

明 細 書

発明の名称：

キャピラリ電気泳動装置およびその光学性能診断方法

技術分野

[0001] 本発明は、キャピラリ電気泳動装置およびその光学性能診断方法に関する。

背景技術

[0002] キャピラリ電気泳動装置は、DNAの塩基配列または塩基長を分析するための装置として広く普及している。このキャピラリ電気泳動装置では、キャピラリアレイを交換するなどした場合、光学系の位置関係にズレが生じる可能性がある。そこで、例えば特許文献1に記載されているように、出荷前に取得した波長校正データを利用して、電気泳動によって得られたデータを正規化する技術が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2007-212449号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかし、出荷後のキャピラリ電気泳動装置の光学性能を確認する際には、サービスエンジニア等によるマニュアル操作が必要であった。

[0005] 本発明の目的は、専門的な作業をしなくても光学性能を確認できるキャピラリ電気泳動装置およびその光学性能診断方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 前述の課題を解決するために、本発明は、複数のキャピラリで構成されるキャピラリアレイと、レーザ光を発振する光源と、前記キャピラリアレイにレーザ光を照射したときに発する光を検出する検出器と、検出器からの信号

に基づいて所定の処理をする制御部と、を備えたキャピラリ電気泳動装置であって、前記制御部は、前記検出器が撮像した画像に基づいて、光学指標に関係する所定の絶対値を抽出し、抽出した絶対値と予め定められた基準値との比較により前記光学指標を算出する。

発明の効果

[0007] 本発明によれば、専門的な作業をしなくても光学性能を確認できるキャピラリ電気泳動装置およびその光学性能診断方法を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]キャピラリ電気泳動装置の概略図。

[図2]キャピラリ電気泳動装置の光学照射系における、レーザ光の経路を模式的に示した図。

[図3A]校正用のシールドアレイを示す図。

[図3B]分析用のキャピラリアレイを示す図。

[図4A]上ビームのみをシールドアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図。

[図4B]下ビームのみをシールドアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図。

[図5]上下ビームをシールドアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図。

[図6]長波長側ピーク（図5の点線504）におけるY軸方向の光強度分布の例を示す図。

[図7]上ビームの光強度波形と下ビームの光強度波形とこれらの合成波形とを示す概念図。

[図8]上下ビームをキャピラリアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図。

[図9]上下ビームを照射したときのキャピラリアレイの上下中央における信号強度の分布の例を示す図。

発明を実施するための形態

- [0009] 本発明の実施形態に係るキャピラリ電気泳動装置の構成について、図1を用いて説明する。図1は、本実施形態のキャピラリ電気泳動装置の概略図である。図1に示すように、キャピラリ電気泳動装置101は、1本以上のキャピラリ102により構成されるキャピラリアレイ117と、キャピラリ102を恒温に保つ恒温槽118と、キャピラリ102に電圧を印加する高圧電源104と、キャピラリ102内にポリマーを注入するポンプ機構103と、搬送機構125と、を備える。なお、搬送機構125は、バッファ容器121、洗浄容器122、廃液容器123およびサンプル容器124を、キャピラリ陰極端127に搬送するため機構である。
- [0010] キャピラリアレイ117は、一端に設けられたロードヘッダ129と、他端に設けられたキャピラリヘッド112と、ロードヘッダ129とキャピラリヘッド112との間に形成されてキャピラリ102内を電気泳動するサンプルを検出する検出部116と、を有する。また、キャピラリアレイ117は、例えば24本のキャピラリ102で構成され、測定手法を変更する場合、異なるキャピラリ長さを有するもの交換される。また、キャピラリ102に破損や品質の劣化が見られた場合にも、新品のキャピラリアレイ117に交換される。
- [0011] キャピラリ102は、内径50 μ m、外径320 μ mのガラス管で形成され、強度を向上させるために表面がポリイミドでコーティングされている。ただし、キャピラリ102のうち、レーザ光が照射される検出部116は、内部の発光が外部に漏れやすいように、ポリイミド被膜が除去されている。キャピラリ102の内部は、電気泳動時に泳動差を与えるための分離媒体が、ポンプ機構103によって充填される。本実施形態では、分離媒体として、高粘性溶液であるポリマーが用いられる。
- [0012] キャピラリ陰極端127は、それぞれ金属製の中空電極126を通して固定されており、キャピラリ102先端が中空電極126から0.5mm程度突き出た状態になっている。また、キャピラリ102毎に装備された中空電

極 1 2 6 は、すべてが一体となってロードヘッダ 1 2 9 に装着される。さらに、すべての中空電極 1 2 6 は、装置本体に搭載されている高圧電源 1 0 4 と導通しており、電気泳動やサンプル導入など電圧が印加される際に陰極電極として動作する。

[0013] キャピラリ陰極端 1 2 7 と反対側のキャピラリ端部は、キャピラリヘッド 1 1 2 により 1 つに束ねられて接着されている。キャピラリヘッド 1 1 2 は、ブロック 1 0 7 に耐圧気密で接続される。そして、ポンプ機構 1 0 3 により、キャピラリ 1 0 2 内に新規ポリマーが充填される。キャピラリ 1 0 2 中のポリマー詰め替えは、測定の性能を向上させるために測定ごとに実施される。

[0014] 光学系は、検出部 1 1 6 を照射する光照射機構 1 1 4 と、検出部 1 1 6 を保持するアレイホルダ 1 0 5 と、検出部 1 1 6 内の発光を各波長に分光する分光器 1 3 2 と、分光された光を検出する 2 次元検出器 1 1 5 と、で構成される。電気泳動により分離されたキャピラリ 1 0 2 中のサンプルを検出するときは、光照射機構 1 1 4 で検出部 1 1 6 を照射し、検出部 1 1 6 からの発光を分光器 1 3 2 で分光した上で、2 次元検出器 1 1 5 で検出する。2 次元検出器 1 1 5 は、例えば CCD カメラであり、検出した画像データを、図示しない制御部に送信する。

[0015] 制御部は、高圧電源 1 0 4 などの動作を制御したり、2 次元検出器 1 1 5 で検出された信号などに基づいてサンプルの分析結果を算出したりする。また、制御部には、設定などが入力される入力部、分析結果などを表示する出力部、分析結果などを記憶する記憶部が接続される（いずれも図示せず）。

[0016] 恒温槽 1 1 8 は、断熱材で覆われており、加熱冷却機構 1 2 0 によって、その内部が一定の温度に制御される。また、ファン 1 1 9 が、恒温槽 1 1 8 内の空気を循環および攪拌させ、キャピラリアレイ 1 1 7 の温度を均一かつ一定に保つ。

[0017] ポンプ機構 1 0 3 は、プランジャーポンプ 1 0 6 と、ブロック 1 0 7 と、逆止弁 1 0 8 と、電動バルブ 1 1 3 と、ポリマー容器 1 0 9 と、陽極バッフ

ァ容器 110 と、で構成される。ブロック 107 には、プランジャーポンプ 106、ポリマー容器 109、陽極バッファ容器 110 およびキャピラリアレイ 117 を連通させる流路が設けられる。プランジャーポンプ 106 とポリマー容器 109 の間の流路には、ポリマーの逆流を防ぐ逆止弁 108 が設けられる。ブロック 107 と陽極バッファ容器 110 の間の流路には、電動バルブ 113 が設けられる。プランジャーポンプ 106 のチャンバー 128 およびキャピラリアレイ 117 へのポリマー充填の際は、電動バルブ 113 が閉じることで、陽極バッファ容器 110 からバッファ液が流入するのを防ぐ。電気泳動を実施する際は、電動バルブ 113 が開き、陽極電極 111 とキャピラリ陰極端 127 が通電される。

[0018] 搬送機構 125 は、図示しない 3 つの電動モータとリニアアクチュエータを備えており、上下、左右および奥行き方向の 3 軸に移動可能である。また、搬送機構 125 の移動ステージ 130 には、1 つ以上の容器を載せることができる。さらに、移動ステージ 130 には、電動のグリップ 131 が備えられており、各容器を掴むことや放すことができる。このため、バッファ容器 121、洗浄容器 122、廃液容器 123 およびサンプル容器 124 を、必要に応じて、ロードヘッダ 129 まで搬送できる。なお、不必要な容器は、装置内の所定収容所に保管されている。

[0019] 図 2 は、本実施形態に係るキャピラリ電気泳動装置の光学照射系における、レーザ光の経路を模式的に示した図である。本実施形態における光照射機構 114 は、レーザ光 140 を発振する光源であるレーザユニット 133 と、レーザ光 140 を 2 つに分岐するビームスプリッタ 136 と、レーザ光 140 の経路を変える反射ミラー 134 と、レーザ光 140 を集光する集光レンズ 137 と、を有する。レーザユニット 133 からビームスプリッタ 136 までの間の光路上には、一方向の偏光のみを透過させる光学素子である偏光子 135 が挿入されている。ビームスプリッタ 136 で分岐されたレーザ光 140 のうち、一方は、反射ミラー 134 によってキャピラリアレイの下方側に導かれ、他方は、反射ミラー 134 によってキャピラリアレイの上方

側に導かれる。さらに、各レーザ光140は、集光レンズ137で集光された後に、キャピラリアレイの上端または下端から入射し、各キャピラリ102の検出部116から発せられる蛍光が、2次元検出器115にて検出される。なお、以下では、2次元検出器115としてCCDカメラが用いられる場合を想定して説明する。

[0020] また、図2ではキャピラリ102が5本のみ示されているが、本実施形態では、24本のキャピラリ102でキャピラリアレイが構成され、各キャピラリ102が検出部116において基準ベース138に並べて固定されている。本明細書では、基準ベース138上の各キャピラリの中心軸（キャピラリ軸）が形成する仮想平面にあって各キャピラリ軸に垂直な仮想直線を光軸139と呼ぶ。なお、本実施形態では24本のキャピラリ102でキャピラリアレイを構成し、下から1番目のキャピラリをCAP1とし、下から24番目（上から1番目）のキャピラリをCAP24と表記するが、キャピラリ102の本数は24本に限定されない。

[0021] ここで、キャピラリ電気泳動装置の光学性能は、レーザ光の光軸の位置精度、CCDカメラの位置精度、焦点精度などに依存する。出荷前の光学性能は、製造工程で調整されるが、出荷後も、定期的に、あるいはキャピラリアレイの交換時に、光学性能を確認し、必要に応じて調整する必要がある。以下、本実施形態に係るキャピラリ電気泳動装置の光学性能を診断する方法について説明する。本発明の実施例を説明する前に、まず、比較例について説明する。

[0022] （比較例）

比較例では、光学性能の診断に、図3Aに示す校正用のシールドアレイ141が用いられる。シールドアレイ141には、図3Bに示す分析用のキャピラリアレイ117と異なり、電気泳動のための電圧が印加されない状態にあり、DNAも入っていない。シールドアレイ141は、キャピラリの両端が封止され、ポリマー溶液（EG：エチレングリコール/Urea：尿素）が充填されており、取り扱いし易い長さ（20cm程度）でカットされている。

[0023] 比較例では、キャピラリ電気泳動装置の出荷後、主に、サービスエンジニアが、シールドアレイ 141 を用いて光学性能の診断を行う。サービスエンジニア等がシールドアレイ 141 をアレイホルダ 105 にセットし、各キャピラリに充填されたポリマー溶液 (EG/UREA) にレーザ光照射されると、ラマン信号が得られる。サービスエンジニア等は、専用のソフトを使用して、CCDカメラで取得した撮像画像に含まれるラマン信号のピーク値などを目視で特定する。光学性能には複数の指標が含まれているため、サービスエンジニア等は、指標ごとに、CCDカメラにより画像を取得し、必要な値を手動で読み取る必要がある。読み取った値は制御部に送られ、制御部によって光学指標が算出される。

[0024] ここで、比較例において、CCDカメラで撮像される画像には、実際のキャピラリアレイではなく、キャピラリアレイを模したシールドアレイによる疑似信号が含まれることになるので、算出される光学指標は、相対的なものである。したがって、サービスエンジニア等は、算出された光学指標が、シールドアレイ用に予め定められた目標値 (仕様) に入るか否かを判断し、必要に応じて、レーザ光の光軸の調整や、CCDカメラの位置調整などを実施する。光学診断が終了すると、サービスエンジニア等は、校正用のシールドアレイをキャピラリ電気泳動装置から取り外し、実際に電気泳動を行うための分析用のキャピラリアレイをキャピラリ電気泳動装置に装着する。

[0025] サービスエンジニアが行う比較例の診断方法に関し、以下、光学指標ごと具体的に説明する。

[0026] <上下ビームの同軸度 (Laser Beam Over lapping) >

前述したように、本実施形態のキャピラリ電気泳動装置では、レーザ光がキャピラリアレイの上下から照射される。キャピラリアレイに対して上側から照射されるレーザ光を上ビーム、キャピラリアレイに対して下側から照射されるレーザ光を下ビーム、と呼ぶことがある。比較例では、上ビームのみを照射した場合に得られるラマン散乱光の画像と、下ビームのみを照射した場合に得られるラマン散乱光の画像と、を用いて、上ビームの光軸と下ビー

ムの光軸の同軸度が算出される。ここで、上ビームのみを照射して撮像する場合、サービスエンジニア等が下ビームの光路に遮光板を設置した状態で、CCDカメラにより撮像する。下ビームのみを照射して撮像する場合、サービスエンジニア等が上ビームの光路に遮光板を設置した状態で、CCDカメラにより撮像する。

[0027] 図4Aは、上ビームのみをシールドアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図であり、図4Bは、下ビームのみをシールドアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図である。サービスエンジニア等は、図4Aにおいて、シールドアレイの上下中央における短波長側ピーク302を目視で確認しながら特定するとともに、図4Bにおいて、シールドアレイの上下中央における短波長側ピーク305を目視で確認しながら特定する。すると、制御部は、上ビーム301のみが照射された場合のピーク302のX座標と、下ビーム304のみが照射された場合のピーク305のX座標と、を抽出し、これらの座標の差分に基づき、上下ビームの同軸度に関する光学指標を出力する。出力された光学指標が所定の目標値の範囲内でない場合、すなわち、上ビームの光軸と下ビームの光軸のズレが仕様よりも大きい場合、サービスエンジニア等は、レーザ光の光軸の調整を行う。

[0028] <水平回転角度 (Grating Rotation Angle) >

比較例において水平回転角度の指標を算出する際には、上下ビームの同軸度の指標の算出で用いられた2画像とは別に、新たな1画像が用いられる。図5は、上下ビームをシールドアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図である。サービスエンジニア等が、図5に示すような撮像画像上で、シールドアレイの端部(CAP1またはCAP24)の長波長側ピークと短波長側ピークを目視で確認しながら特定する。すると、制御部は、各ピークを結線したとき(図5の点線401)のY座標のズレを算出し、算出したズレに基づき、分光器132およびCCDカメラの水平回転角度に関する光学指標を出力する。出力された光学指標が所定の目標値の範囲内でない場合、すなわち、水平回転角度が仕様よりも大きい場合、サービスエンジニア等

は、分光器 1 3 2 の位置調整を行う。

[0029] <垂直回転角度 (CCD Rotation Angle) >

比較例において垂直回転角度の指標を算出する際にも、図 5 の画像が用いられる。サービスエンジニア等が、図 5 に示すような撮像画像上で、シールドアレイの上端 (CAP 2 4) における短波長側ピークと、シールドアレイの下端 (CAP 1) における短波長側ピークと、を目視で確認しながら特定する。すると、制御部は、各ピークを結線したとき (図 5 の点線 4 0 3) の X 座標のズレを算出し、算出したズレに基づき、分光器 1 3 2 および CCD カメラの垂直回転角度に関する光学指標を出力する。出力された光学指標が所定の目標値の範囲内でない場合、すなわち、垂直回転角度が仕様よりも大きい場合、サービスエンジニア等は、CCD カメラの位置調整を行う。

[0030] <垂直方向誤差 (Upper/Lower Location) >

比較例において垂直方向誤差の指標を算出する際にも、図 5 の画像が用いられる。サービスエンジニア等が、図 5 に示すような撮影画像上で、シールドアレイの上端 (CAP 2 4) の位置と、シールドアレイの下端 (CAP 1) の位置と、を目視で確認しながら特定する。すると、制御部は、上画角端部からシールドアレイ上端までの距離 4 0 4 (Upper Location) と、下画角端部からシールドアレイ下端までの距離 4 0 5 (Lower Location) と、を算出し、算出した値に基づき、垂直方向誤差に関する光学指標を出力する。

[0031] <光強度焦点誤差 (Focus & Intensity) >

比較例において光強度焦点誤差の指標を算出する際にも、図 5 の画像が用いられる。サービスエンジニア等が、図 5 に示すような撮影画像上で、シールドアレイの上端 (CAP 2 4) における短波長側ピーク (5 0 1 a) と長波長側ピーク (5 0 1 b)、シールドアレイの中央 (CAP 1 2) における短波長側ピーク (5 0 1 c) と長波長側ピーク (5 0 1 d)、シールドアレイの下端 (CAP 1) における短波長側ピーク (5 0 1 e) と長波長側ピーク (5 0 1 f)、を目視で確認しながら特定する。すると、制御部は、各ピークにおける光強度に基づき、光強度焦点誤差に関する光学指標を出力する。

。この光強度焦点誤差は、CCDカメラの焦点ずれによる光強度（Intensity）の低下の度合いを示す指標である。

[0032] <信号半値幅（FWHM）>

比較例において信号半値幅の指標を算出する際には、図6の画像が用いられる。図6は、長波長側ピーク（図5の点線504）におけるY軸方向の光強度分布の例を示す図である。制御部は、シールドアレイの上端（CAP24）から下端（CAP1）までの各キャピラリの位置における長波長側ピークの半値幅502を抽出し、抽出した各半値幅502に基づき、信号半値幅に関する光学指標を出力する。

[0033] <隣接キャピラリノイズ（迷光）>

レーザ光の照射時に、Y軸方向に配列された隣接するキャピラリの間の空隙（波形の谷に相当する部分）に迷光（漏れ光）が出現すると、キャピラリの位置での信号に影響を与える可能性がある。そこで、制御部は、図6の画像から、各キャピラリの間の空隙503における光強度を抽出し、抽出した光強度に基づき、迷光に関する光学指標を出力する。

[0034] <信号ノイズ比（SN比）>

信号ノイズ比を算出する場合、前述の各指標と異なり、キャピラリアレイが用いられる。そして、制御部は、キャピラリアレイに対してレーザ光を照射した明状態のときのピーク光強度と、キャピラリアレイに対してレーザ光を照射しない暗状態のときのピーク光強度と、の比率に基づき、信号ノイズ比に関する光学指標を算出する。

[0035] <信号強度偏差補正（Normalization）>

キャピラリ電気泳動装置には光学系に個体差があるため、レーザユニット133でレーザ光を照射したときにCCDカメラで得られる光強度は、バラツキが発生する。したがって、レーザユニット133のパワーを調整することで、一定の光強度が得られるようにする。光強度を正規化するために必要な補正值は、信号ノイズ比と同様、キャピラリアレイが用いられる。

[0036] （実施例）

実施例では、光学性能の診断に、シールドアレイは用いられず、実際に電気泳動を行うための分析用のキャピラリアレイ 117（図3B参照）が用いられ、キャピラリヘッド112がポンプ機構103と接続される。また、実施例では、サービスエンジニア等による手動の操作が必要なく、キャピラリ電気泳動装置の制御部が自動的に光学性能の診断を行う。診断のトリガは、キャピラリ電気泳動装置のユーザが分析していない時間に入力部で指示しても良いし、制御部がネットワークを介して外部のモニタリング端末装置と接続されている場合にはその端末装置から指示しても良い。さらに、実施例による診断は、CCDカメラが撮像した主に1つの画像から、制御部が、ラマン信号のピークなどを自動的に特定し、その座標や光強度などを抽出することで、ワンバッチ処理で各光学指標の出力を行う。以下、光学指標事に具体的に説明する。

[0037] <上下ビームの同軸度 (Laser Beam Over lapping) >

実施例では、CCDカメラが、レーザ光がキャピラリアレイの上下から同時に照射されたときの合成されたラマン散乱光を共通の1画像で撮像する。図7は、上ビームの光強度波形と下ビームの光強度波形とこれらの合成波形とを示す概念図である。図8は、上下ビームをキャピラリアレイに照射したときに取得される画像の例を示す図である。図9は、上下ビームを照射したときのキャピラリアレイの上下中央における信号強度の分布の例を示す図である。なお、図8および図9において、横軸（X軸）方向は、サンプルのDNAの塩基配列にレーザ光が照射されたときのラマン散乱光の波長情報をしており、X軸の左側が短波長側であり、X軸の右側が長波長側である。また、図8における縦軸（Y軸）方向は、キャピラリの位置情報を示している。

[0038] CCDカメラが撮像した1画像には、図7に示すように、上ビームの光強度波形601と下ビームの光強度波形602が合成された合成波形603が含まれている。上ビームの光軸と下ビームの光軸がズレている場合、ズレていない場合と比較して、合成波形のピーク値が低下し、ピークの半値幅が大

きくなる。

[0039] そこで、制御部は、図8に示す1画像において、キャピラリアレイの上下中央（CAP12）における長波長側ピーク705を画像処理により特定し、図9に示すように、長波長側ピーク705における半値幅702を抽出する。さらに、制御部は、抽出した半値幅702を予め記憶部に記憶された基準値と比較することにより、上下ビームの同軸度に関する光学指標を出力する。

[0040] なお、長波長側の方が短波長側より光強度が高いため半値幅を特定し易い利点はあるが、短波長側ピーク706の半値幅703を抽出して、短波長用の基準値と比較することにより、同軸度の指標を算出しても構わない。また、長波長側ピーク705と短波長側ピーク706の両方を用いて指標を算出しても良い。焦点ズレの影響で光強度が変化する場合も考えられるので、焦点ズレを想定して半値幅に補正係数を与えても良い。さらに、制御部は、1画像に含まれる合成波形から、半値幅以外の所定の絶対値（例えばピーク値）を特定し、当該絶対値と予め定められた基準値と比較することで、指標を算出することも可能である。いずれにしても、比較例のようなシールドアレイを用いて検出される相対的な値ではなく、実際のキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値を、基準値と比較するため、精度の高い指標を算出することができる。

[0041] <水平回転角度（Grating Rotation Angle）>

制御部は、図8に示すような1画像において、キャピラリアレイの端部（CAP1またはCAP24）の長波長側ピークと短波長側ピークを画像処理により特定し、各ピークのY座標のズレを算出する。さらに、制御部は、算出したズレに基づき、分光器132およびCCDカメラの水平方向の回転角度に関する光学指標を出力する。この光学指標は、電気泳動に実際に使用されるキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値に基づいて算出されるため、比較例の場合と比べて精度の高い指標となる。

[0042] <垂直回転角度（CCD Rotation Angle）>

制御部は、図8に示すような1画像において、キャピラリアレイの上端（CAP24）における短波長側ピークと、キャピラリアレイの下端（CAP1）における短波長側ピークと、を画像処理により特定する。さらに、制御部は、特定した各ピークのX座標のズレを算出し、算出したズレに基づき、分光器132およびCCDカメラの垂直回転角度に関する光学指標を出力する。この光学指標は、電気泳動に実際に使用されるキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値に基づいて算出されるため、比較例の場合と比べて精度の高い指標となる。

[0043] <垂直方向誤差 (Upper/Lower Location) >

制御部は、図8に示すような1画像において、キャピラリアレイの上端（CAP24）の位置と、キャピラリアレイの下端（CAP1）の位置と、を画像処理により特定する。さらに、制御部は、上画角端部からキャピラリアレイ上端までの距離（Upper Location）と、下画角端部からキャピラリアレイ下端までの距離（Lower Location）と、を算出し、算出した値に基づき、垂直方向誤差に関する光学指標を出力する。この光学指標は、電気泳動に実際に使用されるキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値に基づいて算出されるため、比較例の場合と比べて精度の高い指標となる。

[0044] <光強度焦点誤差 (Focus & Intensity) >

制御部は、図8に示すような1画像において、キャピラリアレイの上端（CAP24）における短波長側ピークと長波長側ピーク、キャピラリアレイの中央（CAP12）における短波長側ピークと長波長側ピーク、キャピラリアレイの下端（CAP1）における短波長側ピークと長波長側ピーク、を画像処理により特定する。さらに、制御部は、各ピークにおける光強度に基づき、光強度焦点誤差に関する光学指標を出力する。この光学指標は、電気泳動に実際に使用されるキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値に基づいて算出されるため、比較例の場合と比べて精度の高い指標となる。

[0045] <信号半値幅 (FWHM) >

制御部は、前述と同様の1画像から、キャピラリアレイの上端（CAP2

4) から下端 (CAP 1) までの各キャピラリの位置における長波長側ピークの半値幅を抽出し、抽出した各半値幅に基づき、信号半値幅に関する光学指標を出力する。この光学指標は、電気泳動に実際に使用されるキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値に基づいて算出されるため、比較例の場合と比べて精度の高い指標となる。

[0046] <隣接キャピラリノイズ (迷光) >

制御部は、前述と同様の 1 画像から、各キャピラリの間の空隙 503 における光強度を抽出し、抽出した光強度に基づき、迷光に関する光学指標を出力する。この光学指標は、電気泳動に実際に使用されるキャピラリアレイを用いて検出される絶対的な値に基づいて算出されるため、比較例の場合と比べて精度の高い指標となる。

[0047] <信号ノイズ比 (SN比) >

信号ノイズ比を算出する場合、基本的に比較例と同様となるが、実施例では、さらに以下のような診断を行う。例えば、制御部は、明状態の 1 画像を波長方向 (X 軸方向) に複数の区間に分割し、各区間内の集合光強度を算出し、ピーク集合光強度を算出する。次に、制御部は、暗状態の 1 画像も同様の区間に分割し、同様にピーク集合光強度を算出する。その後、制御部は、各状態について算出したピーク集合光強度の比率に基づき、信号ノイズ比を算出する。このように、X 軸方向を複数の区間に分割することで、ローパスフィルタのような作用が生じ、急峻なノイズの影響を除去することができる。また、暗状態の画像のピーク値の信号強度から、CCD カメラの暗電流ノイズの影響に関する指標も算出することが可能となる。さらに、明状態の画像を分割した複数の区間ごとの信号バラツキを指標化することも可能である。

[0048] <信号強度偏差補正 (Normalization) >

信号強度偏差補正は、比較例と同様の方法で行われる。

[0049] 以上述べたように、実施例では、上下ビームの同軸度、水平回転角度、垂直回転角度、垂直方向誤差、光強度焦点誤差、信号半値幅および隣接キャピ

ラリノイズの各光学指標が、実際に分析に用いられるキャピラリアレイを用いて算出される。すなわち、すべての光学指標が絶対的な指標となるため、予め定められた絶対的な目標値（仕様）と照合することで、正確な光学性能診断と正確な光学調整が可能となる。また、サービスエンジニア等が手動で操作しなくても、キャピラリ電気泳動装置が自動で各光学指標を出力するので、光学性能の診断が簡易になる。

[0050] （変形例）

前述したような自動光学診断機能による診断の結果、すなわち、各光学指標は、キャピラリ電気泳動装置の記憶部に蓄積される。したがって、ユーザまたはサービスエンジニアによる入力部などの操作により、制御部は、記憶部に蓄積された光学指標の時系列変化を出力部に出力することもできる。光学指標の時系列変化は、故障予測などに利用することが可能である。

[0051] また、自動光学診断機能により出力された各光学指標は、目標値（仕様）の範囲内か否かに関わらず、制御部とネットワークを介して接続されたモニタリング端末装置に継続的に送信されても良いし、目標値の範囲内にない場合に制御部からモニタリング端末装置に通知が送信されるようにしても良い。光学指標が目標値の範囲内にない場合は、サービスエンジニア等が、キャピラリ電気泳動装置の設置現場に赴き、光学調整などを行う。

[0052] 本発明は、前述した実施例や変形例に限定されるものではなく、様々な変形が可能である。例えば、前述した制御部は、キャピラリ電気泳動装置の各部の動作を制御する動作制御部と、CCDカメラからの信号に基づいて光学性能の診断を行う診断制御部と、に分けて設けられても良い。

符号の説明

[0053] 101…キャピラリ電気泳動装置、102…キャピラリ、103…ポンプ機構、104…高圧電源、105…アレイホルダ、106…プランジャーポンプ、107…ブロック、108…逆止弁、109…ポリマー容器、110…陽極バッファ容器、111…陽極電極、112…キャピラリヘッド、113…電動バルブ、114…光照射機構、115…2次元検出器、116…検出

部、１１７…キャピラリアレイ、１１８…恒温槽、１１９…ファン、１２０…加熱冷却機構、１２１…バッファ容器、１２２…洗浄容器、１２３…廃液容器、１２４…サンプル容器、１２５…搬送機構、１２６…中空電極、１２７…キャピラリ陰極端、１２８…チャンバー、１２９…ロードヘッド、１３０…移動ステージ、１３１…グリップ、１３２…分光器、１３３…レーザユニット、１３４…反射ミラー、１３５…偏光子、１３６…ビームスプリッタ、１３７…集光レンズ、１３８…基準ベース、１３９…光軸、１４０…レーザ光、１４１…シールドアレイ

請求の範囲

- [請求項1] 複数のキャピラリで構成されるキャピラリアレイと、
レーザ光を発振する光源と、
前記キャピラリアレイにレーザ光を照射したときに発する光を検出する検出器と、
検出器からの信号に基づいて所定の処理をする制御部と、を備えたキャピラリ電気泳動装置であって、
前記制御部は、前記検出器が撮像した画像に基づいて、光学指標に係する所定の絶対値を抽出し、抽出した絶対値と予め定められた基準値との比較により前記光学指標を算出する、キャピラリ電気泳動装置。
- [請求項2] 請求項1に記載のキャピラリ電気泳動装置において、
前記検出器は、前記レーザ光が前記キャピラリアレイの上下から照射されたときの合成されたラマン散乱光を共通の1画像で撮像し、
前記制御部は、前記1画像に含まれるラマン散乱光の合成波形から所定の絶対値を抽出し、前記絶対値と前記基準値との比較により、上下のレーザ光の同軸度に関する光学指標を算出する、キャピラリ電気泳動装置。
- [請求項3] 請求項2に記載のキャピラリ電気泳動装置において、
前記制御部は、前記合成波形に含まれるピークの半値幅を抽出し、抽出した半値幅を基準値と比較することにより、上下のレーザ光の同軸度に関する光学指標を算出する、キャピラリ電気泳動装置。
- [請求項4] 請求項1に記載のキャピラリ電気泳動装置において、
前記光学指標を記憶する記憶部をさらに備え、
前記制御部は、前記記憶部に記憶された前記光学指標の時系列変化を出力する、キャピラリ電気泳動装置。
- [請求項5] キャピラリ電気泳動装置の光学性能を診断する方法であって、
電気泳動に使用されるキャピラリアレイが搭載された状態で検出器が

撮像した画像を取得するステップと、
取得した画像に基づいて光学指標に関する所定の絶対値を抽出する
ステップと、
抽出した絶対値と予め定められた基準値との比較により光学指標を算
出するステップと、
を有する、キャピラリ電気泳動装置の光学性能診断方法。