

## 明 細 書

発明の名称：光検出装置

### 技術分野

[0001] 本発明は光検出装置に関し、とくに、流路アレイ中の蛍光物質から発せられる蛍光を検出する装置に関する。

### 背景技術

[0002] 複数の流路中を流れる物質を蛍光によって検出し、分析を行う計測手法が存在する。このような手法の例として、キャピラリ電気泳動装置を用いた分子の分析がある。たとえば蛍光色素で標識されたDNAをキャピラリ中で電気泳動し、サイズごとに分離する。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。これらの装置では計測のスループットを向上させるため複数の流路が搭載されることがある。キャピラリ電気泳動装置では、キャピラリを数本から数十本程度搭載する場合がある。

[0003] 複数の流路で蛍光を検出し計測を行う装置において、流路内のサンプルの蛍光を計測するためには各流路の内部に対して励起光を照射する必要がある。複数の流路に対して同時に励起光を照射する方法として、一列（アレイ状）に並べた流路の側面から励起光を入射する方法が知られている。

[0004] 特許文献1ではキャピラリアレイに対して側面から励起光を照射する構成が示されている。この方法は励起光を分割し各流路に照射する方法と比べ、励起光のパワーを効率的に利用することができる。蛍光計測においては励起光のごく一部のみが蛍光体の励起に使用され、大半がそのまま流路を通過する。アレイ側面から励起光を入射する構成では励起に使用されなかった励起光を次の流路内のサンプルに対する励起に再利用でき、結果として、励起光を分割する方式とくらべ光源の出力に対する要求を下げることができる。また、励起光を分割するための光学系が不要であるという利点もある。

[0005] 流路アレイ側面から励起光を入射する構成では、励起光の光ビームがすべてのキャピラリの内部を大きな損失なく通過しなければならない。特に流路

が円形の断面を持つキャピラリである場合、この状態は任意の条件下で達成されるものではなく、キャピラリの内外径、屈折率等が関係する特定の条件を満たさなければ達成されないことが知られている（特許文献2）。この条件は光ビームがキャピラリを通過する際、断面が円形であることによりキャピラリがロッドレンズとして作用することに起因している。

[0006] 一例としてキャピラリが空気中に置かれ、さらにその内部が空気である場合、キャピラリは負の焦点距離を持つロッドレンズ、すなわち凹ロッドレンズとして作用する。このような場合、励起光はキャピラリによって拡散されてしまい、キャピラリアレイを伝搬するうちに励起光のパワーが大きく損失してしまう。蛍光検出装置の構成として用いる場合にはこのような状況を避けるよう、キャピラリ径や内部に充填する物質などのパラメータが調整される。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0007] 特許文献1：特開2014-194362号公報

特許文献2：特許第3536851号明細書

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] 複数の流路で並列に蛍光検出を行う装置においては、各流路の計測性能を均一とするため、各流路に照射される励起光のパワーは均一であることが望ましい。また検出感度を高くし、かつ光源出力に対する要求を低くするためには、流路に照射される励起光のパワー損失はなるべく小さいことが望ましい。

[0009] 一方で、前述の流路アレイ側面から励起光を入射する方式においては、各流路の界面で表面反射損失が発生する。この結果励起光入射側から遠い流路ほど照射される励起光のパワーが小さくなる。各流路に照射される励起光のパワーを均一化する手段として、アレイ側面の2方向から励起光を照射する

、可変光学濃度フィルタによって検出される信号量を励起光パワーに対して補正する、といった方法が存在する。しかし、これらの方法では装置構成が複雑化する。また、これらの手法では各流路に対する励起光のパワーの均一化は達成されるが、励起光の損失は低減されていない。

[0010] また、複数の流路をアレイ状に並べ検出を行う方式では、検出チャネル間のクロストークも問題となる。流路表面での蛍光信号の反射や検出光学系の収差は各流路の計測に対するクロストークの原因となる。クロストークは蛍光検出におけるノイズとなり検出感度やダイナミックレンジを低下させる原因となるため、極力小さくすることが望ましい。

[0011] 本発明は、上記の課題に鑑みてなされたものであり、光検出装置において励起光の表面反射損失を低減し、これによって、各流路に照射される励起光のパワーをより均一とすることを目的とする。

[0012] 一例では、特に流路が円形断面を持つキャピラリである場合に、複数のキャピラリを光ビームが少ない損失で通過するように構成することを目的とする。別の例では、上記構成において蛍光の表面反射に起因するクロストークを低減することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0013] 本発明に係る光検出装置の一例は、  
複数の管の軸が互いに平行となるよう配列され、流路平面を構成する流路アレイと、

照射光学系であって、光源を備え、前記光源からの光を、

- 前記光の電場成分の振動方向が、前記流路平面と平行であり、
- 前記光の光軸が前記流路平面に含まれ、かつ、
- 前記光軸が、前記流路平面において、前記管の軸と直交する方向に対

して所定角度 $\theta_0$ をなす

ように照射させる照射光学系と、

前記複数の管からの発光をそれぞれ検出する光検出系と、  
を備え、

周辺環境の屈折率を  $n_0$  とし、前記管の材料の屈折率を  $n_1$  とし、前記管の内部の物質の屈折率を  $n_2$  とし、前記屈折率と前記所定角度から

[数1]

$$n_0 \sin \theta_0 = n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$$

として決まる前記管の材料中の光線の角度  $\theta_1$  および前記管の内部の光線の角度  $\theta_2$  に対し、前記所定角度  $\theta_0$  が以下の式 1 と式 2 :

[数2]

$$\begin{aligned} \text{式 1 : } \theta_0 &> 0.1 \frac{n_1 n_2}{\sqrt{n_2^2 (n_1 - n_0)^2 + n_0^2 (n_2 - n_1)^2}} \\ \text{式 2 : } \frac{(n_0 + n_1)^2 (n_1 + n_2)^2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} &> 1 \end{aligned}$$

を満たすことを特徴とする。

[0014] 本発明に係る光検出装置の一例は、

軸が互いに平行となるよう配列された複数の流路を内部に持ち、流路平面を構成する流路基板と、

照射光学系であって、光源を備え、前記光源からの光を、

- 前記光の電場成分の振動方向が、前記流路平面と平行であり、
- 前記光の光軸が前記流路平面に含まれ、かつ、
- 前記光軸が、前記流路平面において、前記流路の軸と直交する方向に

対して所定角度  $\theta_0$  をなす

ように照射させる照射光学系と、

前記複数の流路からの発光をそれぞれ検出する光検出系と、

を備え、

前記流路基板の材料の屈折率を  $n_0$  とし、前記流路の内部の物質の屈折率を  $n_1$  とし、前記所定角度  $\theta_0$  が、

[数3]

$$0.1 \frac{n_1}{|n_1 - n_0|} < \theta_0 < \arcsin \left( \sqrt{\frac{n_1^2 (n_0^2 + n_1^2)}{n_0^4 + n_0^2 n_1^2 + n_1^4}} \right)$$

を満たすことを特徴とする。

### 発明の効果

[0015] 本発明に係る光検出装置によれば、流路表面での励起光の反射損失を低減し、複数の流路に対する励起光のパワーの均一性を向上させることができる。

[0016] 一例では、特に流路が円形の断面を持つキャピラリである場合に、キャピラリの軸と直交する方向に対する光ビームの角度を調整することにより、複数のキャピラリを光ビームが少ない損失で通過するよう構成することができる。

[0017] 別の例では、複数のキャピラリ上の一部の位置から発生した蛍光のみを蛍光検出器に導くことにより、各キャピラリを計測するチャンネル間のクロストークを低減することができる。

### 図面の簡単な説明

[0018] [図1]流路アレイ中を伝搬する光線に関する模式図である。

[図2]式(7)左辺をプロットしたグラフである。

[図3]流路基板内に設けられた流路アレイ中を伝搬する光線に関する模式図である。

[図4]励起光パワー均一化効果を得られる流路本数および角度範囲のグラフである。

[図5]本発明の実施形態1に係る蛍光検出装置500の構成図である。

[図6]最後尾のキャピラリに照射される光パワーの、キャピラリピッチに対する依存性に関するグラフである。

[図7]励起光を含む断面で見たキャピラリの断面形状を示す図である。

[図8]実施形態1において、最後尾キャピラリに照射される光パワーの、キャピラリピッチに対する依存性に関するグラフである。

[図9]各キャピラリに照射される励起光パワーのグラフである。

[図10]本発明の実施形態2に係る蛍光検出装置1000の構成図である。

[図11]キャピラリ表面での蛍光反射によりクロストークが発生する様子

式図である。

[図12]キャピラリ表面での蛍光反射のシミュレーション結果である。

[図13]実施形態2に係る蛍光検出装置1000でクロストークが低減する様子を示した模式図である。

[図14]実施形態2に係る蛍光検出装置1000によるクロストーク低減効果を示した図である。

[図15]実施形態2に係る蛍光検出装置1000で光学スリットを用いる構成の図である。

### 発明を実施するための形態

- [0019] 具体的な実施形態の例示に先立ち、複数の流路に対する励起光パワーの均一性向上を実現することができるアレイへの光入射角度範囲を導出する。図1に、本発明の実施形態が対象とする流路アレイの構造を示した。図1では流路アレイ100は、屈折率が $n_0$ である周辺環境101の中に、屈折率 $n_1$ の材料で形成された流路102が複数並べられている。流路102中には内腔103が存在し、内腔103の内部には、屈折率 $n_2$ の物質（液体やゲル等）が注入される。
- [0020] 光源からの光は流路アレイ100の側面から入射する。図1では同一の光路の両側から光が入射する構成となっているが、片側のみから入射するように構成してもよい。
- [0021] 光は流路中を伝搬し、すべての流路102の内腔103に照射される。この構成では流路アレイが規定する平面（全流路の中心軸が含まれる平面）内を光線が伝搬することとなる。尚、光源からの光は流路アレイを効率よく照射するために直線性が高いことが望ましいため、主にレーザ光が用いられる。
- [0022] アレイ側面に入射する光の入射角度を $\theta_0$ とする。すなわち、光源からの光の光軸が、流路平面において、流路102の軸と直交する方向に対して所定角度 $\theta_0$ をなす。この場合、屈折率 $n_1$ 、 $n_2$ の領域における伝搬角度 $\theta_1$ 、 $\theta_2$ はスネルの法則により、

[数4]

$$n_0 \sin \theta_0 = n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2 \quad \dots (1)$$

で決定される角度となる。なお、 $\theta_1$ は流路102の材料中の光線の角度を表し、 $\theta_2$ は流路102の内部の光線の角度を表す。

[0023] 本開示において説明する表面反射損失低減、励起光パワーの均一性向上効果を得るためには、照射される光の偏光方向を流路アレイが規定する平面に平行とすることが好ましい。これは、光源からの光の電場成分の振動方向が、流路平面と平行であり、光源からの光の光軸が流路平面に含まれているとも言い換えることができる。尚、電場成分の振動方向が、流路アレイの規定する平面に平行な方向から若干外れていても、振動方向と流路アレイが規定する平面がなす角度が小さければ、本開示において説明する励起光パワーの均一性向上効果がある程度得ることができる。また偏光が楕円偏光であるような場合も、電場成分の大半が流路アレイが規定する平面に含まれていれば同様である。

[0024] 図1のような流路アレイ100においては、1本の流路102に対し4つの界面が存在する。すなわち屈折率が $n_0 \rightarrow n_1$ 、 $n_1 \rightarrow n_2$ 、 $n_2 \rightarrow n_1$ 、 $n_1 \rightarrow n_0$ と変化する4つの界面である。光の偏光が流路アレイが規定する平面内である場合、これらの界面における光の振幅透過率 $t$ はフレネルの式から

[数5]

$$\begin{aligned} t_{0 \rightarrow 1} &= \frac{2n_0 \cos \theta_0}{n_1 \cos \theta_0 + n_0 \cos \theta_1} \\ t_{1 \rightarrow 2} &= \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2} \\ t_{2 \rightarrow 1} &= \frac{2n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_2 + n_2 \cos \theta_1} \\ t_{1 \rightarrow 0} &= \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0} \end{aligned} \quad \dots (2)$$

となる。透過率の添え字はそれぞれの界面を表す。流路1本分の振幅透過率は上記の積であり、

[数6]

$$t_c(\theta_0) = t_{0 \rightarrow 1} t_{1 \rightarrow 2} t_{2 \rightarrow 1} t_{1 \rightarrow 0} = \frac{16n_0 n_1^2 n_2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} \quad \dots (3)$$

となる。

[0025] 特許文献2ではアレイ長軸方向に対して光源からの光を垂直に入射させている。すなわち  $\theta_0 = 0^\circ$  である。この時、流路一本分の振幅透過率  $t_c$  は

[数7]

$$t_c(0^\circ) = \frac{16n_0 n_1^2 n_2}{(n_0 + n_1)^2 (n_1 + n_2)^2} \quad \dots (4)$$

となる。

[0026] ある光学的界面について偏光がp偏光であるとき、入射角が  $0^\circ$  の場合より透過率が高くなる入射角度が存在することが知られている。特にすべての光が透過する角度が存在し、この角度はブリュースター角として知られている。複数の界面を持つ図1のような構造においても、角度  $\theta_0$  を適切な範囲に設定することで入射角が  $0^\circ$  の場合より流路の光透過率を高く(反射損失を低く)し、各流路に対して照射される光のパワーをより均一にすることができる。

[0027] 上記の効果が得られる範囲は、振幅透過率の2乗で表される流路に対する光の強度透過率  $T_c$  が  $0^\circ$  の場合より大きくなる範囲として表される。すなわち

[数8]

$$\frac{T_c(\theta_0)}{T_c(0^\circ)} = \frac{|t_c(\theta_0)|^2}{|t_c(0^\circ)|^2} > 1 \quad \dots (5)$$

を満たす角度範囲に  $\theta_0$  を取ればよい。この式を具体的に書き下すと

[数9]

$$\left| \frac{(n_0 + n_1)^2 (n_1 + n_2)^2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} \right|^2 > 1 \quad \dots (6)$$

となる。本開示が想定する状況下では左辺括弧内は正の実数であるため、下記のように書き直してもよい。

[数10]

$$\frac{(n_0 + n_1)^2 (n_1 + n_2)^2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} > 1 \quad \dots (7)$$

[0028] 図2に流路周辺は空気、流路材料は石英ガラス、流路内腔には水が満たされていると想定し、 $n_0 = 1$ 、 $n_1 = 1.46$ 、 $n_2 = 1.33$ としたときの式(7)の左辺の値を示したグラフを記載した。図2の値が1を超える領域が、励起光パワーの均一性向上効果が得られる範囲である。この範囲は下限が $0^\circ$ 、上限が $n_0$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ の値によって決まり、上記の条件の時は $69.1^\circ$ となる。ただし、式(7)の左辺は $0^\circ$ 付近での $\theta_0$ に対する傾きはほぼゼロであり、実際に有意な損失低減効果が得られる角度範囲は上記より狭くなる。

[0029] 式(6)左辺を $\theta_0$ に対して展開し、 $\theta_0$ に対して3次以上の項を無視すると下記の式(8)の形となる。

[数11]

$$\frac{T_c(\theta_0)}{T_c(0^\circ)} \sim 1 + \frac{n_2^2(n_1 - n_0)^2 + n_0^2(n_2 - n_1)^2}{n_1^2 n_2^2} \theta_0^2 \quad \dots (8)$$

[0030] 式(8)第2項が強度透過率の上昇を表す。一例としてキャピラリ電気泳動装置ではキャピラリを数十本程度並べる場合があり、このような場合には第2項の変化が小さくとも全体としての損失低減、励起光パワー均一化効果は大きくなる。例えば、 $n_0 = 1$ 、 $n_1 = 1.46$ 、 $n_2 = 1.33$ 、流路の本数が20本の場合、 $\theta_0 = 0^\circ$ とすると最後の流路に照射される光のパワーは流路アレイ入射前の光のパワーに対して23.7%となる。これに対し透過率改善効果(式(8)第2項)が0.01の場合(近似のため厳密ではないが、図2に破線により概略的に示す)、最後の流路に照射される光パワーは28.6%となり5%程度改善される。

[0031] このように實際上改善効果が得られる下限角度は式(8)の第2項の値が0.01を超える程度であるといえ、これを数式で表し、角度 $\theta_0$ の範囲として表すと

[数12]

$$\theta_0 > 0.1 \frac{n_1 n_2}{\sqrt{n_2^2 (n_1 - n_0)^2 + n_0^2 (n_2 - n_1)^2}} \quad \dots (9)$$

となる。上記の例、 $n_0 = 1$ 、 $n_1 = 1.46$ 、 $n_2 = 1.33$ の場合では右辺の値は $17.8^\circ$ となる。

[0032] 特許文献1には流路アレイに対し角度をつけて励起光を入射する構成が示されている。この構成の目的はキャピラリの光反射による光源への戻り光を防ぐことであり、数度程度の角度をつけるとされている。一方で照射光パワーの均一化のために必要な角度の範囲は先に計算したように特許文献1で示されている数度程度の角度範囲とは明確に異なる。

[0033] 光源からの光が数度程度の角度をつけて入射された場合、その角度による反射損失低減効果は無視できる程度であり、実質的に入射角度を $0^\circ$ とした場合と同等である。また照射光パワーの均一化効果を得るためには励起光の偏光が流路が規定する平面内である必要があるが、特許文献1には当該条件の記載はない。一方で本開示の構成であれば必然的に励起光は光源の方向へ反射しないため、戻り光も防がれる。

[0034] 上記の例、 $n_0 = 1$ 、 $n_1 = 1.46$ 、 $n_2 = 1.33$ の場合で強度透過率がピークとなる角度は図2から $55.8^\circ$ である。この時流路による反射損失は最も小さくなり、照射される励起光のパワー均一化には最も有利となる。

[0035] 上記の条件では空気( $n_0 = 1$ )と石英ガラス( $n_1 = 1.46$ )の界面の反射損失が支配的であり、この影響を反映して透過率がピークとなる角度は空気と石英ガラスの界面のブリュースター角 $55.6^\circ$ に近い値となる。上記のように特定の界面の反射損失が有意に大きい場合には、その界面に対する入射角度がブリュースター角となるように条件を設定すれば、損失低減にほぼ最適な角度となる。

[0036] 上記のような場合には式(8)はより簡素化することも可能である。例えば流路102は樹脂やガラス等で構成され、空気中に配置されており、内部には水溶液やゲル等が充填されているとする。このような場合、 $n_0 = 1$ 、 $n$

$n_1 = 1.4 \sim 1.5$  程度、 $n_2 = 1.3 \sim 1.5$  程度となる場合が多い。このような場合には空気と流路の界面による反射損失が支配的となる。この時考慮すべき界面は  $n_0 \rightarrow n_1$ 、 $n_1 \rightarrow n_0$  の 2 つに減り式 (7) は

[数13]

$$\frac{(n_0 + n_1)^2 \cos \theta_0 \cos \theta_1}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2} > 1 \quad \dots (10)$$

と簡素化される。上記の式からスネルの法則により  $\theta_1$  を削除し、 $\theta_0$  に対する不等式として書き直すと

[数14]

$$0 < \theta_0 < \arcsin \left( \sqrt{\frac{n_1^2(n_0^2 + n_1^2)}{n_0^4 + n_0^2 n_1^2 + n_1^4}} \right) \quad \dots (11)$$

となる。なお  $\arcsin$  関数は  $\sin$  関数の逆関数を表す。

[0037] 式(9)も簡素化することができ、式(11)と併せて實際上効果が得られる  $\theta_0$  の角度範囲は

[数15]

$$0.1 \frac{n_1}{|n_1 - n_0|} < \theta_0 < \arcsin \left( \sqrt{\frac{n_1^2(n_0^2 + n_1^2)}{n_0^4 + n_0^2 n_1^2 + n_1^4}} \right) \quad \dots (12)$$

となる。

[0038] 上記式(12)は図3の構造のような場合にも適用できる。図3の構造では流路アレイ100は屈折率  $n_0$  の屈折率を持つ流路基板301上に設けられている。流路基板301は、その内部に複数の内腔103を持つ。複数の内腔103は、軸が互いに平行となるよう配列される。各内腔103は流路として機能し、流路基板301は流路平面を構成する。

[0039] 各内腔103（すなわち流路基板301の内部）には屈折率  $n_1$  の物質（液体やゲル等）が注入される。この場合、励起光パワー均一性向上効果が得られる角度範囲は式(12)と同じ形となる。尚、この場合には、 $\theta_0$  は流路基

板 3 0 1 中の光源からの光の伝搬角度として定義される。

[0040] 特許文献 1 には流路界面における反射損失によって照射される励起光のパワーにばらつきが生じることを改善するため、流路アレイの両側から励起光を照射する構造が示されている。一方で本開示の構成であれば、片側からの光照射であっても両側から  $\theta_0 = 0^\circ$  で入射した場合と比較してより均一な光照射を実現することができる。

[0041] 上記の条件を具体的に書き下すと下記の式 (13) となる。

[数16]

$$\frac{\left(\frac{16n_0n_1^2n_2}{(n_1+n_0)^2(n_1+n_2)^2}\right)^{2\left(\text{ceil}\left(\frac{N}{2}\right)-1\right)} + \left(\frac{16n_0n_1^2n_2}{(n_1+n_0)^2(n_1+n_2)^2}\right)^{2\left(N-\text{ceil}\left(\frac{N}{2}\right)\right)}}{1 + \left(\frac{16n_0n_1^2n_2}{(n_1+n_0)^2(n_1+n_2)^2}\right)^{2(N-1)}} < \left[ \frac{16n_0n_1^2n_2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} \right]^{2(N-1)} \quad \dots (13)$$

ここで  $N$  は流路の本数、 $\text{ceil}$  は天井関数である。式 (13) の左辺は、光源からの光を 2 つに分割し流路アレイの両側から入射角度  $0^\circ$  で入射する場合において、照射される光のパワーが最大となる流路の内腔に照射される光のパワーに対する、照射される光のパワーが最低となる流路の内腔に照射される光のパワーの比を表している。この構成では、照射されるパワーが最低となる流路は流路アレイの中央に位置する流路であり、照射されるパワーが最大となる流路は流路アレイの両端に位置する流路となる。

[0042] 式 (13) の右辺は、光源からの光を角度  $\theta_0$  で片側から入射した場合において、照射される光のパワーが最大となる流路の内腔に照射される光のパワーに対する、照射される光のパワーが最低となる流路の内腔に照射される光のパワーの比を表している。照射される光のパワーは最初に光が照射される流路で最大となり、光の出射側（入射側と反対側）の端に位置する流路で最小となる。

[0043] 以上のように、 $\theta_0$  が式 (13) を満たす場合に、より均一な光照射を実現することができる。

- [0044] なお、式(13)は、光が流路アレイの片側からのみ入射することを想定しているが、図1に示すように、光が流路アレイの両側から対向するように入射してもよい。そのようにすると、さらに均一な光照射を実現することができる。また、両側から入射する光としては、単一の光源からの光を分割して用いてもよいし、複数の光源からの光を用いてもよい。
- [0045] 図4は $n_0 = 1$ 、 $n_1 = 1.46$ 、 $n_2 = 1.33$ の時、それぞれの流路本数の場合について上記の式(13)を満たす角度範囲を斜線で示している。図4では各流路本数、入射角度に対して式(13)を評価し、式(13)を満たす領域を斜線で示している。 $\theta_0$ がこの角度範囲内にあるとき、片側からの光照射により、アレイ両側から入射角 $0^\circ$ で光を入射した場合よりも均一な光パワーでの照射を行うことができる。
- [0046] 尚、各流路における励起光パワーの均一性が特に重視される用途においては、本開示の構成を用いたうえで励起光を流路両側から照射することで、より高い励起光パワーの均一性を得てもよい。この場合には角度範囲は式(7)を満たせばよい。
- [0047] 尚、本開示の構成は蛍光の検出を行う蛍光検出装置を例として記載されているが、励起光を当てることによって信号光が発生する検出原理であれば、本開示の構成を、蛍光以外の光を検出する光検出装置にも用いることができる。一例としては検出する対象がリン光やラマン散乱光、流路中を流れる物体による散乱光であってもよい。
- [0048] <実施形態1>
- 図5は、本発明の実施形態1に係る蛍光検出装置500の構成図である。ここでは構成の一例として、キャピラリアレイ中のサンプルの蛍光検出を行う例を記載した。
- [0049] 蛍光検出装置500は、光検出装置の例であり、キャピラリアレイ501、蛍光励起光学系502、蛍光検出光学系503を備える。尚、蛍光検出装置500は一例として電気泳動システムにおける検出装置である。この場合には図5の構成に加え、電気泳動を行うための電源やキャピラリ中へゲルを

注入する装置等を備えると好適であるが、本図では本実施形態に係る検出部位のみを記載している。

- [0050] キャピラリ504は流路を構成する管の例であり、細径管と呼ばれるものであってもよい。管の断面形状はたとえば円形であるがこれに限らない。尚、一般にキャピラリにはポリイミド等の被覆がなされているが、検出を行う部位においては被覆が除去される。
- [0051] キャピラリアレイ501は、流路平面を構成する流路アレイである。キャピラリアレイ501は、複数のキャピラリ504が、軸が互いに平行となるよう配列された構造を有する。
- [0052] 蛍光励起光学系502は、照射光学系として機能し、キャピラリアレイ501に対し、光（本実施形態ではレーザー光）を照射させる。蛍光励起光学系502はレーザー光源505、偏光制御素子506、レンズ507を備える。レーザー光源505は光源の例であり、レーザー以外の光源を用いてもよい。
- [0053] レーザー光源505から射出されたレーザービーム508は偏光制御素子506によってその電場振動方向がキャピラリアレイ501が規定する平面内となるよう制御される。その後レーザービーム508はレンズ507によって集光され、キャピラリアレイ501の側面に入射する。
- [0054] レーザービーム508はキャピラリアレイ501内部を伝搬し、キャピラリ内部の計測対象に照射される。尚、蛍光励起光学系502は図5に示したほか反射鏡によって光軸位置を調整する機構やレーザー出力を減衰させそのパワーを調整する機構等が設けられてもよい。
- [0055] 蛍光検出光学系503は検出光学系である。計測対象から発せられた蛍光は蛍光検出光学系503によって検出される。蛍光検出光学系503はレンズ509、510と波長フィルタ511、グレーティング512、カメラ513を備える。
- [0056] 計測対象から発せられた蛍光はレンズ509によってコリメートされる。波長フィルタ511は励起光を取り除き、蛍光を透過させる。蛍光はグレーティング512によって波長に応じて伝搬角度が変化する。その後レンズ5

10によってカメラ513上に集光される。このように、蛍光検出光学系503は、各キャピラリ504からの光をカメラ513に導く。カメラ513は光検出系の例であり、各キャピラリ504からの光をそれぞれ検出する。分光を行ったことにより、カメラ513上では計測対象から発せられた蛍光のスペクトルが観測される。

[0057] 図5では電気泳動で複数種類の蛍光色素を検出する場合などを念頭に蛍光検出光学系503が分光光学系である場合の例を示したが、蛍光検出光学系503は必ずしも分光光学系でなくともよい。検出する蛍光色素が1種類のみであるなど分光の必要がない場合には発生した蛍光を直接検出器で検出すればよい。また分光を行う場合にも分光光学素子は必ずしもグレーティングである必要はなく、プリズムなどほかの分光光学素子によって分光が行われてもよい。

[0058] キャピラリアレイ501に対する光の照射は図1に示した形で行うことができる。この時、キャピラリに対して励起光パワーの均一化効果が得られる $\theta_0$ の角度範囲については前述の方法で求めることができる。

[0059] 前述の角度範囲の計算では各界面を平面として扱ったが、キャピラリ504は円形の断面を持ち、励起光が入射する界面が平面ではない。しかし、レーザービーム508がキャピラリアレイ501上でキャピラリ504の内径、外径に比して小さく集光されていれば、近似的に前述の議論を適用することができる。

[0060] 一方で流路が円形断面を持つとき、その内径、外径およびピッチに対しては追加的な制限が課される。これは流路がロッドレンズとして作用するためであり、特許文献2ではレーザー光をキャピラリアレイに対して垂直( $\theta_0 = 0^\circ$ )に入射した場合の条件が示されている。しかし、キャピラリアレイに対して角度を持った状態( $\theta_0 > 0^\circ$ )で入射する場合、垂直の場合とは制限条件が変化する。

[0061] まずキャピラリアレイに対して光線が垂直に入射する場合を考える。キャピラリの断面は円形であり、キャピラリの中心付近に照射された光線は4つ

の界面を通過する。近軸近似を採用し、このキャピラリに対するA B C D行列を計算する。キャピラリに入射した光線は、(i)キャピラリ外側界面を通過し、(ii)キャピラリ内を伝搬し、(iii)キャピラリ内側界面を通過し、(iv)キャピラリ内腔を伝搬し、(v)キャピラリ内側界面を通過し、(vi)キャピラリ内を伝搬し、(vii)キャピラリ外側界面を通過する、というステップでキャピラリを通過する。それぞれのA B C D行列は

[数17]

$$\begin{aligned}
 \text{(i)キャピラリ外側界面 } \hat{R}_{out} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{n_1 - n_0}{n_1} \frac{1}{R_{out}} & \frac{n_0}{n_1} \end{pmatrix} \\
 \text{(ii)キャピラリ内 } \hat{T}_1 &= \begin{pmatrix} 1 & R_{out} - R_{in} \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \\
 \text{(iii)キャピラリ内側界面 } \hat{R}_{in} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{n_2 - n_1}{n_2} \frac{1}{R_{in}} & \frac{n_1}{n_2} \end{pmatrix} \\
 \text{(iv)キャピラリ内腔 } \hat{T}_2 &= \begin{pmatrix} 1 & 2R_{in} \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \dots (14) \\
 \text{(v)キャピラリ内側界面 } \hat{R}'_{in} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \frac{n_1 - n_2}{n_1} \frac{1}{R_{in}} & \frac{n_2}{n_1} \end{pmatrix} \\
 \text{(vi)キャピラリ内 } \hat{T}'_1 &= \begin{pmatrix} 1 & R_{out} - R_{in} \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \\
 \text{(vii)キャピラリ外側界面 } \hat{R}'_{out} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \frac{n_0 - n_1}{n_0} \frac{1}{R_{out}} & \frac{n_1}{n_0} \end{pmatrix}
 \end{aligned}$$

となる。(尚、(ii)キャピラリ内および(vi)キャピラリ内は同一の行列であるが、便宜的に別記号とした。)

[0062] キャピラリ全体のA B C D行列は上記の行列の積

[数18]

$$\hat{C} = \hat{R}'_{out} \hat{T}'_1 \hat{R}'_{in} \hat{T}_2 \hat{R}_{in} \hat{T}_1 \hat{R}_{out} \quad \dots (15)$$

で計算される。キャピラリが光線に対して与えるレンズ作用の焦点距離  $f$  は、上記式(15)のA B C D行列から

[数19]

$$f = -\frac{1}{(\hat{C})_{21}} \quad \dots (16)$$

として計算される。なお分母の添字「2 1」は、当該行列の2行1列成分を表す。

[0063] 以下では導出された焦点距離とキャピラリのピッチが満たすべき条件について記載する。以下ではキャピラリが距離dのピッチで等間隔に並んでいるとする。キャピラリの断面方向における焦点距離はfであるとする。計算において、等間隔なキャピラリの配置を「距離d／2の空間」「キャピラリ」「距離d／2の空間」の単位が繰り返しているものとみることができる。A B C D行列において距離d／2の伝搬と焦点距離fのレンズによる効果はそれぞれ

[数20]

$$\begin{aligned} \hat{D}_{\frac{d}{2}} &= \begin{pmatrix} 1 & \frac{d}{2} \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \\ \hat{F} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{1}{f} & 1 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad \dots (17)$$

と表せる。前述の一単位の光学的效果は

[数21]

$$\hat{D}_{\frac{d}{2}} \hat{F} \hat{D}_{\frac{d}{2}} = \begin{pmatrix} 1 - \frac{d}{2f} & d \left( 1 - \frac{d}{4f} \right) \\ -\frac{1}{f} & 1 - \frac{d}{2f} \end{pmatrix} \quad \dots (18)$$

の行列で表される。キャピラリがn本あるとき、すなわち上記単位がn回繰り返すとき、その光学的な効果は、

[数22]

$$\left( \hat{D}_{\frac{d}{2}} \hat{F} \hat{D}_{\frac{d}{2}} \right)^n$$

で表される。

[0064] キャピラリアレイの端から入射した光の全量がアレイ中のキャピラリすべてを通過するためには、キャピラリを通過した光が発散することなく次のキ

ャピラリに入射していかなければならない。A B C D 行列は光線の光軸からの高さと角度に対する影響を記述するため、この条件は、

[数23]

$$\left(\hat{D}_d \hat{F} \hat{D}_d\right)^n$$

が  $n$  に対して発散しないことと言い換えられる。これは式 (18) の行列の固有値のうち絶対値が最大であるものについて、その絶対値が 1 以下となる条件とさらに言い換えられる。

[0065] 式 (18) の行列から固有値を計算すると

[数24]

$$1 - \frac{d}{2f} \pm \sqrt{\frac{d}{2f} \sqrt{\frac{d}{2f} - 2}} \quad \dots (19)$$

となる。式 (19) の二つ目のルートの内部が正の時、符号がマイナスの固有値の絶対値が 1 を超え、 $n$  に対して発散する。一方で二つ目のルートの内部が負の時、二つの固有値の絶対値は 1 となり、発散しない。したがってすべてのキャピラリを均一に照射する条件は

[数25]

$$d < 4f \quad \dots (20)$$

と書ける。また、 $d$  は正の値であるため、上記の式を満たすために  $f$  は正の値を持たなければならないことが分かる。

[0066] 上記の条件をレイトレースシミュレーションとの対比で検討した結果を以下に示す。シミュレーションでは外径  $300 \mu\text{m}$ 、内径  $100 \mu\text{m}$  のキャピラリを 10 本並べている。キャピラリを構成する材料の屈折率は 1.46、キャピラリ内に充填する物質の屈折率は 1.41、周辺環境の屈折率は 1 とした。アレイに対し側面から垂直にレーザ光を入射している。照射するビームの直径は  $20 \mu\text{m}$  とした。光の偏光は流路長軸方向としている。シミュレーションでは各キャピラリの内径部分に照射されるパワーを光線追跡で計算

している。

[0067] 図6には10本目(最後尾)のキャピラリの内径に照射される光のパワーをキャピラリのピッチに対してプロットした。10本目のキャピラリに到達する光のパワーはキャピラリでの表面反射損失によりピッチが最小となる $300\mu\text{m}$ (外径と同じ値)でも54%となっている。10本目のキャピラリに照射されるパワーはピッチ $1200\mu\text{m}$ 付近から低下していくことが分かる。一方、上記の条件で計算される式(20)右辺は $1240\mu\text{m}$ となる。上記の $1240\mu\text{m}$ を破線でグラフ中に示した。この結果から式(20)の条件で許容されるキャピラリのピッチの範囲を規定できることが分かる。

[0068] 次にキャピラリアレイに対して角度 $\theta_0$ をつけて光を入射した場合について記載する。前述の透過率に関する計算と同じく、周辺環境の屈折率を $n_0$ 、キャピラリ材料の屈折率を $n_1$ 、キャピラリ内腔に充填される物質の屈折率を $n_2$ とする。またそれぞれの屈折率の物質中を伝搬する角度を $\theta_0$ 、 $\theta_1$ 、 $\theta_2$ とする。

[0069] キャピラリは断面が円形であると想定する。すなわち、キャピラリの軸と直交する平面による断面において、キャピラリの内周および外周が円形となる。キャピラリに対し斜めに照射された光線を含む断面(図7(a)中の破線)でキャピラリを見ると、キャピラリ断面は図7(b)に示す楕円形となる。キャピラリ外径(半径 $R_{out}$ )を考えると、断面の楕円は単軸半径が $R_{out}$ 、長軸半径が $R_{out}/\cos\theta_0$ となる。光線はこの楕円に長軸方向から入射する形となる。

[0070] 上記を考慮して先のABCD行列を楕円に対するものに書き換えると

[数26]

$$\begin{aligned}
\hat{R}_{out} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{n_1 - n_0}{n_1} \cos \theta_0 R_{out} & \frac{n_0}{n_1} \end{pmatrix} \\
\hat{T}_1 &= \begin{pmatrix} 1 & (R_{out} - R_{in}) / \cos \theta_1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \\
\hat{R}_{in} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{n_2 - n_1}{n_2} \cos \theta_1 R_{in} & \frac{n_1}{n_2} \end{pmatrix} \\
\hat{T}_2 &= \begin{pmatrix} 1 & 2R_{in} / \cos \theta_2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \dots (21) \\
\hat{R}'_{in} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \frac{n_1 - n_2}{n_1} \cos \theta_2 R_{in} & \frac{n_2}{n_1} \end{pmatrix} \\
\hat{T}'_1 &= \begin{pmatrix} 1 & (R_{out} - R_{in}) / \cos \theta_1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \\
\hat{R}'_{out} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \frac{n_0 - n_1}{n_0} \cos \theta_1 R_{out} & \frac{n_1}{n_0} \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

となる。光源からの光がすべてのキャピラリを通過するための条件の導出方法は、キャピラリの軸と垂直に光を入射する場合と同じである。すなわち式(15)で計算されるキャピラリのABCD行列に基づき式(16)で計算される焦点距離 $f$ が、式(20)の条件を満たせばよい。ただし、上記の計算はキャピラリアレイの断面方向に対し角度 $\theta_0$ を持つ面で行われるため、実際のキャピラリのピッチ $d$ に対しては式(20)の条件式は

[数27]

$$\frac{d}{\cos \theta_0} < 4f \quad \dots (22)$$

と変形される。

[0071] 上記をまとめると、キャピラリの外半径 $R_{out}$ および内半径 $R_{in}$ について、式(21)で表される行列を用いて、式(15)の行列を計算することができる。そして、式(15)の行列の2行1列成分および式(16)を用いて、キャピラリの軸と直交する方向の焦点距離 $f$ を計算することができる。この焦点距離 $f$ が、流路アレイにおけるキャピラリのピッチ $d$ に対して式(22)を満たす場合に、キャピラリに照射されるパワーをより大きくすること

ができる。

- [0072] 上記の条件をレイトレースシミュレーションとの対比で検討した結果を以下に示す。モデルは前述の図6のグラフの計算時と同様であり、光ビームの入射角度のみ異なっている。入射する励起光の角度は $\theta_0 = 55.6^\circ$ とした。これは屈折率1の周辺環境と屈折率1.46のキャピラリ材料において、界面が平面の場合のブリュースター角である。
- [0073] 図8には10本目（最後尾）のキャピラリの内径に照射される光のパワーをキャピラリのピッチに対してプロットした。本実施形態の効果によってキャピラリの表面反射による光パワーの損失が抑えられる。このためキャピラリピッチ $300\mu\text{m}$ の場合10本目のキャピラリでもアレイ入射前の光パワーに対し99.6%のパワーが照射されている。 $\theta_0 = 0^\circ$ の場合10本目のキャピラリに照射される光パワーは54%であり、本実施形態の効果によって反射損失が低減されたことが分かる。
- [0074] 10本目のキャピラリに照射されるパワーはピッチ $600\mu\text{m}$ 付近から低下していく。一方、上記の条件で計算される式(22)右辺は $615\mu\text{m}$ となる。上記の $615\mu\text{m}$ を破線でグラフ中に示した。この結果は式(22)により許容されるキャピラリのピッチの範囲を規定できることを示している。
- [0075] 図9には図6および図8と同じシミュレーションモデルを用い、キャピラリピッチを $300\mu\text{m}$ としたとき、10本のキャピラリそれぞれに照射される励起光のパワーを示したグラフを記載した。励起光のパワーはアレイに入射する前の値を100%として表記している。アレイ両側から励起光を照射する構成では、励起光のパワーが同じ二つのビームに分割する想定とした。
- [0076] アレイ片側から入射角 $0^\circ$ で入射する場合にはキャピラリ番号に応じて照射されるパワーが低下していく一方、入射角を $55.6^\circ$ とした場合には反射損失が小さく抑えられ、照射される励起光のパワーがより均一となっている。
- [0077] アレイ両側から入射角を $0^\circ$ として励起光を入射した場合では、励起光パ

ワーのばらつきが片側から入射角  $0^\circ$  で照射した場合と比較して抑えられる。この場合の全 10 本の励起光パワーの変動係数（標準偏差を平均値で除した値）は 1.5% である。一方、片側から入射角  $55.6^\circ$  で入射した場合の励起光パワーの変動係数は 0.1% であり、両側から照射した場合より励起光のパワーが均一化されている。

[0078] また両側から励起光を照射する場合でも反射損失により 2 割程度の励起光のパワーを損失する。一方で本実施形態の構成であれば励起光のパワーのほぼすべてを蛍光の励起に使用することができる。さらに両側から励起光を照射する場合には、光ビームを分割する機構、および、2つのビームを同軸とした状態でアレイに入射するよう調整する機構が必要となる場合があり、照射光学系が複雑となる。本実施形態の構成であれば励起光に角度をつける構成のみで励起光のパワーを均一化する効果を得ることができる。

[0079] 上記では実施形態 1 で角度  $\theta_0$  をある一定の角度にすることで励起光の反射損失を低減し、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ことができることを示した。本実施形態の手法では上記の効果に加え、角度  $\theta_0$  の調整により  $\theta_0 = 0^\circ$  ではキャピラリアレイ側面からの光照射に必要な条件を満たせない場合に対しても励起光の照射を可能とすることができる。

[0080] 一例としてキャピラリの外径を  $300\mu\text{m}$ 、内径を  $50\mu\text{m}$  とする。キャピラリを構成する材料の屈折率は 1.46、キャピラリ内に充填する物質の屈折率は 1.33、周辺環境の屈折率は 1 とする。この条件はおおよそ空気中においた石英ガラスのキャピラリ内に水を充填した場合に相当する。

[0081]  $\theta_0 = 0^\circ$  で励起光を入射するとすると、式 (16) で計算される焦点距離は  $-866\mu\text{m}$  となる。焦点距離が負の値であるため、式 (20) はどのようなキャピラリのピッチでも充足することができない。この場合キャピラリアレイ中を伝搬する励起光はキャピラリの凹レンズ効果によって発散してしまい、すべてのキャピラリを照射することができない。

[0082] 上記のような条件において、角度  $\theta_0 = 55.6^\circ$  とすると焦点距離は  $652\mu\text{m}$  と正の値となり、式 (22) を満たせる条件が存在できる。また同時

に前述の表面反射損失を低減する効果も得ることができる。従来の $\theta_0 = 0^\circ$ の場合ではすべてのキャピラリへ励起光を照射することができない条件でも、このように角度 $\theta_0$ の値を調整することでキャピラリ内を励起光が伝搬するための条件を満たすことができる。

- [0083] 本実施形態の構成では、励起光はキャピラリアレイ中を斜めに伝搬することとなる。このため励起光が照射される位置（蛍光検出を行う位置）はキャピラリごとに変化することになる。例えば本実施形態の蛍光検出装置を電気泳動装置に適用する場合には上記の影響により電気泳動の有効長が変化することになる。このような場合には各キャピラリの配置を順にずらすと好適である。例えば蛍光検出点がキャピラリの軸方向に0.1 mmずつずれる場合には、アレイ中のキャピラリを0.1 mmずつの階段状になるようにずらせばよい。
- [0084] またキャピラリアレイ中を斜めに励起光が伝搬することにより、キャピラリの内腔で蛍光が発生する部位の長さが、キャピラリの軸に直交する方向に励起光を照射する場合と比較して長くなる。この効果はキャピラリ内腔の半径を $R_{in}$ とし、キャピラリ内腔での光の伝搬角度を $\theta_2$ としたとき、 $2 R_{in} \tan \theta_2$ 程度である。このことにより、キャピラリ上で蛍光検出を行う場合の検出分解能が悪化する。
- [0085] 一例として内径 $50 \mu\text{m}$ 、周辺環境屈折率1、内腔部分の屈折率1.41のキャピラリに対し、角度 $55.6^\circ$ で励起光を入射する場合、発光領域の長さは $36 \mu\text{m}$ 程度増加する。この効果が計測全体に与える影響の大きさは、行う計測の種類や流路アレイの構成に依存する。この影響を小さくおさえる必要がある場合には、本実施形態の効果が得られる角度範囲内で入射角度を小さく設定することができる。
- [0086] 実施形態1では、光検出装置をキャピラリ電気泳動装置における検出装置として用いることを念頭に置いた構成を記載したが、本開示の構成の適用対象は上記に限られるものではなく、流路アレイを光学的に計測するその他の計測装置に適用することもできる。

## [0087] &lt;実施形態１：まとめ&gt;

本実施形態１に係る蛍光検出装置５００は、キャピラリアレイ５０１側面からレーザビーム５０８を入射する際に、キャピラリアレイが規定する平面においてキャピラリの軸と直交する方向に対して、レーザビーム５０８に角度を持たせる。この角度は式（７）または式（１３）を満たす条件とする。またレーザビーム５０８の偏光方向はキャピラリが規定する平面と平行な方向とする。さらにキャピラリのピッチは式（２２）を満たす条件とする。以上の構成により、キャピラリによる表面反射損失を低減し、各キャピラリに照射されるレーザ光のパワーをキャピラリ垂直にレーザ光が入射された場合と比較してより均一にすることができる。またレーザ光入射角度の調整によりキャピラリの外径、内径、配置条件に関する制限を調整し、キャピラリに対し垂直に光を入射する構成では実現できない照射条件を可能とすることができる。

## [0088] &lt;実施形態２&gt;

図１０は、本発明の実施形態２に係る蛍光検出装置１０００の構成図である。蛍光検出装置１０００の構成は、キャピラリアレイ５０１および蛍光励起光学系５０２の部分については図５に示した実施形態１の構成と同様とすることができる。蛍光検出光学系１００１は蛍光を導くための光ファイバアレイ１００２および蛍光検出装置１００３を備える。光ファイバアレイ１００２は、複数の光ファイバによって構成される。

[0089] 蛍光検出装置１００３の前段には励起光を取り除き、蛍光のみを検出器に導入するための波長フィルタを設けてもよい。また蛍光検出装置１０００では光ファイバによって導かれた蛍光が直接検出装置に導入される構成となっているが、検出光学系はこの形態に限るものではない。一例として光ファイバアレイ１００２の後端が図５中に示した蛍光検出光学系５０３に接続され、分光されたのちに検出されてもよい。

[0090] 図１０に示した構成において、キャピラリアレイへの励起光の入射角度を実施形態１で示した角度範囲に設定する。この時、実施形態１で示した効果

に加え、キャピラリを検出する検出チャンネル間でのクロストークを低減することができる。

[0091] 以下でクロストーク低減が可能となる理由について説明する。ここでのクロストークは蛍光を発しているキャピラリを検出するためのチャンネルとは別のチャンネルに、当該蛍光が混入してしまう状況を指している。

[0092] このようなクロストークの発生原因はいくつか存在する。一例として図10に示した構成の場合、キャピラリ504の内腔で発生した蛍光は全方位に対して放射されるため、隣接するキャピラリに対して設置された光ファイバに一部の光が侵入してしまう場合がある。また図5に示した蛍光検出光学系503ではレンズ509、510の収差などによってカメラ513上に結像するスペクトル像のプロファイルがなまされ、隣接するキャピラリを検出する部分にプロファイルが重複してしまう場合がある。

[0093] いくつかのクロストークの原因のうち、本実施形態の構成ではキャピラリの表面反射に起因するクロストークが低減可能である。あるキャピラリで発生した蛍光は前述の通り全方位に対して照射されるため、隣接するキャピラリに対してもその蛍光が照射される。一部の蛍光はキャピラリの表面で反射し、その反射角度と位置によっては隣接するキャピラリを検出するための光ファイバに入射してしまう。

[0094] この時、発光部位から隣接するキャピラリに向かって垂直に進んだ蛍光がクロストークに寄与する割合が大きい。図11にこの状況を模式図で示した。図11左側のキャピラリ504a中にある発光部位504cから出た蛍光は全方位に等しい強度で放射される。しかし実際に検出されるのは紙面手前側にあると想定する検出器側に進んだ光のみである。

[0095] 左側のキャピラリ504aから右側のキャピラリ504bに対し垂直に進んだ光は、右側のキャピラリ504bの左半面で反射されるが、この時キャピラリ504bが円柱状であるため、領域504dで反射した光が紙面手前側にある検出器に入りやすくなる。領域504dは、クロストークに対する影響が大きい部位であるといえる。領域504dの外に照射され

た蛍光は、キャピラリ504bの表面で反射しても検出器方向には伝搬しない。

[0096] この状況をシミュレーションで示したものが図12である。図12では直径150 $\mu$ m、内径50 $\mu$ m、ピッチ150 $\mu$ mのキャピラリアレイを設定している。周辺環境の屈折率は1、キャピラリ材料の屈折率は1.46、キャピラリ内腔の屈折率は1.41とした。シミュレーションでは紙面手前側にNA0.36の結像系と検出カメラが設定され、キャピラリ内腔で発生した蛍光の蛍光像を取得するシミュレーションとした。

[0097] 図12にはカメラ上で隣接する二つのキャピラリに該当する画像の部分を切り出して表示している。キャピラリ的位置関係は図11の模式図と同様であり、図12(a)が図11のキャピラリ504aに対応し、図12(b)が図11のキャピラリ504bに対応する。

[0098] 左側のキャピラリ504aが発光している。図12(a)の画像のうち黒くなっている部分が発光部位である。右側のキャピラリ504bは発光していない。尚、図12の画像では蛍光強度が高いほど黒色が濃くなるよう画像を構成した。図12(a)と図12(b)とで最も黒い部分が同程度の濃さになっているが、これはそれぞれの画像でカラースケールを設定しているためであり、実際には図12(b)の画像の蛍光強度は図12(a)に比べて小さい。

[0099] 図12(b)に対応するキャピラリ504bは発光していないが、キャピラリ左側に黒い部分が表れている。この部分が図11の領域504dに相当する。このようにキャピラリ表面で反射した蛍光が隣接するキャピラリを検出するチャンネルに入ってしまう、クロストークとして観測される。

[0100] 上記の原因で発生したクロストークが励起光を角度をつけて入射することで低減される理由を以下で説明する。図13には図11の模式図上に光ファイバで検出する部位を破線で追記した図を示した。図13(a)のように入射角度0°で照射する場合、発光部位は各キャピラリ上に同じく角度0°で、すなわち水平に並ぶ。すると隣接するキャピラリの発光部位は前述の表面

反射によりクロストークを発生させる部位と近くなる。このため表面で反射した蛍光が光ファイバに入りやすくなってしまう。

[0101] 一方で、図13(b)のようにキャピラリアレイに対して角度をつけて励起光を照射すると、発光部位もキャピラリ上で角度をもって、すなわちキャピラリの軸方向に離れて並ぶこととなる。一方で表面反射によりクロストークを発生させる部位は図13(a)の角度 $0^\circ$ の時と同じ位置となるため、発光部位とクロストークが発生する部位との位置を軸方向に離すことができる。この結果としてキャピラリ表面で反射した蛍光が隣接するキャピラリを計測するためのファイバに入りにくくなり、クロストークが低減される。

[0102] 図14はレイトレースシミュレーションで上記の効果を定量的に示したものである。このシミュレーションでは $\phi 150\mu\text{m}$ のキャピラリが $175\mu\text{m}$ ピッチで8本並んでおり、それぞれのキャピラリの発光部位に対してコア径 $100\mu\text{m}$ 、NA0.4のファイバがキャピラリから距離 $50\mu\text{m}$ の位置に設置されている。

[0103] 図14では4番のキャピラリが発光している想定となっており、4番のキャピラリを検出する光ファイバ内に導入される励起光のパワーを100%としている。4番以外で検出されている蛍光が4番を起因として発生するクロストークである。キャピラリアレイに対して垂直に励起光が入射されている場合、発光するキャピラリに隣接するキャピラリで発生するクロストークは2.2%ほどとなった。一方で励起光が角度 $55.6^\circ$ で照射されている場合、隣接するキャピラリで発生するクロストークは0.6%程度に低減されている。

[0104] このクロストーク低減効果は、蛍光発光部位と、表面反射によりクロストークを発生させる部位との距離を軸方向に離し、蛍光のみを選択的に検出するようにすることで発生する。とくに本実施形態では、蛍光検出光学系1001において、光ファイバが、キャピラリ504において発光が発生する部位の発光のみを検出器に導くことにより、当該部位の周辺における部位（発光が発生しない部位）を光学的に遮蔽することができ、これによってクロス

トークが低減される。

[0105] 蛍光のみを選択的に取り出す手段として、光ファイバ以外の光学素子を用いてもよい。一例として図15のように、蛍光検出光学系1001は、各キャピラリ504に関連して配置される光学スリット部材514を備えてもよい（図15にはスリット部分の形状のみ破線で示す）。光学スリット部材514のスリットは、蛍光検出部位からの光のみが通過できるような大きさである。

[0106] 蛍光検出光学系1001において、各キャピラリ504において発光が発生する部位のみに光学スリット部材514のスリットを対応させて配置してもよい。このようにすると、光学スリット部材514が、各キャピラリ504において発光が発生する部位の周辺における部位（発光が発生しない部位）を、光学的に遮蔽するので、検出すべき蛍光を効率的に透過させつつクロストークを低減することができる。

[0107] <実施形態2：まとめ>

実施形態2に係る蛍光検出装置1000は、キャピラリアレイ501側面からレーザビーム508を入射する際に、キャピラリの軸と直交する方向に対してレーザビーム508に角度を持たせる。各キャピラリで発生した蛍光は光ファイバアレイ1002によって蛍光検出装置1003へ導かれる。以上の構成により、蛍光がキャピラリの表面で反射し、隣接するキャピラリに対して設置された光ファイバに入射することで発生するクロストークを低減することができる。

[0108] <変形例について>

本発明は、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発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、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

- [0109] 1 0 0 流路アレイ  
1 0 1 周辺環境  
1 0 2 流路  
1 0 3 内腔  
3 0 1 流路基板  
5 0 0 蛍光検出装置  
5 0 1 キャピラリアレイ  
5 0 2 蛍光励起光学系  
5 0 3 蛍光検出光学系  
5 0 4 (5 0 4 a、5 0 4 b) キャピラリ  
5 0 5 レーザ光源  
5 0 6 偏光制御素子  
5 0 7 レンズ  
5 0 8 レーザビーム  
5 0 9 レンズ  
5 1 0 レンズ  
5 1 1 波長フィルタ  
5 1 2 グレーティング  
5 1 3 カメラ  
5 1 4 光学スリット部材  
1 0 0 0 蛍光検出装置  
1 0 0 1 蛍光検出光学系  
1 0 0 2 光ファイバアレイ  
1 0 0 3 蛍光検出装置

## 請求の範囲

[請求項1] 複数の管の軸が互いに平行となるよう配列され、流路平面を構成する流路アレイと、

照射光学系であって、光源を備え、前記光源からの光を、

- 前記光の電場成分の振動方向が、前記流路平面と平行であり、
- 前記光の光軸が前記流路平面に含まれ、かつ、

- 前記光軸が、前記流路平面において、前記管の軸と直交する方向に対して所定角度  $\theta_0$  をなす

ように照射させる照射光学系と、

前記複数の管からの発光をそれぞれ検出する光検出系と、  
を備え、

周辺環境の屈折率を  $n_0$  とし、前記管の材料の屈折率を  $n_1$  とし、  
前記管の内部の物質の屈折率を  $n_2$  として、前記屈折率と前記所定角度から

[数1]

$$n_0 \sin \theta_0 = n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$$

として決まる前記管の材料中の光線の角度  $\theta_1$  および前記管の内部の光線の角度  $\theta_2$  に対し、前記所定角度  $\theta_0$  が以下の式1と式2：

[数2]

$$\text{式1} : \theta_0 > 0.1 \frac{n_1 n_2}{\sqrt{n_2^2 (n_1 - n_0)^2 + n_0^2 (n_2 - n_1)^2}}$$

$$\text{式2} : \frac{(n_0 + n_1)^2 (n_1 + n_2)^2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} > 1$$

を満たすことを特徴とする光検出装置。

[請求項2] 前記管の本数をN本としたとき、前記所定角度  $\theta_0$  がさらに下記の式：

[数3]

$$\frac{\left(\frac{16n_0n_1^2n_2}{(n_1+n_0)^2(n_1+n_2)^2}\right)^{2\left(\text{ceil}\left(\frac{N}{2}\right)-1\right)} + \left(\frac{16n_0n_1^2n_2}{(n_1+n_0)^2(n_1+n_2)^2}\right)^{2\left(N-\text{ceil}\left(\frac{N}{2}\right)\right)}}{1 + \left(\frac{16n_0n_1^2n_2}{(n_1+n_0)^2(n_1+n_2)^2}\right)^{2(N-1)}} < \left[ \frac{16n_0n_1^2n_2 \cos \theta_0 \cos^2 \theta_1 \cos \theta_2}{(n_0 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_0)^2 (n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2)^2} \right]^{2(N-1)}$$

を満たすことを特徴とする、請求項1に記載の光検出装置。

[請求項3]

前記光源からの光が、前記流路アレイの両側から対向するよう入射されていることを特徴とする、請求項1に記載の光検出装置。

[請求項4]

前記管は、前記管の軸と直交する平面による断面において内周および外周が円形となるキャピラリであり、

前記管の外半径  $R_{out}$  および内半径  $R_{in}$  について、

[数4]

$$\begin{aligned} \hat{R}_{out} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{n_1-n_0}{n_1} \frac{1}{\cos \theta_0 R_{out}} & \frac{n_0}{n_1} \end{pmatrix}, \quad \hat{R}'_{out} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \frac{n_0-n_1}{n_0} \frac{1}{\cos \theta_1 R_{out}} & \frac{n_1}{n_0} \end{pmatrix}, \\ \hat{R}_{in} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{n_2-n_1}{n_2} \frac{1}{\cos \theta_1 R_{in}} & \frac{n_1}{n_2} \end{pmatrix}, \quad \hat{R}'_{in} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \frac{n_1-n_2}{n_1} \frac{1}{\cos \theta_2 R_{in}} & \frac{n_2}{n_1} \end{pmatrix}, \\ \hat{T}_1 = \hat{T}'_1 &= \begin{pmatrix} 1 & (R_{out} - R_{in})/\cos \theta_1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \hat{T}_2 = \begin{pmatrix} 1 & 2R_{in}/\cos \theta_2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

で表される行列を用いて、

[数5]

$$\hat{C} = \hat{R}'_{out} \hat{T}'_1 \hat{R}'_{in} \hat{T}_2 \hat{R}_{in} \hat{T}_1 \hat{R}_{out}$$

の式で計算される行列の2行1列成分を用いて計算される、管の軸と直交する方向の焦点距離

[数6]

$$f = -\frac{1}{(\hat{C})_{21}}$$

が、前記流路アレイにおける前記管のピッチ  $d$  に対して

[数7]

$$4f > \frac{d}{\cos \theta_0}$$

を満たすことを特徴とする、請求項1に記載の光検出装置。

[請求項5] 前記光検出装置は、前記複数の管からの発光を前記光検出系に導く検出光学系を備え、

前記検出光学系において、前記複数の管において発光が発生する部位の周辺における発光が発生しない部位が、光学的に遮蔽されていることを特徴とする、請求項4に記載の光検出装置。

[請求項6] 前記検出光学系は光ファイバを備え、  
前記光ファイバは、前記発光が発生する部位の発光のみを検出器に導くことにより、前記発光が発生しない部位を光学的に遮蔽することを特徴とする、請求項5に記載の光検出装置。

[請求項7] 前記検出光学系は、前記複数の管に関連して配置される光学スリット部材を備え、

前記光学スリット部材は、前記発光が発生しない部位を光学的に遮蔽することを特徴とする、請求項5に記載の光検出装置。

[請求項8] 軸が互いに平行となるよう配列された複数の流路を内部に持ち、流路平面を構成する流路基板と、

照射光学系であって、光源を備え、前記光源からの光を、

- 前記光の電場成分の振動方向が、前記流路平面と平行であり、
- 前記光の光軸が前記流路平面に含まれ、かつ、
- 前記光軸が、前記流路平面において、前記流路の軸と直交する

方向に対して所定角度 $\theta_0$ をなす

ように照射させる照射光学系と、

前記複数の流路からの発光をそれぞれ検出する光検出系と、  
を備え、

前記流路基板の材料の屈折率を  $n_0$  とし、前記流路の内部の物質の屈折率を  $n_1$  として、前記所定角度  $\theta_0$  が、

[数8]

$$0.1 \frac{n_1}{|n_1 - n_0|} < \theta_0 < \arcsin \left( \sqrt{\frac{n_1^2(n_0^2 + n_1^2)}{n_0^4 + n_0^2 n_1^2 + n_1^4}} \right)$$

を満たすことを特徴とする、光検出装置。