

明 細 書

発明の名称：キャピラリ電気泳動装置

技術分野

[0001] 本開示は、キャピラリ電気泳動装置のうち、とくに、キャピラリ中の分析対象物を光学的に検出する装置に関する。

背景技術

[0002] キャピラリ電気泳動を用いた分析では、分離媒体を充填したキャピラリに分析対象試料を注入し、両端に電圧を印加して分析対象の移動度の差により分離を行う。分離した試料の計測方法には複数の手段が存在するが、試料から発せられる蛍光を検出する方法、試料による光吸収を検出する方法などがある。

[0003] 例えば、蛍光色素で標識されたDNAをポリマーが充填されたキャピラリ中で電気泳動し、鎖長ごとに分離する手法がある。キャピラリ上に設けられた検出部位に励起光を照射し、発生する蛍光を検出する。サンプル中のDNA分子はキャピラリ中を移動し、その鎖長に応じて異なる時刻に検出部位を通過する。この結果、サンプル中のDNA分子の鎖長分布が蛍光強度波形として取得される。

[0004] キャピラリ電気泳動装置において、サンプルの分離を行うキャピラリの内径は一般に数十 μm 程度である。検出の感度を高めるため、蛍光励起光はサンプルが通過するキャピラリ内径に対しなるべく損失なく照射されることが望ましい。したがって励起光はキャピラリ内径と同程度もしくはそれより小さく集光され、キャピラリの内径に照射されることが望ましい。この時、キャピラリと集光された励起光の位置はキャピラリ内径の大きさと同程度かより高い位置精度で調整される必要がある。特に複数本のキャピラリを一行に配置し、その側面から励起光を入射することによってすべてのキャピラリを一括で励起する構成をとる場合、励起光はすべてのキャピラリ内径をなるべく損失なく通過する必要があるため、位置精度に対する要請はより厳しくな

り、位置誤差を $10\ \mu\text{m}$ 以下程度とする必要がある。

[0005] また、計測対象に標識される蛍光色素が複数種類である場合、発生した蛍光は分光光学系に導入され、波長を分離した後に撮像素子で計測される。一例として分光はグレーティングによって行われるが、この場合キャピラリー中の発光点の位置が波長分離方向に変化すると、検出器上では蛍光の波長がシフトしたように見えてしまう。発光した蛍光色素の種類は計測された光のスペクトル形状から判別されるため、蛍光波長がシフトすると蛍光色素の判別精度が低下する。色素判別精度の低下は例えばDNAの分析において本来存在しないDNA鎖の誤検出などにつながる可能性があり、望ましくない。

[0006] 以上のことから、励起光照射光学系、キャピラリー、検出光学系の三者は誤差数十 μm 程度以下で位置関係が精度よく調整される必要がある。また、装置の検出性能が変化することは望ましくなく、装置を長期間にわたって使用する場合、装置を移動させる場合などにおいてもその位置関係が保たれることが望ましい。一方でキャピラリー電気泳動においてキャピラリーは消耗品であり、一定回数の計測を行うと劣化するため交換が必要となる。このためキャピラリーを交換しても上記の位置精度が保たれる必要がある。ユーザーの利便性の観点からは、このキャピラリー交換が簡便に実施可能であることが望ましい。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平8-304339

特許文献2：特表2004-532384

特許文献3：US 2021/0003530

非特許文献

[0008] 非特許文献1：H. Zhai et al., “A simple and compact fluorescence detection system for capillary electrophoresis and its application to food analysis,” *Electrophoresis*, 36, 2509 (2015).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 電気泳動に使用するキャピラリ、キャピラリに光を照射する光学系、光を検出する光学系は通常電気泳動装置内に組み込まれ、固定される。しかし、装置を移動させた場合など外部から伝わる振動、衝撃によって各構成要素やその内部の光学素子の位置が変化しうる。また外部の環境、特に温度変化による各部材の膨張、収縮によって振動、衝撃が加わらない場合でも光学素子の位置の変化は発生しうる。
- [0010] キャピラリの交換によっても位置の変化が起こりうる。設置するキャピラリの外径の公差、キャピラリ固定機構で発生する固定位置の誤差などでキャピラリの位置が交換前と変化しうる。キャピラリの本数が複数の場合、キャピラリアレイはキャピラリが固定部材の上に固定された状態でユーザーに供給される場合が多いが、固定部材と本体の組付けの誤差によってキャピラリアレイの位置が変化しうる。
- [0011] ファイバ光学系を電気泳動流路に対して組付けることによって、上記のような位置誤差の発生、影響を低減する方法が提案されている。例えば特許文献1では流路チップ上に励起、検出を行う光ファイバを設置し、流路チップに対して消耗品であるキャピラリを装着する形態をとることで、キャピラリを交換しても検出光学系の相対位置関係が変化しないようにする方法が開示されている。しかしこの方法では、キャピラリと流路チップの接合部で流路同士にギャップができる、両者の中心軸の位置がずれる等の事象が発生した場合に電気泳動の分離性能に悪影響が発生する課題がある。このため電気泳動されたサンプルの検出はキャピラリの一部に設けられた検出点で行われることが望ましい。また、特許文献1の方法では複数本のキャピラリを搭載する場合、開示されている構造を複数搭載する必要がある装置が大型化するうえ励起光を検出ファイバの数だけ分岐しなければならないため励起光のパワーが低減し検出性能が低下する課題がある。
- [0012] 特許文献2では、キャピラリに対し光ファイバ、レンズ等の光学部品を組

み付けたカートリッジを提供することでキャピラリ交換時に要求される位置合わせ精度を低減させる方法が記載されている。特許文献2で開示されている構成では照射ファイバが内蔵されているキャピラリカートリッジに対し、LED等の光源、レンズを含む検出ファイバアレイが接続される。この構成ではキャピラリと照射ファイバの相対位置関係は変化しにくい。しかし、カートリッジ交換時のキャピラリと検出ファイバアレイ、光源と照射ファイバの位置調整精度は着脱可能な機械的固定機構の精度に依存する。また、キャピラリカートリッジが消耗品であることを考えると、その機械的固定機構は安価である必要がある。さらに、この機械的固定機構は外部からの振動、衝撃に対してロバストであり、つねに各部品の位置関係を一定に保つ必要がある。特許文献2では、記載されている固定機構が上記の要請を満たすものであることは開示されていない。

- [0013] 非特許文献1には、キャピラリと照射、検出ファイバをポリジメチルシロキサンで形成した溝を持つプレート上に固定し、検出を行う方法が記載されている。この方法ではキャピラリと光学素子が同一の土台の上に固定されるため、振動、衝撃による光学素子の位置ずれは起こりにくい。しかし、キャピラリ交換の方法は記載されておらず、キャピラリ交換時のキャピラリと光学系の相対位置関係調整の方法についても記載されていない。また、キャピラリ本数が複数となった場合に特許文献1と同様の課題が生じうる。
- [0014] また、キャピラリ電気泳動では、キャピラリが均一に温度調節される必要がある。一例としてキャピラリ電気泳動によりDNAを分析する際にDNAが変性された状態で電気泳動が行われるようキャピラリの温度が60℃程度に保たれる。電気泳動の分離能を高く保ち、また同じサンプルに対しては毎回同じ計測結果を返すためにはキャピラリ全体が均一な温度となり、かつ温度揺らぎが小さい必要がある。この温度調節機構も温度制御性能とキャピラリの交換容易性が両立する必要がある。
- [0015] キャピラリの温度調節については、特許文献1、特許文献2はそれぞれキャピラリ温度調節方法に関する記載はあるが、開示されている構造により特

に温度調節に対し有利となる点は述べられていない。非特許文献1はキャピラリの温度調節については記述がなされていない。

課題を解決するための手段

[0016] 本開示に係るキャピラリ電気泳動装置の一例は、

光源と、光源からの光を導く第一の照射ファイバとキャピラリからの光を検出する検出器と検出器に光を導く第一の検出ファイバとを有するキャピラリ電気泳動装置であって、

キャピラリ電気泳動装置に対し、キャピラリと、第二の照射ファイバと、第二の検出ファイバとを有するキャピラリカートリッジが前記第一の照射ファイバと前記第二の照射ファイバ、前記第一の検出ファイバと前記第二の検出ファイバの接続によって取り付けられ、

前記キャピラリカートリッジにおいて第二の照射ファイバと第二の検出ファイバの光軸が前記キャピラリの内腔において交わるよう固定されていることを特徴とする。

発明の効果

[0017] 本開示に係るキャピラリ電気泳動装置によれば、キャピラリ電気泳動装置における光検出光学系を外部環境の変化、衝撃、振動に対して影響を受けにくくすることができる。

[0018] また、光ファイバの接続によって本体とキャピラリカートリッジの光学系を接続することができるため、キャピラリカートリッジを簡便に着脱できる。

[0019] 本開示の構成ではキャピラリの検出窓を外部環境から隔離した構造とすることができる。このため計測窓も含めたキャピラリ全体を精度よく温度調節することができる。

[0020] さらに、本開示の構成はキャピラリの本数が複数となる場合にも拡張することができ、キャピラリアレイ側面から励起光を照射する構成をとることでキャピラリの本数が多い場合にも励起光の分割による励起光パワーの低下を発生させないようにすることができる。

図面の簡単な説明

- [0021] [図1]本開示の実施形態1に係る電気泳動装置100の構成図である。
- [図2]本開示の実施形態1に係る電気泳動装置100による測定の流れを示す図である。
- [図3]検出部位116におけるキャピラリ111、カートリッジ側照射ファイバ114の固定方法である。
- [図4]検出部位116におけるカートリッジ側検出ファイバ115の固定方法である。
- [図5]検出部位116におけるキャピラリ111、カートリッジ側照射ファイバ114、側検出ファイバ115の固定方法である。
- [図6]キャピラリカートリッジ110の接続部を示す模式図である。
- [図7]キャピラリ111の温度調節方法を示す模式図である。
- [図8]本開示の実施形態2に係る電気泳動装置800の構成図である。
- [図9]本開示の実施形態2に係る電気泳動装置800とキャピラリカートリッジ801の構造図である。
- [図10]検出部位116の固定方法を示す模式図である。
- [図11]本開示の実施形態3に係る検出部位116の構造を示す図である。
- [図12]蛍光計測と吸光度計測を両立させる場合の光ファイバの配置を示す図である。
- [図13]本開示の実施形態4に係る固定基板1301の構造を示す図である。
- [図14]固定基板1301に対するキャピラリ1401、照射ファイバ1402、検出ファイバ1403の配置を示す図である。
- [図15]キャピラリ間クロストークの発生原因を示す図である。
- [図16]固定基板1301によるキャピラリ間クロストークの低減効果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0022] <実施形態1>

図1は、本開示の実施形態1に係る電気泳動装置100の構成図である。

本実施形態は検出方式として蛍光検出を採用する場合の例を示している。計測するサンプルとしてはDNAが念頭に置かれているが、サンプルはこれに限られるものではない。電気泳動装置100には蛍光計測のため蛍光の励起光を発生させる照射光学系101、蛍光を検出する検出光学系102が備わっている。また、電気泳動を行うための装置として高圧電源103、分離媒体であるポリマーを保持するポリマー容器104、ポリマーを充填するポンプユニット105、キャピラリの温度調節を行う温度調節装置106、キャピラリの両端と電氣的に接続し高圧電源の電圧をキャピラリに印加するバッファを保持するバッファ容器107、オートサンプラーユニット108を備える。これらの各構成要素は制御装置109によって制御される。この電気泳動装置100に対し、消耗品であるキャピラリカートリッジ110が接続される。キャピラリカートリッジは内部にキャピラリ111を備えている。高圧電源103はバッファを介してキャピラリ111の両端に電圧を印加する。

[0023] 電気泳動装置100内部の照射光学系101は発生させた励起光を導くための本体側照射ファイバ112を、検出光学系102は蛍光を導くための本体側検出ファイバ113を備える。一方キャピラリカートリッジ110はキャピラリに励起光を導くためのカートリッジ側照射ファイバ114、キャピラリ内で発生した蛍光を導くためのカートリッジ側検出ファイバ115を備える。キャピラリ111、カートリッジ側照射ファイバ114、カートリッジ側検出ファイバ115は検出部位116において相対位置が調整され、固定される。本体側照射ファイバ112とカートリッジ側照射ファイバ114、本体側検出ファイバ113とカートリッジ側検出ファイバ115はファイバコネクタ117で接続される。

[0024] ポンプユニット105は、流路ブロック118、シリンジ119、チェックバルブ120、バルブ121からなる。チェックバルブ120はポリマー容器104から流路ブロック118の方向にのみ流体が流れるよう設置される。オートサンプラーユニット108はバッファトレイ122、洗浄水トレ

イ 1 2 3、廃液トレイ 1 2 4、サンプルトレイ 1 2 5 とそれらの位置をコントロールするステージ 1 2 6 からなる。キャピラリ 1 1 1 のサンプル注入端付近には電極 1 2 7 が設けられ、バッファトレイ 1 2 2、サンプルトレイ 1 2 5 が注入端付近に設置された際にキャピラリ 1 1 1 末端と高圧電源 1 0 3 が電氣的に接続される構造とする。

[0025] 以下で、本開示の電気泳動装置 1 0 0 で蛍光検出が行われる仕組みを説明する。照射光学系 1 0 1 内で発生した励起光は本体側照射ファイバ 1 1 2 に導入され、ファイバコネクタ 1 1 7 でカートリッジ側照射ファイバ 1 1 4 に導入される。励起光はカートリッジ側照射ファイバ 1 1 4 により検出部位 1 1 6 に到達、キャピラリ 1 1 1 の内径に対して照射される。キャピラリ 1 1 1 の励起光照射部位で発生した蛍光はカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 で集光され、ファイバコネクタ 1 1 7 で本体側検出ファイバ 1 1 3 に受け渡される。その後蛍光は検出光学系 1 0 2 において検出され、電気信号に変換される。この信号は制御装置 1 0 9 で収録される。

[0026] 以下で、本開示の電気泳動装置 1 0 0 で電気泳動によるサンプルの分析が行われる仕組みを説明する。電気泳動分析は一例として、キャピラリへのポリマー注入、予備泳動、サンプル注入、サンプルの電気泳動の順に実施される。電気泳動分析における装置の動作ステップを図 2 に示した。

[0027] 測定を開始 (S 2 0 1) すると始めにポンプユニット 1 0 5 によってキャピラリ 1 1 1 にポリマーが充填される。まず廃液トレイ 1 2 4 がキャピラリ 1 1 1 の端部に設置され (S 2 0 2)、バルブ 1 2 1 が閉じられる (S 2 0 3)。バルブ 1 2 1 を閉じた状態でシリンジ 1 1 9 を陰圧とし、ポリマー容器 1 0 4 からポリマーをシリンジ 1 1 9 に充填する (S 2 0 4)。尚、キャピラリ 1 1 1 の内径は数十 μm 程度であり流路ブロック 1 1 8 の流路径より十分細く、抵抗が大きいためキャピラリ 1 1 1 からシリンジ 1 1 9 にバッファが流れることはない。次にシリンジ 1 1 9 が加圧され、キャピラリ 1 1 1 にポリマーが充填される (S 2 0 5)。その後バルブ 1 2 1 を開け、キャピラリ 1 1 1 の末端を高圧電源 1 0 3 と電氣的に接続する (S 2 0 6)。

- [0028] キャピラリにポリマーが充填されたのち、予備泳動が行われる。洗浄水トレイ 1 2 3 がキャピラリ 1 1 1 の試料導入端に移動し先端部の洗浄を行う（S 2 0 7）。次にバッファトレイ 1 2 2 がキャピラリ 1 1 1 の試料導入端に設置され（S 2 0 8）、高圧電源 1 0 3 によって数分間程度高電圧が印加され、予備泳動が行われる（S 2 0 9）。サンプル注入前の予備泳動により、キャピラリ中に充填されたポリマーの不純物イオンが除去される。
- [0029] 予備泳動ののち、キャピラリ 1 1 1 へのサンプルの注入が行われる。まず、洗浄水トレイ 1 2 3 がキャピラリ 1 1 1 の試料導入端に移動し先端部の洗浄を行う（S 2 1 0）。その後、サンプルトレイ 1 2 5 がキャピラリ 1 1 1 の試料導入端に設置され（S 2 1 1）、高圧電源によりキャピラリ 1 1 1 両端に数秒程度の短時間電圧を印加することで電氣的にサンプルがキャピラリ 1 1 1 中に注入される（S 2 1 2）。このステップにより、キャピラリ 1 1 1 端部のわずかな領域にのみサンプルが注入された状態となる。次に、再度洗浄水トレイ 1 2 3 がキャピラリ 1 1 1 の試料導入端に移動し先端部の洗浄を行い、キャピラリ 1 1 1 外壁に付着した余剰サンプルを除去する（S 2 1 3）。その後バッファトレイ 1 2 2 がキャピラリ 1 1 1 の試料導入端に設置される（S 2 1 4）。
- [0030] サンプル注入ののち、注入されたサンプルの電気泳動による分離が実施される。高圧電源 1 0 3 でキャピラリ 1 1 1 両端に電圧を印加し、注入したサンプルを泳動する（S 2 1 5）。電気泳動中は温度調節装置 1 0 6 がキャピラリ 1 1 1 を一定の温度に保つ。サンプルには蛍光体が付与されており、検出部位 1 1 6 を通過する際に前述の方法で蛍光計測が行われる。サンプル中の各成分はその電荷量や分子サイズによって移動速度が異なり、検出部位 1 1 6 に到達するまでの時間に差が生まれる。このため検出部位 1 1 6 で蛍光された蛍光信号の時間波形が各サンプルの成分の情報を与える。信号波形を取得し終えたのち電圧印加を終了し、計測を終了する（S 2 1 6）。
- [0031] 図 3、4 は検出部位 1 1 6 の構造例の詳細を示したものである。一例として、検出部位 1 1 6 はキャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1

4、カートリッジ側検出ファイバ115をV溝が形成された基板上に固定することで形成することができる。図3(a)はキャピラリ111、カートリッジ側照射ファイバ114を固定する固定基板301の構造を示したものである。固定基板301はキャピラリ固定溝302、ファイバ固定溝303を含む。

[0032] 図3(b)は、キャピラリ固定溝302とファイバ固定溝303の交点付近の拡大図である。ファイバ固定溝303はキャピラリ固定溝302との交点直前にレンズ固定溝304を有する。またファイバ固定溝303とキャピラリ固定溝302の交点部分は貫通穴305が設けられる。貫通穴305はファイバ固定溝303に固定されたカートリッジ側照射ファイバ114から放射されるレーザ光がキャピラリ固定溝302の壁面で遮蔽されないために設けられる。この例では貫通穴305は基板を貫通しているが、基板を貫通しない窪みであってもよい。図3(a)の形状を持つ基板は例えばシリコンの異方性エッチングによって形成することができる。

[0033] 図3(c)は、固定基板301にキャピラリ111、カートリッジ側照射ファイバ114、ボールレンズ306を設置した場合の図である。キャピラリ111は一般にポリイミド等の被覆でコーティングがなされており、貫通穴305の周辺ではこのコーティングは光学計測の妨げとなるため除去される。カートリッジ側照射ファイバ114で導かれた励起光はボールレンズ306でコリメートされる。コリメートされた励起光は4本のキャピラリ111を通過し、キャピラリ111内部の蛍光体を励起する。図3(c)の形の光学的構成をとる場合、キャピラリ111の外径、内径、間隔はキャピラリのレンズ効果によって励起光が各キャピラリを順次伝搬していくように設定すればよいことが知られている。

[0034] 一般にキャピラリ111とカートリッジ側照射ファイバ114、ボールレンズ306の外径は異なるが、それぞれを固定するV溝の深さを調節し、各素子の中心軸が基板表面と一致するようにすることで各素子の軸合わせを行うことができる。また、ここではカートリッジ側照射ファイバ114から放射

される励起光のコリメートにボールレンズ306が使用されているが、GRINレンズやレンズドファイバ等の他の方法によるコリメートが行われてもよい。また、キャピラリ本数が1本の場合にはコリメートを行わない選択肢も存在する。

[0035] 図4は、図3で示したキャピラリ111、カートリッジ側照射ファイバ114を固定した固定基板301に、さらにカートリッジ側検出ファイバ115を取り付ける方法を示したものである。各部品を設置済みの固定基板301（図4（a））に対し、固定基板301と類似の構造を持つ抑え基板401（図4（b））を取り付ける。抑え基板401は固定基板301と同じくキャピラリ固定溝302、ファイバ固定溝303を持つ。一方で検出ファイバアレイ取り付け穴402が設けられている点で固定基板301と構造が異なる。固定基板301と抑え基板401は溝が向かい合う形で固定される（図4（c））。

[0036] 一例として、抑え基板401のキャピラリ固定溝302、ファイバ固定溝303は、固定基板301の構造と同じくキャピラリ111とカートリッジ側照射ファイバ114が設置された場合、それらの中心軸が基板表面に位置するような溝とする。この構造では固定基板301と抑え基板401で挟むことによってキャピラリ111とカートリッジ側照射ファイバ114が固定される。図4の例ではボールレンズ306は固定基板301にしか接しないため接着剤等で固定する必要があるが生じるが、事前にカートリッジ側照射ファイバ114に透明な接着剤で接着固定しておく、ボールレンズ306とキャピラリ111の距離を離し、基板で挟まれる位置にボールレンズ306が設置されるような構造とすることなどが可能である。

[0037] 一例として、カートリッジ側検出ファイバ115は、別の基板に形成したV溝に固定され、検出用ファイバアレイ403が形成される。検出用ファイバアレイ403は検出ファイバアレイ取り付け穴402に差し込まれた状態で固定される（図4（d））。例えばアレイ固定部材404を抑え基板401に接着剤等で固定し、アレイ固定部材304に対して検出用ファイバアレ

イ 4 0 3 を接着剤等で固定すればよい。

[0038] ファイバアレイ 4 0 3 とキャピラリ 1 1 1 の位置合わせは、複数の手段で行われうる。一例としてファイバアレイ 4 0 3 の大きさとファイバアレイ取り付け穴 4 0 2 の大きさが合致するように調整されており、ファイバアレイ 4 0 3 をはめ込んだ場合にキャピラリ 1 1 1 上の励起光照射部位に対しカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 が向き合う形で固定されるように調整してもよい。もしくは検出ファイバアレイ取り付け穴 4 0 2 が各キャピラリの中心軸の位置にあけられたキャピラリ本数分の穴であり（図 4（e））、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 がこの穴に差し込まれることで位置合わせされてもよい。

[0039] ファイバアレイ 4 0 3 の位置合わせは、何らかの観察手段を用いて行われてもよい。一例としてカメラで貫通穴 3 0 5 を通してキャピラリ 1 1 1 とファイバアレイ 4 0 3 を観察し、両者の位置を合わせた状態でファイバアレイ 4 0 3 を固定してもよい。もしくはキャピラリ 1 1 1 内に水、蛍光色素の水溶液などを注入し、励起光を照射した状態でカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 から出力されるラマン信号、蛍光信号などをモニターする。これらの信号が最大となるようファイバアレイ 4 0 3 の位置を調整し、固定してもよい。

[0040] 図 3、4 では、キャピラリの本数が 4 本の例を示したが、キャピラリは任意の本数をとることができる。キャピラリの本数が多い場合には、各キャピラリに照射される励起光のパワーを均一化するため、2 本のカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 が設けられ、キャピラリアレイの両側面から励起光が照射されてもよい。

[0041] キャピラリ本数が 2 本以下の場合、同一の基板上にキャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 を設置することができる。図 5（a）はキャピラリ本数が 2 本の場合の固定基板 5 0 1 の構造例を示している。この例では固定基板 5 0 1 はキャピラリ固定溝 5 0 2、照射ファイバ固定溝 5 0 3、ボールレンズ固定穴 5 0 4、検出フ

ファイバ固定溝 505 を持つ。これらの溝は例えばシリコン基板に対しドライエッチングを行い、断面が四角形の溝を掘るなどで形成される。溝が四角形の場合、キャピラリ 111、カートリッジ側照射ファイバ 114、ボールレンズ 306、カートリッジ側検出ファイバ 115 の中心軸が同一平面上になるよう、溝の深さもしくは幅が調整される。

[0042] 図 5 (b) は、固定基板 501 にキャピラリ 111、カートリッジ側照射ファイバ 114、ボールレンズ 306、カートリッジ側検出ファイバ 115 を設置した図である。各素子は溝によって位置合わせがなされた後、接着剤等によって固定される。キャピラリ 111 は図 3 の例と同じく、検出位置において被覆が除去される。

[0043] 検出部位 116 の構造は、前述の構成に限定されるものではなく、キャピラリ 111、カートリッジ側照射ファイバ 114、カートリッジ側検出ファイバ 115 の相対位置が固定できればその他の構成をとってもよい。必ずしも基板上の構造と溝によって位置合わせがなされる必要はなく、たとえば基板上で治具等によりキャピラリやファイバを位置調整し、接着剤で固定するような方法であってもよい。

[0044] また、カートリッジ側照射ファイバ 114、カートリッジ側検出ファイバ 115 は、必ずしもそれらの中心軸がキャピラリ 111 上の検出点を向くように配置される必要はない。中心軸がキャピラリ 111 上の検出点を向かないカートリッジ側照射ファイバ 114、カートリッジ側検出ファイバ 115 について、固定基板 501 上に設けられた反射鏡でカートリッジ側照射ファイバ 114 から放射された光がキャピラリ 111 上の検出点まで導かれ、キャピラリ 111 上の検出点から放射された蛍光がカートリッジ側検出ファイバ 115 に入射する構造となってもよい。

[0045] 上記の光ファイバ配置に関する要件は、固定基板 501 上に反射鏡以外の素子が存在するときも同様である。光ファイバ端面から光ファイバの中心軸方向に射出される光線を想定し、この光線に対して固定基板 501 上の光学素子が反射、屈折、回折等の光学的効果を及ぼすとする。この時この光線の

軌跡をその光ファイバの光軸と定義する。キャピラリ内の物質から発せられる蛍光を検出するためには、カートリッジ側照射ファイバ114、カートリッジ側検出ファイバ115の光軸がキャピラリ111の内腔において交わればよい。尚、上記の光軸はキャピラリ111の内腔において厳密に交わる必要はなく、カートリッジ側検出ファイバ115に蛍光が入射する程度の範囲であれば誤差が許される。

[0046] 図6は、電気泳動装置100に対しキャピラリカートリッジ110を設置する場合の接続について説明する図である。キャピラリアレイは内部にポリマーを注入し、またバッファ槽107中の電極と電氣的に接続するため、ポンプユニット105へ接続される必要がある。一例としてキャピラリ111は接続部で一束にまとめられ、フィッティング601などを用いてポンプユニット105へ接続される。

[0047] キャピラリカートリッジ110に電極127が内蔵されている場合には、高圧電源103と電極127は電気コネクタ602で接続される。また、温度調節装置106は温度調節コネクタ603を介して接続される。温度調節がキャピラリカートリッジ110内に内蔵されたヒーター等で行われる場合は、温度調節コネクタ603は電氣的なコネクタである。温度調節が空気等の流体を流すことによって行われる場合は温度調節コネクタ603は流路の接続コネクタである。

[0048] 前述の通り、本体側照射ファイバ112とカートリッジ側照射ファイバ114、本体側検出ファイバ113とカートリッジ側検出ファイバ115はファイバコネクタ117で接続される。ファイバコネクタ117は一般に普及しているSCコネクタ、FCコネクタ、LCコネクタ等を使用できる。接続するファイバの本数が多い場合にはMP0コネクタなどの多芯コネクタを使用してもよい。もしくは専用に設計したファイバコネクタであってもよい。

[0049] 本体側照射ファイバ112とカートリッジ側照射ファイバ114、本体側検出ファイバ113とカートリッジ側検出ファイバ115が接続されることで電気泳動装置100とキャピラリカートリッジ110の光学系が接続され

る構造とすることで、キャピラリカートリッジ 110 の交換容易性と振動や外部環境変化に対する耐性を両立することができる。ユーザーは光学系についてはファイバコネクタ 117 の着脱のみを行えばファイバカートリッジ 110 の取り付け、取り外しを行うことができる。また、光の伝送が光ファイバによって行われているため、振動や外部環境変化による影響に対してロバストとなる。

[0050] 例えば、自由空間のビーム伝搬で光源から 10 cm 先にあるキャピラリに対し位置精度 $\pm 10 \mu\text{m}$ で励起光照射を行う場合、ビームの角度変動は ± 0.01 以下程度しか許されない。この精度、安定性を実現するためには振動や衝撃で変形しない強靱かつ熱膨張の小さい素材で光学系の保持構造体を形成する必要があり、結果装置は大型で重量の大きなものになる。一方で光ファイバによって伝送が行われていれば、光源からファイバまで、ファイバからキャピラリまでの部分の剛性が高く保たれていればよい。また 2 者間の距離も数 mm 以下程度にすることができることから、保持構造の変形によるビーム角度変化に対する許容度も増加する。

[0051] 前述の効果は、光ファイバ光学系一般に関するものであるが、特に、本開示の構造ではキャピラリ 111、カートリッジ側照射ファイバ 114、カートリッジ側検出ファイバ 115 を基板上に固定し、外部との接続点を別に設けることで、電気泳動装置 100 とキャピラリカートリッジ 110 の接続における着脱容易性と固定精度の両立が容易になっている。特許文献 2 のようにキャピラリアレイに対してファイバアレイを着脱する形式の場合、ファイバアレイの固定構造が着脱容易性と固定精度を両立しなければならず、着脱機構が複雑、高コストとなる懸念がある。一方で、本開示の構造では外部接続に対する着脱容易性と固定精度の両立が一般に普及した部品であるファイバコネクタによって担保されており、キャピラリとファイバ間は固定精度の要件を満たせば十分であるため、着脱機構の複雑化、高コスト化が回避できる。

[0052] 図 7 は、本開示のキャピラリカートリッジ 110 におけるキャピラリ 11

1の温度調節方法を述べたものである。図7(a)はキャピラリ111がシートヒーター701等の発熱体で温度調節される例である。キャピラリ111、検出部位116はシートヒーター701に接するよう配置される。シートヒーター701は温度調節コネクタ603を介して電気泳動装置100から電力供給を受ける。シートヒーター701にはフィードバック制御のため温度センサが設けられてもよい。

[0053] 図7(b)は、温度調節された空気や不活性液体等の流体をカートリッジに供給することでキャピラリ111の温度調節を行う例である。この例では温度調節コネクタ603は流体供給口702と流体排出口703からなる。流体供給口702から温度調節された流体が供給される。カートリッジ内部には隔壁704が設けられ、流体が内部で滞留することなく流れ、キャピラリ111を温度調節する。その後流体は流体排出口703から電気泳動装置100に戻る。

[0054] 温度調節用の流体として液体を用いる場合、液体の屈折率が空気と異なるため、液体が検出部位116に侵入することで光学的な調整状態が変化しうる。この場合、検出部位116を封止し内部に液体が侵入しない構造としてもよいし、検出部位116に液体が侵入する構造としておき、光通過部位に液体が満たされた状態で計測が行われることを想定して光学的な設計がなされてもよい。

[0055] 本開示の構成によれば、検出部位116を含むキャピラリの大部分を一体として温度調節することができる。電気泳動による試料の分離においては試料の移動度が分離媒体の温度によって変化するため、安定した計測結果を得るためにキャピラリの温度分布、時間的な温度変動を極力小さくすることが望ましい。装置が一定の環境下にある場合だけでなく、装置周辺の気温が変化するような場合においてもキャピラリの温度は一定に保たれることが望ましい。

[0056] しかし、従来のキャピラリ電気泳動装置では、検出部位116においてキャピラリの他の部位と比較して温度の空間的な分布、時間的な変動が発生し

やすい問題があった。検出部位 1 1 6 で蛍光計測を行うためにはキャピラリ 1 1 1 に対して励起光を照射し、発生した蛍光を検出器に導かなければならない。自由空間に光を伝搬させて蛍光計測を実現するためには、励起光、蛍光が通過する開口を設けなければならず、この開口部分には温度調節機構を設けることができない。またキャピラリアレイは装置内部の光計測機構に対して固定されなければならないため、固定部を通じて熱の伝導が起こり、温度が変化してしまう。

[0057] 開口の影響による温度の空間的な分布、時間的な変動に対し、たとえば、開口部に透明な断熱性の高い窓を設ける、開口部に個別の温度調節機構を設ける等の対策を施すことができる。しかし、透明な窓の設置は窓による反射等により光学性能の低下を招きうる上、窓の材料、構造と周辺材料、構造が異なることによる熱伝導の不均一性は依然として存在する。また開口部に個別の温度調節機構を設ける対策では開口付近の熱伝導状態を加味して加熱、冷却が行われるが、温度をその他の部分と均一に保つための構造、制御は複雑になりうる。また開口部がその他の部位に対して外部との熱交換が多いことは変わらないため、外部環境の温度変化によってキャピラリ温度の変化が発生しやすくなる問題は残る。

[0058] 一方、本開示の構造は、光ファイバを介して励起光、蛍光のやり取りを行うため、計測窓部分をほぼ完全に外部から隔離することができる。そのうえで図 7 に示した方法等で検出部位 1 1 6 を含むキャピラリ 1 1 1 全体を温度調節すれば、構造上外部に接せざるを得ないキャピラリのサンプル注入端、ポンプユニット 1 0 5 との接続部を除いたすべての部位を一体として均一に温度調節することができる。また温度調節のために特別な機構を設ける必要がなく、簡便に安定した温度制御を行うことができる。

[0059] さらに、キャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 の位置固定は、検出部位 1 1 6 内部で行われるため、検出部位 1 1 6 を含むキャピラリ 1 1 1 全体はカートリッジ 1 1 0 もしくは電気泳動装置 1 0 0 に対して強固に固定される必要はない。このため

、周辺部との熱伝達を小さくするため検出部位 1 1 6 をキャピラリカートリッジ 1 1 0 の筐体になるべく接しないように固定する、検出部位 1 1 6 を含むキャピラリ 1 1 1 全体の周辺にヒーターや断熱材を設置することが可能になる。

[0060] この結果、計測窓部に個別の断熱機構や温度制御機構を設けることなくキャピラリ 1 1 1 全体を均一な温度に制御することが可能になるほか、外部との熱伝達経路を減少させ、装置外部の温度変化があっても電気泳動による試料の分離をより安定に実施することができる。

[0061] <実施形態 1 : まとめ>

本実施形態 1 に係る電気泳動装置 1 0 0 は、照射光学系 1 0 1 と本体側照射ファイバ 1 1 2、検出光学系 1 0 2 と本体側検出ファイバ 1 1 3 を備え、キャピラリカートリッジ 1 1 0 はカートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 を備える。キャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 は検出部位 1 1 6 において相対位置が調整され、固定される。本体側照射ファイバ 1 1 2 とカートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、本体側検出ファイバ 1 1 3 とカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 は、ファイバコネクタ 1 1 7 で接続される。以上の構成により、振動や外部環境変化に対するロバスト性とキャピラリ交換の容易性を両立することができる。また検出部位 1 1 6 を含むキャピラリ 1 1 1 全体を一体として温度調節することで、キャピラリの温度分布を均一化でき、温度揺らぎの低減が可能となる。

[0062] <実施形態 2>

図 8 は、本開示の実施形態 2 に係る電気泳動装置 8 0 0 の構成図である。実施形態 2 に係る電気泳動装置 8 0 0 の構成要素は実施形態 1 に係る電気泳動装置 1 0 0 と同様である。ただし、ポリマーやバッファ、洗浄液等の消耗品とこれらを流すための流路構造がキャピラリカートリッジ 8 0 1 に一体化されている点で実施形態 1 と異なる。キャピラリカートリッジは実施形態 1 と同じく内部にキャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カ

ートリッジ側検出ファイバ115、検出部位116を備える。キャピラリ111のサンプル注入端にはサンプル注入側流路802が設けられる。サンプル側注入流路802には溶液タンク803と廃液タンク804が接続される。電極127はサンプル注入側流路802内に設置される。溶液タンクにはバッファ、洗浄液等が格納される。キャピラリ111の反対側の端部はポリマー注入流路805に接続される。ポリマー注入流路805にはポリマー容器104、バッファ容器107が接続される。この構成により、ユーザーが行うメンテナンス作業がキャピラリカートリッジ801の交換に集約され、実施形態1の構成と比してメンテナンスの手間を少なくすることができる。

[0063] 実施形態2においては、実施形態1の動作(図2)と同様の動作が流路に各液体を流すことによって行われる。ポリマー注入流路805はポンプユニット105と類似の構造を持ち、キャピラリ111へのポリマー注入を行う(S202~S206)。尚、本実施形態ではシリンジ119に相当する機構を駆動する駆動ユニット806は電気泳動装置800側に設けられている。

[0064] キャピラリの洗浄(S207, S210, S213)、バッファ注入によるキャピラリ先端と電極の電氣的接続(S208, S214)は溶液タンクから洗浄液、バッファをサンプル注入側流路802に送液することで実施される。各溶液はシリンジに保存されており、このシリンジが押し込まれることで送液されてもよいし、送液を行う機構が別途組み込まれてもよい。ポリマー注入を行う構造と同じく、送液を行うための動力を供給する送液ユニット807は電気泳動装置800側に設けられている。尚、廃液は廃液タンク804へ廃棄される。

[0065] サンプルの注入(S212)については、サンプルが外部からサンプル注入側流路802に注入されることで実施される。サンプルカートリッジ808にサンプルが保持され、サンプルカートリッジ制御ユニット809によってサンプル注入側流路802にサンプルが注入される。尚、サンプルカートリッジ808は単にユーザーが導入したサンプルを一時的に保持し、サンプル注入(S212)のタイミングでサンプル注入側流路802にサンプルを

送液するものであってよいし、送液に加えてサンプルの精製や試薬との混合といった前処理を行うものであってもよい。サンプルカートリッジ８０８が前処理も行う場合、サンプルカートリッジ制御ユニット８０９は必要な各種試薬の送液や混合など全般を制御する。サンプルの前処理からキャピラリ電気泳動による分析までを一貫して行う装置とその構造については例えば特許文献３に開示されている。

[0066] 実施形態２に係る電気泳動装置８００では、キャピラリカートリッジ８０１内に消耗品が内蔵されるため、キャピラリ、ポリマー、バッファ等各消耗品を消耗状態に応じて個別に交換する運用ができなくなる一方、消耗品交換を含む装置のメンテナンスの容易性が重視されている。このような構成は特に装置の取り扱いに習熟していないユーザーが使用する場合に適している。したがって、キャピラリカートリッジ８０１の交換についても特別な作業が不要で簡便に実施できることが期待される。

[0067] 図９は、実施形態２に係る電気泳動装置８００にキャピラリカートリッジ８０１を設置する構造の一例を示している。図９（ａ）には、電気泳動装置８００、キャピラリカートリッジ８０１、サンプルカートリッジ８０８、制御装置１０９を示している。この構造では、キャピラリカートリッジ８０１は電気泳動装置８００に設けられたキャピラリカートリッジ挿入部９０１に挿入される形で接続される。サンプルカートリッジ８０８は、電気泳動装置８００に設けられたサンプルカートリッジ挿入部９０２に挿入される形で接続される。図９（ａ）の制御装置１０９は、画面のみ示されているが、タブレットＰＣ、ノートＰＣ、デスクトップＰＣなどであってよく、また電気泳動装置８００内部に一体として組み込まれてもよい。

[0068] 図９（ｂ）は、キャピラリカートリッジ８０１の構造の一例を示したものである。各構成要素の機能、動作については前述の通りである。この例ではキャピラリの温度調節はヒーター９０３によって実施される。図９（ｂ）では、ヒーター９０３はキャピラリ１１１の下に設置されているが、温度調節精度を向上するためキャピラリ１１１を挟み込むような形で配置されてもよい。

いし、キャピラリ１１１の上面に断熱材が設置されてもよい。

[0069] 図９（ｂ）の例では、電氣的、光学的な接続はコネクタ９０４で行われる。コネクタ９０４には電氣的なコネクタと光コネクタが内蔵される。尚、キャピラリの温度調節が流体の循環で行われる場合には流路を接続するコネクタが設けられる。駆動ユニット８０６、送液ユニット８０７からの外力の供給は、例えば、電気泳動装置８００に設けられた機械的機構によって送液機構９０５にカートリッジ上方から力が加えられることによって実施される。一例として、送液機構９０５はシリンジ状の構造であり、電気泳動装置８００によって上下動されることで送液を行う。また、バルブ９０６も電気泳動装置８００からの機械的な力によって開閉される。尚、これらの機械的な力は上下動に限定されず、回転力等が加えられてもよい。また、モーターやソレノイドなどの機械的な力を生む部品がキャピラリカートリッジ８０１内部に設置されることも排除されない。

[0070] 図９に示した構造により、ユーザーは電気泳動装置８００に対するサンプルカートリッジ８０１の着脱を簡便に行うことができる。サンプルカートリッジ８０１を電気泳動装置８００のキャピラリカートリッジ挿入部９０１に奥まで挿入すると、コネクタ９０４によってサンプルカートリッジ８０１と電気泳動装置８００は電氣的、光学的に接続される。送液機構９０５、バルブ９０６などに機械的な力を挿入する機構はサンプルカートリッジ８０１上部からアクセスする。機械的な機構は、サンプルカートリッジ８０１の着脱の際に干渉しないよう設置されるか、着脱時には干渉しない位置まで移動される。サンプルカートリッジ８０１は消耗品であり、一定回数の使用ののち新しいサンプルカートリッジ８０１に新しい交換することが必要であるため、簡便に着脱できることにはメリットがある。また光ファイバと光コネクタを利用した光学的な接続により、前述の通り光学部は振動や外部環境の変化に対してロバストとなる。

[0071] サンプルカートリッジ８０１は、電気泳動装置８００に取り付けられる際、抜け落ちないように電気泳動装置８００に機械的に固定される。この固定機

構は、サンプルカートリッジ 801 の筐体部分に設けられる。一方で、市販されている光コネクタには一般にアダプタに対して固定されるための固定機構が内蔵されている。サンプルカートリッジ 801 の固定機構と光コネクタの固定機構は電気泳動装置 800 への取り付けの際、同時に固定がなされるようにしてもよい。もしくは、光コネクタには固定機構を内蔵せず、サンプルカートリッジ 801 の固定機構によってのみ固定がなされるようにしてもよい。

[0072] 前述の通り、本開示の電気泳動装置 800 の光学系は、光ファイバと光コネクタの利用により、振動や外部環境変化に対してロバストである。しかし、装置に強い衝撃が加わった場合には光学部品の位置が変化する、部品が破損する可能性がある。強い衝撃に対する保護としては、保護対象に対し緩衝材を取り付ける方法がある。自由空間に光ビームを伝搬させる構成では、励起光照射光学系、キャピラリ、検出光学系はその相対位置が固定される必要がある。したがって、例えば、励起光照射光学系、キャピラリ、検出光学系を同一の構造支持体に取り付け、前述の構造支持体に対して緩衝材による保護を行うことが考えられる。この場合、保護対象部は、光源、検出系、構造支持体等を含み、相応の重量を持つ。この重量を支え、かつ十分な緩衝性能を持つ干渉機構を設置する必要がある。

[0073] 一方、本開示の構造では、照射光学系 101、検出光学系 102、検出部位 116 が光ファイバで接続される。光ファイバは可撓性をもつため、照射光学系 101、検出光学系 102、検出部位 116 を個別に緩衝材で保護することができる。特に、検出部位 116 はコーティングが除去されたキャピラリ 111、カートリッジ側照射ファイバ 114、カートリッジ側検出ファイバ 115 を含み、3 者間の位置精度が計測性能に重要であるため、特に衝撃に対する保護を必要とする。

[0074] 図 10 に示したように、検出部位 116 はキャピラリカートリッジ 801 の内壁等の構造支持体 1001 に対し、緩衝材 1002 を介して固定することができる。検出部位 116 はキャピラリ 111、カートリッジ側照射ファ

イバ１１４、カートリッジ側検出ファイバ１１５等軽量の部材のみを含み軽量である。したがって、単にゴム等の柔らかい部材を緩衝材１００２として採用し、構造支持体１００１、緩衝材１００２、検出部位１１６を接着固定する等の簡素な構成で十分な緩衝性能を得ることができる。

[0075] 特許文献２に開示されている構成ではキャピラリカートリッジに含まれるキャピラリアレイに対し検出ファイバアレイを接続する。このようにカートリッジ内部のキャピラリに対しファイバを含む接続機構を接続する形でもカートリッジと接続機構を一体とした状態で衝撃から保護することは可能である。しかし本開示の構成は上記構造と比較しても検出部位１１６の重量を軽くすることとができる。このことは振動、衝撃に対する保護に有利に働く。

[0076] ＜実施形態２：まとめ＞

本実施形態２に係る電気泳動装置８００は、実施形態１に係る電気泳動装置１００と類似の構成要素を持ち、類似の動作を行うが、ポリマー、バッファ等の消耗品がキャピラリカートリッジ８０１内部に設置されている点で異なる。キャピラリカートリッジ８０１には光学的なコネクタのほか、電氣的、流体コネクタが設置されており、電気泳動装置８００にキャピラリカートリッジ８０１が挿入された際、これらのコネクタにより両者が接続される。また、電気泳動装置８００から機械的な力の供給が行われる。検出部位１１６は緩衝材１００２を介して構造支持体１００１に固定される。

[0077] ＜実施形態３＞

実施形態１、２ではキャピラリ中のサンプルの検出を蛍光計測で行う例を示したが、本開示の構成は、蛍光検出以外の方法においても機能する。一例として実施形態３では光吸光度計測によるサンプルの検出を行う場合について述べる。実施形態３における電気泳動装置の構造、またその動作は実施形態１、２と同一であるため割愛する。実施形態３は実施形態１、２と光検出の方式が異なるため、検出部位１１６の構造が異なる。

[0078] 図１１は、実施形態３における検出部位１１６の構造の詳細を示したものである。光吸光度計測では、カートリッジ側照射ファイバ１１４から放射さ

れた光をキャピラリ 1 1 1 に照射し、キャピラリ 1 1 1 を通過させたのちカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 で捕集する必要がある。本実施例では、これをカートリッジ側照射ファイバ 1 1 4 とカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 を、キャピラリ 1 1 1 をはさんで対向する構造とすることで実現する。

[0079] 図 1 1 (a) は、基板上にキャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 を固定し、上記の構成をとるための固定基板 1 1 0 1 の構造を示している。固定基板 1 1 0 1 には、キャピラリ固定溝 1 1 0 2、照射ファイバ固定溝 1 1 0 3、検出ファイバ固定溝 1 1 0 4 が設けられる。図 1 1 (b) は固定基板 1 1 0 1 上にキャピラリ 1 1 1、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4、カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 を固定した図である。

[0080] 尚、本実施例では、光ファイバ以外の光学素子を用いない構成としたが、必要に応じて光ファイバ以外の光学素子を固定基板 1 1 0 1 上に設置してもよい。また、複数本のキャピラリを設ける場合は図 1 1 に示した構造を複数個並列に並べてもよいし、図 3、4 に類似する構造を取って照射、検出ファイバアレイがキャピラリアレイをはさむ形で配置されてもよい。

[0081] また、光吸光度計測の構成と蛍光計測の構成を両立させることもできる。例えば、図 1 2 に示したようにキャピラリ 1 1 1 に対して吸光度計測用照射ファイバ 1 2 0 1 と吸光度計測用検出ファイバ 1 2 0 2 を設置し、蛍光計測用照射ファイバ 1 2 0 3 と蛍光計測用検出ファイバ 1 2 0 4 を吸光度計測用照射ファイバ 1 2 0 1 と吸光度計測用検出ファイバ 1 2 0 2 に対し 4 5 度角度をつけて配置すればよい。

[0082] <実施形態 3 : まとめ>

本実施形態 3 に係る検出部位 1 1 6 では、カートリッジ側照射ファイバ 1 1 4 とカートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 がキャピラリ 1 1 1 をはさんで対向して固定されている。カートリッジ照射ファイバ 1 1 4 から放射された光がキャピラリ 1 1 1 を通過した後カートリッジ側検出ファイバ 1 1 5 に入射することで吸光度計測が実施される。

[0083] <実施形態4>

実施形態4では、キャピラリ、照射ファイバ、検出ファイバを固定する固定基板に関し、基板表面と裏面の両方に溝を形成することで貫通穴を形成する方法、またこの方法で製造する基板の構造について説明する。

[0084] 図13には、実施形態4に係る固定基板1301の構造を示した。図13(a)が固定基板1301の表面、図13(b)が固定基板1301の裏面を表す。固定基板1301は実施形態1に係る固定基板301と同じく、キャピラリ4本と照射ファイバ1本、検出ファイバ4本を固定する。固定基板1301の表面にはキャピラリ4本を位置決めするキャピラリ固定溝1302、照射ファイバ1本を位置決めする照射ファイバ固定溝1303が設けられる。裏面にはキャピラリ固定溝1302と直交する方向に形成された貫通穴形成溝1304が設けられる。キャピラリ固定溝1302と貫通穴形成溝1304の交点に貫通穴1305が形成される。検出ファイバ4本は貫通穴1305に挿入されることで位置決めされる。

[0085] キャピラリ、照射ファイバ、検出ファイバの位置決め方法は、実施形態1の図4(e)に記載した基板における位置決め方法と類似する。しかし、図4(e)に記載された基板ではキャピラリ固定溝を形成したのち別の手段で貫通穴が形成されるのに対し、本実施例の基板は表面と裏面の両方に溝を形成することで固定溝の形成と貫通穴の形成を同時に行う点が異なっている。

[0086] 以下で貫通穴の形成方法について詳細を述べる。キャピラリ固定溝1302、貫通穴形成溝1304は、それぞれ基板を貫通しない深さ（溝深さ<基板厚さ）となる深さで形成される。一方、キャピラリ固定溝1302の深さと貫通穴形成溝1304の深さの和は基板の厚さより大きくなるよう設定する。この時、キャピラリ固定溝1302の底と貫通穴形成溝1304が重なり、重なった部分は溝がつながり基板を貫通する貫通穴1305となる。この方法をとることで、溝形成と溝に沿った位置への貫通穴形成を同時に行うことができる。

[0087] 固定基板1301の製造にあたっては、一例として、基板材料をシリコン

とし、シリコンの異方性エッチングによってV字形状の断面を持つ溝を形成すればよい。まず100面を持つシリコン基板の表面、裏面に熱酸化膜を形成する。その後レジストを塗布、露光・現像したのちフッ酸でエッチングし、V溝を形成する部分の酸化膜を除去する。すなわちキャピラリ固定溝1302、照射ファイバ固定溝1303、貫通穴形成溝1304に相当する部分の酸化膜が除去された状態とする。その後、水酸化カリウム水溶液等のアルカリ溶液によって基板の異方性エッチングを行い、V溝を形成する。エッチングによりキャピラリ固定溝1302、照射ファイバ固定溝1303、貫通穴形成溝1304が形成される。エッチングが進みキャピラリ固定溝1302の底と貫通穴形成溝1304の底が交わった時点で貫通穴1305が形成される。貫通穴のサイズは貫通穴形成溝1304の幅やエッチング時間の調整によって調整される。V溝が形成されたのち、残った酸化膜を除去する。尚、異方性エッチングで使用するマスクの材料やエッチングに用いる溶液等は前述のものと異なってもよい。

[0088] キャピラリを1列に並べたキャピラリアレイの側面からレーザ光を照射し、キャピラリ中の蛍光体を励起する構成の場合、照射ファイバ、キャピラリの基板表面からの距離は10 μm 以下程度の精度でそろっている必要がある。シリコンの異方性エッチングであれば、V溝の幅、角度を高精度に制御することができ、キャピラリ、照射ファイバの基板表面からの高さを精度よくそろえることができる。

[0089] 尚、実施形態4の基板は必ずしも材料がシリコンである必要はなく、また、固定溝形成方法も異方性エッチングである必要はない。キャピラリ、照射ファイバ、検出ファイバを固定する溝が十分な精度で形成できればよく、また表面と裏面からのエッチングで基板に貫通穴を形成できる程度の深さの溝を形成できればよい。

[0090] 図14(a)は、固定基板1301にキャピラリ1401、照射ファイバ1402、検出ファイバ1403を取り付けた場合の構造図、図14(b)は図14(a)の構造を貫通穴の位置においてキャピラリ固定溝1302に

対し垂直な面で切った断面図である。

- [0091] キャピラリ固定溝 1302 によりキャピラリ 1401 の中心軸が固定基板 1301 の表面からある距離離れた位置になるようキャピラリ 1401 が固定される。これは、例えば図示されていないキャピラリ抑え基板によってキャピラリ 1401 をキャピラリ固定溝 1302 に押し付けた状態で接着剤等により固定すればよい。
- [0092] 図 14 (a) において、照射ファイバ 1402 は位置調整部品 1404 に挿入された状態で固定基板 1301 に固定される。位置調整部品 1404 は円筒状の部品であり、中心に照射ファイバ 1402 を挿入する穴が設置されている。位置調整部品 1404 のキャピラリ側の端には照射ファイバ 1402 から放射される励起光をコリメートするレンズを挿入する部位が設けられる。この部位にレンズを挿入することで照射ファイバ 1402 とレンズの光軸調整が行われる。一例として位置調整部品 1404 の端に円錐状の穴を設け、この円錐状の穴にボールレンズをはめ込んで接着剤等でボールレンズの端を固定すればよい。照射ファイバ 1402 とレンズの距離は照射ファイバ 1402 から光を照射しつつ、レンズによって結像される光のスポット形状を確認しながら調整されればよい。尚、キャピラリ 1401 の本数が 1 本である場合には必ずしもレンズを用いなくともよい。また、レンズの固定は必ずしも位置調整部材 1404 で行われる必要はなく、固定基板 1301 上にレンズを取り付けるためのくぼみを設ける等の方法をとっても良い。
- [0093] 検出ファイバ 1403 は貫通穴 1305 に挿入して固定する。このとき、図 14 (b) のように励起光 1405 と検出ファイバ 1403 は直交する配置となる。
- [0094] 実施形態 4 の固定基板は、キャピラリの本数が複数の場合にキャピラリ間のクロストークを低減する効果ももつ。キャピラリ本数が複数の場合、あるキャピラリで発光した蛍光が異なるキャピラリを検出するための光ファイバに侵入してしまう場合がある。このような場合、あるキャピラリの蛍光が他のキャピラリで発光したものと誤認されてしまう(クロストーク)。クロスト

ークが存在する場合、あるキャピラリで分析している試料Aの成分aに起因する蛍光が別の試料Bを分析しているキャピラリからの信号であると誤認されてしまい、結果成分aが試料Bに含まれているという誤った分析結果を導く要因となりうる。

[0095] キャピラリ間のクロストークは、例えば図15(a)に示した経路で発生しうる。図15(a)では左側のキャピラリで発生した蛍光の光線(矢印)が右側のキャピラリの表面で反射し、右側のキャピラリを検出する検出ファイバに侵入している。上記の経路でのクロストークの発生は実施形態4の固定基板の構造によって抑制される。実施形態4の固定基板ではキャピラリを固定する溝を形成した部分以外の領域はキャピラリ間を隔てる壁となる。図15(b)に示したように、図15(a)で示したクロストークの発生経路はこの壁によって遮られる。

[0096] 図16は、固定基板によるクロストークの抑制効果を示したシミュレーションの結果である。このシミュレーションでは内径 $50\mu\text{m}$ 、外径 $343\mu\text{m}$ のキャピラリ4本が間隔 1mm で配置され、コア径 $200\mu\text{m}$ 、NA0.5の光ファイバにより蛍光の検出を行っている。このシミュレーションでは4本のキャピラリのうち1本の内径部分の、長さ $50\mu\text{m}$ の領域を発光させ、そのほかのキャピラリの検出ファイバに入射する蛍光の割合、すなわちクロストークの割合を計算している。

[0097] 図16(a)は、固定基板がない場合のクロストークの値である。グラフの横軸が発光するファイバを表し、各棒グラフが発光するキャピラリを検出するファイバ以外で観測されるクロストークを表している。固定基板がない場合、発光するキャピラリに隣接するキャピラリを検出する光ファイバにおいて0.08%程度のクロストークが観察される。一方、図16(b)は、固定基板がある場合のクロストークである。固定基板がある場合、観測されるクロストークは0.002%程度であり、クロストークの割合が約40分の1に低減されていることがわかる。

[0098] <実施形態4：まとめ>

実施形態４に係る固定基板１３０１は、基板表面にキャピラリ固定溝１３０２、照射ファイバ固定溝１３０３を持ち、裏面に貫通穴形成溝１３０４を持つ。キャピラリ固定溝１３０２と貫通穴形成溝１３０４の交点として貫通穴１３０５が形成される。キャピラリ固定溝１３０２が形成されなかった領域は隣接するキャピラリ間を隔てる壁となり、キャピラリ間のクロストークを低減する。

[0099] ＜変形例について＞

本開示は、前述した各実施形態に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施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ものに限定されるものではない。また、ある実施形態の構成の一部を他の実施形態の構成に置き換えることが可能であり、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可能である。また、各実施形態の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

符号の説明

- [0100] １００ 電気泳動装置
- １０１ 照射光学系
 - １０２ 検出光学系
 - １０３ 高圧電源
 - １０４ ポリマー容器
 - １０５ ポンプユニット
 - １０６ 温度調節装置
 - １０７ バッファ容器
 - １０８ オートサンプラーユニット
 - １０９ 制御装置
 - １１０ キャピラリカートリッジ
 - １１１ キャピラリ
 - １１２ 本体側照射ファイバ

- 1 1 3 本体側検出ファイバ
- 1 1 4 カートリッジ側照射ファイバ
- 1 1 5 カートリッジ側検出ファイバ
- 1 1 6 検出部位
- 1 1 7 ファイバコネクタ
- 1 1 8 流路ブロック
- 1 1 9 シリンジ
- 1 2 0 チェックバルブ
- 1 2 1 バルブ
- 1 2 2 バッファトレイ
- 1 2 3 洗浄水トレイ
- 1 2 4 廃液トレイ
- 1 2 5 サンプルトレイ
- 1 2 6 ステージ
- 1 2 7 電極
- 3 0 1 固定基板
- 3 0 2 キャピラリ固定溝
- 3 0 3 ファイバ固定溝
- 3 0 4 レンズ固定溝
- 3 0 5 貫通穴
- 3 0 6 ボールレンズ
- 4 0 1 抑え基板
- 4 0 2 検出ファイバアレイ取り付け穴
- 4 0 3 検出用ファイバアレイ
- 4 0 4 アレイ固定部材
- 5 0 1 固定基板
- 5 0 2 キャピラリ固定溝
- 5 0 3 照射ファイバ固定溝

- 5 0 4 ボールレンズ固定穴
- 5 0 5 検出ファイバ固定溝
- 6 0 1 フィッティング
- 6 0 2 電気コネクタ
- 6 0 3 温度調節コネクタ
- 7 0 1 シートヒーター
- 7 0 2 流体供給口
- 7 0 3 流体排出口
- 7 0 4 隔壁
- 8 0 0 電気泳動装置
- 8 0 1 キャピラリカートリッジ
- 8 0 2 サンプル注入側流路
- 8 0 3 溶液タンク
- 8 0 4 廃液タンク
- 8 0 5 ポリマー注入流路
- 8 0 6 駆動ユニット
- 8 0 7 送液ユニット
- 8 0 8 サンプルカートリッジ
- 8 0 9 サンプルカートリッジ制御ユニット
- 9 0 1 キャピラリカートリッジ挿入部
- 9 0 2 サンプルカートリッジ挿入部
- 9 0 3 ヒーター
- 9 0 4 コネクタ
- 9 0 5 送液機構
- 9 0 6 バルブ
- 1 0 0 1 構造支持体
- 1 0 0 2 緩衝材
- 1 1 0 1 固定基板

- 1 1 0 2 キャピラリ固定溝
- 1 1 0 3 照射ファイバ固定溝
- 1 1 0 4 検出ファイバ固定溝
- 1 2 0 1 吸光度計測用照射ファイバ
- 1 2 0 2 吸光度計測用検出ファイバ
- 1 2 0 3 蛍光計測用照射ファイバ
- 1 2 0 4 蛍光計測用検出ファイバ
- 1 3 0 1 固定基板
- 1 3 0 2 キャピラリ固定溝
- 1 3 0 3 照射ファイバ固定溝
- 1 3 0 4 貫通穴形成溝
- 1 3 0 5 貫通穴
- 1 4 0 1 キャピラリ
- 1 4 0 2 照射ファイバ
- 1 4 0 3 検出ファイバ
- 1 4 0 4 位置調整部品
- 1 4 0 5 励起光

請求の範囲

- [請求項1] 光源と、光源からの光を導く第一の照射ファイバと光を検出する検出器と検出器に光を導く第一の検出ファイバとを有する電気泳動装置であって、
- 前記電気泳動装置に対し、キャピラリと、第二の照射ファイバと、第二の検出ファイバとを有するキャピラリカートリッジが前記第一の照射ファイバと前記第二の照射ファイバ、前記第一の検出ファイバと前記第二の検出ファイバの接続によって取り付けられ、前記キャピラリカートリッジにおいて前記第二の照射ファイバと前記第二の検出ファイバの光軸が前記キャピラリの内腔において交わるよう固定されている
- ことを特徴とするキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項2] サンプルの検出方法は蛍光計測であることを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項3] サンプルの検出方法は光吸光度計測であることを特徴とする請求項1キャピラリ電気泳動装置。
- [請求項4] 前記キャピラリカートリッジは複数の前記キャピラリを備え、
- 基板上に一行に配列された前記キャピラリに対し前記第二の照射ファイバによって前記一行に配列されたキャピラリによって構成されるアレイの側面に励起光が入射され、
- 複数の前記第二の検出ファイバによって捕集された各キャピラリからの蛍光が前記第一の検出ファイバを通じて検出器に導かれる
- ことを特徴とする請求項2記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項5] 前記キャピラリカートリッジにおいて、前記キャピラリと前記第二の照射ファイバが固定された基板と前記第二の検出ファイバが固定された基板とを略垂直となるよう固定する
- ことを特徴とする請求項2または4記載のキャピラリ電気泳動装置。

- [請求項6] 前記キャピラリと前記第二の照射ファイバがなす平面に対し、前記第二の検出ファイバが略垂直となるよう同一の基板に対して固定され、
三者の位置合わせは基板上に形成された溝と貫通穴によって行われる
ことを特徴とする請求項2または4記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項7] 前記キャピラリカートリッジにおいて、前記キャピラリ、前記第二の照射ファイバ、前記第二の検出ファイバがすべて同一の平面内となるよう基板上に固定され、
三者間の位置調整は基板上に形成された溝によって行われる
ことを特徴とする請求項2または4記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項8] 前記キャピラリは前記第二の照射ファイバと、前記第二の検出ファイバと、前記第二の照射ファイバと前記第二の検出ファイバと前記キャピラリを固定する固定部材と一体として温度調節がなされる
ことを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項9] 前記キャピラリは筐体内に設置されており、筐体外壁に設置された光コネクタを介して電気泳動装置と接続する
ことを特徴とする請求項1記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項10] 前記第二の照射ファイバと前記第二の検出ファイバの光軸が前記キャピラリの内腔において交わるよう固定された部位は前記筐体に対して緩衝構造を介して固定される
ことを特徴とする請求項9記載のキャピラリ電気泳動装置。
- [請求項11] キャピラリと、第一の照射ファイバと、第一の検出ファイバとを有するキャピラリカートリッジであって、
前記第一の照射ファイバと前記第一の検出ファイバの光軸が前記キャピラリの内腔において交わるよう固定されており、

光源と、光源からの光を導く第二の照射ファイバと光を検出する検出器と検出器に光を導く第二の検出ファイバとを有する電気泳動装置に対し、前記第一の照射ファイバと前記第二の照射ファイバ、前記第一の検出ファイバと前記第二の検出ファイバの接続によって取り付けられる、

ことを特徴とするキャピラリカートリッジ。

[請求項12] 前記キャピラリカートリッジを前記電気泳動装置に対して設置する際、前記キャピラリカートリッジが前記電気泳動装置への挿入部位に挿入されることで前記第一の照射ファイバと前記第二の照射ファイバ、前記第一の検出ファイバと前記第二の検出ファイバの接続がなされる

ことを特徴とするキャピラリカートリッジ。

[請求項13] 前記基板は表面に前記キャピラリを固定する溝と前記第二の照射ファイバを固定する溝と、裏面に前記キャピラリを固定する溝と直交する貫通穴形成溝とを有し、前記キャピラリを固定する溝と前記貫通穴形成溝の交点に形成された貫通穴に前記第二の検出ファイバを設置する

ことを特徴とする請求項6記載のキャピラリ電気泳動装置。

[請求項14] 前記基板は前記貫通穴の間に光を遮る構造を有する

ことを特徴とする請求項6記載のキャピラリ電気泳動装置。

[請求項15] キャピラリと前記第二の照射ファイバ、前記第二の検出ファイバは基板に対して固定され、前記基板は表面に前記キャピラリを固定する溝と前記第二の照射ファイバを固定する溝と、裏面に前記キャピラリを固定する溝と直交する貫通穴形成溝とを有し、前記キャピラリを固定する溝と前記貫通穴形成溝の交点に形成された貫通穴に前記第二の検出ファイバを設置する

ことを特徴とする請求項12記載のキャピラリカートリッジ。

[請求項16] 光源と、光源からの光を導く第一の照射ファイバと光を検出する検

出器と検出器に光を導く第一の検出ファイバとを有する電気泳動装置
に対して接続されるキャピラリカートリッジにおいて、キャピラリと
、前記第一の照射ファイバと接続される第二の照射ファイバと、前記
第一の検出ファイバと接続される第二の検出ファイバとを固定する固
定基板を製造する方法であって、

前記固定基板の表面に前記キャピラリを固定する溝と、前記第二の
照射ファイバを固定する溝を形成し、裏面に前記キャピラリを固定す
る溝と直交する溝を形成し、前記キャピラリを固定する溝と前記直交
する溝を交差させ前記第二の検出ファイバを固定する貫通穴を形成す
る

ことを特徴とする固定基板製造方法。

[請求項17]

前記固定基板の材料はシリコンであり、前記キャピラリを固定する
溝と、前記照射ファイバを形成する溝と、前記キャピラリを固定する
溝と直交する溝とは異方性エッチングで形成される

ことを特徴とする請求項16記載の固定基板製造方法。