統的に明確化する。実施例1では、主として（実施例1の＜多色検出光学系の構成の変更＞を除いて）、ピンWの画素数 B_w を固定しながらハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s を変化させることを検討した。これに対して、本実施例では、ハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s だけでなく、画素数 B_w も変化させることを検討する。ここで、 B_w の変化は、多色検出光学系の構成を制御して、ピンWが対象とする特定の波長帯の蛍光の像が投影されるイメージセンサ上の画素領域を変化させることによって行う。

[0228] また、実施例1では、計測条件の変更によって、ノイズの組成を変化させるだけでなく、1画素の総合ノイズの大きさも変化させた。これに対して、本実施例では、1画素の総合ノイズの大きさの変化の影響を回避するため、計測条件の変更によって、1画素の総合ノイズの大きさを一定に保ちながら、ノイズの組成を変更するようにした。本実施例の検討では、式(11)、式(13)、式(14)および式(15)を用いた。ただし、イメージセンサの飽和光量比が $k=1$ であるため、 $\alpha=1$ とした。また、式(11)で $B_h=B_s=1$ とした場合の総合ノイズが、 $N=1$ カウントで一定であるとした。さらに、イメージセンサの1画素あたりの飽和光量を $M=10000$ カウントとした。以降では、ノイズおよび光量の単位であるカウントを省略する。

[0229] 図11A～11Cは、 $B_s=1$ の条件下で、ハードビニングの画素数 B_h の変化に対する、検出下限LLOD、検出上限ULODおよびダイナミックレンジDRを求めた結果を点線で示している。ここで、検出下限LLODは三角プロットで示し、検出上限ULODは四角プロットで示し、DRは丸プロットで示している。また、図11Aで

は $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図11Bでは $b=0.1$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図11Cでは $b=1$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定した。それぞれのグラフの右側に、第1の高感度条件、第2の高感度条件、第1の高ダイナミックレンジ条件（「第1の高DR条件」と表記）、および第2の高ダイナミックレンジ条件（「第2の高DR条件」と表記）を満足するビニング条件を表で示す。ここで、第1の高感度条件は式(18)より求め、第2の高感度条件は式(21)より求めた。なお、解が存在しない場合は「－」と表記した。

[0230] まず、図11Aの $b=0$ 、 $c=0$ の場合、検出下限LL0D、検出上限UL0Dおよびこれらの比であるダイナミックレンジDRはいずれも、ハードビニングの画素数 B_h によらずに一定、つまり $B_h=1$ の場合と同じ検出下限LL0D=3、検出上限UL0D=10000およびダイナミックレンジDR=3333となった。 $b=0$ 、 $c=0$ は、総合ノイズが読み出しノイズのみで構成されることを意味するため、ハードビニングの画素数 B_h が増えても総合ノイズが変化せず検出下限LL0Dが変化しなかったのである。このため、任意のハードビニングの画素数 B_h について第1の高感度条件および第2の高感度条件が満足された。図11Aでは、グラフのスケールに合わせて、両条件を満足させるビニング条件を $B_h \leq 10^5$ と表記した。また、ハードビニングの画素数 B_h が増えても、ハードビニング後の飽和光量は $M=10000$ のままであるため、検出上限UL0Dも変化しなかったのである。このため、高ダイナミックレンジ条件を満足させるビニング条件の解は存在しなかった。

[0231] 次に、図11Bの $b=0.1$ 、 $c=0$ の場合、ハードビニングの画素数 B_h が増えるのに従って暗電流ノイズが増えるため、総合ノイズが増え、検出下限LL0Dも増えた。ただし、 $B_h=1$ のときの検出下限LL0D、検出上限UL0DおよびダイナミックレンジDRは図11Aの値とそれぞれ同じである。この結果、表に示す通り、第1の高感度条件は式(18)より $B_h \leq 809$ とすることによって満足され、第2の高感度条件は式(21)より $B_h \leq 127$ とすることによって満足された。

[0232] また、図11Cの $b=1$ 、 $c=0$ の場合、ハードビニングの画素数 B_h に対する検出下限LL0Dの増加率がさらに上昇し、概ね傾き1/2の直線に従って増加した。これは次のように説明できる。式(13)から明らかなように、 $c=0$ で、暗電流ノ

イズ比 b が十分に大きくなると、ハードビニングの画素数 B_h のルートに比例して検出下限 $LLOD$ が増加する。このとき、図11は両対数グラフであるため、ハードビニングの画素数 B_h と検出下限 $LLOD$ は傾き $1/2$ の直線関係になったのである。この結果、表に示す通り、第1の高感度条件は式(18)より $B_h \leq 17$ とすることによって満足され、第2の高感度条件は式(21)より $B_h \leq 4$ とすることによって満足された。これに対して、式(14)より、暗電流ノイズ比 b とショットノイズ比 c およびハードビニングの画素数 B_h と無関係に、飽和光量は $M=10000$ のままであるため、図11Bと図11Cの検出上限 $ULOD$ は図11Aから変化しなかった。

[0233] 以上より、暗電流ノイズ比 b が大きくなると、ハードビニングの画素数 B_h に対してダイナミックレンジ DR が減少した。両対数グラフの図11Cに示されるように、暗電流ノイズ比 b が十分に大きくなると、ハードビニングの画素数 B_h とダイナミックレンジ DR は傾き $-1/2$ の直線関係になった。このため、高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件の解は存在しなかった。以上より、図11の条件では、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立することができないことが判明した。

[0234] 図12A～12Cは、 $B_h=1$ の条件下で、ソフトビニングの画素数 B_s の変化に対する、検出下限 $LLOD$ 、検出上限 $ULOD$ およびダイナミックレンジ DR を求めた結果を実線で示している。ここで、検出下限 $LLOD$ は三角プロットで示し、検出上限 $ULOD$ は四角プロットで示し、ダイナミックレンジ DR は丸プロットで示している。図11A～11Cと同様に、図12Aでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図12Bでは $b=0.1$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図12Cでは $b=1$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定したところ、図12A、図12Bおよび図12Cはいずれも同じ結果となった。 $B_s=1$ の場合、図11A～11Cにおける $B_h=1$ の場合と同様に、検出下限 $LLOD=3$ 、検出上限 $ULOD=10000$ およびダイナミックレンジ $DR=3333$ となった。これに対して、式(13)より、 $c=0$ のとき、 b によらずに、ソフトビニングの画素数 B_s のルートに比例して検出下限 $LLOD$ が増加する。このため、両対数グラフの図12A～12Cに示されるように、ソフトビニングの画素数 B_s と検出下限 $LLOD$ は傾き $1/2$ の直線関係になった。このとき、表に示す通り、第1の高感度条件は式(17

)より $B_s \leq 9$ とすることによって満足され、第2の高感度条件は式(20)より $B_s \leq 2$ とすることによって満足されることが分かった。一方、式(14)より、暗電流ノイズ比 b とショットノイズ比 c に無関係に、ソフトビニングの画素数 B_s に比例して検出上限ULODが増加する。このため、両対数グラフの図12A~12Cに示されるように、ソフトビニングの画素数 B_s と検出上限ULODは傾き1の直線関係になった。

[0235] 以上より、暗電流ノイズ比 b とショットノイズ比 c と無関係に、ソフトビニングの画素数 B_s のルートに比例してダイナミックレンジDRが増大した。両対数グラフの図12A~12Cに示されるように、ソフトビニングの画素数 B_s とダイナミックレンジDRは傾き1/2の直線関係になった。このとき、式(23)および式(25)より、表に示す通り、第1の高ダイナミックレンジ条件は $9 \leq B_s$ とすることによって満足され、第2の高ダイナミックレンジ条件は $100 \leq B_s$ とすることによって満足されることが分かった。以上より、式(26)で示されるように、 $B_s = 9$ とすることによって、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立できることが明らかになった。しかしながら、式(27)で示されるように、図12A~12Cの条件では、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立できないことが判明した。

[0236] 図11A~11Cでは $B_s = 1$ の条件下でハードビニングの画素数 $B_h (=B_m)$ を変化させ、図12A~12Cでは $B_h = 1$ の条件下でソフトビニングの画素数 $B_s (=B_m)$ を変化させたのに対して、図13A~13Cでは、ピンの画素領域を固定して、具体的には $B_m = 100$ の条件下で、 $B_m = B_h \times B_s$ を保ちながらハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s の両方を変化させた。ただし、ハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s はいずれも正の整数とした。図11A~11C、図12A~12Cと同様に、図13Aでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図13Bでは $b=0.1$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図13Cでは $b=1$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定したときの、検出下限LLODを三角プロットで示し、検出上限ULODを四角プロットで示し、ダイナミックレンジDRを丸プロットで示し、それぞれを一点鎖線で示している。検出下限LLODは式(13)より求め、検出上限ULODは式(14)

より求め、ダイナミックレンジDRはこれらの比から求めた。横軸はいずれもソフトビニング率 B_s/B_m で示した。ここで、 (B_h, B_s) が $(100, 1)$ のとき B_s/B_m が1%とし、 $(50, 2)$ のとき2%とし、 $(20, 5)$ のとき5%とし、 $(10, 10)$ のとき10%とし、 $(5, 20)$ のとき20%とし、 $(2, 50)$ のとき50%とし、 $(1, 100)$ のとき100%とし、これらのビニング条件についてプロットした。 $B_s/B_m=1\%$ は図11における $B_h=100$ と同じ結果を示し、 $B_s/B_m=100\%$ は図12における $B_s=100$ と同じ結果を示しており、 $B_s/B_m=2\% \sim 50\%$ はこれらの間の結果を示している。高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件は、図12の結果と同等であるが、 B_s/B_m の範囲で示した。 $B_s/B_m=9\%$ とすることによって、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができるが、図13の条件では、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができないことが判明した。なお、図13では、一例として $B_m=100=10^2$ の条件で検討を行ったが、 $B_m=10^0 \sim 10^5$ の任意の画素数 B_m について同様の検討が可能であることは言うまでもない。

[0237] 図11～図13では、 $c=0$ の条件下で、暗電流ノイズ比 b を変化させた場合の検討を行ったが、以降に示す図14～図16では、 $b=0$ の条件下で、ショットノイズ比 c を変化させた場合の検討を行った。図14A～14Cは、図11と同様に、 $B_s=1$ の条件下で、ハードビニングの画素数 B_h の変化に対する、検出下限LL0D、検出上限UL0DおよびダイナミックレンジDRを求めた結果を点線で示している。図14Aでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図14Bでは $b=0$ 、 $c=2.5$ のノイズ組成に設定し、図14Cでは $b=0$ 、 $c=10$ のノイズ組成に設定したところ、図14A、図14Bおよび図14Cはいずれも同じ結果となった。また、検出下限LL0D、検出上限UL0DおよびダイナミックレンジDRはいずれも、ハードビニングの画素数 B_h によらずに一定、つまり $B_h=1$ の場合と同じ検出下限LL0D=3、検出上限UL0D=10000およびダイナミックレンジDR=3333となった。この結果は図11Aの結果と同じである。これは、式(13)に示されている通り、 $b=0$ の条件下では、検出下限LL0Dはハードビニングの画素数 B_h に依存しないためである。また、式(14)に示されている通り、暗電流ノイズ比 b およびショットノイズ比 c の条件を

問わずに、検出上限ULODは B_h に依存しないためである。このため、任意のハードビニングの画素数 B_h について第1の高感度条件および第2の高感度条件が満足され、図11Aと同様に、両条件が満足されるビニング条件を $B_h \leq 10^5$ と表記した。また、高ダイナミックレンジ条件が満足されるビニング条件の解は存在しなかった。以上より、図14A～14Cの条件では、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立させることができないことが判明した。

[0238] 図15A～15Cは、 $B_h=1$ の条件下で、ソフトビニングの画素数 B_s の変化に対する、検出下限LLOD、検出上限ULODおよびダイナミックレンジDRを求めた結果を実線で示している。図14A～14Cと同様に、図15Aでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図15Bでは $b=0$ 、 $c=2.5$ のノイズ組成に設定し、図15Cでは $b=0$ 、 $c=10$ のノイズ組成に設定した。図15Aの条件および結果は、図12Aの条件および結果と同じである。つまり、第1の高感度条件は式(17)より $B_s \leq 9$ とすることによって満足され、第2の高感度条件は式(20)より $B_s \leq 2$ とすることによって満足された。また、第1の高ダイナミックレンジ条件は式(23)より $9 \leq B_s$ とすることによって満足され、第2の高ダイナミックレンジ条件は式(25)より $100 \leq B_s$ とすることによって満足された。したがって、 $B_s=9$ とすることによって、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができたが、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができないことが判明した。

[0239] 図15Aの結果と比較して、図15Bでは検出下限LLODが低下し、図15Cでは検出下限LLODがさらに低下した。これは、式(13)に示されている通り、ショットノイズ比 c が大きくなると、読み出しノイズと暗電流ノイズの寄与率が低下し、総合ノイズに対するソフトビニングの画素数 B_s の寄与が低下するためである。図15A、図15Bおよび図15Cの比較で明らかなように、検出上限ULODはショットノイズ比 c によって変化しないため、検出下限LLODが低下した分だけダイナミックレンジDRが向上している。

[0240] 図15Bでは、第1の高感度条件は式(17)より $B_s \leq 59$ とすることによって満足され、第2の高感度条件は式(20)より $B_s \leq 10$ とすることによって満足された。ま

た、第1の高ダイナミックレンジ条件は式(23)より $4 \leq B_s$ とすることによって満足され、第2の高ダイナミックレンジ条件は式(25)より $19 \leq B_s$ とすることによって満足された。したがって、 $4 \leq B_s \leq 59$ とすることによって、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。このビンギング条件の範囲は、図15Aの場合と比較して拡大しており、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件の両立に有利であることが分かった。しかしながら、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができないことが判明した。ただし、 $4 \leq B_s \leq 10$ とすることによって、第2の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。あるいは、 $19 \leq B_s \leq 59$ とすることによって、第1の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。

[0241] 一方、図15Cでは、第1の高感度条件は式(17)より $B_s \leq 809$ とすることによって満足され、第2の高感度条件は式(20)より $B_s \leq 127$ とすることによって満足された。また、第1の高ダイナミックレンジ条件は式(23)より $3 \leq B_s$ とすることによって満足され、第2の高ダイナミックレンジ条件は式(25)より $11 \leq B_s$ とすることによって満足された。したがって、 $3 \leq B_s \leq 809$ とすることによって、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。さらに、 $11 \leq B_s \leq 127$ とすることによって、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。また、 $3 \leq B_s \leq 127$ とすることによって、第2の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。あるいは、 $11 \leq B_s \leq 809$ とすることによって、第1の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させることができた。すなわち、図15Aよりも図15B、図15Bよりも図15Cが、すなわちショットノイズ比 c を大きな値に設定することによって、高感度と高ダイナミックレンジを両立する上で好適な条件を提供できることが分かった。

[0242] 図14A～14Cでは $B_s = 1$ の条件下でハードビンギングの画素数 $B_h (= B_m)$ を変化させ、図15A～15Cでは $B_h = 1$ の条件下で $B_s (= B_m)$ を変化させたのに対して、図16A～16Cでは、図13A～13Cと同様に、ビンの画素領域を固定して、具体的には B_m

$=100$ の条件下で、 $B_m=B_h \times B_s$ を保ちながらハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s の両方を変化させた。ただし、ハードビニングの画素数 B_h とソフトビニングの画素数 B_s はいずれも正の整数とした。図14、図15と同様に、図16Aでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図16Bでは $b=0$ 、 $c=2.5$ のノイズ組成に設定し、図16Cでは $b=0$ 、 $c=10$ のノイズ組成に設定したときの、検出下限LLODを三角プロットで示し、検出上限ULODを四角プロットで示し、ダイナミックレンジDRを丸プロットで示し、それぞれを一点鎖線で示している。検出下限LLODは式(13)より求め、検出上限ULODは式(14)より求め、ダイナミックレンジDRはこれらの比から求めた。横軸はいずれもソフトビニング率 B_s/B_m で示した。図13A～13Cと同様に、 (B_h, B_s) が $(100, 1)$ のとき B_s/B_m が1%とし、 $(50, 2)$ のとき2%とし、 $(20, 5)$ のとき5%とし、 $(10, 10)$ のとき10%とし、 $(5, 20)$ のとき20%とし、 $(2, 50)$ のとき50%とし、 $(1, 100)$ のとき100%とし、これらのビニング条件についてプロットした。 $B_s/B_m=1\%$ は図14A～14Cにおける $B_h=100$ と同じ結果を示し、 $B_s/B_m=100\%$ は図15A～15Cにおける $B_s=100$ と同じ結果を示しており、 $B_s/B_m=2\% \sim 50\%$ はこれらの間の結果を示している。図16A、図16Bおよび図16Cにおいて満足される高感度条件および高ダイナミックレンジ条件はそれぞれ図15A、図15Bおよび図15Cとそれぞれ同じであった。ただし、図15Cでは第1の高感度条件が $B_s \leq 809$ であり、第2の高感度条件が $B_s \leq 127$ であったが、図16では $B_s \leq 100$ のため、図16Cでは第1の高感度条件と第2の高感度条件を満足させるビニング条件をそれぞれ $B_s/B_m \leq 100\%$ と表記した。なお、図16A～16Cでは、一例として $B_m=100=10^2$ の条件で検討を行ったが、 $B_m=10^0 \sim 10^5$ の任意の B_m について同様の検討が可能であることは言うまでもない。

[0243] 以上の検討から、高感度条件と高ダイナミックレンジ条件を両立するためには、ショットノイズ比 c が重要なファクターであることが判明した。図14～図16では、 $c=0$ 、 2.5 および 10 の場合についてのみ検討したが、図17Aおよび17Bにおいて、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件に対するショットノイズ比 c の影響をより詳細に検討した。図17Aは、ショットノイズ比 c に対する、第1の高感度条件を満たすソフトビニングの画素数 B_s の条件および第1の高

ダイナミックレンジ条件を満たすソフトビニングの画素数 B_s の条件を示している。また、図17Bは、ショットノイズ比 c に対する、第2の高感度条件を満たすソフトビニングの画素数 B_s の条件および第2の高ダイナミックレンジ条件を満たすソフトビニングの画素数 B_s の条件を示している。いずれのグラフでも、丸プロットの曲線より下側領域が高感度条件であり、三角プロットの曲線より上側領域が高ダイナミックレンジ条件である。したがって、これらの曲線で挟まれた領域で高感度条件と高ダイナミックレンジ条件が両立される。図17Aより、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させるためには、 $c \geq 0$ であれば良く、少なくとも $B_s = 9$ であれば良いことが分かった。これは図12、図15Aの結果と同じである。しかしながら、解が $B_s = 9$ のみである条件はソフトビニングの画素数 B_s の許容範囲が狭く、実現に困難が伴う。一般に、解となる範囲が広くなるほど、実現が容易になり、効果が得られやすくなる。

[0244] そこで、図17Aから、解となるソフトビニングの画素数 B_s の範囲が30画素以上となる条件A、および解となるソフトビニングの画素数 B_s の範囲が100画素以上となる条件Bを抽出した。図17Aより、条件Aは $c \geq 1.75$ であり、少なくとも $4 \leq B_s \leq 34$ であれば良いことが分かった。また、条件Bは $c \geq 3.43$ であり、少なくとも $3 \leq B_s \leq 103$ であれば良いことが分かった。一方、図17Bより、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させるためには、 $c \geq 3.15$ であれば良く、少なくとも $B_s = 15$ であれば良いことが分かった。逆に、 $c < 3.15$ の場合は解が存在しないことが明らかになった。図17Bについても同様に、条件Aと条件Bを求めた。図17Bより、条件Aは $c \geq 5.61$ であり、少なくとも $12 \leq B_s \leq 42$ であれば良いことが分かった。また、条件Bは $c \geq 9.31$ であり、少なくとも $11 \leq B_s \leq 111$ であれば良いことが分かった。

[0245] 図17C～17Eおよび図17F～17Hはそれぞれ、図17Aおよび17Bにおける検討をさらに一般化したものである。図17Aおよび17Bでは、 $B_h = 1$ の条件下で、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を満足するショットノイズ比 c とソフトビニングの画素数 B_s の関係を明らかにした。これに対して、図17C～17Eおよ

び図17F～17Hでは、 B_m 、ハードビニングの画素数 B_h 、ソフトビニングの画素数 B_s をいずれも固定せずに、高感度条件および高ダイナミックレンジ条件を満足する B_m と B_s/B_m ($=1/B_h$) の関係を明らかにした。図13および図16でも用いたソフトビニング率 B_s/B_m は、ピンWの画素数に対するソフトビニングの画素数の比率であり、 $B_m=B_h \times B_s$ のため、 $B_s/B_m=1/B_h$ と表すこともできる。

[0246] 図17C～17Eは、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件を示している。図17Cでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図17Dでは $b=0$ 、 $c=2.5$ のノイズ組成に設定し、図17Eでは $b=0$ 、 $c=10$ のノイズ組成に設定した。点線より下側が第1の高感度条件を満足し、実線より上側が第1の高ダイナミックレンジ条件を満足するため、両直線で挟まれた領域が第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件の両方を満足する。ただし、 B_s/B_m が100%を超えることは実際にはない。したがって、図17Cの太線部、図17Dおよび図17Eのグレーで網掛けした部分が、第1の高感度条件と第1の高ダイナミックレンジ条件を両立させるビニング条件を与えている。図17Aの結果と同様に、ショットノイズ比 c の増大とともに、許容されるビニング条件の領域、範囲が拡大している。例えば、 $B_s/B_m=100\%$ 、つまり $B_h=1$ 、 $B_s=B_m$ では、 $c=0$ のときは $B_s=9$ とし、 $c=2.5$ のときは $4 \leq B_s \leq 59$ とし、 $c=10$ のときは $3 \leq B_s \leq 809$ とすることによって第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足される。これらは、図15A～15C、図16A～16C、および図17Aからも読み取れる。しかしながら、図17C～17Eからはその他の豊富な情報も読み取ることができる。例えば、 $B_s/B_m=50\%$ 、つまり $B_h=2$ 、 $B_s=1/2 \times B_m$ では、 $c=0$ のときは $B_s=18$ とし、 $c=2.5$ のときは $7 \leq B_s \leq 118$ とし、 $c=10$ のときは $7 \leq B_s \leq 1618$ とすることによって第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足される。あるいは、 $B_s/B_m=33.33\%$ 、つまり $B_h=3$ 、 $B_s=1/3 \times B_m$ では、 $c=0$ のときは $B_s=27$ 、 $c=2.5$ のときは $11 \leq B_s \leq 177$ 、 $c=10$ のときは $10 \leq B_s \leq 2427$ とすることによって第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足される。さらに、このとき $\alpha=k=3$ とすれば、 $c=0$ のときは $3 \leq B_s \leq 27$ 、 $c=2.5$ のときは $3 \leq B_s \leq 177$ 、 $c=10$ のときは $3 \leq B_s \leq 2427$ とすることに

よって第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件が満足され、許容されるビニング条件の範囲を拡大することができる。

[0247] 一方、図17F～17Hは、第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件を満足するビニング条件を示している。図17Fでは $b=0$ 、 $c=0$ のノイズ組成に設定し、図17Gでは $b=0$ 、 $c=2.5$ のノイズ組成に設定し、図17Hでは $b=0$ 、 $c=10$ のノイズ組成に設定した。点線より下側が第2の高感度条件を満足し、実線より上側が第2の高ダイナミックレンジ条件を満足するため、両直線で挟まれた領域が第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件の両方を満足する。図17Fおよび図17Gでは、明らかに解が存在していない。これに対して、図17Hのグレーで網掛けした部分が、第2の高感度条件と第2の高ダイナミックレンジ条件を両立させるビニング条件を与えている。図16A～16C、および図17Bの結果と同様に、ショットノイズ比 c の増大とともに、許容されるビニング条件の領域、範囲が拡大している。 $B_s/B_m=100\%$ 、つまり $B_h=1$ 、 $B_s=B_m$ では、 $c=10$ のときは $11 \leq B_s \leq 127$ とすることによって第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足される。これらは、図15A～15C、および図17Bからも読み取れる。しかしながら、図17F～17Hからはその他の豊富な情報も読み取ることができる。例えば、 $B_s/B_m=50\%$ 、つまり $B_h=2$ 、 $B_s=1/2*B_m$ では、 $c=10$ のときに $21 \leq B_s \leq 254$ とすることによって第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足される。あるいは、 $B_s/B_m=33.33\%$ 、つまり $B_h=3$ 、 $B_s=1/3*B_m$ では、 $c=10$ のときに $32 \leq B_s \leq 381$ とすることによって第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足される。さらに、このとき $\alpha=k=3$ とすれば、 $c=10$ のときは $11 \leq B_s \leq 381$ とすることによって第2の高感度条件および第2の高ダイナミックレンジ条件が満足され、許容されるビニング条件の範囲を拡大することができる。

[0248] 以上で示した通り、多色検出光学系の構成、ノイズ組成およびビニング条件によって、得られる感度およびダイナミックレンジが変化する。したがって、与えられた条件下で、どのような感度あるいはダイナミックレンジを得たいかに応じてビニング条件を切り替えることが有効である。例えば、感度

を優先する場合と、ダイナミックレンジを優先する場合では最適なビニング条件が異なる。マルチキャピラリ電気泳動装置において、複数のビニング条件の中から、所望のビニング条件を選択できるようにしておくと、ユーザにとって便利である。

[0249] [実施例3]

以上で提案した本開示の種々の手法により、高感度と高ダイナミックレンジを両立することが可能になった。しかしながら、必ずしも期待される感度とダイナミックレンジが得られない場合があることが明らかになった。そこで、本発明者らが詳細に検討を重ねた結果、多色検出光学系に内在する空間クロストークが原因であることを突き止めた。以下で、新たに明らかになった本課題を詳細に説明する。

[0250] [背景技術] で説明した通り、多色検出光学系は複数の光学部品で構成されている。カメラレンズひとつとっても、複数のレンズの組み合わせレンズである。これらの光学部品の表面での光反射を抑えるため、表面に反射防止コーティングが施されることがあるが、それでも光反射をゼロにすることはできない。多色検出光学系の内部で、複数の光学部品の間で蛍光の多重反射が生じると、イメージセンサ上でゴーストまたはフレア等の偽像が発生し、蛍光発光する発光点の本来の真像に重なって計測される場合がある。ここで、真像には、発光点から発光する蛍光の波長分散像も含まれる。発光点の偽像の大きさは、発光点の真像の大きさよりも一般に大きく、イメージセンサ上の広範囲に影響が及ぶ。例えば、発光点Aの偽像は、発光点Aの真像のみならず、発光点Bの真像にも重なり得るため、発光点Aから発光点Bに空間クロストークが発生する。しかしながら、偽像の強度は真像の強度と比較してずっと小さいため、偽像の存在が必ずしも問題になるとは限らない。真像の強度が小さいときは、偽像の強度はさらに小さく、検出下限以下になるため、問題にならない。真像の強度が大きいときは、偽像の強度が検出下限を上回り、問題となり得る。したがって、イメージセンサによる蛍光計測のダイナミックレンジが大きくなるのに従って、本課題が顕在化される可能性が高まる

。本開示は、高感度と高ダイナミックレンジを両立させることが主目的であるため、効果が大きければ大きいほど、本課題に直面する可能性がある。つまり、本開示による高感度と高ダイナミックレンジの両立を実現する手法が、空間クロストークによって機能しなくなる可能性がある。これは、本開示で明らかになった新たな課題である。

[0251] これまでは式(1)～式(6)が各発光点について個別に成立していたが、空間クロストークを考慮する場合はこれらを拡張して次のように表現する必要がある。発光点 $P(e)$ ($e=1, 2, \dots, E$) それぞれにおいて、蛍光体 $D(e, g)$ ($e=1, 2, \dots, E$, および, $g=1, 2, \dots, G$) の蛍光を発光し、すべてのピン $W(e, f)$ ($e=1, 2, \dots, E$, および, $f=1, 2, \dots, F$) で受光された蛍光を計測する。任意の時刻において、発光点 $P(e)$ における蛍光体 $D(e, g)$ の濃度を $Z(e, g)$ とし、発光点 $P(e')$ についてのピン $W(e', f)$ の信号強度を $X(e', f)$ とする。ここで、信号強度 $X(e', f)$ を要素とする $(E \times F)$ 行1列のベクトルを X とし、濃度 $Z(e, g)$ を要素とする $(E \times G)$ 行1列のベクトルを Z とし、 $Y(e', f)(e, g)$ を要素とする $(E \times F)$ 行 $(E \times G)$ 列の行列を Y として、式(1)～式(6)に対応して次の式(73)～式(78)が成り立つ。

[0252] [数73]

$$X = Y \times Z \quad (73)$$

[0253] [数74]

$$X = \begin{pmatrix} X(1,1) \\ \vdots \\ X(1,F) \\ X(2,1) \\ \vdots \\ X(E,F) \end{pmatrix} \quad (74)$$

[0254] [数75]

$$Y = \begin{pmatrix} Y(1,1)(1,1) & \dots & Y(1,1)(1,G) & Y(1,1)(2,1) & \dots & Y(1,1)(E,G) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Y(1,F)(1,1) & \dots & Y(1,F)(1,G) & Y(1,F)(2,1) & \dots & Y(1,F)(E,G) \\ Y(2,1)(1,1) & \dots & Y(2,1)(1,G) & Y(2,1)(2,1) & \dots & Y(2,1)(E,G) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Y(E,F)(1,1) & \dots & Y(E,F)(1,G) & Y(E,F)(2,1) & \dots & Y(E,F)(E,G) \end{pmatrix} \quad (75)$$

[0255] [数76]

$$Z = \begin{pmatrix} Z(1,1) \\ \vdots \\ Z(1,G) \\ Z(2,1) \\ \vdots \\ Z(E,G) \end{pmatrix} \quad (76)$$

[0256] [数77]

$$\sum_{f=1}^F \sum_{e=1}^E Y(e, f)(e_0, g_0) = 1 \quad (77)$$

[0257] [数78]

$$Z = Y^T \times X \quad (78)$$

[0258] ここで、 $(E \times F)$ 行 $(E \times G)$ 列の行列 Y の要素 $Y(e', f)(e, g)$ は、(i) $e' = e$ の場合、同じ発光点についてのスペクトルクロストークによって、発光点 $P(e)$ における蛍光体 $D(e, g)$ の発光蛍光が、発光点 $P(e)$ についてのピン $W(e, f)$ で検出される信号強度比率を表し、(ii) $e' \neq e$ の場合、異なる発光点についての空間クロストークによって、発光点 $P(e)$ における蛍光体 $D(e, g)$ の発光蛍光が、発光点 $P(e')$ についてのピン $W(e', f)$ で検出される信号強度比率を表す。いずれか1個の発光点 $P(e_0)$ において、いずれか1種類の蛍光体 $D(e_0, g_0)$ を単独に蛍光発光させることにより、行列 Y の各列 $Y(e, f)(e_0, g_0)$ ($e=1, 2, \dots, E$, および、 $f=1, 2, \dots, F$) を決定することができる。式(77)は、行列 Y の各列 $Y(e, f)(e_0, g_0)$ の $(E \times F)$ 個の要素の合計が1になるように規格化している。上述の通り、行列 Y の各列 $Y(e, f)(e_0, g_0)$ の $(E \times F)$ 個の要素のうち、 $e=e_0$ の F 個の要素はスペクトルクロストーク比率を示し、 $e \neq e_0$ の $((E-1) \times F)$ 個の要素は空間クロストーク比率を示す。前者のスペクトルクロストーク比率は、式(3)の行列 Y の1列の要素 $Y(f)(g_0)$ の F 個の要素と同じである。ただし、規格化条件が式(5)と式(77)で異なっている。一般に、空間クロストーク比率≪スペクトルクロストーク比率であるが、空間クロストーク比率をゼロと見なすことができない場合がある。逆に、すべての空間クロストーク比率をゼロと見なす

ことができる場合は、式(73)～式(78)は式(1)～式(6)と同じになる。

- [0259] 行列Yの $e' \neq e$ の要素 $Y(e', f)(e, g)$ で示される空間クロストーク比率の中の最大値を最大空間クロストーク比率 $XR2=Y(e_m', f_m')(e_m, g_m)$ と呼ぶことにする。発光点 $P(e_m)$ からの蛍光体 $D(e_m, g_m)$ の発光が、最大空間クロストーク比率 $XR2$ で発光点 $P(e_m')$ のビン $W(e_m', f_m')$ で計測されたとする。つまり、ビン $W(e_m', f_m')$ で最大の空間クロストークが得られるとする。ビン $W(e_m', f_m')$ の画素数を B_m' とし、ハードビニングの画素数を B_h' とし、ソフトビニングの画素数を B_s' とする。1画素の読み出しノイズを N_r とし、1画素の暗電流ノイズを N_d とし、すべての発光点から発光されている状態でビン $W(e_m', f_m')$ で計測される背景光のショットノイズを N_s' とし、暗電流ノイズ比を b とし、ショットノイズ比を c' とし、飽和光量係数を α とする。このとき、ビン $W(e_m', f_m')$ の検出下限 $LL0$ 、検出上限 $UL0D$ およびダイナミックレンジ DR は、それぞれ式(13)、式(14)および式(15)を変形して、式(79)、式(80)および式(81)で表される。

[0260] [数79]

$$LL0D = \sqrt{B_s' + b^2 \cdot B_m' + c'^2} \times 3 \cdot N_r \quad (79)$$

[0261] [数80]

$$UL0D = B_s' \cdot \alpha \cdot M \quad (80)$$

[0262] [数81]

$$DR = \frac{B_s'}{\sqrt{B_s' + b^2 \cdot B_m' + c'^2}} \cdot \frac{\alpha \cdot M}{3 \cdot N_r} \quad (81)$$

- [0263] 一方、行列Yの要素 $Y(e_m, f_m)(e_m, g_m)$ で示されるスペクトルクロストーク比率の中の最大値を最大スペクトルクロストーク比率 $XR1=Y(e_m, f_m)(e_m, g_m)$ と呼ぶことにする。発光点 $P(e_m)$ からの蛍光体 $D(e_m, g_m)$ の発光が、最大スペクトルクロストーク比率 $XR1$ で発光点 $P(e_m)$ のビン $W(e_m, f_m)$ で計測されたとする。つまり、ビン $W(e_m, f_m)$ で最大のスペクトルクロストークが得られるとする。ビン $W(e_m, f_m)$ の画素数を B_m とし、ハードビニングの画素数を B_h とし、ソフトビニングの画素数を B_s とする。1画素の読み出しノイズを N_r とし、1画素の暗電流ノイ

ズを N_d とし、すべて発光点から発光されてビン $W(e_m, f_m)$ で計測される背景光のショットノイズを N_s とし、暗電流ノイズ比を b とし、ショットノイズ比を c とし、飽和光量係数を α とする。このとき、ビン $W(e_m, f_m)$ の検出下限 $LL0D$ 、検出上限 $UL0D$ およびダイナミックレンジ DR は、それぞれ式(13)、式(14)および式(15)で示される。

[0264] 以上より、発光点 $P(e_m)$ からの蛍光体 $D(e_m, g_m)$ の発光に基づいて、スペクトルクロストークによって計測される最大の信号強度に対する、空間クロストークによって計測される最大の信号強度の比率をクロストーク率 XR と呼ぶことにすると、 $XR = XR2 / XR1$ で表される。クロストーク率 XR は、発光点 $P(e_m)$ において蛍光体 $D(e_m, g_m)$ だけが発光する際に、式(6)の色変換によって導出される、発光点 $P(e_m)$ における蛍光体 $D(e_m, g_m)$ の濃度 $Z(e_m, g_m)$ の信号強度に対する、発光点 $P(e'_m)$ における蛍光体 $D(e'_m, g'_m)$ の濃度 $Z(e'_m, g'_m)$ の信号強度の比率の最大値とも一致する。すなわち、クロストーク率 XR は、色変換の前後のいずれからでも導出でき、空間クロストークの影響を表す指標である。

[0265] ここで、発光点 $P(e_m)$ からの蛍光体 $D(e_m, g_m)$ の発光によって、ビン $W(e_m, f_m)$ で検出上限 $UL0D$ の光量が計測されている状態を想定する。このとき、発光点 $P(e'_m)$ のビン $W(e'_m, f'_m)$ で計測される最大の空間クロストークの光量は、式(14)で示される飽和光量 $UL0D$ にクロストーク率 XR を乗じたものである。空間クロストークの影響を受けずに、高感度と高ダイナミックレンジを実現するためには、上記の最大の空間クロストークの光量が式(79)の検出下限 $LL0D$ よりも小であれば良く、その条件は、式(82)で表される。

[0266] [数82]

$$XR \leq \frac{\sqrt{B_s'^2 + b^2 \cdot B_m'^2 + c'^2}}{B_s} \cdot \frac{3 \cdot N_r}{\alpha \cdot M} \quad (82)$$

[0267] 以降では、発光点 $P(e_m)$ のビニング条件と、発光点 $P(e'_m)$ のビニング条件およびノイズ条件を揃えることにより、 $B_m' = B_m$ 、 $B_h' = B_h$ 、 $B_s' = B_s$ 、 $N_s' = N_s$ 、 $c' = c$ とする。このとき、式(82)は式(83)で表される。

[0268]

[数83]

$$XR \leq \frac{\sqrt{B_s + b^2 \cdot B_m + c^2}}{B_s} \cdot \frac{3 \cdot N_r}{\alpha \cdot M} \quad (83)$$

[0269] また、式(79)、式(73)、式(81)は、それぞれ式(13)、式(14)、式(15)に置き換えられる。式(83)の右辺は、式(15)で示されるダイナミックレンジDRの逆数である。上記の式(83)と、これまでに提案した高感度条件および高ダイナミックレンジ条件、例えば、式(26)あるいは式(27)を両立させることによって、空間クロストークの影響を回避して、高感度と高ダイナミックレンジを両立させることが可能となる。

[0270] 逆に、式(83)が満足されないときは、式(13)は次の式(84)で置き換えられる。

[0271] [数84]

$$LLOD = XR \cdot B_s \cdot \alpha \cdot M \quad (84)$$

[0272] すなわち、ビニング条件およびノイズ条件を問わず、検出下限LLODがクロストーク率XRによって決定される。このとき、検出上限ULODは式(14)のままであるため、ダイナミックレンジDRは、式(85)で表される。

[0273] [数85]

$$DR = \frac{1}{XR} \quad (85)$$

[0274] したがって、ダイナミックレンジDRも、ビニング条件およびノイズ条件を問わず、クロストーク率XRによって決定される。

[0275] 以上より、クロストーク率XRを低く抑えることが、高感度と高ダイナミックレンジを両立するために重要であることが明らかになった。図18A～18Fは、図15Cを基準として、クロストーク率XRを変化させたときの、ソフトビニングの画素数 B_s に対する検出下限LLOD、検出上限ULOD、ダイナミックレンジDRの変化を調べた結果を示している。図18Aは $XR=0$ の場合を示しており、図15Cと同じ結果である。これに対して、図18Bは $XR=10^{-6}$ とし、図18Cは $XR=10^{-5}$ とし、図18Dは $XR=10^{-4}$ とし、図18Eは $XR=10^{-3}$ とし、図18Fは $XR=10^{-2}$ とした場合を

示している。各図において、検出上限ULODは共通の値である一方、検出下限LLODおよびダイナミックレンジDRについては、式(83)が満たされているときは図18Aと同じ値であるが、式(83)が満たされていないときは式(84)および式(85)に従った値を示している。図18より、クロストーク率XRが増加するのに伴って、ダイナミックレンジDRの上限値が式(85)に従って低減するため、ソフトビニングの画素数 B_s を増加させることによってダイナミックレンジDRを増大させる効果が限定的になっていることが分かった。図18A～18Fの結果によれば、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件を満足させるためには、 $XR \leq 10^{-4}$ とする必要があることが分かった。

[0276] 図18A～18Fでは、 $B_h=B_s=1$ の場合の総合ノイズが $N=1$ で一定であるとした。これに対して、図19A～19Fでは、 $B_h=B_s=1$ の場合の総合ノイズを $N=10$ で一定である条件に変更し、それ以外の条件は図18と同じとした。図19Aでは、図18Aと比較して総合ノイズが1桁上昇しているため、全体的に検出下限LLODが1桁上昇し、ダイナミックレンジDRが1桁低減している。図19B～図19Fでは、図18B～図18Fと同様に、ソフトビニングの画素数 B_s を増加させることによってダイナミックレンジDRを増大させる効果が限定的になっているものの、より広い範囲のダイナミックレンジDRで効果が得られていることが分かった。例えば、図19A～19Fの結果によれば、第1の高感度条件および第1の高ダイナミックレンジ条件を満足させるためには、 $XR \leq 10^{-3}$ とする必要があることが分かった。このクロストーク率XRの範囲は、図18A～18Fと比較して1桁広がった。図19A～19Fでは総合ノイズを1桁上昇させることの影響を調べたが、代わりに、1画素の飽和光量 M を1桁低減させることによっても図19A～19Fと同様の効果が得られる。以上は、式(83)の右辺の分子のノイズ、分母に飽和光量が含まれていることから理解できる。

[0277] 以上の通り、高感度と高ダイナミックレンジを両立するためには、式(8)～式(67)に示した高感度条件および高ダイナミックレンジ条件に加えて、クロストーク率を低く抑えることが重要である。クロストーク率を低減するには、いくつかの手段がある。反射率の低い反射防止コーティングをカメラレン

ズの構成レンズの表面に施すことが基本的な手段であるが、それだけでは十分な場合がある。多色検出光学系の各光学部品の表面にも、同様に反射防止コーティングを施すことが重要である。例えば、透過型回折格子の入出射面、特に刻線が施されていない側の表面に、反射防止コーティングを施すことは有効である。また、イメージセンサの表面、特にイメージセンサのガラス製の窓の入出射面には反射防止コーティングが施されていない場合が多いため、ここに反射防止コーティングを施すことは非常に効果的である。

[0278] あるいは、データ処理でクロストークを低減することも有効である。式(6)で示される色変換では、空間クロストークが考慮されていないため、空間クロストークが有意に存在する場合は、その影響がそのまま結果に反映される。これに対して、式(78)では空間クロストークが考慮されているため、式(78)によって空間クロストークの影響を低減させることが可能である。つまり、式(78)は、従来の色変換であるスペクトルクロストークのキャンセルに加えて、空間クロストークのキャンセルを一括で行う手法である。したがって、 $X_R = X_{R2} / X_{R1}$ で導出される空間クロストーク率は、式(78)を実施しても変化がない。しかしながら、式(78)によって導出される、発光点 $P(e_m)$ において蛍光体 $D(e_m, g_m)$ だけが発光する際に、発光点 $P(e_m)$ における蛍光体 $D(e_m, g_m)$ の濃度 $Z(e_m, g_m)$ の信号強度に対する、発光点 $P(e'_m)$ における蛍光体 $D(e'_m, g'_m)$ の濃度 $Z(e'_m, g'_m)$ の信号強度の比率の最大値の割合をクロストーク率 X_R とすれば、そのクロストーク率 X_R は式(78)によって低減される。このように、空間クロストークを式(78)のデータ処理で低減することによって、本開示の目的である、高感度と高ダイナミックレンジの両立が可能となる。

[0279] [変形例]

本開示は、上述した実施形態に限定されるものでなく、様々な変形例を含んでいる。例えば、上述した実施形態は、本開示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必要はない。また、ある実施形態の一部を他の実施形態の構成に置き換えることができる。また、ある実施形態の構成に他の実施形態の構成を加えることも

できる。また、各実施形態の構成の一部について、他の実施形態の構成の一部を追加、削除または置換することもできる。

符号の説明

- [0280] 1…キャピラリ
2…サンプル注入端
3…サンプル溶出端
4…陰極
5…陽極
6…陰極側緩衝液
7…陽極側緩衝液
8…電源
9…ポンプブロック
10…バルブ
11…シリンジ
12…レーザ光源
13…レーザビーム
14…発光点
15…多色検出光学系
16…第1カメラレンズ
17…ロングパスフィルタ
18…透過型回折格子
19…第2カメラレンズ
20…イメージセンサ
21…光軸
22…蛍光
23、24、25…分散蛍光
26…画像
27…波長分散像

28…画素

W(1)…ピン1

W(2)…ピン2

W(3)…ピン3

7-1… $B_h=36$ のハードビニング領域

8-1～8-12… $B_h=3$ のハードビニング領域

9-1～9-36… $B_h=1$ のハードビニング領域

10-1… $B_h=4$ のハードビニング領域

10-2… $B_h=5$ のハードビニング領域

10-3… $B_h=6$ のハードビニング領域

10-4… $B_h=5$ のハードビニング領域

10-5… $B_h=4$ のハードビニング領域

10-6… $B_h=6$ のハードビニング領域

10-7… $B_h=5$ のハードビニング領域

10-8… $B_h=1$ のハードビニング領域

B_h …ハードビニングの画素数

B_s …ソフトビニングの画素数

b…暗電流ノイズ比

c…ショットノイズ比

LLOD…検出下限

ULOD…検出上限

DR…ダイナミックレンジ

B_s/B_m …ソフトビニング比

N…1画素の総合ノイズ

XR…クロストーク率

請求の範囲

- [請求項1] G (≥ 2) 種類の蛍光体で標識された成分を含む E (≥ 2) 種類のサンプルが導入されて同時に電気泳動される E 本のキャピラリと、
- 前記 E 本のキャピラリの同一平面に配置された被計測部に対しレーザービームを照射する光源と、
- 前記被計測部を通過する前記蛍光体が前記レーザービームにより励起されることにより発光される蛍光を受光する光学系と、を備え、
- 前記光学系は、
- 前記 E 本のキャピラリから発光される前記蛍光をそれぞれ F (≥ 2) 種類 ($F \geq G$) の所定の波長帯に分光する分光素子と、
- 複数の画素が2次元状に配列され、 $E \times F$ 個の分光された前記蛍光を、異なる領域で受光するイメージセンサと、を有し、
- 前記イメージセンサは、
- $E \times F$ 個の前記領域のそれぞれにおいて前記受光量を計測するためのビン領域が設定されており、
- $E \times F$ 個の前記ビン領域における前記受光量を、所定の露光時間および所定の時間間隔で連続的に計測することによって、 $E \times F$ 個の蛍光強度の時系列データを取得するように構成され、
- $E \times F$ 個の前記ビン領域のうちのいずれかひとつのビン領域において、
- 前記ビン領域の画素数を B_m (≥ 1) 個とし、
- 前記ビン領域が B_s (≥ 1) 個のハードビニング領域に分割されており、
- 前記ハードビニング領域の平均の画素数を B_h (≥ 1) 個とし、
- 前記ビン領域のソフトビニングの画素数を B_s 個とし、
- $B_m = B_h \times B_s$ とし、
- 前記イメージセンサの1画素あたりの飽和光量に対する、ハードビニングを実施して読み出される飽和光量の最大値の比率を飽和光量比

k (≥ 1) とし、

飽和光量係数 α が、 $B_h=1$ のとき $\alpha=1$ 、 $1 < B_h < k$ のとき $\alpha=B_h$ 、 $k \leq B_h$ のとき $\alpha=k$ とし、

$B_m=B_h=B_s=1$ とした場合について、

前記蛍光強度の時系列データの総合ノイズを、前記イメージセンサの読み出しノイズ、イメージセンサの暗電流ノイズおよび背景光のショットノイズの3成分に分類し、

前記総合ノイズを N とし、前記読み出しノイズを N_r とし、前記暗電流ノイズを N_d とし、前記ショットノイズを N_s とし、

暗電流ノイズ比を $b=N_d/N_r$ 、ショットノイズ比を $c=N_s/N_r$ とするとき、

B_m 、 B_h 、 B_s 、 k 、 α 、 b 、 c が所定の関係を満足することを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項2]

請求項1において、

[数1]

$$\frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq (9 - B_m) \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項3]

請求項2において、

$B_h=1$ であり、

[数2]

$$\frac{9 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{81 \cdot (b^2 + 1)^2 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9}{b^2 + 1}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項4]

請求項1において、

[数3]

$$\frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{(9 - 4 \cdot B_m) \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項5] 請求項4において、

$B_h = 1$ であり、

[数4]

$$\frac{100 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{10000 \cdot (b^2 + 1)^2 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4 \cdot (b^2 + 1)}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項6] 請求項1において、

$c \geq 2.5$ 、

$B_h = 1$ 、

$4 \leq B_s \leq 59$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項7] 請求項1において、

$c \geq 10$ 、

$B_h = 1$ 、

$3 \leq B_s \leq 809$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項8] 請求項7において、

$c \geq 10$ 、

$B_h = 1$ 、

$11 \leq B_s \leq 127$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項9] G (≥2) 種類の蛍光体で標識された成分を含むE (≥2) 種類のサン

プルが導入されて同時に電気泳動されるE本のキャピラリと、

前記E本のキャピラリの同一平面に配置された被計測部に対しレーザービームを照射する光源と、

前記被計測部を通過する前記蛍光体が前記レーザービームにより励起されることにより発光される蛍光を受光する光学系と、を備え、

前記光学系は、

前記E本のキャピラリから発光される前記蛍光をそれぞれF (≥ 2) 種類 ($F \geq G$) の所定の波長帯に分光する分光素子と、
複数の画素が2次元状に配列され、 $E \times F$ 個の分光された前記蛍光を、異なる領域で受光するイメージセンサと、を有し、
前記イメージセンサは、
 $E \times F$ 個の前記領域のそれぞれにおいて前記受光量を計測するためのビン領域が設定されており、
前記E本のキャピラリのいずれか1本のキャピラリで、前記G種類の蛍光体のいずれか1種類の蛍光体が蛍光を発光するとき、
対応するF個の前記ビン領域の前記受光量を、最大値を1とする規格化を行うことによって、F個の規格化受光量を導出し、
前記F個の規格化受光量のうち、0.5以上の前記規格化受光量を有する前記ビン領域の集合を統合ビン領域とし、
前記統合ビン領域における受光量を、所定の露光時間および所定の時間間隔で連続的に計測することによって、前記統合ビン領域の蛍光強度の時系列データを取得することを想定し、
前記統合ビン領域の画素数を B_m (≥ 1) 個とし、
前記統合ビン領域が B_s (≥ 1) 個のハードビン領域に分割されており、
前記ハードビン領域の平均の画素数を B_h (≥ 1) 個とし、
前記統合ビン領域のソフトビン領域の画素数を B_s 個とし、
 $B_m = B_h \times B_s$ とし、
前記イメージセンサの1画素あたりの飽和光量に対する、ハードビン領域を実施して読み出される飽和光量の最大値の比率を飽和光量比 k (≥ 1) とし、
飽和光量係数 α を、 $B_h = 1$ のとき $\alpha = 1$ とし、 $1 < B_h < k$ のとき $\alpha = B_h$ とし、 $k \leq B_h$ のとき $\alpha = k$ とし、
 $B_m = B_h = B_s = 1$ とした場合について、

前記蛍光強度の時系列データの総合ノイズを、イメージセンサの読み出しノイズ、イメージセンサの暗電流ノイズおよび背景光のショットノイズの3成分に分類し、

前記総合ノイズを N とし、前記読み出しノイズを N_r とし、前記暗電流ノイズを N_d とし、前記ショットノイズを N_s とし、

暗電流ノイズ比を $b=N_d/N_r$ とし、ショットノイズ比を $c=N_s/N_r$ とするとき、

B_m 、 B_h 、 B_s 、 k 、 α 、 b 、 c 、が所定の関係を満足することを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項10] 請求項9において、

[数5]

$$\frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq (9 - B_m) \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項11] 請求項10において、

$B_h=1$ であり、

[数6]

$$\frac{9 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{81 \cdot (b^2 + 1)^2 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9}{b^2 + 1}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項12] 請求項9において、

[数7]

$$\frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{(9 - 4 \cdot B_m) \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項13] 請求項12において、

$B_h=1$ であり、

[数8]

$$\frac{100 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{10000 \cdot (b^2 + 1)^2 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4 \cdot (b^2 + 1)}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項14]

G (≧2) 種類の蛍光体で標識された成分を含むE (≧2) 種類のサンプルが導入されて同時に電気泳動されるE本のキャピラリと、

前記E本のキャピラリの同一平面に配置された被計測部に対しレーザービームを照射する光源と、

前記被計測部を通過する前記蛍光体が前記レーザービームにより励起されることにより発光される蛍光を受光する光学系と、を備え、

前記光学系は、

前記E本のキャピラリから発光される前記蛍光をそれぞれF (≧2) 種類 (F≧G) の所定の波長帯に分光する分光素子と、

複数の画素が2次元状に配列され、E×F個の分光された前記蛍光を、異なる領域で受光するイメージセンサと、を有し、

前記イメージセンサは、

E×F個の前記領域のそれぞれにおいて前記受光量を計測するためのピン領域が設定されており、

E×F個の前記ピン領域における前記受光量を、所定の露光時間および所定の時間間隔で連続的に計測することによって、E×F個の蛍光強度の時系列データを取得し、

前記E×F個の蛍光強度の時系列データから、前記G種類の蛍光体の濃度の時系列データを計算によって導出するよう構成され、

E本の前記キャピラリのいずれか1本のキャピラリで、G種類の前記蛍光体のいずれか1種類の蛍光体が蛍光を発光するとき、

前記計算によって導出した、前記1本のキャピラリにおける、前記1種類の蛍光体の濃度に対する、前記計算によって導出した、前記1本のキャピラリ以外のいずれかの前記キャピラリにおける、いずれかの

前記蛍光体の濃度の最大値の比率をXRとし、

$E \times F$ 個の前記ビン領域のうちのいずれかひとつのビン領域において

、

前記ビン領域の画素数を B_m (≥ 1) 個とし、

前記ビン領域が B_s (≥ 1) 個のハードビニング領域に分割されてお

り、

前記ハードビニング領域の平均の画素数を B_h (≥ 1) 個とし、

前記ビン領域のソフトビニングの画素数を B_s 個とし、

$B_m = B_h \times B_s$ とし、

前記イメージセンサの1画素あたりの飽和光量に対する、ハードビニングを実施して読み出される飽和光量の最大値の比率を飽和光量比 k (≥ 1) とし、

飽和光量係数 α が、 $B_h = 1$ のとき $\alpha = 1$ 、 $1 < B_h < k$ のとき $\alpha = B_h$ 、 $k \leq B_h$ のとき $\alpha = k$ とし、

$B_m = B_h = B_s = 1$ とした場合について、

前記蛍光強度時系列データの総合ノイズを、イメージセンサの読み出しノイズ、イメージセンサの暗電流ノイズおよび背景光のショットノイズの3成分に分類し、

前記総合ノイズを N とし、前記読み出しノイズを N_r とし、前記暗電流ノイズを N_d とし、前記ショットノイズを N_s とし、

暗電流ノイズ比を $b = N_d/N_r$ とし、ショットノイズ比を $c = N_s/N_r$ とするとき、

XR、 B_m 、 B_h 、 B_s 、 k 、 α 、 b 、 c 、が所定の関係を満足することを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項15]

請求項14において、

$XR \leq 10^{-3}$ であり、

[数9]

$$\frac{9 + \sqrt{81 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq (9 - B_m) \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項16] 請求項15において、

$B_h = 1$ であり、

[数10]

$$\frac{9 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{81 \cdot (b^2 + 1)^2 + 36 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 8 \cdot c^2 + 9}{b^2 + 1}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項17] 請求項14において、

$XR \leq 10^{-3}$ であり、

[数11]

$$\frac{100 + \sqrt{10000 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot (B_m \cdot b^2 + c^2)}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{(9 - 4 \cdot B_m) \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項18] 請求項17において、

$B_h = 1$ であり、

[数12]

$$\frac{100 \cdot (b^2 + 1) + \sqrt{10000 \cdot (b^2 + 1)^2 + 400 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1) \cdot c^2}}{2 \cdot \alpha^2 \cdot (b^2 + c^2 + 1)} \leq B_s \leq \frac{9 \cdot b^2 + 5 \cdot c^2 + 9}{4 \cdot (b^2 + 1)}$$

が満足されることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装置。

[請求項19] G (≧2) 種類の蛍光体で標識された成分を含むE (≧2) 種類のサンプルが導入されて同時に電気泳動されるE本のキャピラリと、

前記E本のキャピラリの同一平面に配置された被計測部に対しレーザービームを照射する光源と、

前記被計測部を通過する前記蛍光体が前記レーザービームにより励起されることにより発光される蛍光を受光する光学系と、

装置の制御を行う計算機と、を備え、

前記光学系は、

前記E本のキャピラリから発光される前記蛍光をそれぞれF (≧2) 種類 (F ≧ G) の所定の波長帯に分光する分光素子と、

複数の画素が2次元状に配列され、 $E \times F$ 個の分光された前記蛍光を、異なる領域で受光するイメージセンサと、を有し、

前記イメージセンサは、

$E \times F$ 個の前記領域のそれぞれにおいて前記受光量を計測するためのビン領域が設定されており、

$E \times F$ 個の前記ビン領域における前記受光量を、所定の露光時間および所定の時間間隔で連続的に計測することによって、 $E \times F$ 個の蛍光強度の時系列データを取得するように構成され、

$E \times F$ 個の前記ビン領域のうちのいずれかひとつのビン領域において、

前記ビン領域の画素数を B_m (≥ 1) 個とし、

前記ビン領域が B_s (≥ 1) 個のハードビニング領域に分割されており、

前記ハードビニング領域の平均の画素数を B_h (≥ 1) 個とし、

前記ビン領域のソフトビニングの画素数を B_s 個とし、

$B_m = B_h \times B_s$ とし、

前記イメージセンサの1画素あたりの飽和光量に対する、ハードビニングを実施して読み出される飽和光量の最大値の比率を飽和光量比 k (≥ 1) とし、

飽和光量係数 α が、 $B_h = 1$ のとき $\alpha = 1$ 、 $1 < B_h < k$ のとき $\alpha = B_h$ 、 $k \leq B_h$ のとき $\alpha = k$ とし、

$B_m = B_h = B_s = 1$ とした場合について、

前記蛍光強度の時系列データの総合ノイズを、前記イメージセンサの読み出しノイズ、イメージセンサの暗電流ノイズおよび背景光のショットノイズの3成分に分類し、

前記総合ノイズを N とし、前記読み出しノイズを N_r とし、前記暗電流ノイズを N_d とし、前記ショットノイズを N_s とし、

暗電流ノイズ比を $b = N_d / N_r$ 、ショットノイズ比を $c = N_s / N_r$ とすると

き、

B_m 、 B_h 、 B_s 、 k 、 α 、 b 、 c が満足する複数種類の所定の関係を有し、
前記計算機は、前記複数種類の所定の関係の中から、所望の所定の
関係を選択可能に構成されることを特徴とするマルチキャピラリ電気
泳動装置。

[請求項20]

請求項19において、

前記計算機は、前記所望の所定の関係を選択するためのユーザイン
ターフェースを備えることを特徴とするマルチキャピラリ電気泳動装
置。