

明 細 書

発明の名称：光検出装置、及び信号処理方法

技術分野

[0001] 本発明は、光検出装置及び信号処理方法に関し、特に、複数の発光点において複数種類の発光体が発光する場合に発生するクロストークを低減する光検出装置および信号処理方法に関する。

背景技術

[0002] 複数の空間的な位置に複数種類の発光体が存在し、空間的な位置ごとに光の波長を分離して検出する光検出装置によって各発光体がどの位置にどの濃度比で存在するかを検出する光計測方法が存在する。その一例として、複数の分析用キャピラリを備え、複数種類の蛍光色素で標識されたサンプルを分析するキャピラリ電気泳動装置の光検出装置が挙げられる。

[0003] 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。分析対象の検出には例えば蛍光検出が用いられる。分析対象を蛍光色素で標識し、励起光の照射によって発生する蛍光を検出することで分離された分析対象物を検出する。

[0004] 一例として、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。サンプル中に複数種類のDNA分子が存在しており、これらを区別して分析する場合などにDNAの標識に複数種類の蛍光色素が使用されることがある。光検出装置はグレーティング等で蛍光の波長を分離して検出し、得られるスペクトルの形状から蛍光色素の種類を判別する。

[0005] キャピラリ電気泳動装置においては、計測のスループットを向上させるた

め、複数のキャピラリが搭載されることがある。このような場合、例えば分離用のキャピラリを一行に並べ、励起光をすべてのキャピラリに一括で照射する。発生した蛍光はイメージセンサによって取得する。各キャピラリの蛍光像から信号量を計算し、サンプルの泳動波形を得る。

[0006] 前述のように複数種類の蛍光色素及び複数のキャピラリを用いる場合、本来検出されるべき信号とは別の信号が検出され、計測された対象物の濃度比が真の値からずれてしまう場合がある。例えばあるキャピラリで蛍光色素Aが発光しているにも関わらず、蛍光色素Bが発光していると誤認される場合やあるi本目のキャピラリが発光しているにも関わらず、i本目のキャピラリとは異なるj本目のキャピラリが発光していると誤認される場合などである。ここでは誤認により出力される信号をクロストークと呼び、前者の色素の誤認によるものをスペクトルクロストーク、後者の発光キャピラリの誤認によるものを空間クロストークと呼ぶ。

[0007] クロストークの発生要因は様々なものが考えられる。一例としてスペクトルクロストークは蛍光色素の発光スペクトルの幅によって発生しうる。一般に蛍光色素は数十ナノメートル程度の波長幅の発光スペクトルを持つ。複数の色素を用いる場合、色素Aの発光スペクトルと色素Bの発光スペクトルが重なりうる。色素Aと色素Bの発光スペクトルに重なりがある場合、色素Aが発光していても色素Aの発光スペクトルの色素Bの検出波長帯にかかった部分が色素Bの発光信号として検出されてしまう場合がある。

[0008] 一例として空間クロストークは隣接するキャピラリの表面反射によって発生しうる。装置内で複数本のキャピラリが一行に配置されており、検出器はこのキャピラリアレイに向かい合う形で配置されているとする。i本目のキャピラリ（以下適宜キャピラリiと呼ぶ）で蛍光色素が発光すると蛍光は全方位に放射され、一部は検出器に導入される。しかし一部の光は近傍のj本目のキャピラリ（以下適宜キャピラリjと呼ぶ）に当たり、さらにその一部は検出器方向に反射する。このような場合、検出器上では蛍光を反射したキャピラリjが蛍光を発しているように見えてしまい、キャピラリjの発光信号として検出

されてしまう。

[0009] クロストークはキャピラリ電気泳動による分析において、様々な悪影響を及ぼす。例えば空間クロストークによってキャピラリiの蛍光がキャピラリjの蛍光と認識された場合、本来キャピラリiで分析しているサンプルの成分がキャピラリjで分析しているサンプルに含まれていたと誤認しうる。またスペクトルクロストークにより、本来は蛍光色素Aで標識した成分aしかサンプル中には存在しないにもかかわらず、色素Bで標識される成分bがサンプル中に存在すると誤認しうる。

[0010] クロストークは計測条件や装置構成を工夫することで低減しうる。例えばスペクトルクロストークは使用する蛍光色素の発光波長の間隔を広げることによって低減でき、空間クロストークはキャピラリの本数分完全に独立した計測光学系を準備すれば発生しない。しかし、検出器が検出できる検出波長には上限と下限とがあるため色素の発光スペクトル間隔を広げれば使用できる蛍光色素の数は減少する。また、各キャピラリを計測する光学系を独立にすれば空間クロストークは発生しないが、キャピラリの本数分の光源と検出器が必要になり装置のコスト、サイズ面で不利である。

[0011] 一方、クロストークをデータ処理によって低減する方法も知られている（特許文献1）。この方法では事前にある蛍光色素があるキャピラリで発光する場合のクロストークを網羅的に取得しておき、クロストークの成分を並べた行列の逆行列を生成しておく。この逆行列を実際に取得された信号に対して作用させることでクロストークを低減する。この方法であれば装置構成や計測条件を変更せずともクロストークを低減することが可能になる。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：特許第7282880号

特許文献2：国際公開第2018/151843号

特許文献3：国際公開第2023/276078号

非特許文献

- [0013] 非特許文献1: SeqStudioTMGenetic Analyzer Instrument and Software USER GUIDEhttps://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0018646_SeqStudioInstSW_UG.pdf

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0014] 特許文献1に記載の方法はクロストーク低減処理に使用する行列を生成した時点とサンプルを分析する時点とで、各色素間、キャピラリ間のスペクトル、空間クロストークの比率が変化していないことを前提にしている。クロストーク低減処理に使用する行列の生成とサンプルの分析に同じキャピラリアレイを使う場合、この条件は基本的には満たされる。しかし、キャピラリ電気泳動においてキャピラリアレイは消耗品であり、キャピラリアレイは一定の回数使用したのちに交換が必要となる。
- [0015] キャピラリアレイを交換すると、スペクトルクロストーク及び空間クロストークの比率は変化してしまう。キャピラリアレイではキャピラリが一行に並んでいるが、各キャピラリには数 μm ～十数 μm 程度の配置誤差が発生するため、キャピラリ表面での光反射パターンはキャピラリアレイごとに変化しうる。また交換前後でキャピラリアレイ中心の検出器に対する位置や傾きも変化しうる。これらは空間クロストークの比率を変化させる。
- [0016] 色素の発光スペクトルはキャピラリの交換によって変化しない為、キャピラリアレイ交換に伴うスペクトルクロストークの変化は空間クロストークと比べて小さいことが期待できる。しかし、スペクトルクロストークもキャピラリアレイ交換によって変化しうる。例えば検出器の光学系内で多重反射が起こり、色素Aの信号が色素Bの検出チャネルに入ってしまうような経路でクロストークが発生している場合、キャピラリアレイの位置変化が多重反射の状態を変化させ、結果としてスペクトルクロストークを変化させることはありうる。
- [0017] このことから特許文献1の手法を採用する場合、キャピラリアレイを交換したのちに新しいアレイに対するクロストーク低減処理に使用する行列を生

成する作業が必要になる。クロストーク低減処理に使用する行列の生成においては、全ての色素及びキャピラリに対するクロストーク比率を求める必要がある。あるキャピラリ*i*である色素Aが発光する場合のクロストーク比率は、キャピラリ*i*のみに色素Aのみを注入し電気泳動を行うことで求めることができる。したがって、例えば4種の色素を使用し、8本のキャピラリを持つキャピラリアレイを使用する場合、クロストーク低減処理に使用する行列の生成には $4 \times 8 = 32$ 回の電気泳動を行うことになる。1回の電気泳動にはポリマーの交換や不要なイオンを除去する予備電気泳動等の準備動作も含めて数十分程度以上の時間がかかることを鑑みると、クロストーク低減処理に使用する行列の生成には長時間を要することとなる。色素数及びキャピラリ本数が多いほどこの時間は増大する。

[0018] 特許文献1にはクロストーク低減処理に使用する行列生成の手間及び時間を低減する方法についても記載されている。具体的には各キャピラリに試料注入するタイミングをずらして色素の発光タイミングをずらし、あるキャピラリが発光している時点でほかのキャピラリが発光しないようにする方法が記載されている。また、各キャピラリに鎖長が異なる蛍光標識DNAを導入することで、同様にあるキャピラリが発光している時点でほかのキャピラリが発光しないようにする方法も記載されている。

[0019] しかし、前者は通常の分析とは異なる動作シーケンスを装置に搭載する必要があり、後者はクロストーク低減処理に使用する行列の生成用に鎖長をコントロールしたDNAが入った試薬を用意しなければならないなどのハードルがある。また、用いる色素を変化させた場合にはキャピラリアレイを交換していなくともクロストーク低減処理に使用する行列は再生成する必要がある。

[0020] 特許文献2にはスペクトルクロストークの低減（スペクトルの重なりを持つ複数の色素の比率を蛍光スペクトルから求める処理と同義）において、スペクトルクロストークの低減に用いる行列の情報を得ることを目的とした校正のための電気泳動を行わず、サンプルの分析中に分析によって得られた情

報からスペクトルクロストークを低減する行列を最適化する方法が示されている。この方法は初期の行列を基として、任意の2つの推定色素濃度間の相関情報を基にこの相関が小さくなるよう行列の変更、色素濃度の相関の評価、及び行列の更新有無の決定、を繰り返すことでスペクトルクロストークを低減する処理に用いられる行列を最適化する。

[0021] この方法ではスペクトルクロストークに起因する二つの色素間の相関を正しく得るために外れ値を除去しなければならない。すなわち色素Aが存在する場合の色素Bに対するスペクトルクロストークと、実際に色素Bがサンプル中に存在している場合を区別しなければならない。スペクトルクロストークに関してこの区別を行うことができることは一般に期待できる。一般的に複数の色素を用いる場合、異なる分析対象物を区別することが目的であるため、色素Aと色素Bは異なる分析対象（分子）を標識する。このため色素Aで標識された分析対象と色素Bで標識された分析対象との両方を含むサンプルを電気泳動し、蛍光スペクトルの時系列データを得た場合、色素Aと色素Bは異なるタイミングで発光する場合が多いことが期待できる。一方で色素Aによって発生する色素Bに対するスペクトルクロストークは色素Aの発光と同時刻に発生する。色素Aで標識された分析対象と色素Bで標識された分析対象とが偶然同時刻に発光する場合は稀なため、色素Aと色素Bの推定色素濃度間の相関情報を計算する場合にそのようなほかの多数のデータとは傾向が異なる稀な値を外れ値として除去すればよい。

[0022] しかし、特許文献2の方法を空間クロストークに拡張しようとしても、上記の外れ値の除去に関する前提条件が満たされない。特許文献2の方法を空間クロストークに拡張すると、キャピラリ*i*において色素Aが発光する場合のキャピラリ*j*の色素Aに対する空間クロストークと、キャピラリ*j*において実際に色素Aが発光している信号を区別しなければならない。先の場合と同じく、キャピラリ*j*における空間クロストークに起因する色素Aの蛍光はキャピラリ*i*で色素Aが発光するのと同じタイミングで発生する。ここで、キャピラリ*i*で分析するサンプルとキャピラリ*j*で分析するサンプルで色素Aは同じ分析対象

α を標識しているとする。この場合、キャピラリ*i*とキャピラリ*j*で実際にサンプルに含まれている色素Aが発光するタイミングは同じである。このように、キャピラリ*i*で色素Aが発光する場合にキャピラリ*j*の色素Aに対して発生する空間クロストークを実際にキャピラリ*j*で色素Aの発光によって発生する信号と常に区別して得られる保証がない。

[0023] このことは、例えば以下のような場合に大きな障害となる。一例として色素Aで標識された分析対象 α と色素Bで標識された分析対象 β とを考える。サンプル1には分析対象 α のみが存在する。サンプル2には分析対象 β が含まれ、サンプル2に微量の分析対象 α が存在するかどうかを判別したいとする。これは例えばサンプル1が純物質であり、サンプル1のデータを基準としてサンプル2に存在する微量成分（分析対象 α ）を分析するような場合である。

[0024] ここで、キャピラリ*i*でサンプル1を分析し、キャピラリ*j*でサンプル2を分析する。この時、キャピラリ*i*では色素Aの強い信号が得られ、キャピラリ*j*では色素Bの強い信号が得られる。ここでキャピラリ*j*において弱い色素Aの信号が発生するかどうかを判定したいが、色素Aが標識しているのは分析対象物 α である点は共通のため、空間クロストークが原因であれ、実際の分析対象 α の信号であれ、キャピラリ*i*とキャピラリ*j*とで色素Aの蛍光がほぼ同時刻に得られる。したがって、キャピラリ*j*で弱い色素Aの信号が得られたとして、それが空間クロストークによって発生したものであるのか、実際に色素Aで標識された微量の分析対象 α が存在するのかをデータの傾向のみから区別することができない。

[0025] このように、特許文献1の方法に対し特許文献2の方法を組み合わせることによって分析中にスペクトルクロストーク及び空間クロストークの両方の低減を行う行列の最適化を行い、キャピラリアレイ交換時のクロストーク低減行列の再取得作業を不要とすることはできない。

[0026] また、非特許文献1に記載されているキャピラリ電気泳動装置では、スペクトルクロストーク低減行列として初期設定された行列を使用する選択肢が

示されている（p217記載のFactory Calibration）。しかし、この行列は装置個体ごとに最適化されていないものであり、情報が不完全であるために残留するスペクトルクロストークを許容できるアプリケーションのみに使用可能である。

[0027] そこで、本発明は、このようなことに鑑みてなされたものであり、複数の発光体保持体（例えばキャピラリアレイ）を交換したとしても、一度生成したクロストーク低減処理に使用するクロストーク情報を用いてクロストーク低減処理を行うことが可能な光検出装置及び信号処理方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0028] 上記課題を解決するために、本発明の光検出装置は、内部で複数種類の発光体が発光する交換可能な複数の発光体保持体と、複数種類の発光体からの発光をそれぞれ複数の波長帯で検出する複数の検出チャンネルを有する光センサと、複数種類の発光体からの発光の光センサに対する入射位置を固定する空間フィルタと、光センサから出力される信号を処理する計算機と、を備え、計算機は、複数の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減するためのクロストーク情報を内部に有し、クロストーク情報を用いた複数種類の発光体が発光する複数の発光点それぞれの複数の波長帯に対応する光センサからの出力に対する演算によって、光センサの検出チャンネル間に存在するクロストークを低減し、複数の発光体保持体ごとに複数種類の発光体のそれぞれの濃度比又は信号量比を導出し、発光体保持体が別の発光体保持体に交換されてもクロストーク情報を用いて演算を行う。

[0029] また、本発明の信号処理方法は、内部で複数種類の発光体が発光する交換可能な複数の発光体保持体と、複数種類の発光体からの発光をそれぞれ複数の波長帯で検出する複数の検出チャンネルを有する光センサと、複数種類の発光体からの発光の光センサに対する入射位置を固定する空間フィルタと、光センサから出力される信号を処理する計算機と、を備える光検出装置を準備すること、光センサによって複数種類の発光体の発光を計測すること、計算

機に保存された複数の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減するためのクロストーク情報を用いて、複数種類の発光体が発光する複数の発光点それぞれの複数の波長帯に対応する光センサからの出力に対して演算し、光センサの検出チャンネル間に存在するクロストークを低減し、複数の発光体保持体ごとに複数種類の発光体のそれぞれの濃度比又は信号量比を導出すること、及び発光体保持体が交換されてもクロストーク情報で演算を行うこと、を有する。

発明の効果

[0030] 本発明に係る光検出装置及び信号処理方法によれば、複数の発光体保持体を交換したとしても、一度生成したクロストーク低減処理に使用するクロストーク情報を用いてクロストーク低減処理を行うことができる。したがって、複数の発光体保持体の交換に伴ってクロストーク低減処理に使用するクロストーク情報を再生成する手間及び時間を削減することができる。

上記した以外の課題、構成及び効果は、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

[0031] [図1A]特許文献1に記載のクロストーク低減方法の適用対象となりうる光検出装置の式図である。

[図1B]図1Aの光検出装置の光イメージセンサ上のスペクトル像の模式図である。

[図2A]クロストークのシミュレーションモデルの模式図である。

[図2B]図2Aのシミュレーションモデルを用いて実行されるシミュレーションのフローチャートを示した図である。

[図3A]クロストークのシミュレーション結果の図である。

[図3B]図3Aのシミュレーション結果に対し特許文献1のクロストーク低減処理を行った場合の結果の図である。

[図4A]キャピラリアレイの交換を想定したクロストークのシミュレーション結果の図である。

[図4B]図4 Aのシミュレーション結果に対し特許文献1のクロストーク低減処理を行った場合の結果の図である。

[図5]第1実施形態に係る光検出装置の模式図である。

[図6]光ファイバよりキャピラリ側で発生するクロストークの発生経路を示した模式図である。

[図7A]第1実施形態に係るクロストーク低減処理を適用する光検出装置のシミュレーションモデルを示した図である。

[図7B]図7 Aのシミュレーションモデルにおけるクロストークのシミュレーション結果の図である。

[図7C]図7 Bのシミュレーション結果に対しクロストーク低減処理を行った場合の結果の図である。

[図8A]第1実施形態に係るクロストーク低減処理に用いる行列を取得するための校正用光源の接続方法を示す模式図である。

[図8B]図8 Aの校正用光源の構造例を示す模式図である。

[図9]第1実施形態に係るクロストーク低減処理に対し、検出器の飽和が及ぼす影響を示した図である。

[図10]行列G及び行列Fの成分を表す図である。

[図11]第2実施形態に係るクロストーク低減処理に用いる行列を取得するための校正用光源の構造例を示す模式図である。

[図12]第2実施形態に係るクロストーク低減処理に用いる行列を取得する場合の光検出装置の動作を示すフローチャートである。

[図13]変形例に係る光検出装置の模式図である。

発明を実施するための形態

[0032] 以下の実施の形態においては便宜上その必要があるときは、複数のセクション又は実施の形態に分割して説明するが、特に明示した場合を除き、それらは互いに無関係なものではなく、一方は他方の一部又は全部の変形例、詳細、補足説明等の関係にある。また、以下の実施の形態において、要素の数等（個数、数値、量、範囲等を含む）に言及する場合、特に明示した場合及

び原理的に明らかに特定の数に限定される場合等を除き、その特定の数に限定されるものではなく、特定の数以上でも以下でもよい。

[0033] さらに、以下の実施の形態において、その構成要素（要素ステップ等も含む）は、特に明示した場合及び原理的に明らかに必須であると考えられる場合等を除き、必ずしも必須のものではないことは言うまでもない。同様に、以下の実施の形態において、構成要素等の形状、位置関係等に言及するときは、特に明示した場合及び原理的に明らかにそうでないと考えられる場合等を除き、実質的にその形状等に近似又は類似するもの等を含むものとする。このことは、上記数値及び範囲についても同様である。

[0034] なお、実施の形態を説明するための全図において、同一の部材には原則として同一の符号を付し、その繰り返しの説明は省略する。

[0035] 以下の実施形態では、本発明の光検出装置について代表的な応用例としてキャピラリ電気泳動装置での使用を取り上げて説明する。これは本発明の構成及び効果をより具体的に説明するためであり、本発明の光検出装置はキャピラリ電気泳動装置に限定されるものではない。

[0036] （本実施形態のキャピラリ電気泳動装置の概要）

本実施形態のキャピラリ電気泳動装置の構成では、一例として蛍光色素からの蛍光を分光してスペクトルを取得する分光器の光取り込み部に空間フィルタを設置し、分光器への光取り込み位置を固定する。一例として、分光器は、入射した光をコリメートする第一のレンズ、光を波長ごとに分離するグレーティング、グレーティングを通過した光を光センサ上に結像する第二のレンズ、及び光を検出する光イメージセンサを有する。空間フィルタは、一例としてマルチモード光ファイバであり、光ファイバの一方端は分光器の光入射位置に固定されている。光ファイバの他方端は、キャピラリの近傍に配置され、キャピラリ内から発せられた蛍光を取り込む。光イメージセンサは一例としてCCDもしくはCMOSイメージセンサである。

[0037] クロストークは複数の要因で発生しうるが、前述の構成をとることによって、光ファイバにより分光器側で発生するクロストークについては、その比

率を発光体保持体（キャピラリアレイ）の交換に影響されず固定することができる。キャピラリ内で発生した蛍光は、光ファイバに取り込まれ、分光器に導かれる。分光器内部のクロストーク発生要因として、蛍光スペクトルの空間的なプロファイルの広がり、レンズ等の素子表面間での多重反射、グレーティングのアノマリー等が考えられる。仮に光ファイバがなく、キャピラリが分光器の光導入位置に直接設置されている場合、キャピラリアレイ交換に伴う各キャピラリの位置のずれが、蛍光の空間的なプロファイル、多重反射やアノマリー等の発生状態に影響を与え、クロストークの比率が変化しうる。

[0038] 光ファイバによって分光器への入射位置が固定されることで、蛍光の空間的なプロファイル、多重反射やアノマリー等の発生状態が固定される。分光器と反対側の光ファイバの他方端に対するキャピラリの位置変化は、光ファイバに入射する光量には影響するが、分光器内部で発生するクロストークの比率には影響を及ぼさない。キャピラリの位置変化がクロストークの比率を変化させない為、キャピラリアレイを交換しても、クロストーク低減処理に交換前と同じ情報を使用することができる。

[0039] 一方、光ファイバよりキャピラリ側で発生するクロストークは依然としてキャピラリアレイの交換によって変化しうる。例えばキャピラリ表面での蛍光の反射によって発生するクロストークは、キャピラリアレイを構成するキャピラリの配置誤差によって影響を受けるため、キャピラリアレイの交換によって変化する。このようなクロストークは、上記した光ファイバを設けただけでは、完全に除去することはできない。キャピラリ側で発生し、キャピラリアレイ交換で変動するクロストークを十分に低減することも可能である。これは、一例として各キャピラリを遮光壁で仕切って独立とすれば達成される。または、クロストークが無視できる程度にキャピラリの間隔を大きく取ってもよい。光ファイバの出口にピンホールを置き、検出する光の入射角度を制限する方法（特許文献3）なども知られている。

[0040] 前述のような光ファイバだけでは、キャピラリ側で発生しキャピラリアレ

イ交換で変動するクロストークを除去することはできないが、本発明の効果
を低減させるものではない。光ファイバよりキャピラリ側で発生するクロス
トークが完全に除去されていなくとも、残存成分が分析目的上許容できる程
度に低ければよい。

[0041] (特許文献 1 の公知技術について)

実施形態に関する詳細な記述に先立ち、本発明の背景となる特許文献 1 の
公知技術とその課題について整理する。図 1 A は、特許文献 1 に記載されて
いる技術の適用対象となりうる光検出装置 100 の構成図である。光検出装
置 100 は、キャピラリアレイ 101、2 つのレンズ 102、グレーティン
グ 103、及び光イメージセンサ 104 を備える。光検出装置 100 は、キ
ャピラリアレイ 101 から発せられた蛍光を分光し、検出する。尚、図中の
矢印は、蛍光を励起する励起レーザー光 L の照射方向を示している。レー
ザー光 L は、キャピラリアレイ 101 の横方向（側面方向）からキャピラリ
レイの全てのキャピラリを串刺しにするように照射され、全てのキャピラリ
の内部の色素を励起する。

[0042] 光検出装置 100 ではグレーティング 103 により紙面垂直方向に波長が
分散される。図 1 B に示すように光イメージセンサ 104 上には各キャピラ
リに対応するスペクトル像 105 が並ぶ。光イメージセンサ 104 は、ピク
セルごとの光強度計測結果を出力する。光強度計測結果は、各キャピラリの
波長区分ごとに合算される。波長区分とは、例えば計測波長範囲が 500 nm
から 700 nm であり、波長ごとの光強度の値を幅 10 nm で合算した 2
0 点のデータとして得るとするとき、500 nm から 510 nm、510 nm
から 520 nm・・・690 nm から 700 nm の各区分を意味する。す
なわち、図 1 B 中の点線で区切られた各区画（チャネル 106）に存在する
ピクセルからの出力を合算した値のセットを各キャピラリのスペクトル情報
として得る。

[0043] 特許文献 1 に記載されている従来のクロストーク低減手法について光検出
装置 100 を念頭におき整理する。クロストークとは先に定義した通り、色

素Aの信号を色素Bの信号と誤認するスペクトルクロストークと、キャピラリ*i*で発せられた信号をキャピラリ*j*で発せられたものと誤認する空間クロストークとの2種類を含んでいる。特許文献1および本発明のクロストーク低減手法は、このクロストークが信号ベクトル(光イメージセンサ104で得られた各キャピラリ、各波長区分に対応する信号を並べたベクトル)に対し、線形であることを前提としている。このことは光検出装置100が検出対象の光に対し非線形の効果を及ぼすような素子を含まず、非線形な効果が表れるような条件(一般に非常に強い光強度が必要)では使用されないため、通常満たされる。

[0044] 上記の内容はキャピラリ*i*で色素Aが発光したときの信号を S_{Ai} とし、キャピラリ*i*で色素Aが発光したときにキャピラリ*j*で色素Bを検出するはずの領域で検出されるクロストークを $S_{Bj \leftarrow Ai}^{CT}$ としたとき、定数*c*を用いて両者の関係を以下の式(1)で表記することができる。

$$S_{Bj \leftarrow Ai}^{CT} = c S_{Ai} \quad (1)$$

[0045] 特許文献1に記載されている従来のクロストーク低減手法では、まず定数*c*を求めるプロセスを行う。キャピラリ*i*に色素Aを注入、その他のキャピラリには何も注入しない状況とする。その状況で、キャピラリ*i*で色素Aが発光したときの信号 S_{Ai} を取得し、かつキャピラリ*i*で色素Aが発光したときにキャピラリ*j*で色素Bを検出するはずの領域で検出されるクロストーク $S_{Bj \leftarrow Ai}^{CT}$ を取得する。この二つの比により、以下の式(2)により定数*c*を得る。

$$c = S_{Bj \leftarrow Ai}^{CT} / S_{Ai} \quad (2)$$

[0046] 次に、分析したいサンプルを計測する。キャピラリ*i*に色素Aで標識されたサンプルを注入する。キャピラリ*j*には色素Bで標識したサンプルを注入する。キャピラリ*i*で取得される信号は S_{Ai} である。キャピラリ*j*では色素Bが発光したときの信号 S_{Bj} が得られることが望ましいが、クロストーク $S_{Bj \leftarrow Ai}^{CT}$ が信号に乗るため、実際に計測される信号 S_{Bj}^{act} は、以下の式(3)により算出される。

$$S_{Bj}^{act} = S_{Bj} + S_{Bj \leftarrow Ai}^{CT} \quad (3)$$

[0047] ここで式(3)のクロストーク成分は、式(1)で表される。式(1)の

うち、定数 c は、式（２）によって得られている。また、 S_{Ai} は、キャピラリ i で取得される信号として得られている。そこで、式（１）及び式（３）を用いて、以下の式（４）により、クロストークがない場合に得られるべき真の信号 S_{Bj} を得ることができる。

$$S_{Bj} = S_{Bj}^{\text{act}} - S_{Bj \leftarrow Ai}^{\text{CT}} = S_{Bj}^{\text{act}} - c S_{Ai} \quad (4)$$

[0048] 上記説明は、特許文献１に記載の方法を簡略化したものである。実際には、クロストークは、キャピラリ i 及びキャピラリ j 以外のキャピラリ、並びに色素 A 及び色素 B 以外の色素から発生する成分も存在しうる。また上記の説明では、色素 A 及び色素 B から発生する蛍光を信号と表記した。実際には光イメージセンサ１０４は、キャピラリごとに各波長区間の光の強度を信号として出力する。

[0049] 上記を踏まえて特許文献１に記載の方法を整理する。例えば、計測に L 色の蛍光色素を使用し、計測するキャピラリは N 本存在し、光イメージセンサ１０４では M 個の波長区間を計測するとする。波長区間とは、例えば $M=20$ であり、検出波長域が $500 \sim 700 \text{ nm}$ であるとき、光イメージセンサ１０４は波長 $500 \sim 510 \text{ nm}$ の蛍光の信号、波長 $510 \sim 520 \text{ nm}$ の蛍光の信号、・・・波長 $690 \sim 700 \text{ nm}$ の蛍光の信号の 20 個の出力をキャピラリごとに出力する。以下、キャピラリ j に l 番目の色素が導入された場合にキャピラリ i の波長区分 k に対して発生する信号（またはクロストーク）を $S_{ik \leftarrow j l}$ と表記する。

[0050] ここで、 $S_{ik \leftarrow j l}$ を成分として持つ行列を C と記載する。 $S_{ik \leftarrow j l}$ は添え字を４種類有するが、行列 C の ζ, η 成分 $C_{\zeta \eta}$ に対し、 $\zeta = Mi + k, \eta = Mj + l$ となるように二次元に配置する。 $S_{ik \leftarrow j l}$ の具体的な値は、キャピラリ j のみに使用する色素を一種類ずつ順に流し、光イメージセンサ１０４の出力として得ればよい。尚、 $S_{ik \leftarrow j l}$ の値は使用する色素が基準濃度の場合の信号等によって適宜規格化されてもよい。行列 C は、使用する各色素のスペクトルを行列中の各キャピラリに対応する位置に並べたような行列となる。ここで実際に計測したいサンプルの測定に先立ち、行列 C の一般逆行列 C^{-1} を以下の式（６）から得る。

$$C=[C^tC]^{-1}C^t \quad (6)$$

[0051] 次に分析対象のサンプルを分析する状況を想定する。この時、キャピラリ i の波長区分 k の信号を S_{ik} とする。ここで信号ベクトル s を、 S_{ik} を並べて作る。具体的には信号ベクトル s の ξ 成分 s_ξ に対し $\xi=Mi+k$ となるように S_{ik} を並べる。この時、各色素の比率を成分として持つベクトル d を、以下の式 (7) として得ることができる。

$$d=C^{-1}s \quad (7)$$

[0052] 式 (7) は、前述の単一のクロストーク成分の除去に関する説明を複数のキャピラリ間に空間クロストークが存在し、複数の色素間にスペクトルクロストークが存在する場合に対し拡張したものである。以上が特許文献 1 に記載されている従来のクロストーク低減手法である。尚、キャピラリ電気泳動による分析では各時刻で光イメージセンサからベクトル s が出力されるため、各時刻で式 (7) の演算を行うことで各キャピラリにおける各色素の信号波形を得ることができる。

[0053] 前述のクロストーク低減手法を適用する場合、行列 C を得るタイミングと実際に信号を計測するタイミングとで行列 C が変化しないことが必要である。特許文献 1 にはクロストーク行列 C の取得と実際のサンプルの計測とに同一のキャピラリアレイを用いる場合、上記が満たされることが示されている。しかし、キャピラリ電気泳動においてキャピラリアレイは消耗品であり、一定の回数使用したのちに新しいアレイに交換する必要がある。この時にも上記の前提条件が満たされ、クロストーク低減手法が機能するかについては特許文献 1 には記載されていない。

[0054] (シミュレーション)

もしキャピラリアレイの交換前後で、各キャピラリの直径等の各種パラメータ、並びに各キャピラリの設置位置及び角度が完全に同一であれば、前述の条件は満たされる。しかし実際にこの条件を満たすことは不可能であり、前述の条件は、キャピラリアレイを交換した場合には成り立たない。以下、シミュレーションを用いて具体的に示す。以下のシミュレーションでは、キ

キャピラリアレイの交換によって、キャピラリアレイごとに存在するキャピラリの相対位置の誤差が変化したときのクロストークに対する影響を評価する。キャピラリの相対位置の誤差とは、本来同一平面上に等間隔で並ぶべきキャピラリの理想的な位置からの逸脱を意味する。キャピラリアレイは、基板等の上にキャピラリを並べて固定することで製作されるが、基板の個体差や固定作業のばらつきによりキャピラリ間の間隔や各キャピラリの基板からの距離がキャピラリアレイごとに完全に同じとはならない。

- [0055] 図2Aにシミュレーションのモデルを示した。尚、このシミュレーションは、説明の簡略化のため波長分離を行わず、空間クロストークのみを考慮する。このモデルは、キャピラリアレイ201、2つのレンズ202、及び光イメージセンサ203を有する。キャピラリアレイ201の内径は $50\mu\text{m}$ 、及び外径は $343\mu\text{m}$ に設定されており、各キャピラリはピッチ $370\mu\text{m}$ で配列されている。キャピラリの内部には長さ $44\mu\text{m}$ の発光領域が設定されている。キャピラリアレイ201の像は、2つのレンズ202によって光イメージセンサ203上に結像される。キャピラリアレイ201中のキャピラリ数は、8本とした。
- [0056] 図2Bにシミュレーションの流れを記載した。クロストーク低減処理を行う場合(S200: Yes)、まずは前述の行列Cを計算する。行列Cを求めるキャピラリアレイを想定し、キャピラリアレイに相対位置誤差を設定する(S201)。キャピラリの位置を設定したのち、光線追跡法によって光イメージセンサ203上の蛍光像を計算する(S202)。このステップでは、キャピラリ1～8のうち1本のキャピラリのみから蛍光を発生させて光線追跡を行う。このステップを発光するキャピラリを変えて8回繰り返す、キャピラリ1～8が発光した場合の光イメージセンサ203の出力を計算する。次に、点像分布関数を光線追跡の計算結果に対して畳み込む(S203)。この点像分布関数は実際にレンズ、グレーティング、及び光イメージセンサによって構成された分光器で計測されたものであり、キャピラリ配列方向(図2AのX方向)に対する光学系の「ぼけ」を表している。図2Aのモデルを

用いた光線追跡では、レンズ202が理想的な薄肉レンズとして計算されており、実際の光学系における理想的な状況からのずれを点像分布関数によって表現している。次に計算の結果として得られた光イメージセンサ203の出力について、各キャピラリに対応する領域の信号を積算し、クロストークの値を得る。クロストークの値を並べて生成した行列Cに対し一般逆行列C⁻¹を計算する(S204)。このモデルでは波長分離を行わない為、行列Cは各キャピラリ間の空間クロストークを二次元に配置した正方行列となる。

[0057] 次に、実際にサンプルの分析に使うキャピラリアレイを想定し、クロストークを計算する。クロストーク低減処理を行わない場合は(S200:No)、このステップから計算を開始する。キャピラリアレイへの相対位置誤差設定(S205)、光線追跡による計算(S206)、及び点像分布関数の畳み込み(S207)は、上記したS201、S202、及びS203と同様である。その後、得られた光イメージセンサ104の出力から信号ベクトルsを計算する(S208)。クロストーク低減処理を行う場合は(S209:Yes)、式(7)によってクロストーク低減処理を行う(S210)。クロストーク低減処理を行わない場合は(S209:No)、このステップ(S210)をスキップする。計算終了後、結果を出力する(S211)。クロストーク低減処理を行う場合はベクトルd、処理を行わない場合はベクトルsが出力される。色素が複数種類あり、スペクトルから色素濃度比を算出する場合、ベクトルdとベクトルsとは異なる種類の情報(キャピラリごとの色素の比率と各波長区分の光強度)だが、光の波長方向の分離を考えない場合は同一種類の情報(各キャピラリの光強度がそのまま色素の濃度比)となるためクロストーク処理の有無の効果を両者の比較で評価できる。

[0058] (相対位置誤差がない場合のクロストーク低減処理の結果)

図3Aは前述のシミュレーション方法によって得られたクロストーク低減処理を行わない場合のクロストーク、図3Bはクロストーク低減処理を行った場合のクロストークを表した図である。図3A及び図3Bではキャピラリアレイに相対位置誤差はないとしており、同じキャピラリアレイで行列C⁻¹の生

成とサンプルの分析を行う想定である。図3 Aは横軸が発光しているキャピラリを表す。ハッチングが異なる各棒がキャピラリ1～8を検出する領域（チャンネル1～8とする）で検出されるクロストークの値を示している。

[0059] 図3 Aによれば、今回のモデルでは隣接するキャピラリを検出するチャンネルでクロストークが最大となり、1%強程度のクロストークが発生していることがわかる。このクロストークの発生原因は、主にキャピラリ表面での光の反射と結像光学系のぼけ（点像分布関数で表現される）による蛍光の隣接チャンネルへの漏れ込みである。実際の空間クロストークの発生要因は、これ以外にも分光系を構成する素子間での多重反射、グレーティングのアノマリイ、ごみによる散乱等が考えられるが、このモデルは上記の2つの要因のみを反映している。

[0060] 図3 Bによれば、キャピラリアレイが同じ場合、従来のクロストーク低減処理によりクロストークが低減されていることがわかる。1%強程度存在したクロストークは、クロストーク低減処理により0.01%以下まで低減されている。一般に光イメージセンサのダイナミックレンジは3～4桁程度であり、クロストークが0.01%以下であることはクロストークが検出下限以下になったことを意味する。今回、行列Cの生成とクロストークの計算とに用いているモデルは完全に同一であり、図3 Bでクロストークの値がゼロとまらない原因は光線追跡法の計算誤差である。

[0061] （相対位置誤差がある場合のクロストーク低減処理の結果）

図4 A及び図4 Bは、図3 A及び図3 Bと同じく、クロストーク低減処理を行わない場合のクロストーク、及びクロストーク低減処理を行う場合のクロストークを表した図である。但し、この計算では各キャピラリに対し標準偏差10 μm のガウシアン分布で図2 AのXY方向の誤差を与えている。行列Cの生成とサンプルの分析とで異なるキャピラリアレイが使われる想定で、行列Cの生成時とクロストークの計算時とではキャピラリアレイに設定されているキャピラリの相対位置誤差の値が異なる。上記の誤差は、キャピラリの外径が343 μm であることを考えると、比較的小さい相対位置誤差である

といえる。また今回のモデルでは、キャピラリの外径は完全に同一であるが、一般にキャピラリの外径には $\pm 10 \mu\text{m}$ 程度の公差がある。固定方法によってはキャピラリの直径変化が中心位置のずれを生むことを想定すると、上記の相対位置誤差は実際に発生しうる程度の値であることがわかる。

[0062] 図4 Aによれば、配列誤差を導入した場合でも配列誤差がゼロの場合と同じく1%強程度クロストークがあることがわかる。一方で、図4 Bによれば、配列誤差がある場合には従来のクロストーク低減処理を行っても最大で0.2%程度のクロストークが残留していることがわかる。また一部のチャンネルではクロストークが負の値となっており、過剰にクロストークの補正が行われていることがわかる。計算を異なる配列誤差で9回繰り返し、残留クロストークの最大値の平均をとったところ、その値は0.28%であった。これは配列誤差によってクロストークの値が変動するため、行列C-の生成とサンプルの分析とで配列誤差が異なるアレイを使用すると従来のクロストーク低減処理の効果が正しく得られないことを示している。

[0063] 今回はクロストークの発生要因が限定されたモデルを用いて配列誤差のクロストーク低減処理への影響を示した。実際には前述の通り、クロストーク発生要因は、モデルに取り込まれていないものも存在する。またキャピラリの交換ではキャピラリアレイ全体の位置の変化やキャピラリアレイの傾きの変化、キャピラリの内外径のばらつき、キャピラリ上のごみなど配列誤差以外にもクロストークの変化を大きくする要素が存在する。キャピラリアレイごとのクロストークのばらつきが大きくなるほど従来のクロストーク低減処理の効果は得られにくくなる。

[0064] 発明者らは前述したように、従来のクロストーク低減処理方法は、キャピラリアレイを交換した場合、行列C-を再生成する必要があることを新たに見出した。行列C-の生成に使用するクロストーク情報は、例えば特許文献1に記載されているように各色素で標識されたサンプルを各キャピラリに一種類ずつ注入して電気泳動を行い、計測する。したがって、L色の蛍光色素を使用し、計測するキャピラリはN本ある場合、 $L \times N$ 回の電気泳動を行う必要がある。1

回の電気泳動には数十分程度の時間を要するため、行列C-の生成には長い時間を必要とする。特許文献1には行列C-生成の手間、時間を低減する方法も記載されている。しかし記載された方法を利用するためには特殊なサンプルの使用や通常の分析では行わない特殊な装置の動作が必要になる。

[0065] 本発明はキャピラリアレイの交換に伴う行列C-の再生成を不要とし、上記の課題を解決するものである。

[0066] <第1実施形態>

図5は、第1実施形態に係る光検出装置500の構成図である。光検出装置500は、キャピラリアレイ501と、光ファイバアレイ510（空間フィルタ）と、分光器505と、計算機550と、を備える。キャピラリアレイ501は、複数のキャピラリ501aを有し、各キャピラリ501aの内部で複数の発光体が発光する。キャピラリアレイ501は、交換可能である。分光器505を構成する光イメージセンサ504は、複数の発光体からの発光をそれぞれ複数の波長帯で検出する複数の検出チャネル（図1B参照）を有する。光ファイバアレイ510は、複数の発光体からの発光の分光器505に対する入射位置を固定する空間フィルタである。計算機550は、光イメージセンサ504から出力される信号を処理する。

[0067] 光検出装置500は、光検出装置100と比較して、光ファイバアレイ510を有している点で異なる。光ファイバアレイ510は、複数のキャピラリ501aの発光点のそれぞれに対応して設けられた複数の光ファイバ510aを有する光ファイバアレイ510である。光ファイバアレイ510は、キャピラリアレイ501中の各キャピラリ501aから発せられる蛍光を取り込み、レンズ502、グレーティング503、及び光イメージセンサ504で構成される分光器505に蛍光を導く。尚、光検出装置500は、キャピラリ電気泳動装置の検出装置を想定しており、実際には温度調節装置、高電圧印加装置、サンプル用自動ステージ、信号の処理を行う計算機等と一体として動作し、サンプルのキャピラリ電気泳動による分析を行う。但し、光検出装置500以外の部分の説明を省略する。

- [0068] 尚、本発明のクロストーク低減処理は、分光器505が異なる形態であっても適用することができる。具体的には、光の波長分離方法がグレーティングではなくプリズムで行われてもよいし、複数のダイクロイックミラーによって行われてもよい。
- [0069] 第1実施形態におけるクロストーク低減処理方法は、前述の式(7)とそれに関連する記述と同様である。但し、処理の条件として、光ファイバアレイ510によって分光器505への蛍光導入位置が固定されていること、及び光ファイバアレイ510よりキャピラリ側で発生するクロストークは別の方法で十分低減されていることを要求する。尚、分光器505への蛍光の導入位置の固定は、光ファイバアレイ510以外にピンホールアレイやスリットアレイなどで実現されてもよい。
- [0070] 光検出装置500は、計算機550を備える。計算機550は、プロセッサ551と、主記憶部552と、補助記憶部553と、入出力インターフェース554（以下、インターフェースをI/Fと略記する）とを有する。プロセッサ551は、計算機550の各部の動作の制御を行う中央処理演算装置である。プロセッサ551は、例えば、CPU(Central Processing Unit)、GPU(Graphics Processing Unit)、DSP(Digital Signal Processor)、ASIC(Application Specific Integrated Circuit)等である。プロセッサ551は、補助記憶部553に記憶されたプログラムを主記憶部552の作業領域に実行可能に展開する。主記憶部552は、プロセッサ551が実行するプログラム、当該プロセッサが処理するデータ等を記憶する。主記憶部552は、フラッシュメモリ、RAM(Random Access Memory)、ROM(Read Only Memory)等である。補助記憶部553は、OS(Operating System)等の各種のプログラムおよび各種のデータを記憶する。補助記憶部553は、例えば、ソリッドステートドライブ装置(SSD:Solid State Drive)、ハードディスク(HDD:Hard Disk Drive)装置、又はそれらの組み合わせ等である。補助記憶部553は、複数の検出チャネル間に存在するクロストークを低減するためのクロストーク情報（例えば上記した行列C₁）を有する。入出力I/F554は、光イメージセ

ンサ504や表示部560と通信可能に接続される。

[0071] 計算機550は、クロストーク情報（例えば上記した行列 C ）を用いた複数の発光体が発光する複数の発光点それぞれの複数の波長帯に対応する光イメージセンサ504からの出力に対する演算によって、光イメージセンサ504の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減し、複数のキャピラリごとにより複数の種類の発光体のそれぞれの濃度比又は信号量比を導出する。そして、計算機550は、キャピラリアレイ501が別のキャピラリアレイに交換されても同じクロストーク情報を用いて上記した演算を行う。

[0072] このクロストーク情報は、複数の検出チャンネル間に存在するクロストークの情報を含む行列 C の一般逆行列 C^{-1} または一般逆行列 C^{-1} と等価な情報である。一般逆行列 C^{-1} と等価な情報とは、例えば行列形式でない情報であって、複数の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減するための情報である。そして、計算機550が実行する濃度比又は前記信号量比を導出する演算は、光イメージセンサ504からの出力のベクトル s に対して行列 C を左から作用させ Cs を導出する演算（上記式（7）参照）、またはこれと等価な演算である。

[0073] 計算機550は、複数のキャピラリ501aのそれぞれに複数の発光体を順に流し、複数のキャピラリ501aのうち単一のキャピラリ501aで複数の発光体のうち単一の発光体が発光している状態における光イメージセンサ504の出力を記録し、光イメージセンサ504の出力を並べて行列 C を生成し、行列 C の一般逆行列 C^{-1} を $[C^T C]^{-1} C^T$ （上記式（6）参照）またはこれと等価な演算によって計算し、保存する。

[0074] 光ファイバアレイ510よりキャピラリ側で発生するクロストークは、例えば図6に示したように、あるキャピラリから発生した蛍光が別のキャピラリを検出する光ファイバに直接入ってしまうような経路、蛍光が別のキャピラリの表面で反射しそのキャピラリを検出する光ファイバに入射する経路などで発生する。このような経路で発生するクロストークの低減は、例えばキャピラリアレイ501におけるキャピラリピッチを十分大きく取ること達

成される。もしくは光ファイバアレイ 510 のキャピラリアレイ 501 側の端部に光ファイバ 510a のコア径より若干小さいピンホールを設置することで、光ファイバ 510a に対する蛍光の取り込み角を制限し、クロストークを低減する手法が知られている。また、キャピラリアレイ 501 のキャピラリ間に光を遮る壁を設ける方法も知られている。

[0075] 図 7A～図 7C を参照して、第 1 実施形態のクロストーク低減方法の効果についてのシミュレーション結果を説明する。図 7A は、シミュレーションに用いるモデルを示した図である。図 7A のモデルは、図 2A のモデルと同様に、キャピラリアレイ 701、2 つのレンズ 702、及び光イメージセンサ 703 を有する。そして、図 7A では、図 2A のモデルに対し光ファイバアレイ 710 が追加されている。光ファイバアレイ 710 は、コア径 $200\ \mu\text{m}$ 、NA 0.5 の光ファイバを設定し、キャピラリアレイ 701 のキャピラリと同じ間隔で 8 本を配置した。また光ファイバアレイ 710 より手前で発生するクロストークを除去する手段として、キャピラリ間に遮光壁 720 を設定した。シミュレーションの流れは、図 2B で示したものと同一である。

[0076] 図 7B 及び図 7C は、図 7A のモデルを用いたクロストークのシミュレーションの結果を示したグラフである。図 7B はクロストーク低減処理を行わない場合のクロストークを表したグラフであり、図 7C はクロストーク低減処理を行う場合のクロストークを表したグラフである。このシミュレーションでは、図 4 の場合と同じく、行列 C の生成とサンプルの分析とで異なるキャピラリアレイが使われる想定で、行列 C の生成時とクロストークの計算時とではキャピラリアレイ 701 に設定されているキャピラリの相対位置誤差の値が異なる。

[0077] 図 7B から分かるように、図 7A のモデルではクロストークが 0.5% 程度存在する。これに対し式 (7) のクロストーク低減処理を実施すると、図 7C に示した通りクロストークが 0.01% 以下まで低減されていることが分かる。計算を異なる相対位置誤差で 9 回繰り返し、残留クロストークの最

大値の平均をとったところ、その値は0.006%であった。

[0078] 図4Bの結果と図7Cの結果との比較から、第1実施形態の手法によりキャピラリの位置ずれの値が異なるキャピラリアレイを使用する場合でもクロストーク低減処理が正しく作用することがわかる。尚、この効果は、遮光壁720の設置によるものではない。このことを示すため、図2Aに遮光壁720を追加し、同じシミュレーションを行った。計算を異なる相対位置誤差で9回繰り返し、残留クロストークの最大値の平均をとったところ、その値は0.11%と図7Cの結果の10倍以上の値であった。

[0079] 上記のように第1実施形態のクロストーク低減手法であれば、キャピラリアレイ501を交換した場合に行列C-の再生成を行わなくともクロストーク低減手法の効果を得ることができる。これは光ファイバアレイ510により分光器505への蛍光の入射位置を固定したことによる効果である。キャピラリアレイ501の各キャピラリの位置が変化しても、光ファイバアレイ510によって分光器505に対する蛍光の入射位置が固定される。分光器505内で発生するクロストーク（例えば多重反射やスペクトル像のぼけによって発生する）は、蛍光の入射点が固定されるため、キャピラリの位置には影響を受けない。このためキャピラリアレイの交換によってクロストークの値が変化しなくなり、行列C-の再作成が不要となる。

[0080] 但し、前述の通り本発明の手法では光ファイバアレイ510よりキャピラリ側で発生するクロストークが十分小さい必要がある。第1実施形態の手法は、クロストークの不変成分（基本的には分光器505のクロストーク）を低減するものであるため、キャピラリアレイ501の交換によって変動する成分は除去できない。例えばキャピラリアレイの配置誤差の変化によって表面反射に起因するクロストーク量が変化するような場合、変化分のクロストークはクロストークの低減処理後も残留してしまう。これを示すため、図7Aのモデルから遮光壁720を取り除き、同じシミュレーションを行った。計算を異なる相対位置誤差で9回繰り返し、残留クロストークの最大値の平均をとったところ、その値は0.12%であった。このように本発明の手法

を適用する対象の光学系においては光ファイバアレイ 510 よりキャピラリ側で発生するクロストークの変動分が許容できる値よりも十分小さくなるように設計されなければならない。

[0081] 第1実施形態の光検出装置 500 および光検出方法では、行列Cは基本的に変更されない為、例えば装置製造完了後や使用場所への設置後にこの行列Cの生成作業が行われればよい。行列生成は、特許文献1に記載の方法と同様の方法で実施することができる。例えばあるキャピラリにある色素で標識されたサンプルを注入し、電気泳動を行って光イメージセンサ 504 の信号を記録する。これを、すべてのキャピラリにおいてすべての色素で繰り返し実施する。そして、計測結果を並べて行列Cを形成する。具体的には、対象キャピラリで対象色素の信号が最大となった時の各キャピラリの各波長区分の出力を並べる。その後、行列Cの一般逆行列C⁻¹を生成する。

[0082] サンプル分析時は各時刻の光イメージセンサ 504 の出力に対し式(7)の処理を施し、各時刻における各色素の比率の情報を得る。各色素の比率を時系列に並べることで各色素で標識された分析対象物の電気泳動波形を得る。

[0083] 行列Cは、基本的に変更されないが、何らかの理由で再度、行列Cを取得してもよい。たとえば装置の移設や長期間の使用によって、分光器 505 の構成部品の位置がずれることはありうる。このような場合、分光器内部のクロストークの比率も変化しうるため、行列Cの再生成を行ってもよい。

[0084] 尚、行列Cの生成時の手間を減らすため、行列Cを部分的な情報から構成してもよい。すなわち、行列Cは、一部の発光体保持体もしくは色素の間でのクロストーク情報のみを含む複数個の行列C_nの成分の組み合わせであってもよい。例えば図7A～図7Cのシミュレーション結果から、この場合空間クロストークは隣接するキャピラリを計測するチャンネルで強く生じていることがわかる。このような場合に2本以上離れたキャピラリからのクロストークは無視して行列Cの生成を行うこともできる。

[0085] 図7Aの構成を例にとる。行列C_nをキャピラリnに色素を注入したときの各

キャピラリを計測しているチャンネルから取得された信号を並べて生成した行列とする。行列Cの生成にあたってキャピラリ1、キャピラリ4、及びキャピラリ7のセット、キャピラリ2、キャピラリ5、及びキャピラリ8のセット、キャピラリ3、及びキャピラリ6のセットの各セットのキャピラリに同時に色素を流す。そして、行列 C_n は、キャピラリ $n+1$ 、キャピラリ n 、キャピラリ $n-1$ に対応するチャンネルの信号を使って生成し、それ以外のキャピラリに対応するチャンネルの信号はゼロとする。すなわちキャピラリ1、キャピラリ4、キャピラリ7に同時に色素を注入したとき、チャンネル1及びチャンネル2の値を用いて C_1 を生成し、チャンネル3、チャンネル4、及びチャンネル5の値を用いて C_4 を生成し、チャンネル6、チャンネル7、及びチャンネル8の値を用いて C_7 を生成する。すべての行列 C_n (上記の場合 C_1 から C_8)を生成し終えたのち、行列 C_n を順に並べたものを行列Cとする。この方法で行列Cを生成することで、情報を得るための電気泳動の回数を削減することができる。

[0086] 尚、上記は空間クロストークの値が小さいキャピラリペア間の空間クロストークを無視するものだが、同様にある色素ペアで発光スペクトルが大きく異なっており、ほとんど重なりを持たない場合にも同様の方法をとることができる。すなわち蛍光スペクトルが重ならない色素ペアの場合、その色素ペアを同時に計測したデータを用いて行列Cを生成できる。

[0087] 尚、行列Cの生成は必ずしも発光体保持体、すなわちキャピラリ中に色素を注入することでなされなくともよい。クロストーク情報(行列C-)は、校正用光源801を空間フィルタに接続して取得されてもよい。校正用光源801は、空間フィルタの各発光の取り込み位置に対し順に校正用の光を導入する。この校正用の光は、複数の発光体の発光スペクトルと同じスペクトルを有する光である。図8Aに校正用光源801を用いて行列Cの生成を行う場合の図を示した。校正用光源801は、光ファイバアレイ510の光ファイバに、各色素の発光スペクトルと同じスペクトルを持つ光を順に導入する。行列Cは前述の方法と同様にして分光器505の出力から生成されればよい。

[0088] 図8Bに校正用光源801の構造例を示した。校正用光源801は、内部

に励起光源 802 を持つ。励起光源 802 は、流路 803 に蛍光励起光を照射する。流路 803 には色素注入機構 804 により、各色素が順に注入される。流路 803 で発生した蛍光は、レンズ 805 によってコリメートされ、波長フィルタ 806 によって励起光が除去される。コリメートされた蛍光は、ミラー 807 とレンズ 808 とによって出力ファイバアレイ 809 のうちの 1 本のファイバに導入される。ミラー 807 の一部は、角度が変化するようにになっており、蛍光を導入するファイバを変更できる。

[0089] 第 1 実施形態のクロストーク低減手法は、クロストークとそのクロストークの元となる信号との間に線形の関係があることを前提にしている。したがって検出器の飽和によりこの関係が崩れると、第 1 実施形態の手法は機能しなくなる。図 9 に検出器飽和の影響を示した模式的なグラフを示した。図 9 のグラフは横軸が計測対象の色素の濃度、縦軸がクロストーク量を表す。クロストークがある分光系においては色素濃度とクロストークとは比例関係にある。クロストークが全くない理想的な状況の場合、クロストークは色素濃度によらず常にゼロである。

[0090] 第 1 実施形態のクロストーク低減手法によれば、理想的にはクロストークは完全にゼロとなる。したがってクロストークが存在するものの第 1 実施形態のクロストーク低減処理がなされる分光系では、理想的な状態では一定の色素濃度まではクロストークは濃度によらずゼロとなる（低減処理後にも若干のクロストークが残留する現実的な条件でも、低減後のクロストークは元の値と比べ小さな値となる）。しかし、計測対象となる色素を計測しているキャピラリーにおいて検出器が飽和した場合、色素濃度がそれ以上上昇しても出力される信号は一定となる。一方、クロストーク自体は蛍光強度に比例している為、濃度に比例して増大し続ける。結果として実際のクロストーク量は検出器出力から推定されるクロストークの量を上回る事となる。この場合、第 1 実施形態のクロストーク低減手法によってクロストークを完全に除去できなくなり、クロストークの値がゼロでなくなる。したがって、第 1 実施形態のクロストーク低減手法は、検出器が飽和しない範囲で使用する必要

がある。検出器のあるチャンネルが飽和した場合には、検出器が飽和していないほかのチャンネルについても本来の性能が得られていない可能性があることをユーザーに対して警告することは有用である。

[0091] 具体的には光イメージセンサ504からの出力が飽和した場合、計算機550は、表示部560に警告を表示してもよい。

[0092] <信号処理方法>

ここで、第1実施形態の光検出装置500を用いた信号処理方法について説明する。

[0093] 本実施形態の信号処理方法は、
光検出装置500を準備すること、
光イメージセンサ504によって複数の発光体の発光を計測すること、
計算機550に保存された複数の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減するためのクロストーク情報（行列C）を用いて、複数の発光体が発光する複数の発光点それぞれの複数の波長帯に対応する光イメージセンサ504からの出力に対して演算し、光イメージセンサ504の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減し、複数の発光体保持体（キャピラリ501a）ごとに複数種類の発光体のそれぞれの濃度比又は信号量比を導出すること、及び
キャピラリアレイ501が交換されても同じクロストーク情報で前記演算を行うこと、を有する。

[0094] クロストーク情報（行列C）は、クロストークの情報を含む行列Cの一般逆行列C⁻¹またはこれと等価な情報である。また、濃度比又は信号量比を導出する演算は、光イメージセンサ504からの出力のベクトルsに対して行列C⁻¹を左から作用させC⁻¹sを導出する演算（上記式（7）参照）、またはこれと等価な演算である。

[0095] <第1実施形態：まとめ>

第1実施形態に係る光検出装置500は、キャピラリアレイ501、光ファイバアレイ510、レンズ502、グレーティング503、及び光イメー

ジセンサ504を備える。また、光イメージセンサ504の出力を処理する計算機550を備える。計算機550は、光検出装置500においてキャピラリアレイ101中のすべてのキャピラリ1本ずつに対し、順に使用する色素で標識されたサンプルを注入して計測した場合の光イメージセンサ504の出力から生成した行列Cの一般逆行列C⁻¹を内部に保持する。計測対象物を分析する場合、計算機550は、光イメージセンサ504の各時刻の出力に対して一般逆行列C⁻¹を作用させることで各色素の比率を得る。一般逆行列C⁻¹は、キャピラリアレイ501が交換された場合でも、同一の値が使用される。

[0096] <第2実施形態>

第1実施形態においては光イメージセンサ104からの出力を一括して一般逆行列C⁻¹で処理することにより各色素の濃度比を得た。第2実施形態においては色素起因のスペクトルクロストークと分光器起因のスペクトルクロストーク、及び空間クロストークを分離して処理する。第2実施形態に係るクロストーク低減方法では、分光器内部で発生したクロストークの低減処理を校正用光源を用いて取得した行列で行い、色素の蛍光スペクトルの重なりに起因するスペクトルクロストークの低減をキャピラリ中に導入した色素からの蛍光スペクトルを計測することで取得した行列を用いて行う。このためクロストーク低減処理は、式(7)とは異なった形となる。この処理形式により、簡便に色素種類の変更や追加を行うことが可能になる。

[0097] まず分光器505の内部で発生するクロストークについて整理する。分光器505には、光を導入する光ファイバをN本設け、光イメージセンサ504では光ファイバごとにM個の波長区間を計測するとする。波長区間とは、例えばM=20であり、検出波長域が500~700nmであるとき、光イメージセンサ504は、波長500~510nmの蛍光の信号、波長510~520nmの蛍光の信号、・・・波長690~700nmの蛍光の信号の20個の出力をファイバごとに出力することを意味する。ここで光イメージセンサ504のファイバnに対する波長区間mの出力を S_{mn} とする。 S_{mn} を1次元に配列したものを、光イメージセンサ104の出力信号ベクトルsとする。尚、 S_{mn} は二

つの添え字を持つが、 S_{mn} が s の $Mn+m$ 成分 s_{Mn+m} となるよう1次元に配列される。

[0098] 一方で分光器505のファイバ n に入射する光を考える。この光の波長区間 m に対応する波長範囲の光のパワーを P_{mn} と表記する。このパワー P_{mn} を並べて入射パワーのベクトル p を作る。 P_{mn} は先と同じく p の $Mn+m$ 成分 p_{Mn+m} となるよう1次元に配列される。

[0099] 分光器505は入射する光のパワーに対して線形の信号を出力する。したがって p と s の関係は、以下の式(8)と表せる。

$$s=Gp \quad (8)$$

[0100] 行列 G は、分光器505において発生するクロストークを表す行列である。行列 G は、空間フィルタ(例えば光ファイバアレイ510)の各発光の取り込み位置に対し順に光センサ(例えば光イメージセンサ504)の波長検出区間に対応する単色の光を導入することで取得される。クロストークがない理想的な分光器において、行列 G は単位行列となる(尚、 s と p は光のパワーが1の時出力信号が1となるよう規格化されているとした)。クロストークがある場合、図10の行列 G に示した三角形の部分がクロストークの値を示す領域となる。また各発光の取り込み位置ごとに分光器の感度が異なる場合、行列 G の対角成分は1ではない値も取りうる。例えば分光器505が図5のような構成をとる場合、レンズ502の中心軸から遠い発光取り込み位置ほど分光器内での光の損失が大きくなりうる。この場合、その取り込み位置に対応する対角成分の値が1より小さくなる。

[0101] 次にキャピラリ中の色素と各ファイバに入射する光のパワーの関係を整理する。今、色素は、 L 種類が分析に使用されとする。 N 本のキャピラリのうち、 n 番目のキャピラリに存在する l 番目の色素の比率を D_{ln} とする。 D_{ln} を1次元に配列したものを色素比率ベクトル d とする。尚、 D_{ln} は二つの添え字を持つが、 D_{ln} は d の $Ln+l$ 成分 d_{Ln+l} となるよう1次元に配列される。

[0102] ここで、 n 番目のキャピラリで発生した信号は、 n 番目の光ファイバで計測されとする。 n 番目の光ファイバで計測される光のパワー P_{mn} は n 番目のキャピラリ中にある L 種類の蛍光色素の発光スペクトルが比率 D_{ln} で足し合わされた

ものになる。したがって入射パワーのベクトル p と色素比率ベクトル d との関係は、以下の式（９）となる。

$$p = Fd \quad (9)$$

ここで行列 F は各色素の蛍光スペクトルを並べた行列となる。

[0103] 式（８）と式（９）から以下の式（１０）が得られる。

$$s = GFd \quad (10)$$

したがって行列 G の逆行列を G^{-1} 、行列 F の一般逆行列を F^{-} とすると、以下の式（１１）が得られる。一般逆行列 F^{-} は、 $[F^t F]^{-1} F^t$ またはこれと等価な演算によって得られる。

$$d = F^{-} G^{-1} s \quad (11)$$

これは G^{-1} 、 F^{-} が求まっていれば、光イメージセンサの出力 s から色素比率 d が求められることを意味する。尚、 G^{-1} の演算は分光器内部で発生したクロストークの低減処理を意味し、 F^{-} の演算は色素の蛍光スペクトルの重なりを考慮して色素比率を算出する（スペクトルクロストークを低減する）処理を意味する。

[0104] 図１０に行列 G 、行列 F の形を図として示した。行列 G は大きさが $M \times N$ の正方行列であり、対角成分に１が並ぶ。対角成分の上下に三角形で示した領域がクロストークを表す。クロストークのない理想的な分光器において、この部分の要素はすべて０である。行列 F は行数が $M \times N$ 、列数が $L \times N$ の行列である。行列 F は行数が M 、列数が L である行列 F_1 が対角部分に N 個並び、そのほかの領域が０である行列である。行列 F_1 はその１列から L 列に L 個の色素のスペクトルが並ぶ（図１０中の長方形がスペクトルを表す）。

[0105] 第２実施形態のクロストーク低減方法では、演算が２段階に分けられており、行列 G 及び行列 F の取得も別々に行われる。行列 G の取得は校正用光源１１０１（図１１参照）を用いて行われる。校正用光源１１０１は、校正用光源８０１と同様にして分光器５０５の光ファイバアレイ５１０に接続される。校正用光源１１０１は、 N 本のファイバ１本ずつに対し、 M 個の波長区間に対応する波長の光を順に導入する。すなわち校正用光源１１０１は、まずファ

イバ1に波長区間1に対応する波長の光を導入する。次に波長区間2に対応する波長の光、波長区間3に対応する波長の光・・・波長区間Mに対応する波長の光を導入する。次にファイバ2に対して同様の動作が行われる。その次にファイバ3、ファイバ4・・・ファイバNに対して同様の動作が行われる。

[0106] 行列Gは次のように生成される。校正用光源1101がファイバnに波長区分mの光を導入しているとき、光ファイバアレイのファイバk、波長区分lに対する出力の値を $A_{kl \leftarrow mn}$ とする。このとき、 $\xi = Mk+l$ 、 $\eta = Mn+m$ として行列Gの η 、 ξ 成分を $G_{\xi \eta} = A_{kl \leftarrow mn} / A_{nn \leftarrow mn}$ とする。

[0107] 前述の動作をする校正用光源1101の構造例を図11に示した。校正用光源1101は、白色光源1102を内部に持つ。白色光源1102は、例えば白色LEDやハロゲンランプである。白色光源1102からの光は、レンズ1103とグレーティング1104によって波長ごとに分離される。分離された光の結像点にはスリット1105が置かれる。スリット1105は、白色光源1102の光のうち特定の波長の成分のみを切り出す。グレーティング1104は、角度を変えられるようになっており、この角度を調整することでスリット1105を通過する光の波長を制御する。スリット1105を通過した光は、レンズ1106とミラー1107とで出力ファイバアレイ1108中の特定のファイバに導入される。ミラー1107は、うち一枚の角度を変えられるようになっており、この角度を調整することで出力ファイバアレイ1108中のどのファイバに光を導入するかを制御する。

[0108] 行列Fについては色素で標識されたサンプルをすべてのキャピラリーに同時に注入することで計測すればよい。第1実施形態の行列取得方法ではキャピラリー1本のみに色素を注入して信号を計測することをN本のキャピラリーに対して実施しなければならなかったのに対し、第2実施形態の行列取得方法ではすべてのキャピラリーで同時に計測することが可能になるため、計測に必要な時間が $1/N$ に低減される。

[0109] 行列Fは各色素のスペクトルを並べた行列 F_1 をキャピラリー本数分繰り返し配列した行列であるため、ある特定のキャピラリーで色素スペクトルの計測を行

って行列 F_i を計測し、これをキャピラリ本数分繰り返して並べたものを行列 F としてもよい。従来のクロストーク低減方法や第1実施形態のクロストークでは単一の処理行列の中に色素に起因するスペクトルクロストークの情報と光検出装置に起因するクロストークの情報や各波長の検出効率の情報が混在している。したがってキャピラリごとに各色素を流して情報を取得しなければならなかった。しかし第2実施形態のクロストーク低減方法では分光器に起因する効果の情報は行列 G に集約されている為、行列 F の計測時に同じサンプルをキャピラリごとに計測する必要はない。

[0110] 上記のように第2実施形態のクロストーク低減方法は特許文献1記載の従来のクロストーク低減方法や第1実施形態のクロストーク低減方法と比較して処理用行列、特に色素スペクトルの情報を含むの行列 F の取得が容易となる。このことは分析に使用する色素を追加するときに特に有用である。クロストーク低減処理を行う計算機内に情報が存在しない新しい色素を使用したい場合、特許文献1に記載の従来のクロストーク低減方法もしくは第1実施形態のクロストーク低減方法ではすべてのキャピラリに順に新しい色素を導入して、新しい色素の蛍光スペクトル情報を取得する必要がある。一方、第2実施形態のクロストーク低減方法であれば、新しい色素をすべてのキャピラリに同時に、もしくは特定の1本のキャピラリに導入して蛍光スペクトルを計測すればよい。

[0111] もしくは行列 F は計算機内に事前に保存される形で提供されてもよい。分光器の各個体に依存するクロストークの情報は行列 G に含まれる。したがって行列 F は光検出装置の個体ごとに計測される必要はなく、ある特定の個体で計測された各色素のスペクトル情報を別個体の計算機内に保存し、その情報から行列 F を生成してもよい。すなわち、ある光検出装置の個体で計測された色素のスペクトル情報をWeb上に公開し、ユーザーは色素のスペクトル情報をWebからダウンロードして計算機内に保存し、保存したスペクトル情報から行列 F を生成してもよい。

[0112] 図12に行列 F 取得時の装置の動作の例を示した。まずユーザーは、スペク

トルを取得する色素もしくは色素のセットを設定する（S 1 2 0 1）。次に、ユーザーは、蛍光スペクトルの取得方法を選択する（S 1 2 0 2）。全キャピラリで色素スペクトルを計測する方式を選択した場合、まず装置は、電気泳動の準備を行う（S 1 2 0 3）。準備完了後、ユーザーは、計測する色素で標識されたサンプルをセットする（S 1 2 0 4）。サンプルのセット完了後、装置は、サンプルをキャピラリに注入し、電気泳動を行う（S 1 2 0 5）。サンプルが蛍光計測点まで泳動された時点のスペクトルを取得する（S 1 2 0 6）。このサイクルをスペクトルを取得する全色素に対して繰り返す（S 1 2 0 7）。もし、サンプルがすべての色素スペクトルを一括で取得できるように準備されたものであればこのサイクルは一度でよい。これは例えば計測する色素A、B、C・・・が鎖長100塩基、150塩基、200塩基・・・のDNAにそれぞれ標識され、混合されたサンプルである。電気泳動を行ったとき、色素A、B、C・・・が順に異なる時刻で発光する。このような校正用サンプルは市販されているものもあり、比較的入手は容易である。電気泳動によってDNAの鎖長順に蛍光計測点に到達するため、色素A、B、Cが時系列で順に発光することとなる。すべての蛍光スペクトルを計測したのち、蛍光スペクトルをならべ行列Fを生成する（S 1 2 0 8）。

[0113] 単一キャピラリで蛍光スペクトルを計測する方式を選択した場合、装置の動作は全キャピラリで蛍光スペクトルを計測する方式と同様である（S 1 2 0 9～S 1 2 1 4）。ただし、サンプルは単一のキャピラリのみに注入される。行列Fの生成時には、単一のキャピラリで取得された蛍光スペクトルが繰り返し並べられる。

[0114] 内部情報から行列Fを生成する方式を選択した場合、設定された色素の蛍光スペクトル（発光スペクトル情報）がメモリから読み出される（S 1 2 1 5）。蛍光スペクトルは、計算機内部に初めから保存されていてもよいし、スペクトル情報がインターネット等で提供され、ダウンロードされてもよい。読み込まれた蛍光スペクトルから行列Fが生成される（S 1 2 1 6）。生成された行列Fは、計算機に保存される（S 1 2 1 7）。

[0115] <変形例>

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。

[0116] 例えば、第1実施形態では、空間フィルタとして光ファイバアレイ510を設ける例について説明したが、空間フィルタは光を通過させる通過孔を有するフィルタであってもよい。このフィルタの通過孔の形状は、円形であってもよいし、矩形であってもよい。図13は、変形例に係る光検出装置1300の構成図である。光検出装置1300は、光検出装置500と異なり、複数の発光体保持体（キャピラリ）の発光点のそれぞれに対応して設けられた複数のピンホール（円形の通過孔）がアレイ状に設けられたピンホールアレイ1310を有する。このピンホールアレイ1310は、スリット（矩形の通過孔）がアレイ状に設けられたスリットアレイであってもよい。

[0117] 上記実施形態では、複数種類の発光体が発光する複数の発光体保持体を備える光検出装置を用いたが、発光体が複数種類であれば発光体保持体は一つであってもよいし、発光体保持体が複数であれば発光体は一種であってもよい。

[0118] また、上記実施形態の演算では、行列を用いた各種演算を行ったが、等価な結果が得られるのであれば行列形式でない情報を用いた等価な演算であってもよい。

符号の説明

- [0119] 100 光検出装置
101 キャピラリアレイ
102 レンズ

- 1 0 3 グレーティング
- 1 0 4 光イメージセンサ
- 1 0 5 スペクトル像
- 1 0 6 チャネル
- 2 0 1 キャピラリアレイ
- 2 0 2 レンズ
- 2 0 3 光イメージセンサ
- 5 0 0 光検出装置
- 5 0 1 キャピラリアレイ
- 5 0 1 a キャピラリ
- 5 0 2 レンズ
- 5 0 3 グレーティング
- 5 0 4 光イメージセンサ
- 5 0 5 分光器
- 5 1 0 光ファイバアレイ
- 5 1 0 a 光ファイバ
- 5 5 0 計算機
- 5 5 1 プロセッサ
- 5 5 2 主記憶部
- 5 5 3 補助記憶部
- 5 5 4 入出力インターフェース
- 5 6 0 表示部
- 7 0 1 キャピラリアレイ
- 7 0 2 レンズ
- 7 0 3 光イメージセンサ
- 7 1 0 光ファイバアレイ
- 7 2 0 遮光壁
- 8 0 1 校正用光源

- 802 励起光源
- 803 流路
- 804 色素注入機構
- 805 レンズ
- 806 波長フィルタ
- 807 ミラー
- 808 レンズ
- 809 出力ファイバアレイ
- 1101 校正用光源
- 1102 白色光源
- 1103 レンズ
- 1104 グレーティング
- 1105 スリット
- 1106 レンズ
- 1107 ミラー
- 1108 出力ファイバアレイ
- 1300 光検出装置
- 1310 ピンホールアレイ

請求の範囲

- [請求項1] 内部で複数種類の発光体が発光する交換可能な複数の発光体保持体と、
- 前記複数種類の発光体からの発光をそれぞれ複数の波長帯で検出する複数の検出チャンネルを有する光センサと、
- 前記複数種類の発光体からの発光の前記光センサに対する入射位置を固定する空間フィルタと、
- 前記光センサから出力される信号を処理する計算機と、を備え、
- 前記計算機は、
- 前記複数の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減するためのクロストーク情報を内部に有し、
- 前記クロストーク情報を用いた前記複数種類の発光体が発光する複数の発光点それぞれの前記複数の波長帯に対応する前記光センサからの出力に対する演算によって、前記光センサの検出チャンネル間に存在するクロストークを低減し、前記複数の発光体保持体ごとに前記複数種類の発光体のそれぞれの濃度比又は信号量比を導出し、
- 前記発光体保持体が別の発光体保持体に交換されても前記クロストーク情報を用いて前記演算を行う
- ことを特徴とする光検出装置。
- [請求項2] 前記クロストーク情報は、前記複数の検出チャンネル間に存在するクロストークの情報を含む行列 C の一般逆行列 C^{-1} または前記一般逆行列と等価な情報であり、
- 前記濃度比又は前記信号量比を導出する演算は、前記光センサからの出力のベクトル s に対して前記行列 C^{-1} を左から作用させ $C^{-1}s$ を導出する演算、またはこれと等価な演算である
- ことを特徴とする請求項1に記載の光検出装置。
- [請求項3] 前記行列 C は、一部の発光体保持体もしくは色素の間でのクロストーク情報のみを含む複数個の行列 C_n の成分の組み合わせである

ことを特徴とする請求項 2 に記載の光検出装置。

[請求項4] 前記空間フィルタは、前記複数の発光体保持体の発光点のそれぞれに対応して設けられた複数の光ファイバを有する光ファイバアレイである

ことを特徴とする請求項 1 に記載の光検出装置。

[請求項5] 前記空間フィルタは、前記複数の発光体保持体の発光点のそれぞれに対応して設けられた複数のピンホール又はスリットを有する

ことを特徴とする請求項 1 に記載の光検出装置。

[請求項6] 前記複数の発光体保持体のそれぞれに前記複数種類の発光体を順に流し、前記複数の発光体保持体のうち単一の保持体で前記複数種類の発光体のうち単一の発光体が発光している状態における前記光センサの出力を記録し、前記光センサの出力を並べて行列 C を生成し、前記行列 C の一般逆行列 C^{-1} を $[C^T C]^{-1} C^T$ またはこれと等価な演算によって計算し、保存する

ことを特徴とする請求項 2 に記載の光検出装置。

[請求項7] 前記クロストーク情報は、前記光検出装置によって発生するクロストークを表す行列を G 、及び色素の発光スペクトルの重なりによって発生するスペクトルクロストークを表す行列を F としたとき、前記行列 G の逆行列 G^{-1} と、 $[F^T F]^{-1} F^T$ またはこれと等価な演算によって得られた前記行列 F の一般逆行列 F^{-1} とを用いた演算 $F \cdot G^{-1}$ またはこれと等価な演算によって、色素の濃度比又は信号量比を得る

ことを特徴とする請求項1に記載の光検出装置。

[請求項8] 前記行列 G は、前記空間フィルタの各発光の取り込み位置に対し順に前記光センサの波長検出区分に対応する単色の光を導入することで取得される

ことを特徴とする請求項 7 に記載の光検出装置。

[請求項9] 前記行列 F は、前記複数の発光体保持体の全部または一部に前記複数種類の発光体を順に流すことで取得される

- ことを特徴とする請求項 7 に記載の光検出装置。
- [請求項10] 前記行列Fは、前記計算機の内部に保存されている前記複数種類の発光体の発光スペクトル情報から生成されることを特徴とする請求項 7 に記載の光検出装置。
- [請求項11] 前記クロストーク情報は、校正用光源を前記空間フィルタに接続して取得され、
前記校正用光源は、前記空間フィルタの各発光の取り込み位置に対し順に校正用の光を導入する
ことを特徴とする請求項 2 または 7 に記載の光検出装置。
- [請求項12] 前記校正用光源は、前記複数種類の発光体の発光スペクトルと同じスペクトルを有する光を導入する
ことを特徴とする請求項 11 に記載の光検出装置。
- [請求項13] 前記校正用光源は、前記光センサの波長検出区分に対応する単色光を導入する
ことを特徴とする請求項 11 に記載の光検出装置。
- [請求項14] 前記光センサからの出力が飽和した場合、警告を表示する
ことを特徴とする請求項 1 に記載の光検出装置。
- [請求項15] 内部で複数種類の発光体が発光する交換可能な複数の発光体保持体と、前記複数種類の発光体からの発光をそれぞれ複数の波長帯で検出する複数の検出チャンネルを有する光センサと、前記複数種類の発光体からの発光の前記光センサに対する入射位置を固定する空間フィルタと、前記光センサから出力される信号を処理する計算機と、を備える光検出装置を準備すること、
前記光センサによって前記複数種類の発光体の発光を計測すること、
前記計算機に保存された前記複数の検出チャンネル間に存在するクロストークを低減するためのクロストーク情報を用いて、前記複数種類の発光体が発光する複数の発光点それぞれの前記複数の波長帯に対応

する前記光センサからの出力を演算し、前記光センサの検出チャンネル間に存在するクロストークを低減し、前記複数の発光体保持体ごとに前記複数種類の発光体のそれぞれの濃度比又は信号量比を導出すること、及び

前記発光体保持体が交換されても前記クロストーク情報で前記演算を行うこと、を有する

ことを特徴とする信号処理方法。

[請求項16] 前記クロストーク情報は、クロストークの情報を含む行列 C の一般逆行列 C^{-1} またはこれと等価な情報であり、前記濃度比又は前記信号量比を導出する演算は、前記光センサからの出力のベクトル s に対して前記行列 C を左から作用させ $C^{-1}s$ を導出する演算、またはこれと等価な演算である

ことを特徴とする請求項15に記載の信号処理方法。

[請求項17] 前記演算に用いるクロストーク情報は、前記光検出装置において発生するクロストークを表す行列を G 、色素の発光スペクトルの重なりによって発生するスペクトルクロストークを表す行列を F としたとき、前記行列 G の逆行列 G^{-1} と、 $[F^T F]^{-1} F^T$ またはこれと等価な演算によって得られた前記行列 F の一般逆行列 F^{-1} とを用いた演算 $F^{-1} G^{-1} s$ またはこれと等価な演算によって色素の濃度比又は信号量比を得る

ことを特徴とする請求項16に記載の信号処理方法。