

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-325174

(P2004-325174A)

(43) 公開日 平成16年11月18日(2004.11.18)

(51) Int. Cl.⁷

G 0 1 N 21/64

F 1

G O 1 N 21/64

Z

テーマコード(参考)

2 G O 4 3

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2003-118345 (P2003-118345)
(22) 出願日 平成15年4月23日(2003.4.23)(71) 出願人 000000376
オリンパス株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号
(74) 代理人 100058479
弁理士 鈴江 武彦
(74) 代理人 100091351
弁理士 河野 哲
(74) 代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
(74) 代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
(72) 発明者 新村 寿信
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オ
リンパス光学工業株式会社内

最終頁に続く

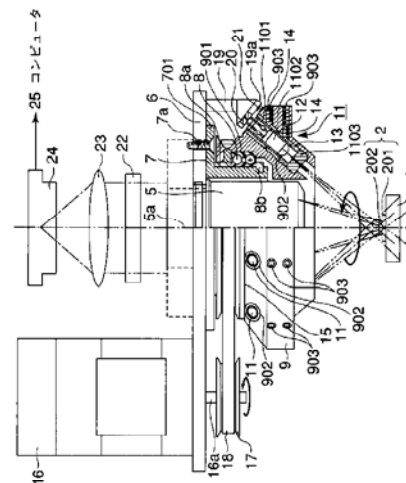
(54) 【発明の名称】 蛍光検出装置

(57) 【要約】

【課題】 十分な励起光をムラなく、効率よく照射でき、信頼性の高い蛍光検出を行うことができる蛍光検出装置を提供する。

【解決手段】 試料202を載置した試料台1と、試料202に光を照射し、該試料202に含まれる蛍光物質を励起するLED光源ユニット11と、励起光により蛍光色素物質が励起されて発せられた蛍光を集光するための対物レンズ5、励起光により蛍光物質が励起されて発せられた蛍光を選択的に透過するフィルタ22および対物レンズ5を通過した蛍光を検出する光検出器24を有する蛍光検出手段とを具備し、試料台1とLED光源ユニット11は、相対的に移動可能に設けられ、この相対的な移動と同時に、LED光源ユニット11からの光を試料202に照射する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

試料を載置した試料台と、

前記試料に光を照射し、該試料に含まれる蛍光物質を励起する半導体光源手段と、
少なくとも前記励起光により蛍光物質が励起されて発せられた蛍光を集光するための集光
レンズ、前記励起光により蛍光物質が励起されて発せられた蛍光を選択的に透過するフィ
ルタおよび前記集光レンズを通過した蛍光を検出する光検出器を有する蛍光検出手段と、
を具備し、

前記試料台と前記半導体光源手段は、相対的に移動可能に設けられ、該相対的な移動と同
時に、前記半導体光源手段からの光を前記試料に照射することを特徴とする蛍光検出装置
。

10

【請求項 2】

前記半導体光源手段は、励起光を発する L E D 光源とともに、該 L E D 光源から発せられ
る光の光路上に配置される前記 L E D 光源からの光の波長を選択的に透過させるフィルタ
ー、拡散板、レンズのいずれか、またはこれら全てを有することを特徴とする請求項 1 記
載の蛍光検出装置。

【請求項 3】

前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に沿って回転または往復可能に複数個設け
られることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の蛍光検出装置。

【請求項 4】

前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に沿って回転または往復可能に複数個設け
られ、これら回転または往復が整数回数行われることを特徴とする請求項 1 または 2 記載
の蛍光検出装置。

20

【請求項 5】

前記半導体光源手段から前記試料への光の照射点は、前記試料の周辺部の照射点を前記試
料の中心部の照射点に比べて密に設定することを特徴とする請求項 3 または 4 記載の蛍光
検出装置。

【請求項 6】

前記半導体光源手段は、発光波長のスペクトル特性が略同一のものからなることを特徴と
する請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

30

【請求項 7】

前記半導体光源手段は、発光波長のスペクトル特性が異なるものからなることを特徴とす
る請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

【請求項 8】

前記集光レンズの周囲に、該集光レンズの光軸を中心に回転可能に設けられ、前記半導体
光源手段を前記集光レンズの周囲に沿って複数個保持するとともに、前記半導体光源手段
から発せられる光が前記試料に照射されるように前記集光レンズの光軸に対して前記半導
体光源手段を所定角度傾けて保持する光源保持部材と、

前記光源保持部材の前記半導体光源手段の保持部位に設けられ、前記半導体光源手段を、
該半導体光源手段から発せられる光の方向および前記集光レンズの光軸に対する傾き方向
の少なくとも一方を調整可能にする位置調整手段と、をさらに有することを特徴とする請
求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

40

【請求項 9】

前記半導体光源手段に駆動電流を供給する駆動手段を有し、前記光源保持部材は、前記駆
動手段からの駆動電流を前記半導体光源手段に供給するための電力供給手段を有するこ
とを特徴とする請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

【請求項 10】

光検出器は、撮像手段からなり、さらに前記光源保持部材の回転位置を検出する位置検出
手段を有し、該検出手段の出力により前記撮像手段の光検出に最適な露出時間を決定す
ることを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

50

【請求項 1 1】

さらに前記試料への励起光の強度を前記試料近傍で検出する光強度検出手段と、前記半導体光源手段を駆動する駆動電流を供給するとともに、該駆動電流の大きさを制御可能にした駆動手段を有し、

光強度検出手段で検出される励起光の強度に基づいて前記駆動手段により前記半導体光源手段への駆動電流を制御可能にしたことを特徴とする請求項 1 乃至 1 0 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

【請求項 1 2】

さらに前記試料への励起光の強度を前記試料近傍で検出する光強度検出手段と、前記半導体光源手段を駆動する駆動電流を供給するとともに、該駆動電流の大きさを制御可能にした駆動手段を有し、

光強度検出手段で検出される励起光の強度に基づいて前記駆動手段により前記半導体光源手段への駆動電流を個々に制御可能にしたことを特徴とする請求項 1 乃至 1 0 のいずれかに記載の蛍光検出装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、蛍光を用いて遺伝子の発現レベルや突然変異の有無などを検出する蛍光検出装置に関するものである。

【0002】**【従来の技術】**

従来、実用化されている主な遺伝子検査方法には、生体試料から核酸を抽出し、P C R (P o l y m e r a s e C h a i n R e a c t i o n : ポリメラーゼ連鎖反応) 法や N A S B A (N u c l e i c A c i d S e q u e n c e - B a s e d A m p l i f i c a t i o n : 核酸配列に基礎をおいた増幅法) 法などを用いて放射性同位元素や、蛍光色素を標識された核酸の増幅を行なってターゲット遺伝子を増幅し、ターゲット遺伝子の塩基配列またはその濃度を測定する方法などが知られている。

【0003】

また、遺伝子の発現量の検査や突然変異などの解析には、電気泳動法が用いられている。しかし、この電気泳動法は、測定に手間と時間がかかり、また一度に行なえる測定に制限があるなどの問題点があった。

【0004】

そこで、最近では、蛍光標識された核酸を複数のキャピラリー内で反応させ、多くの試料を一度に迅速に処理できるキャピラリー電気泳動法が広く用いられるようになってきている。このキャピラリー電気泳動法によれば、従来の電気泳動法を用いた方法に比べて、より短時間で簡便に測定が行なえるようになった。

【0005】

さらに、最近になって、同時に複数の遺伝子検査を行なうことができる D N A チップを用いた検査方法が新しく開発されている。ここで、D N A チップは、ガラス基板の表面に多数の D N A プローブを固定化するものや半導体製造工程を応用してシリコンウエハ上の微小な領域に合成した多数のオリゴプローブなどを付着させたものである。

【0006】

このような D N A チップを用いた検査方法では、サンプル中の D N A の塩基配列や発現量を複数、同時に決定できる。また、D N A チップの応用によって多くの遺伝子発現量や複数の突然変異の解析など、多様な検査を行なうことが可能となっている。さらには、D N A チップを用いて得られたデータから、多くの遺伝子を複数のグループに分類したり、発生や分化に伴う遺伝子の変動に関する情報なども得られるようになってきている。

【0007】

ところが、D N A チップを用いた遺伝子解析法は、一度に多数の検査を行える利点があるものの、長い検査時間を必要とし、また全体を通して検査工程が多く、且つ煩雑な操作が

必要であるために再現性のよい検出結果が得られにくいという問題があった。

【0008】

そこで、このような問題を克服するために、DNAチップの担体として、再現性がよく、且つ短時間でDNAチップと同様の検査を行うことができる多孔質のフィルターを用いる方法や、ハイブリダイゼーション反応を電氣的な力によって行なう方法が開発されている（例えば、特許文献1、特許文献2および特許文献3）。

【0009】

さらに、最近になって、DNAマイクロアレイを用い、このDNAマイクロアレイの反応槽内で起こった反応生成物から発せられた蛍光を用いて遺伝子解析を行なう、遺伝子検査装置が考えられている。この装置は、顕微鏡をベースとしたものであって、DNAマイクロアレイの反応槽内で予め蛍光標識された標的核酸と核酸プローブとの間でハイブリダイゼーション反応を起こさせ、この反応によりDNAマイクロアレイに捕捉された蛍光物質からの蛍光信号を取得し、これを基に蛍光画像を得るようにしたものである。ここで、DNAマイクロアレイは、試料を収容する微小な反応槽（液体収容部）を多数配置した構造となっている。

10

【0010】

このようなDNAマイクロアレイを用いた遺伝子検査方法では、蛍光物質を効率よく励起して、DNAマイクロアレイの反応槽内で起こった反応生成物から安定した蛍光を発生させることが、精度の高い遺伝子解析を行う上で極めて重要である。

【0011】

従来、光源より蛍光物質に励起光を照射し、蛍光を発生させるようにしたものとして、例えば、特許文献4に開示されるように、LED（Light Emitting Diode）励起光源を用い、このLED励起光源より発せられた励起光により蛍光物質を励起し、励起された蛍光物質が発する蛍光に対して、入射光の波長を選択的に透過するフィルタ手段を通して固体撮像素子で蛍光信号を受光し、この蛍光信号に基づいて蛍光画像を得るようにしたものがある。

20

【0012】

また、特許文献5に開示されるように、LEDからの光をダイクロイックミラー、対物レンズを介して励起光としてウェルに照射し、試料から発光された蛍光を対物レンズ、ダイクロイックミラーを介しピンホールユニットを介して光電子増倍管で検出するようにしたものもある。

30

【0013】

さらに、特許文献6に開示されるように、半導体光源を2次元的に配列して面光源としてコンデンサレンズを介して標本を照明し、標本を透過した光を対物レンズに入射するようにしたもの、つまり、2次元的に配列した半導体光源からの照明光を光軸に沿って送り、対物レンズの光軸と一致させた状態で、対物レンズに入射し、拡大した画像を得られるようにしたものがある。

【0014】

さらにまた、特許文献6に開示されるように、半導体励起光源を用いて、対物レンズを介して試料に光を当てて試料内部の蛍光色素を励起し、試料からの蛍光を入射光と同じ光学系を通して光検出器で検出するようにしたものもある。

40

【0015】

【特許文献1】

特表平9-504864号公報

【0016】

【特許文献2】

特表平2000-515251号公報

【0017】

【特許文献3】

特表平2001-501301号公報

50

【0018】

【特許文献4】

特開平10-132744号公報

【0019】

【特許文献5】

特開2002-116148号公報

【0020】

【特許文献6】

特公平7-122694号公報

【0021】

【特許文献7】

USP6154282号公報

【0022】

【発明が解決しようとする課題】

ところで、通常、LED光源は蛍光物質を励起するのに十分な量の光強度を有しておらず、蛍光物質より十分な蛍光を発生させることができない。このため、CCDカメラなどの通常用いられる光検出手段で受光することが困難な場合が多く、蛍光物質を励起するための光源としてLED光源を用いる場合は、できる限り出力強度が大きい機種を選択することは勿論のこと、2個以上のLEDを束にして、できるだけ試料面に近づけ、蛍光物質に十分な励起光が均一に当たるようにするなどの工夫が必要である。

【0023】

ところが、特許文献4には、これらを考慮したLED光源からの励起光の蛍光物質に対する効果的な照射方法について具体的な記載がない。また、LED光源の一つは、蛍光物質の真下に配置され、このLED光源からの励起光の光軸とカメラレンズの光軸とが一致している。このことは、蛍光物質を透過した励起光の一部が蛍光物質から発せられる蛍光と同じ光路を進むことになるため、この励起光が蛍光にノイズ光として混入し、蛍光検出の信頼性の低下を招くという問題を生じる。

【0024】

また、特許文献5、特許文献6および特許文献7のものは、いずれも半導体光源からの照明光の光軸と対物レンズの光軸とが一致している。このため、同じ光路を通過する励起光と蛍光信号光のそれぞれの光路をダイクロイックミラーで分離しているが、励起光の一部がダイクロイックミラーを透過し、蛍光物質から発せられる蛍光が通る光路に混入し、ノイズ光となることがある。また、ダイクロイックミラーは、所望の波長の光の反射と透過を100%の効率で分離することは技術的に不可能であるため、所望の蛍光の反射、散乱、透過や吸収による信号光強度の減衰を免れることができない。さらに、励起光と蛍光物質から発せられる蛍光の2つの光路を正確に一致させなくてはならず、光軸の調整に手間と時間を要するという問題もあった。

【0025】

本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、励起光をムラなく、効率よく照射でき、信頼性の高い蛍光検出を行うことができる蛍光検出装置を提供することを目的とする。

【0026】

【課題を解決するための手段】

請求項1記載の発明は、試料を載置した試料台と、前記試料に光を照射し、該試料に含まれる蛍光物質を励起する半導体光源手段と、少なくとも前記励起光により蛍光物質が励起されて発せられた蛍光を集光するための集光レンズ、前記励起光により蛍光物質が励起されて発せられた蛍光を選択的に透過するフィルタおよび前記集光レンズを通過した蛍光を検出する光検出器を有する蛍光検出手段と、を具備し、前記試料台と前記半導体光源手段は、相対的に移動可能に設けられ、該相対的な移動と同時に、前記半導体光源手段からの光を前記試料に照射することを特徴としている。

【0027】

10

20

30

40

50

請求項 2 記載の発明は、請求項 1 記載の発明において、前記半導体光源手段は、励起光を発する LED 光源とともに、該 LED 光源から発せられる光の光路上に配置される前記 LED 光源からの光の波長を選択的に透過させるフィルター、拡散板、レンズのいずれか、またはこれら全てを有することを特徴としている。

【0028】

請求項 3 記載の発明は、請求項 1 または 2 記載の発明において、前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に沿って回転または往復可能に複数個設けられることを特徴としている。

【0029】

請求項 4 記載の発明は、請求項 1 または 2 記載の発明において、前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に沿って回転または往復可能に複数個設けられ、これら回転または往復が整数回数行われることを特徴としている。

10

【0030】

請求項 5 記載の発明は、請求項 3 または 4 記載の発明において、前記半導体光源手段から前記試料への光の照射点は、前記試料の周辺部の照射点を前記試料の中心部の照射点に比べて密に設定することを特徴としている。

【0031】

請求項 6 記載の発明は、請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載の発明において、前記半導体光源手段は、発光波長のスペクトル特性が略同一のものからなることを特徴としている。

【0032】

請求項 7 記載の発明は、請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載の発明において、前記半導体光源手段は、発光波長のスペクトル特性が異なるものからなることを特徴としている。

20

【0033】

請求項 8 記載の発明は、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の発明において、前記集光レンズの周囲に、該集光レンズの光軸を中心に回転可能に設けられ、前記半導体光源手段を前記集光レンズの周囲に沿って複数個保持するとともに、前記半導体光源手段から発せられる光が前記試料に照射されるように前記集光レンズの光軸に対して前記半導体光源手段を所定角度傾けて保持する光源保持部材と、前記光源保持部材の前記半導体光源手段の保持部位に設けられ、前記半導体光源手段を、該半導体光源手段から発せられる光の方向および前記集光レンズの光軸に対する傾き方向の少なくとも一方を調整可能にする位置調整手段と、をさらに有することを特徴としている。

30

【0034】

請求項 9 記載の発明は、請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の発明において、前記半導体光源手段に駆動電流を供給する駆動手段を有し、前記光源保持部材は、前記駆動手段からの駆動電流を前記半導体光源手段に供給するための電力供給手段を有することを特徴としている。

【0035】

請求項 10 記載の発明は、請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の発明において、光検出器は、撮像手段からなり、さらに前記光源保持部材の回転位置を検出する位置検出手段を有し、該検出手段の出力により前記撮像手段の光検出に最適な露出時間を決定することを特徴としている。

40

【0036】

請求項 11 記載の発明は、請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の発明において、さらに前記試料への励起光の強度を前記試料近傍で検出する光強度検出手段と、前記半導体光源手段を駆動する駆動電流を供給するとともに、該駆動電流の大きさを制御可能にした駆動手段を有し、光強度検出手段で検出される励起光の強度に基づいて前記駆動手段により前記半導体光源手段への駆動電流を制御可能にしたことを特徴としている。

【0037】

請求項 12 記載の発明は、請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の発明において、さらに前記試料への励起光の強度を前記試料近傍で検出する光強度検出手段と、前記半導体光源手

50

段を駆動する駆動電流を供給するとともに、該駆動電流の大きさを制御可能にした駆動手段を有し、光強度検出手段で検出される励起光の強度に基づいて前記駆動手段により前記半導体光源手段への駆動電流を個々に制御可能にしたことを特徴としている。

【0038】

この結果、本発明によれば、試料台と半導体光源手段は、相対的に移動可能に設けられ、この相対的な移動とともに、半導体光源手段からの光を試料に照射するようにしたので、試料の蛍光物質を励起するのに十分な強度の励起光を効率よく得ることができる。

【0039】

また、本発明によれば、半導体光源手段からの光の試料面への照射点を、試料の周辺部については、中心部の照射点に比べて密に設定するようにしたので、半導体光源手段が対物レンズの周囲を回転した時に、試料全面を均一に、ムラなく励起することができる。

10

【0040】

さらに、本発明によれば、半導体光源手段は、試料全面に対して同時に光を照射する必要がなく、半導体光源手段が対物レンズの周囲を回転することにより試料全面に光を照射するようになるので、最小限の個数の半導体光源手段により試料全面を均一に、効率よく励起することができる。

【0041】

さらに、本発明によれば、励起光が通る励起光用光路と集光レンズを有する蛍光検出手段の光路が分離されているので、ダイクロイックミラーなどの光を減衰させる光学素子を省略でき、検出される光強度の損失を最小限に抑えることができる。

20

【0042】

さらに、本発明によれば、半導体光源手段から発せられる光の方向および集光レンズの光軸に対する傾き方向をそれぞれ調整可能としているので、試料の所望する特定箇所光を集光させることができ、蛍光物質の効率的な励起を行なうことができる。

【0043】

さらに、本発明によれば、試料近傍で得られる光強度に基づいて半導体光源手段への駆動電流を各別に制御できるので、半導体光源手段からの光を同一の明るさに揃えることができ、試料を均一の明るさで照明することができる。

【0044】

【発明の実施の形態】

30

以下、本発明の実施の形態を図面に従い説明する。

【0045】

（第1の実施の形態）

図1は、本発明が適用された顕微鏡構造を基本とした蛍光検査装置の概略構成を示している。

【0046】

図1において、1は試料台で、この試料台1上には、被検体としてDNA反応容器2が載置されている。

【0047】

ここで、図2は、DNA反応容器2の具体例としてのDNAスライドガラス反応容器3を示している。このDNAスライドガラス反応容器3は、スライドガラス状の反応容器中に微小な試料槽301が多数配列され、これら試料槽301の中にDNAマイクロアレイ302が敷設されている。そして、試料槽301内に試料溶液（試験サンプル）が注入されると、DNAマイクロアレイ302内で予め蛍光標識された標的核酸と核酸プローブとの間でハイブリダイゼーション反応が生じ、この反応によりDNAマイクロアレイに捕捉された蛍光物質、例えば蛍光色素物質から蛍光を発するようになっている。この場合、反応に寄与しなかった試料溶液は緩衝液と共に洗浄される。

40

【0048】

また、図3は、他のDNA反応容器4の具体例を示している。このDNA反応容器4は、プラスチック材からなるもので、複数の試料槽401が配列され、これら試料槽401の

50

中にDNAマイクロアレイ402が敷設されている。そして、試料槽401内に試料溶液（試験サンプル）が注入されると、DNAマイクロアレイ402内で予め蛍光標識された標的核酸と核酸プローブとの間でハイブリダイゼーション反応が生じ、この反応によりDNAマイクロアレイに捕捉された蛍光物質、例えば蛍光色素から蛍光を発するようになっている。この場合、反応に寄与しなかった試料溶液は緩衝液と共に洗浄される。

【0049】

なお、図1では、説明を簡単にするため、試料台1上には、DNA反応容器2の試料槽201と蛍光物質を含む試料202のみを拡大して示している。

【0050】

試料台1の上方には、集光レンズとして対物レンズ5が配置されている。対物レンズ5は、光軸5aが試料槽201の中心と一致しており、試料台1面からの垂線上に位置されている。

10

【0051】

一方、6はベースで、このベース6には、円筒状の固定軸7が設けられている。固定軸7は、一方端部にフランジ部701が形成され、このフランジ部701をネジ7aによりベース6に固定されている。

【0052】

固定軸7の中空部に対物レンズ5が保持されている。この場合、対物レンズ5は、光軸5a方向に移動可能になっていて、フォーカス調整することができるようになっている。

【0053】

固定軸7の外周面には、ベアリング8を介して光源保持部材9が回転可能に支持されている。この場合、光源保持部材9は、光軸5aに沿って孔部901が形成され、この孔部901周面をベアリング8を介して固定軸7の外周面に支持されている。また、光源保持部材9は、回転中心が対物レンズ5の光軸5aと一致するようになっている。

20

【0054】

ベアリング8の下方には、Cリング8bが配置されている。このCリング8bは、ベアリング8の位置決めを行なうものである。また、ベアリング8の上方には、ベアリングスペーサ8aが配置されている。このベアリングスペーサ8aは、固定軸7と光源保持部材9との隙間を埋めるためのものである。

【0055】

光源保持部材9には、周面方向に沿って複数（例えば5個）のLED光源ユニット収納孔902が設けられている。これらLED光源ユニット収納孔902は、試料台1上の試料202面に向かって傾斜して配置されている。この傾斜角度は、対物レンズ5の光軸5aに軸に対して45°～60°程度となっている。また、光源保持部材9の周面には、LED光源ユニット収納孔902に貫通するネジ穴903が設けられている。このネジ穴903は、光軸5aに直交する水平方向で、LED光源ユニット収納孔902に沿った方向に所定間隔をおいて2個所ずつ形成されている。

30

【0056】

LED光源ユニット収納孔902には、LED光源ユニット11が收容されている。LED光源ユニット11は、筒状のLED光源ホルダー1101を有している。LED光源ホルダー1101は、中空部にLED光源1102が配置されている。

40

【0057】

このようなLED光源ユニット11は、Oリング12を介在させてLED光源ユニット収納孔902に收容されている。この場合、Oリング12は、2個所のネジ穴903の間に位置するようにする。

【0058】

LED光源ユニット収納孔902には、LED光源ユニット11のLED光源1102から発する光の光路上に、バンドパスフィルター1103が配置されている。ここで、バンドパスフィルター1103は、LED光源1102から発する光の波長域近傍を主に通過させるものである。

50

【0059】

また、LED光源ユニット11のホルダー1101とバンドパスフィルター1103の間には、スペーサ13が配置されている。スペーサ13は、LED光源1102とバンドパスフィルター1103の位置決めを行うものである。スペーサ13の素材としてはアルミニウム、真鍮などの金属あるいはプラスチックが用いられる。

【0060】

各LED光源ユニット収納孔902に貫通する2個所のネジ穴903には、位置調整手段として煽りネジ14がねじ込まれている。これら煽りネジ14は、LED光源ユニット11のホルダー1101側面のリング12を挟んだ2点を押圧するもので、これらの押圧力をねじ込み量により加減することで、試料202面に対するLED光源ユニット11の傾き角を変化させ、光の照射角度を調整できるようになっている。この場合、これら2個の煽りネジ14により調整されるLED光源1102から発せられる光の照射角度は、±2〜3°程度となっている。

10

【0061】

なお、LED光源ユニット11は、それぞれ適用されるLED光源1102の発光波長のスペクトル特性が同一のものからなっている。

【0062】

光源保持部材9の周囲には、タイミングプーリ15が一体に設けられている。タイミングプーリ15は、後述するタイミングベルト18が当接する面に不図示の凹凸部が形成されている。

20

【0063】

一方、ベース6上には、駆動手段としてのモータ16が設けられている。モータ16には、サーボモータやパルスモータなど回転角制御が可能なものが用いられる。

【0064】

モータ16は、回転軸16aをベース6の下方に突出されている。、回転軸16aの先端には、タイミングプーリ17が設けられている。このタイミングプーリ17も、後述するタイミングベルト18が当接する面に不図示の凹凸部が形成されている。そして、これらタイミングプーリ17と15との間には、回転伝達手段としてのタイミングベルト18が架けられている。タイミングベルト18には、タイミングプーリ17および15にそれぞれ形成された不図示の凹凸に嵌合される不図示の凹凸が形成され、タイミングプーリ15の回転、つまりモータ16の回転をタイミングプーリ17を介して光源保持部材9側に正確に伝えるようになっている。この場合、タイミングベルト18に代えて、ギヤやチェーンなどの回転伝達手段を用いることも可能である。また、ベルトを用いることも可能であるが、すべりが発生する可能性があるので、この場合は、センサ21により光源保持部材9の回転を検出し、回転（または往復）の整数倍から蛍光検出手段の露出を行なうのが好ましい。ベース6には、固定部材19が設けられている。この固定部材19は、光源保持部材9に近接して対向する対向面19aを有している。対向面19aと光源保持部材9との間に電力供給手段として滑り接点20が設けられている。この滑り接点20は、例えば、光源保持部材9側に設けられる各LED光源ユニット11のLED光源1102のそれぞれの電源用電極（不図示）に対して対向面19a側に設けられた電極（不図示）が常時接触した状態になっていて、光源保持部材9が回転した状態で、後述するLED光源ユニット駆動回路29よりLED光源1102に駆動電流を安定して供給できるようになっている。電力供給手段としては、この他の手段も考えられ、例えば、光源保持部材9側に電磁誘導体を設け、固定部19側から高周波電力を発生し、電磁誘導体側に渦電流を発生させることで電力を送るような非接触方式のものも考えられる。要は、LED光源1102に対して雑音などの混入のない安定した電力を供給できるものであればよい。

30

40

【0065】

固定部材19の対向面19aには、検出手段としてセンサ21が設けられている。このセンサ21は、光源保持部材9の回転を検出するもので、光源保持部材9が1回転するごとに出力を発生するようになっている。センサ21は、リミットスイッチと突起を組み合わせ

50

せたもの、磁石とホール素子を組み合わせたもの、発光ダイオードと受光素子を組み合わせたもの、フォトインタラプタと遮光板を組み合わせたものなど、各種のものが考えられる。

【0066】

対物レンズ5の後側の光軸5a上には、対物レンズ5とともに光検出手段を構成するフィルタ22、結像レンズ23およびCCDカメラで代表される光検出器24が配置されている。フィルタ22は、試料202に含まれる蛍光物質が励起されて発せられた蛍光を選択的に透過するものである。結像レンズ23は、フィルタ22で選択された蛍光を光検出器24の検出面に結像するものである。光検出器(CCDカメラ)24は、撮像面に集光された蛍光の強度を電気信号に変換して後述するコンピューター25に出力するものである。ここで、結像レンズ23については、素材として通常のレンズに用いられているBK7などのガラスレンズでも良いが、石英ガラス、あるいはプラスチックレンズ、または回折光学素子、液晶レンズなど、通常の可視光に対して集光作用を施すことができる素子や素材を用いることができる。

10

【0067】

ところで、光源保持部材9の各LED光源ユニット11からの光は、試料台1上の試料202に対して励起光として照射される。この場合、試料202に対する各LED光源ユニット11の取付位置は、光源保持部材9を回転させることで、試料202面を均一の明るさで照明することが必要で、試料202に照射される光の入射角度に起因して試料202面で励起ムラが生じないようにするとともに、一部または全面に立体部分を有する試料202に対しても影や励起ムラが生じないようにしている。

20

【0068】

具体的には、例えば、図4(a)(b)に示すように、LED光源ユニット11を5個用いた場合、それぞれのLED光源ユニット11からの励起光の照射点は、試料202面の半径方向に並ぶように設定される。ここで、#1～#5のLED光源ユニット11からの光の中心軸が試料202上を貫通する点を照射点a、b、c、d、eとすると、試料202の周辺部にいくほど、#1～#5のLED光源ユニット11から各照射点a、b、c、d、eまでの距離が長くなり、試料202面の周辺部は、中心部に比べて暗くなる。さらに、試料202面を回転させた場合、照射点の周速度は、中心部ほど遅く、周辺部にいくほど速くなるので、単位長当たりの照明光の照射時間が異なる。そこで、これを補正するために、試料202の周辺部での光の照射点a、b、cについては、中心部の励起光の照射点d、eに比べて密に配置し、光源保持部材9を図示矢印方向に1回転したときに、試料202全面を均一に、励起ムラを生じないようにしている。

30

【0069】

この場合、試料202全面を均一に、励起ムラが生じないようにできるのであれば、励起光の照射位置a、b、c、d、eを試料202面の半径方向に並ぶように設定する必要はなく、試料202面上にランダムに設定することも可能である。また、図5に示すようにLED光源ユニット11を5個以上、ここでは8個の#1～#8のLED光源ユニット11を設ける場合は、試料202面上の照射点a、b、c、d、eと光源保持部材9の回転中心を挟んで反対側に#6～#8のLED光源ユニット11からの光の中心軸が貫通する照射点f、g、hを設定するようにする。こうすれば、光源保持部材9を図示矢印方向に1回転したときに、さらに強い励起光量を確保することができる。

40

【0070】

このように構成された蛍光検査装置の主要部(蛍光検出ユニット)は、不図示の遮光ボックス内に設置され、外部から遮光されている。

【0071】

図6は、蛍光検査装置全体のブロック図を示している。

【0072】

図において、25はコンピューターで、このコンピューター25には、表示手段としてモニタ27が設けられている。コンピューター25には、図1で述べた主要部である蛍光検

50

出ユニット28と各LED光源ユニット11を駆動する駆動手段としてLED光源ユニット駆動回路29が接続されている。LED光源ユニット駆動回路29は、コンピューター25からの制御指令を受けると、蛍光検出ユニット28内のLED光源ユニット11のうちから駆動するものを決定すると同時に、駆動電流の大きさを設定して供給するようにしている。

【0073】

図7は、#1～#5のLED光源ユニット11の駆動回路のブロック図を示すものである。

【0074】

この場合、LED光源ユニット駆動回路29には、電源装置53が接続され、また、図6

10

で述べたコンピューター25が接続されている。

【0075】

LED光源ユニット駆動回路29は、電源装置53より電源の供給を受けるようになっている。また、LED光源ユニット駆動回路29は、コンピューター25からの指令に基づいて制御され、#1～#5のLED光源ユニット11の各LED光源に駆動電流を供給し、励起光を発生させるようになっている。

【0076】

図8は、電源装置53とLED光源ユニット駆動回路29の具体的な回路構成を示している。

【0077】

20

この場合、電源装置53は、100Vの交流電源57からの出力を、トランスから構成される変圧回路58に導びき電圧調整を行なう。変圧回路58からの出力は、ダイオード4個から成るブリッジ整流回路59に送って全波整流した後、平滑用コンデンサー60によって平滑化する。平滑化された出力は、ダーリントン接続した2個のパワートランジスタ61、62およびOPアンプ63より構成される定電圧回路64に導びかれ、一定電圧として出力される。この場合、ツェナーダイオード65の端子電圧を基準電圧にとり、OPアンプ66や抵抗などの回路素子より構成される可変基準電圧生成回路67により可変基準電圧を生成している。そして、OPアンプ63に接続された可変基準抵抗68の値を変化させることにより、可変基準電圧生成回路67の可変基準電圧との関係から定電圧回路64の電圧出力を調整し、LED光源ユニット駆動回路29に対して駆動電流を供給する。つまり、可変基準抵抗68の値を変化させることによりLED光源ユニット駆動回路29への駆動電流を同時に調整することができる。ここで、FET (field effect transistor: 電界効果トランジスタ) 70は、万一、電流がショートした場合に急激な電流がOPアンプ63に流れ、このOPアンプ63を損傷する不測の事態を防ぐ働きを担う。また、電源スイッチ69により電源オンオフすることができる。この電源スイッチ69は、コンピューター25と接続されており、コンピューター25によっても、電源入力を調節する。なお、電源スイッチ69は、手動により切り替えても良い。

30

【0078】

このような電源装置53には、LED光源ユニット駆動回路29が接続されている。LED光源ユニット駆動回路29は、上述した#1～#5のLED光源ユニット11の駆動回路として、可変抵抗71a(～71e)とスイッチ72a(～72e)の直列回路が各別に用意されている。この場合、LED光源ユニット駆動回路29とLED光源ユニット11との間とLED光源ユニット11の接地側には、それぞれ上述した滑り接点20が介在されている。

40

【0079】

このLED光源ユニット駆動回路29では、それぞれの可変抵抗71a～71eの抵抗値を調整することにより、#1～#5のLED光源ユニット11のそれぞれのLED光源に供給する駆動電流を調節し、その出力光強度を制御することができるようになっている。この出力光強度の調節は、手動で行なってもよいし、あるいは電氣的にコンピューターで自動調整を行なっても良い。

50

【0080】

また、LED光源ユニット駆動回路29では、スイッチ72a～72eのオンオフを制御することで、#1～#5のLED光源ユニット11のそれぞれのLED光源を全て独立に点灯、消灯することができるようになっている。これらのオンオフ制御は、コンピュータ制御により、自動的に行なっても良いし、手動で操作しても良い。

【0081】

なお、コンピュータ25の制御により、可変抵抗71a～71eの抵抗値を調整する場合は、#1～#5のLED光源ユニット11の個々のLED光源1102からの光の強度を検出し、この検出信号をコンピュータに導き、コンピュータで光強度を解析して、可変抵抗71a～71eの抵抗値を調整する。または、この検出で得られた個々のLED光源からの光の強度を基に、手動で可変抵抗71a～71eの抵抗値を調整を行なっても良い。これにより、DNAマイクロアレイの反応槽の内部にほぼ均一に励起光を照射するように調整できる。さらに、可変抵抗71a～71eは、全てのLED光源に流れる駆動電流の大きさを制御することができるので、励起光の強度を一斉に強くしたり、弱くしたりすることができる。これにより、各種の試料202に対して、的確な強さの励起光を照射することができ、効率良く蛍光を検出することができる。

10

【0082】

次に、このように構成した実施の形態の動作を説明する。

【0083】

まず、固定軸7の中空部に保持されている対物レンズ5を光軸5a方向に移動させてフォーカス調整を行う。

20

【0084】

次に、各LED光源ユニット11の姿勢調整を行なう。この場合、光源保持部材9の回転を行なわない状態で、LED光源ユニット11のLED光源1102を点灯し、これらLED光源1102から発せられる励起光を試料台1上の試料202面に照射する。この場合、LED光源1102から発せられる光の発光スペクトルは、全てのものが同一となっている。

【0085】

次に、LED光源ユニット収納孔902の煽りネジ14を緩め、LED光源ユニット11をLED光源1102の光軸方向に移動させ、高さ方向の位置調整を行い、試料202面上での明るさを調整する。続けて、煽りネジ14によるねじ込み量を加減して、試料202面に対するLED光源ユニット11の傾き角を調整し、試料202に対する光の照射位置の微調整を行う。

30

【0086】

このようにして、試料202面上での光の明るさを調整するとともに、光の照射角度の微調整を行い、図4で述べたように#1～#5のLED光源ユニット11による励起光の照射点a、b、c、d、eが試料202面上の所定位置になるように設定する。

【0087】

次に、コンピュータ25よりLED光源ユニット駆動回路29に蛍光検出を行なうための制御指令が送られる。LED光源ユニット駆動回路29は、この指令内容に応じて、蛍光検出ユニット28内のLED光源ユニット11のうちから駆動するものを決定し、同時に、駆動電流の大きさを決定する。

40

【0088】

次に、コンピュータ25の制御指令によりモータ16が駆動される。すると、モータ16の回転によりタイミングプーリ17が回転し、タイミングベルト18を介してタイミングプーリ15とともに、光源保持部材9が回転する。

【0089】

この状態で、LED光源ユニット駆動回路29より駆動電流が出力される。この駆動電流は、滑り接点20を介して光源保持部材9の全てのLED光源1102に供給される。LED光源1102より光が発せられると、バンドパスフィルター1103を通して所定波

50

長域の光が選択され、試料 2 0 2 に向けて励起光として照射される。

【0090】

この場合、図 4 に示すように # 1 ~ # 5 の L E D 光源ユニット 1 1 は、励起光の照射点 a、b、c、d、e が試料 2 0 2 面上の半径方向の所定位置に設定されている。これにより、光源保持部材 9 が 1 回転することで、試料 2 0 2 全面に励起光が照射される。

【0091】

この場合、光源保持部材 9 の回転は、1 回転を最小単位として、その整数倍に設定され、試料 2 0 2 全面をムラなく、均一に励起するようにしている。また、光源保持部材 9 の回転は、1 回転ごとセンサ 2 1 により検出され、このセンサ 2 1 の検出出力により光検出器（C C D カメラ）2 4 での蛍光検出に最適な露出時間が決定される。つまり、光検出器（C C D カメラ）2 4 の露出時間は、光源保持部材 9 が 1 回転するのに必要な時間を最小単位として、その整数倍に設定される。

10

【0092】

このようにして光源保持部材 9 が回転することにより、# 1 ~ # 5 の L E D 光源ユニット 1 1 の励起光によって、試料 2 0 2 面が均一にムラなく励起され、試料槽 2 0 1 内の蛍光物質から蛍光が発せられる。この蛍光は、対物レンズ 5 により集光され、フィルタ 2 2、結像レンズ 2 3 を透過して C C D カメラ 2 4 の撮像面に結像される。C C D カメラ 2 4 は、光源保持部材 9 の回転数に応じた露光時間で試料 2 0 2 側から発せられる蛍光の強度を検出し、これを電気信号に変換して、コンピューター 2 5 に出力する。

【0093】

コンピューター 2 5 では、輪郭強調、コントラスト補正、色補正などの画像処理や信号解析などを行ない、蛍光画像としてモニタ 2 7 上に表示する。

20

【0094】

従って、このようにすれば、同一発光波長のスペクトルを有する L E D 光源 1 1 0 2 を有する L E D 光源ユニット 1 1 を複数個（図示例では 5 個）、対物レンズ 5 の周囲に沿って回転可能に配置し、これら L E D 光源ユニット 1 1 を回転させながら、L E D 光源ユニット 1 1 からの励起光を試料 2 0 2 面に照射するようにしたので、試料 2 0 2 の蛍光物質を励起するのに十分な強度の励起光を効率よく得ることができる。

【0095】

また、各 L E D 光源ユニット 1 1 からの光の試料 2 0 2 面への照射点を、試料 2 0 2 面の周辺部については、中心部の照射点に比べて密に設定することにより、L E D 光源ユニット 1 1 が対物レンズ 5 の周囲を 1 回転した時に、試料 2 0 2 全面を均一に、ムラなく励起することができる。

30

【0096】

さらに、L E D 光源ユニット 1 1 は、試料 2 0 2 全面に対して同時に光を照射する必要がなく、L E D 光源ユニット 1 1 が対物レンズ 5 周囲を回転することにより試料 2 0 2 全面に光を照射するようになるので、最小限の個数の L E D 光源ユニット 1 1 により試料 2 0 2 全面を均一に、効率よく励起することができる。この場合、L E D 光源ユニット 1 1 の数を増やせばさらに強い励起光量を得ることができる。

【0097】

さらに、L E D 光源 1 1 0 2 からの光は、斜め上方から試料 2 0 2 面に向けて照射されるので、試料 2 0 2 表面からの鏡面反射光が、そのまま対物レンズ 5 側の受光光路を通過して、光検出器 2 4 にノイズ光として入ることがなく、ノイズ光を低減することができる。

40

【0098】

さらに、蛍光物質を励起するための励起光源として L E D を用いているので、安価で、長寿命で、発熱が少なく、しかも安全である。さらに消費電力も少なくできる。また装置構成を小型で携帯性に富むものにできる。

【0099】

さらに、L E D 光源ユニット 1 1 は、L E D 光源 1 1 0 2 以外の光学素子として、バンド

50

パスフィルター 1103 のみ用いた構成からなっているので、構成が簡素であり、組立てや光軸の調整が容易であるばかりでなく、コストの低減にもつながり、有用である。

【0100】

さらに、LED 光源ユニット 11 を対物レンズ 5 の周囲に配置し、蛍光検出のための対物レンズ 5 を有する光路と分離しているので、ダイクロイックミラーのような余分な光学素子を設置する必要もなく、この点でも簡単な装置構成にできる。またダイクロイックミラーなどの光学素子がないために、これらの光学素子表面で発生する反射光や散乱光、またこれらの光学素子を光が通過することによって生じる光の吸収による蛍光強度の減衰などが生じないので、光検出器 24 で検出される光強度の損失を最小限に抑えることができ。しかも、励起光が通る励起用光路と蛍光検出手段の光路が完全に分離されているので、双方の光軸を合わせるための調整が不要であり、装置全体の光軸調整が簡素化できる。従って、これらのことから、常に信頼性の高い蛍光検出を行うことができる。

10

【0101】

なお、上述した実施の形態では、センサ 21 を用いて光源保持部材 9 の回転を検出するようにしたが、モータ 16 として、サーボモータやパルスモータなど回転角制御が可能なものを用い、回転伝達手段として、ギヤなど滑りが全く発生しないものを用いれば、センサ 21 を省略して、サーボモータやパルスモータの制御情報から光源保持部材 9 の回転数を検出するとともに、蛍光検出に最適な露出時間を求めることができる。

【0102】

また、上述した実施の形態では、煽りネジ 14 のねじ込み量の調整を手動で行なっているが、例えば煽りネジ 14 のねじ込み量の調整に相当する箇所にモータを設け、このモータをコンピューターに連動させて、自動的に調整操作できるようにしてもよい。また、LED 光源ユニット 11 は、高さ方向の位置調整および傾き角を調整の少なくとも一方の調整のみできるようにしたものであってもよい。

20

【0103】

ここでは、LED 光源ユニット 11 を対物レンズ 5 の周囲で回転させる場合について説明したが、必ずしも対物レンズ 5 の周囲を回転させる必要はない。例えば、LED 光源への電力の供給のために配線が必要な場合は、対物レンズ 5 の周囲を往復するような構成としても、照明のむらを減少させることが可能となり、本発明を適用することが可能である。このような LED 光源ユニット 11 が対物レンズ 5 の周囲を往復するような構成では、LED 光源ユニット 11 が必ず停止することが必要であるが、この停止の間、照明されたり、光検出器の露出が行われていると、照明時間や光検出器の露出時間が長くなり不適切となる。また、回転の場合も角速度が所定になっていないと、照明時間や光検出器の露出時間が不適切となる。そこで、これら移転や往復をセンサにより検知し、照明や露出を停止したり、一定の角速度に達してから照明や露出を行い、所定の回転や往復に達したところで、照明や露出を停止する構成とすることも可能である。

30

【0104】

(変形例 1)

上述した LED 光源ユニット 11 については、例えば、図 9 に示すような構成のものを使用することができる。

40

【0105】

図 9 は、上述した LED 光源ユニット 11 と異なる LED 光源ユニット 31 の概略構成を示している。

【0106】

この場合、LED 光源ユニット 31 は、筒状の LED 光源ホルダー 3101 を有している。LED 光源ホルダー 3101 は、中空部に LED 光源 3102 が配置されている。また、LED 光源ホルダー 3101 の中空部の LED 光源 3102 から発する光の光路上には、バンドパスフィルター 3103、拡散板 3104、集光レンズ 3105 が配置されている。ここで、バンドパスフィルター 3103 は、LED 光源 3102 から発する光のうち波長域近傍を主に透過させるものである。拡散板 3104 は、バンドパスフィルター 31

50

03を透過されたLED光源3102からの光の強度の不均一性（強度ムラ）を抑えるためのもので、例えば“すりガラス”や半透明のプラスチックフィルムなどが用いられている。集光レンズ3105は、拡散板3104で拡散された光を集光し、焦点距離で決まる位置にフォーカスするようにしている。この場合、バンドパスフィルター3103と拡散板3104の位置は、拡散板3104、バンドパスフィルター3103および集光レンズ3105の順にしてもよい。

【0107】

このように構成したLED光源ユニット31は、LED光源3102から発する光の光路上に集光レンズ3105が配置されることから、試料202面に集光ビームを照射することができる。これにより、例えば集光レンズ3105として、NAが0.9以上の大きいものをを用いれば、試料202面の極めて小さい領域、例えば直径0.5 μ m程度の範囲に集光させることができる。

10

【0108】

また、LED光源3102からの励起光が集光ビームとなって、照射断面の面積が小さくなっているため、試料槽201の側壁など、試料202面以外の部位に励起光が照射され、ノイズ光となって、試料202からの蛍光に混入する要因となることを防ぐことができる。さらにLED光源3102からの励起光を試料202面内の1点に集光させるように各LED光源3102の方向を調整してやれば、LED光源3102からの励起光を試料202面の中の所望の特定部分に限定して照射することができる。これにより、効率的にLED光源3102からの励起光を試料202面内の所望の部位に照射することができる。しかも、LED光源3102からの励起光が集光されているため、効率良く蛍光物質を励起することができる。また光が拡散していないため、試料202面以外の試料槽201内の部分、例えば側壁などを含めて光を誤照射することなどを防止することができる。

20

【0109】

（変形例2）

上述したLED光源ユニット11については、例えば、図10に示すような構成のものを使用することができる。

【0110】

図10は、上述したLED光源ユニット11と異なるLED光源ユニット32の概略構成を示している。

30

【0111】

この場合、LED光源ユニット32は、筒状のLED光源ホルダー3201を有している。LED光源ホルダー3201は、中空部にLED光源3202が配置されている。また、LED光源ホルダー3201の中空部のLED光源3202から発する光の光路上には、バンドパスフィルター3203、拡散板3204、コリメートレンズ3205が配置されている。ここで、バンドパスフィルター3203および拡散板3204については、図9で説明したものと同様である。また、コリメートレンズ3205は、拡散板3204で拡散された光を平行な光に変換し、コリメート光を出射するようにしている。この場合、バンドパスフィルター3203と拡散板3204の位置は、拡散板3204、バンドパスフィルター3203およびコリメートレンズ3205の順にしてもよい。

40

【0112】

このように構成したLED光源ユニット32は、LED光源3202から発する光の光路上にコリメートレンズ3205が配置されることから、試料202面にムラのないコリメート光を照射することができる。これにより、試料202面内の照射位置の特定が行ないやすくなり、照射位置をコンピューター制御により自動調整する上で容易にプログラムを組むことができるとともに、照射面位置とその照度などの予測も立てやすく、有益である。さらに手動により、励起光を照射する位置を設定するような場合においても、試料202面内での所望の照射位置に的確に励起光の操作を行なうことができる。また、光が拡散していないため、試料202面以外の試料槽201内の部分、例えば側壁などを含めて光を誤照射することなどを防止することができる。

50

【0113】

(変形例3)

上述したLED光源ユニット11については、例えば、図11に示すような構成のものを使用することができる。

【0114】

図11は、上述したLED光源ユニット11と異なるLED光源ユニット33の概略構成を示している。

【0115】

この場合、LED光源ユニット33は、筒状のLED光源ホルダー3301を有している。LED光源ホルダー3301は、中空部にLED光源3302が配置されている。また、LED光源ホルダー3301の中空部のLED光源3302から発する光の光路上には、バンドパスフィルター3303、拡散板3304が配置されている。ここで、バンドパスフィルター3303および拡散板3304については、図9で説明したものと同様である。この場合、バンドパスフィルター3303と拡散板3304の位置は、拡散板3304、バンドパスフィルター3303の順にしてもよい。

【0116】

このように構成したLED光源ユニット33は、LED光源3302から発する光の光路上に拡散板3304が配置されることから、試料202面にムラのない拡散光を照射することができる。これにより、試料202面全体に渡ってほぼ一様な励起光をムラなく照射することができる。

【0117】

なお、これらLED光源ユニット11、31、32、33は、試料202や試料槽201の大きさや構造などに応じて使い分けることができる。つまり、LED光源ユニット11、31、32、33は、LED光源にバンドパスフィルター、レンズ、拡散板などの光学素子を組み合わせて一体化に構成したものである。各LED光源ユニット単位で、励起光を集光したり、コリメート光としたり、拡散光とすることができ、試料202面への励起光のビームパターンをさまざまに制御することが可能であり、多彩な形状の試料槽201はもとより、凹凸のある試料にも対応することができる。また、LED光源ユニット31(32)については、用途に応じてバンドパスフィルター3103(3203)、拡散板3104(3204)のいずれか一方を用いてもよいし、両方とも使わなくともよい。さらにLED光源ユニット11、31、32、33のバンドパスフィルター1103、3103、3203、3303は、試料として用いる蛍光色素の発光波長のスペクトル領域に応じて、ハイパスフィルターあるいはローパスフィルターとしても良いことは勿論である。さらにまた、集光レンズ3105、コリメートレンズ3205については素材として通常のレンズに用いられているBK7などのガラスレンズでも良いが、石英ガラス、あるいはプラスチックレンズ、または回折光学素子、液晶レンズなど、通常の可視光に対して集光作用を施すことができる素子や素材を用いることができる。また、上述した実施の形態では、対物レンズ5周囲に、複数のLED光源ユニット11が配置される場合を述べたが、試料202が極めて小さい場合は、図1において対物レンズ5周囲に配置されるLED光源ユニット11を1個のみとすることもできる。このようにしても、上述したと同様な効果を期待できる。

【0118】

(第2の実施の形態)

次に、本発明の第2の実施の形態を説明する。

【0119】

ところで、試料面をムラなく均一の明るさの光で照明するには、事前にこの状態を確認する必要がある。

【0120】

図12は、第2の実施の形態概略構成を示すもので、図1同一部分には、同符号を付している。

10

20

30

40

50

【0121】

この場合、複数のLED光源ユニット11からの光が照射される試料台1上には、試料202に代えて光強度検出手段として光検出器34が配置されている。ここで、光検出器34としては、固体撮像素子（CCDカメラやCMOSセンサー）や撮像管などが用いられる。

【0122】

光検出器34は、各LED光源ユニット11からの光の強度を個別に検出するものである。この光検出器34の検出出力は、図6で述べたコンピューター25に取り込まれる。

【0123】

コンピューター25は、各LED光源ユニット11からの光の強度に応じた光検出器34の出力から光強度のパラッキを解析して、図7に示すLED光源ユニット駆動回路29に信号を送り、各LED光源ユニット11のLED光源1102に供給する電流を個別に制御する。

10

【0124】

これにより、各LED光源1102に供給する電流の大きさを試料近傍で得られる光強度に基づいて制御できるので、各LED光源1102からの光を同一の明るさに揃えることができ、試料202面を均一の明るさで照明することができる。このため、試料202面での照明ムラをさらに精度よく抑えることができ、試料202の蛍光物質をほぼ一様に励起することができ、信頼性の高い蛍光検出を行なうことができる。

【0125】

上述では、コンピューター25を用いたが、光検出器34で得られた各LED光源ユニット11のLED光源1102からの光の強度に基づいて手動でLED光源ユニット駆動回路29を調整して、LED光源1102からの光を同一の明るさに揃え、その後、光検出器34を取り外し、この位置に試料槽201を設置し直すようにしてもよい。

20

【0126】

一方、光検出器24に代えて撮像手段（例えばCCDカメラやCMOSセンサー（共に図示せず））を使用し、試料台1上に試料槽201をそのまま載置しておいて、各LED光源ユニット11のLED光源1102からの光を試料槽201に個別に照射し、試料槽201からの蛍光を対物レンズ5、フィルター22、結像レンズ23をそれぞれ通過させ、撮像手段で撮像し、コンピューター25に導きモニタ27に表示させる。そして、このモニタ27の蛍光画像の各画素の明るさをコンピューター25で解析することにより、各LED光源1102からの光の強度のパラッキを判断し、この結果に基づいてLED光源ユニット駆動回路29を調整して、それぞれのLED光源1102に供給する電流を個別に制御するようにもできる。

30

【0127】

このようにしても、各LED光源1102からの光を同一の明るさに揃えることができるので、試料202面での照明ムラを抑えることができ、試料槽201内の蛍光物質をほぼ一様に励起することができる。

【0128】

（第3の実施の形態）

40

次に、本発明の第3の実施の形態を説明する。

【0129】

この第3の実施の形態では、ピーク発光波長の異なる2個以上のLED光源を用いて複数種類の蛍光色素を励起し、蛍光信号を検出できるようにしている。

【0130】

図13は、第3の実施の形態の概略構成を示すもので、図1と同一部分には、同符号を付している。

【0131】

この場合、光源保持部材9には、ピーク発光波長の異なる3種類のLED光源を有する第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43が装着されている。一般にLED光源の

50

発光スペクトルは山型構造となっており、1つのピーク波長を有する。ここでは、第1のLED光源ユニット41は、発光のピーク波長が490nmのLED光源が用いられ、第2のLED光源ユニット42は、発光のピーク波長が520nmのLED光源が用いられ、第3のLED光源ユニット43は、発光のピーク波長が630nmのLED光源が用いられている。

【0132】

これら第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43は、光源保持部材9周囲に沿って、それぞれ4個ずつ対物レンズ5を挟んで対称な位置に配置されている。つまり、これらの第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43は、それぞれ発光波長のスペクトル特性の異なるLED光源を有しており、これら異なるスペクトル特性の第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43を順番に光源保持部材9の周囲に沿って等間隔で配置している。ここでは、第1のLED光源ユニット41、第2のLED光源ユニット42、第3のLED光源ユニット43の順に繰り返し配置されている。また、これら第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43は、対物レンズ5を挟んで対向する位置に、同一スペクトル特性のものが来るように配置されている。

10

【0133】

第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43のそれぞれのLED光源の前方に設置されているバンドパスフィルター（図示せず）は、それぞれのLED光源の発光のピーク波長近傍を最も良く透過させる特性を持つものとなっている。すなわち、第1のLED光源ユニット41のバンドパスフィルターは、最も良く透過させる波長が490nm付近に設定され、第2のLED光源ユニット42のバンドパスフィルターは、最も良く透過させる波長が520nm付近に設定され、第3のLED光源ユニット43のバンドパスフィルターは、最も良く透過させる波長が630nm付近に設定されている。

20

【0134】

図14は、このように構成された装置の光検出光学系の概略構成を示すもので、ここでは、上述した3種類の異なる波長をピーク発光波長に持つLED光源ユニット41、42、43により試料への励起光を照射する場合を示している。

【0135】

この場合、対物レンズ5上方の光軸上に2個のダイクロイックミラー45、46が配置されている。

30

【0136】

ダイクロイックミラー45は、対物レンズ5の光軸に対して略45°の方向に反射光が進むように設置されており、蛍光色素FITCのピーク発光波長520nmよりも少し長い波長、例えば550nm以下の波長の光を反射し、それよりも長い波長の光を透過させるような透過反射スペクトル特性を有している。また、ダイクロイックミラー46は、対物レンズ5の光軸に対して略45°の方向に反射光が進むように設置されており、蛍光色素Cy3のピーク発光波長565nmよりも少し長い波長、例えば620nm以下の波長の光を反射し、それよりも長い波長の光を透過させるような透過反射スペクトル特性を有している。

【0137】

そして、ダイクロイックミラー45の反射光路には、集光レンズ47を介してCCDカメラ48が配置されている。また、ダイクロイックミラー46の反射光路には、集光レンズ49を介してCCDカメラ50が配置され、透過光路には、集光レンズ51を介してCCDカメラ52が配置されている。

40

【0138】

そして、CCDカメラ48、50、52の出力は、コンピューター25に送られる。

【0139】

このような構成において、いま、1つのサンプルに対して、ターゲットDNAを3種類を設定し、これらにそれぞれ異なる蛍光色素FITC (Fluorescein-isothiocyanate)、Cy3、Cy5を標識する。次に、これらの蛍光色素で標識さ

50

れたDNAを含んだサンプル溶液を試料槽に滴下し、DNAハイブリダイゼーションを行なわせ、反応に寄与しなかった標識物質を緩衝液（PBS（リン酸緩衝液）、EDTA（エチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム）、NaClの混合液：PH7.4）で洗浄する。

【0140】

このようにして取得された試料を試料台1上にセットする。そして、図13に示す光源保持部材9により第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43を回転させながら、これら第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43からの励起光を試料202に照射する。このとき、3種類の異なる波長をピーク発光波長に持つLED光源からの光を全て同時に試料202面に照射する。

10

【0141】

すると、DNAハイブリダイゼーションによってDNAマイクロアレイの反応槽に付着したDNAについての蛍光色素から蛍光が発せられ、これらの光は、図14に示す対物レンズ5を通過して、ダイクロイックミラー45に到達する。この場合、蛍光色素FITCによる蛍光はダイクロイックミラー45で反射され、レンズ47を通過してCCDカメラ48に入り、コンピューター25に導かれ、FITCによる緑色の蛍光画像として得られる。また、蛍光色素Cy3による蛍光は、ダイクロイックミラー45を透過し、ダイクロイックミラー46で反射され、レンズ49を通過してCCDカメラ50に入り、コンピューター25に導かれ、Cy3による橙色の蛍光画像として得られる。さらに蛍光色素Cy5による蛍光は、ダイクロイックミラー45、ダイクロイックミラー46をそれぞれ透過し、レンズ51を通過してCCDカメラ52に入り、コンピューター25に導かれて、Cy5による赤色の蛍光画像が得られる。コンピューター25では、これらCCDカメラ48、50、52による3種類の蛍光色素からの蛍光画像を合成してモニタ27上に出力するか、あるいは、3種類の蛍光色素からの蛍光画像を別々にモニタ27上に表示する。

20

【0142】

図15は、第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43の駆動回路のブロック図を示すものである。

【0143】

この場合、第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43の駆動回路として、それぞれLED光源ユニット駆動回路54、LED光源ユニット駆動回路55、LED光源ユニット駆動回路56が設けられている。第1のLED光源ユニット41には、LED光源ユニット駆動回路54が接続され、第2のLED光源ユニット42には、LED光源ユニット駆動回路55が接続され、第3のLED光源ユニット43には、LED光源ユニット駆動回路56が接続されている。また、これらLED光源ユニット駆動回路54、LED光源ユニット駆動回路55およびLED光源ユニット駆動回路56には、共通の電源装置53が接続され、また、図6で述べたコンピューター25が接続されている。

30

【0144】

LED光源ユニット駆動回路54、LED光源ユニット駆動回路55、LED光源ユニット駆動回路56は、共通の電源装置53より電源の供給を受けるようになっている。また、LED光源ユニット駆動回路54、LED光源ユニット駆動回路55、LED光源ユニット駆動回路56は、コンピューター25からの指令に基づいて制御され、第1のLED光源ユニット41、第2のLED光源ユニット42、第3のLED光源ユニット43の各LED光源に駆動電流を供給し、3種類の蛍光色素の励起光を発生させるようになっている。

40

【0145】

この場合、これらの励起光により得られた3種類の蛍光信号は、図14に示すように、それぞれダイクロイックミラー45、46によりCCDカメラ48、50、52に別々に到達し、これらCCDカメラ48、50、52からの画像出力信号がコンピューター25に導かれ、画像解析が行われ、3種類の蛍光色素による合成画像が生成され出力されるようになっている。

50

【0146】

図16は、電源装置53とLED光源ユニット駆動回路54、55、56の具体的な回路構成を示している。

【0147】

この場合、電源装置53については、上述した図8と同一部分には、同符号を付して説明を省略する。

【0148】

このような電源装置53には、LED光源ユニット駆動回路54、55、56が並列に接続されている。LED光源ユニット駆動回路54は、図13で述べた4個分の第1のLED光源ユニット41の駆動回路として、可変抵抗71とスイッチ72の直列回路が各別に用意されている。同様に、LED光源ユニット駆動回路55も、4個分の第2のLED光源ユニット42の駆動回路として、可変抵抗71とスイッチ72の直列回路が各別に用意され、さらにLED光源ユニット駆動回路56も、4個分の第3のLED光源ユニット43の駆動回路として、可変抵抗71とスイッチ72の直列回路が各別に用意されている。

【0149】

これらLED光源ユニット駆動回路54、55、56では、それぞれの可変抵抗71、73、75の抵抗値を調整することにより、第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43のそれぞれのLED光源に供給する駆動電流を調節し、その出力光強度を制御することができるようになっている。この出力光強度の調節は、手動で行なってもよいし、あるいは電氣的にコンピューターで自動調整を行なっても良い。これにより、第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43の各LED光源の駆動電流を個別に制御することができる。

【0150】

また、LED光源ユニット駆動回路54、55、56では、それぞれのスイッチ72、74、76のオンオフを制御することで、第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43のそれぞれのLED光源を全て独立に点灯、消灯することができるようになっている。これらのオンオフ制御は、コンピューター制御により、自動的に行なってもよいし、手動で操作しても良い。

【0151】

なお、コンピューター制御により、可変抵抗71、73、75の抵抗値を調整する場合は、上述の図12で説明したように第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43の個々のLED光源からの光強度を検出し、この検出信号をコンピューター25に導き、コンピューター25で光強度を解析して、可変抵抗71、73、75の抵抗値を調整する。または、この検出で得られた個々のLED光源からの光の強度を基に、手動で可変抵抗71、73、75の抵抗値を調整を行なっても良い。これにより、DNAマイクロアレイの反応槽の内部にほぼ均一にLED光源からの光を照射するように調整できる。また試料槽201内の所望の箇所へ励起光を集中させることなど、光強度の部分的な加減を行なうことができる。さらに、可変抵抗71、73、75は、全てのLED光源に流れる駆動電流の大きさを制御することができるので、励起光の強度を一斉に強くしたり、弱くしたりすることができる。これにより、個々の試料に対して、的確な強さの励起光を照射することができる。

【0152】

従って、このようにすれば、ピーク発光波長の異なる3種類のLED光源を有する第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43を用いて3種類の蛍光色素を同時に励起できるようにしたので、これら3種類の蛍光色素からの蛍光画像を取得し、これらを合成したり、個別に表示することができる。

【0153】

また、第1乃至3のLED光源ユニット41、42、43を構成する個々のLED光源は、励起する蛍光色素に応じたものの点灯、消灯を簡単に行うことができ、しかも、可変抵抗の可変操作により駆動電流の大きさを個別に調整することもできるので、個々の蛍光色

素に対して的確な強さの励起光を照射することができ、効率良く蛍光を検出することができる。

【0154】

なお、上述の第3の実施の形態では、蛍光色素については3種類としたが、これに限ることなく、2種類でも良いし、4種類以上についても同様な方法で蛍光画像を得ることができる。すなわち、ダイクロイックミラー、レンズ、CCDカメラを蛍光色素1種類ずつについて、それぞれ対応して追加すれば良い。また、蛍光色素についても実施例で示したFITC、Cy3、Cy5に限らず、ローダミン・グリーン(Rhodamine G)、テキサス・レッド(Texas Red)、RITC(Rhodamine Biscythiocya)などを用いても良い。

10

【0155】

また、LED光源ユニットの数には特に制限はなく、複数のLED光源ユニットを複数の駆動回路により個別に制御することができる。また、複数のLED光源ユニットの出力波長は、同じでもよく、異なっても本発明を適用することができる。また、異なるピーク発光波長を持つLED光源の光を1種類ずつ試料に照射し、それぞれ異なる波長の数だけ繰り返す構成とすることも可能である。

【0156】

(第4の実施の形態)

次に、本発明の第4の実施の形態を説明する。

【0157】

この第4の実施の形態では、LED光源ユニットから発する光の光路上に反射部材を配置し、光路の光を反射させることで、励起光の光軸角度を、より対物レンズの光軸角度に近付けるようにしている。

20

【0158】

図17は、第4の実施の形態の概略構成を示すもので、図1と同一部分には、同符号を付している。

【0159】

この場合、対物レンズ5の周囲には、複数のLED光源ユニット81と、これらLED光源ユニット81に対応させて反射部材としての反射板82を、それぞれ図1で述べた光源保持部材9に保持し、対物レンズ5の光軸5aを中心に回転可能にしている。

30

【0160】

LED光源ユニット81は、筒状のLED光源ホルダー8101を有している。LED光源ホルダー8101は、中空部にLED光源8102が配置されている。また、LED光源ホルダー8101の中空部のLED光源8102から発する光の光路上には、バンドパスフィルター8103、拡散板8104、集光レンズ8105が配置されている。ここで、バンドパスフィルター8103は、LED光源8102から発する光の波長域近傍を主に通過させるものである。

【0161】

これらLED光源ユニット81から発する光の光路上に、反射板82が各別に配置されている。反射板82は、LED光源ユニット81からの光を反射させ、試料台1上の試料槽201の試料202に対して励起光として照射するもので、同時に、対物レンズ5の光軸に対して励起光の光軸がなす角度 θ を小さくして、励起光の光軸角度を対物レンズの光軸角度に近付けるようにしている。

40

【0162】

ここで、反射板82のそれぞれの取付位置は、LED光源ユニット81からの光を反射した後のそれぞれの光の試料202上での照射点が図4(a)(b)で述べたと同様に試料202面の半径方向に並ぶように設定されている。

【0163】

その他については、図1と同様である。

【0164】

50

従って、このようにしても、第1の実施の形態と同様な効果を期待することができる。さらに、LED光源ユニット81から発する光の光路上に反射板82が配置され、光路の光を反射させるようにしたので、励起光の光軸角度を対物レンズ5の光軸角度に近付けることができる。このことは、試料202面の真上に近いところ（対物レンズ5の観察視野に入らない限界）から励起光を照射できるようになるので、LED光源ユニット81から反射板82を介して試料202面までの光路の最も短い距離aと最も長い距離bの差を小さなものにできる。これにより、励起光の強度は、光路の距離に反比例することから、試料202面上での励起光の強度差を小さくできることになり、試料202面を効率的に、均一に励起することができる。

【0165】

10

なお、この第4の実施の形態についても、第2の実施の形態の変形例および第3の実施の形態で述べるような試料をムラなく均一の明るさの光で照明するための制御方法を採用することができる。

【0166】

（変形例1）

ところで、第4の実施の形態では、LED光源ユニット81から発する光の光路上に反射部材として反射板82を配置し、光路の光を反射させるようにしたが、このような方法を用いれば、LED光源ユニット81の配置の自由度が増すことから、対物レンズ5の周囲に多数のLED光源ユニット81を配置することができる。

【0167】

20

図18は、変形例1の概略構成を示すもので、図17と同一部分には、同符号を付している。

【0168】

この場合、対物レンズ5の周囲には、半導体光源手段としての複数のLED光源ユニット81が多層（図示例では2層）に配置されている。また、これらLED光源ユニット81から発する光の光路上には、各層のLED光源ユニット81に対応させて反射部材として反射板82、82'（図示例では2層に対応）が各別に配置されている。そして、これら各層のLED光源ユニット81と反射板82、82'は、図1で述べた光源保持部材9に保持され、対物レンズ5の光軸5aを中心に回転可能にしている。

【0169】

30

この場合、これら反射板82、82'のそれぞれの取付位置についても、LED光源ユニット81からの光を反射した後のそれぞれの光の試料202上での照射点が図4（a）（b）で述べたと同様に試料202面の半径方向に並ぶように設定されている。

【0170】

その他については、図17と同様である。

【0171】

このようにしても第1の実施の形態と同様な効果を期待することができる。さらに、反射板82、82'を用い、光源ユニット81からの光を反射させるようにしたので、各LED光源ユニット81の配置の自由度を増すことができる。そして、これらLED光源ユニット81の配置の自由度が増すことにより、第4の実施の形態の場合よりさらに多くのLED光源ユニット81を使用することが可能となる。これにより、試料202面をさらに強い励起光をムラなく照射することができる。

40

【0172】

また、LED光源ユニット81の数を大幅に増やすことができるので、これらLED光源ユニット81を複数の組に分けて、それぞれの組ごとに発光波長のスペクトル特性の異なるLED光源を用いることにより、第3の実施の形態で述べたと同様に複数種類の蛍光色素を励起し、蛍光信号を検出できるようにすることも可能となる。

【0173】

（変形例2）

一方、第4の実施の形態では、LED光源ユニット81から発する光の光路上に反射部材

50

として反射板 8 2 を配置し、光路の光を反射させるようにしたが、反射部材としてダイクロイックミラーを用いることができる。

【0174】

図 1 9 は、変形例 2 の概略構成を示すもので、図 1 7 と同一部分には、同符号を付している。

【0175】

この場合、対物レンズ 5 の周囲には、半導体光源手段としての複数の LED 光源ユニット 8 1 と、これら LED 光源ユニット 8 1 に対応する反射部材としてのダイクロイックミラー 8 3 とを、それぞれ図 1 で述べた光源保持部材 9 に保持し、対物レンズ 5 の光軸 5 a を中心に回転可能にしている。

10

【0176】

LED 光源ホルダー 8 1 0 1 の中空部の LED 光源 8 1 0 2 から発する光の光路上には、拡散板 8 1 0 4、集光レンズ 8 1 0 5 が配置され、上述したバンドパスフィルター 8 1 0 3 が省略されている。

【0177】

LED 光源ユニット 8 1 から発する光の光路上には、反射部材としてダイクロイックミラー 8 3 が各別に配置されている。ダイクロイックミラー 8 3 は、LED 光源ユニット 8 1 の LED 光源 8 1 0 2 から発する光の波長域近傍を主に反射させるような特性を有するものである。また、ダイクロイックミラー 8 3 は、LED 光源ユニット 8 1 からの光を反射し、試料台 1 上の試料槽 2 0 1 の試料 2 0 2 に対して励起光として照射するようにしている。この場合も、対物レンズ 5 の光軸に対して励起光の光軸がなす角度を小さくして、励起光の光軸角度を対物レンズの光軸角度に近付けるようにしている。

20

【0178】

ここでも、ダイクロイックミラー 8 3 のそれぞれの取付位置は、LED 光源ユニット 8 1 からの光を反射した後のそれぞれの光の試料 2 0 2 上での照射点が図 4 (a) (b) で述べたと同様に試料 2 0 2 面の半径方向に並ぶように設定されている。

【0179】

その他については、図 1 7 と同様である。

【0180】

このように反射部材として反射板に代えてダイクロイックミラー 8 3 を用いるようにしても、第 4 の実施の形態と同様な効果を期待することができる。さらに、ダイクロイックミラー 8 3 として、LED 光源ユニット 8 1 の LED 光源 8 1 0 2 から発する光の波長域近傍を主に反射させるような特性を有するものを用いることにより、LED 光源ユニット 8 1 に内蔵されていたバンドパスフィルターを省略することができる。これにより LED 光源ユニット 8 1 のコストを引き下げることができ、且つ小型化も実現できるという効果がある。

30

【0181】

(第 5 の実施の形態)

次に、本発明の第 5 の実施の形態を説明する。

【0182】

この第 5 の実施の形態では、LED 光源ユニットから発する光の光路上に導光部材を配置し、光路を曲げることで、励起光の光軸角度を、より対物レンズの光軸角度に近付けるようにしている。

40

【0183】

図 2 0 は、第 5 の実施の形態の概略構成を示すもので、図 1 と同一部分には、同符号を付している。

【0184】

この場合、対物レンズ 5 の周囲には、半導体光源手段としての複数の LED 光源ユニット 8 1 と、これら LED 光源ユニット 8 1 に対応させて導光部材としてのオプティカルファイバ 8 4 を、それぞれ図 1 で述べた光源保持部材 9 に保持し、対物レンズ 5 の光軸 5 a を

50

中心に回転可能にしている。

【0185】

LED光源ユニット81は、筒状のLED光源ホルダー8101を有している。LED光源ホルダー8101は、中空部にLED光源8102が配置されている。また、LED光源ホルダー8101の中空部のLED光源8102から発する光の光路上には、バンドパスフィルター8103、拡散板8104、集光レンズ8105が配置されている。ここで、バンドパスフィルター8103は、LED光源8102から発する光の波長域近傍を主に通過させるものである。

【0186】

これらLED光源ユニット81から発する光の光路上に、オプティカルファイバ84の光入射端84aが各別に配置されている。オプティカルファイバ84は、LED光源ユニット81からの光の光路を自在に曲げることを可能にしたもので、光出射端84bからの光を試料台1上の試料槽201の試料202に対して励起光として照射し、同時に、対物レンズ5の光軸に対して励起光の光軸がなす角度を小さくして、励起光の光軸角度を対物レンズの光軸角度に近付けるようにしている。

【0187】

オプティカルファイバ84の光出射端84bのそれぞれの取付位置は、光出射端84bから出射される光の試料202上での照射点が図4(a)(b)で述べたと同様に試料202面の半径方向に並ぶように設定されている。

【0188】

その他については、図1と同様である。

【0189】

従って、このようにしても、第1の実施の形態と同様な効果を期待することができる。さらに、LED光源ユニット81から発する光の光路上にオプティカルファイバ84が配置され、光路を曲げるようにしたので、励起光の光軸角度を対物レンズの光軸角度に近付けることができる。これにより、第4の実施の形態で述べたと同様に試料202面上での励起光の強度差を小さくできることになり、試料202面を効率的に、均一に励起することができる。

【0190】

なお、上述では、導光部材として、オプティカルファイバ84を適用した例を述べたが、例えばガラス棒やアクリル材を成形加工したようなものを適用することもできる。

【0191】

なお、この第5の実施の形態についても、第2の実施の形態の変形例および第3の実施の形態で述べるような試料をムラなく均一の明るさの光で照明するための制御方法を適用することができる。

【0192】

(変形例)

ところで、第5の実施の形態では、LED光源ユニット81から発する光の光路上に導光部材として、オプティカルファイバ84を配置し、光路を曲げるようにしたが、このような方法を用いれば、LED光源ユニット81の配置の自由度が増すことから、対物レンズ5の周囲に多数のLED光源ユニット81を配置することができる。

【0193】

図21は、変形例の概略構成を示すもので、図20と同一部分には、同符号を付している。

【0194】

この場合、対物レンズ5の周囲には、半導体光源手段としての複数のLED光源ユニット81が多重(図示例では2重)に配置され、これらLED光源ユニット81に対応する導光部材としてのオプティカルファイバ84とともに、図1で述べた光源保持部材9に保持され、対物レンズ5の光軸5aを中心に回転可能にしている。

【0195】

10

20

30

40

50

この場合も、これらこれらオプチカルファイバ84の光出射端84bのそれぞれの取付位置は、光出射端84bから出射される光の試料202上での照射点が図4(a)(b)で述べたと同様に試料202面の半径方向に並ぶように設定されている。

【0196】

その他については、図20と同様である。

【0197】

このようにすれば、オプチカルファイバ84を用いることで、光源ユニット81からの光の光路を曲げるようにしたので、各LED光源ユニット81の配置する位置の自由度を増すことができる。そして、これらLED光源ユニット81の配置する位置の自由度が増すことにより、第5の実施の形態の場合よりさらに多くのLED光源ユニット81を使用することが可能となる。これにより、試料202面を照射するのに必要な光量を簡単に得ることができるとともに、試料202面を光量ムラなく照明することができる。

10

【0198】

また、LED光源ユニット81の数を大幅に増やすことができるので、これらLED光源ユニット81を複数の組に分けて、それぞれの組ごとに発光波長のスペクトル特性の異なるLED光源を用いることにより、第3の実施の形態で述べたと同様に複数種類の蛍光色素を励起し、蛍光信号を検出できるようにすることも可能となる。

【0199】

なお、この変形例でも、導光部材として、オプチカルファイバ84を適用した例を述べたが、例えばガラス棒やアクリル材を成形加工したようなものを適用することができる。

20

【0200】

(第6の実施の形態)

次に、本発明の第6の実施の形態を説明する。

【0201】

上述した実施の形態では、試料台1側を固定し、この試料台1上の試料202に対して複数のLED光源ユニット11を回転可能に設けるようにしたが、この第6の実施の形態では、複数のLED光源ユニット11を固定し、試料台1側を回転可能にするようにしている。

【0202】

図22は、第6の実施の形態の概略構成を示すもので、図1と同一部分には、同符号を付している。

30

【0203】

この場合、円筒状の固定軸7は、中空部に対物レンズ5を保持するとともに、周面部に、光源保持部材9が一体に設けられている。この光源保持部材9には、複数のLED光源ユニット11が保持されている。

【0204】

一方、対物レンズ5の光軸5a上に配置される試料台1には、回転軸91が接続されている。この回転軸91は、ベアリング92を介してベース93に回転可能に支持されている。また、回転軸91には、タイミングプーリ94が設けられている。

【0205】

ベース93には、駆動手段としてのモータ95が設けられている。モータ95には、サーボモータやパルスモータなど回転角制御が可能なものが用いられる。

40

【0206】

モータ95は、回転軸95aの先端にタイミングプーリ96が設けられている。そして、これらタイミングプーリ94と96との間には、回転伝達手段としてのタイミングベルト97が架けられている。タイミングベルト97は、タイミングプーリ94および96にそれぞれ形成された不図示の凹凸に嵌合される不図示の凹凸が形成され、モータ95の回転をタイミングプーリ94を介して試料台1側に正確に伝えるようになっている。この場合、タイミングベルト97に代えて、ギヤやチェーンなどの回転伝達手段を用いることも可能である。

50

【0207】

このようにしても、第1の実施の形態で述べたと同様な条件で、LED光源ユニット11からの励起光を試料202上に照射しながら、試料台1を回転させることにより、試料202全面を均一に、ムラを生じることなく励起することができ、第1の実施の形態と同様な効果を期待できる。また、こうすれば、電力供給手段としての滑り接点20を省略し、LED光源ユニット11を直接ケーブルを用いてLED光源ユニット駆動回路29に接続できるので、雑音などの混入がより少ない安定した電力供給を行なうことができる。

【0208】

なお、上述した実施の形態では、LED光源ユニット11側または試料台1側を回転させるようにしたが、LED光源ユニット11側または試料台1側を所定の回転角度、例えば360°の回転角で往復動作させるようにしてもよい。こうすれば、特に、LED光源ユニット11側を回転させる場合、滑り接点20を省略して、直接ケーブルによりLED光源ユニット11をLED光源ユニット駆動回路29に接続できるので、雑音などの混入がより少ない安定した電力供給を行なうことができる。勿論、この場合、LED光源ユニット11側または試料台1側を直線方向に往復移動させるようにしても、上述したと同様な効果を期待できる。

【0209】

その他、本発明は、上記実施の形態に限定されるものでなく、実施段階では、その要旨を変更しない範囲で種々変形することが可能である。例えば、上述した各実施の形態において適用する試料には、DNAマイクロアレイの一例に限定されず、いわゆるDNAマイクロアレイと呼ばれる反応容器の全てに適用可能である。また、DNAに限らず、それ以外の種々の生物学的材料を扱う検査や測定に広く適用可能である。

【0210】

さらに、上記実施の形態には、種々の段階の発明が含まれており、開示されている複数の構成要件における適宜な組み合わせにより種々の発明が抽出できる。例えば、実施の形態に示されている全構成要件から幾つかの構成要件が削除されても、発明が解決しようとする課題の欄で述べた課題を解決でき、発明の効果の欄で述べられている効果が得られる場合には、この構成要件が削除された構成が発明として抽出できる。

【0211】

なお、上述した実施の形態には、以下の発明も含まれる。

【0212】

(1) 前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に沿って複数個配置され、前記試料台は、前記集光レンズの光軸を中心に回転可能に設けられることを特徴としている。

【0213】

(2) 前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に複数個配置され、さらに、これら半導体光源手段から発せられる光の光路上に配置され、該光路の光を反射させ前記試料に励起光として照射する反射部材を有することを特徴としている。

【0214】

(3) 前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に複数個配置され、さらに、前記半導体光源手段より発する光の波長域近傍を反射させる特性を有し、且つ前記半導体光源手段から発せられる光の光路上に配置され、該光路の光を反射させ前記試料に励起光として照射するダイクロイックミラーを有することを特徴としている。

【0215】

(4) 前記半導体光源手段は、前記集光レンズの周囲に複数個配置され、さらに、前記半導体光源手段から発せられる光の光路に配置され、該光路を曲げて該光路の光を前記試料に励起光として照射する導光部材を有することを特徴としている。

【0216】

【発明の効果】

以上述べたように本発明によれば、十分な励起光をムラなく、効率よく照射でき、信頼性の高い蛍光検出を行うことができる蛍光検出装置を提供することを目的とする。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の第 1 の実施の形態の顕微鏡構造を基本とした蛍光検査装置の概略構成を示す図。

【図 2】第 1 の実施の形態に用いられる DNA 反応容器の一例の概略構成を示す図。

【図 3】第 1 の実施の形態に用いられる DNA 反応容器の他の例の概略構成を示す図。

【図 4】第 1 の実施の形態の試料上への励起光の照射を説明するための図。

【図 5】第 1 の実施の形態の試料上への励起光の照射の他の例を説明するための図。

【図 6】第 1 の実施の形態の蛍光検査装置全体を示すブロック図。

【図 7】第 1 の実施の形態に用いられる LED 光源ユニット駆動回路を示すブロック図。

【図 8】第 1 の実施の形態に用いられる LED 光源駆動回路の概略構成を示す図。

10

【図 9】第 1 の実施の形態の変形例 1 として LED 光源ユニットの概略構成を示す図。

【図 10】第 1 の実施の形態の変形例 2 として LED 光源ユニットの概略構成を示す図。

【図 11】第 1 の実施の形態の変形例 3 として LED 光源ユニットの概略構成を示す図。

【図 12】本発明の第 2 の実施の形態の蛍光検査装置の要部の概略構成を示す図。

【図 13】本発明の第 3 の実施の形態の蛍光検査装置の概略構成を示す図。

【図 14】第 3 の実施の形態に用いられる測定光学系の概略構成を示す図。

【図 15】第 3 の実施の形態に用いられる LED 光源ユニット駆動回路を示すブロック図。

。

【図 16】第 3 の実施の形態に用いられる LED 光源駆動回路の概略構成を示す図。

【図 17】本発明の第 4 の実施の形態の蛍光検査装置の概略構成を示す図。

20

【図 18】第 4 の実施の形態の変形例 1 の概略構成を示す図。

【図 19】第 4 の実施の形態の変形例 2 の概略構成を示す図。

【図 20】本発明の第 5 の実施の形態の蛍光検査装置の概略構成を示す図。

【図 21】第 5 の実施の形態の変形例の概略構成を示す図。

【図 22】本発明の第 6 の実施の形態の概略構成を示す図。

【符号の説明】

1 … 試料台、2 … DNA 反応容器、201 … 試料槽

202 … 試料、3 … DNA スライドガラス反応容器

301 … 試料槽、302 … DNA マイクロアレイ

4 … DNA 反応容器、401 … 試料槽、402 … DNA マイクロアレイ

30

5 … 対物レンズ、5a … 光軸、6 … ベース、7 … 固定軸

701 … フランジ部、7a … ネジ、8 … ベアリング

8a … ベアリングスペーサ、8b … C リング、9 … 光源保持部材

901 … 孔部、902 … LED 光源ユニット収納孔、903 … ネジ穴

11 … LED 光源ユニット、1101 … LED 光源ホルダー

1102 … LED 光源、1103 … バンドパスフィルター

12 … O リング、13 … スペーサ、14 … 煽りネジ、15 … タイミングプーリ

16 … モータ、16a … モータ回転軸、17 … タイミングプーリ

18 … タイミングベルト、19 … 固定部、19a … 対向面

20 … 滑り接点、21 … センサ、22 … フィルター

40

23 … 結像レンズ、24 … 光検出器、25 … コンピューター

27 … モニタ、28 … 蛍光検出ユニット

29 … LED 光源ユニット駆動回路、31 … LED 光源ユニット

3101 … LED 光源ホルダー、3102 … LED 光源

3103 … バンドパスフィルター、3104 … 拡散板

3105 … 集光レンズ、32 … LED 光源ユニット

3201 … LED 光源ホルダー、3202 … LED 光源

3203 … バンドパスフィルター、3204 … 拡散板

3205 … コリメートレンズ、33 … LED 光源ユニット

3301 … LED 光源ホルダー、3302 … LED 光源

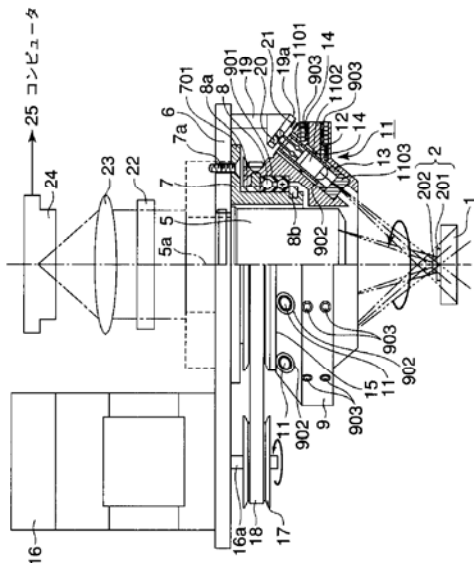
50

3 3 0 3 … バンドパスフィルター、3 3 0 4 … 拡散板
 3 4 … 光検出器、4 1 … 第 1 の L E D 光源ユニット、4 2 … 第 2 の L E D 光源ユニット
 4 3 … 第 3 の L E D 光源ユニット、4 5、4 6 … ダイクロイックミラー
 4 7 … 集光レンズ、4 8 … C C D カメラ、4 9 … 集光レンズ
 5 0 … C C D カメラ、5 1 … 集光レンズ、5 2 … C C D カメラ
 5 3 … 電源装置、5 4 … L E D 光源ユニット駆動回路、
 5 5 … L E D 光源ユニット駆動回路、5 6 … L E D 光源ユニット駆動回路
 5 7 … 交流電源、5 8 … 変圧回路、5 9 … ブリッジ整流回路
 6 0 … 平滑用コンデンサー、6 1、6 2 … パワートランジスタ
 6 3 … O P アンプ、6 4 … 定電圧回路、6 5 … ツェナーダイオード
 6 6 … O P アンプ、6 7 … 可変基準電圧生成回路
 6 8 … 可変基準抵抗、6 9 … 電源スイッチ、7 1 a ~ 7 1 e … 可変抵抗
 7 1、7 3 … 可変抵抗、7 2 a ~ 7 2 e … スイッチ
 7 2、7 4 … スイッチ、8 1 … L E D 光源ユニット、
 8 1 0 1 … L E D 光源ホルダー、8 1 0 2 … L E D 光源
 8 1 0 3 … バンドパスフィルター、8 1 0 4 … 拡散板
 8 1 0 5 … 集光レンズ、8 2、8 2' … 反射板、8 3 … ダイクロイックミラー
 8 4 … オプティカルファイバ、8 4 a … 光入射端
 8 4 b … 光出射端、9 1 … 回転軸、9 2 … ベアリング、9 3 … ベース
 9 4 … タイミングプーリ、9 5 … モータ、9 5 a … モータ回転軸
 9 6 … タイミングプーリ、9 7 … タイミングベルト

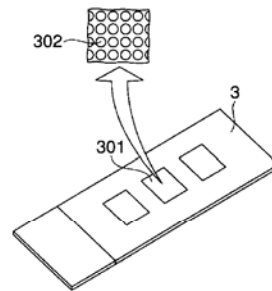
10

20

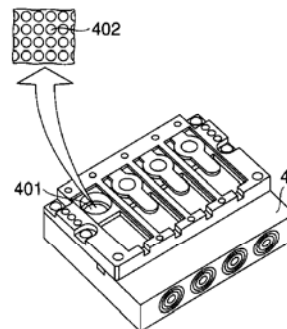
【図 1】



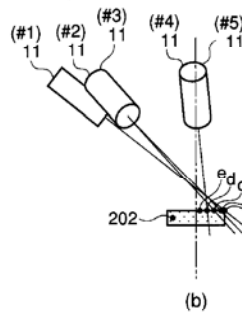
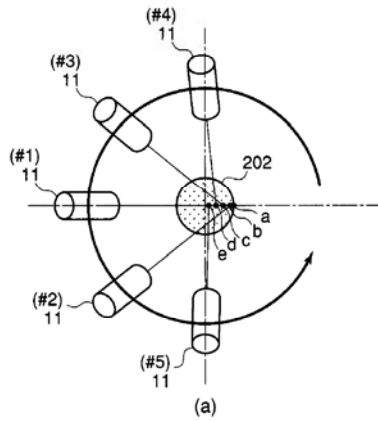
【図 2】



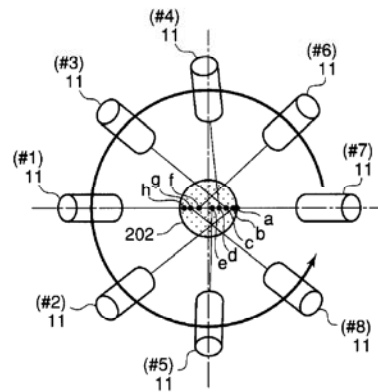
【図 3】



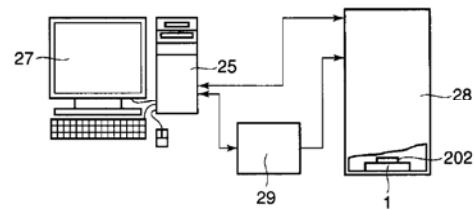
【図 4】



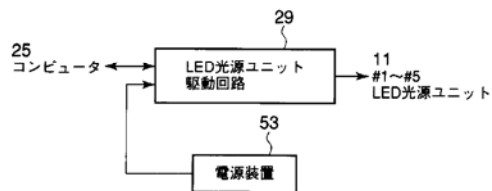
【図 5】



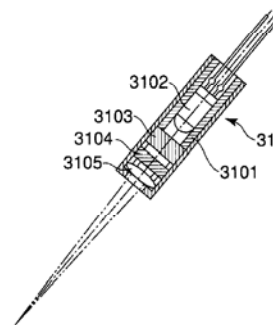
【図 6】



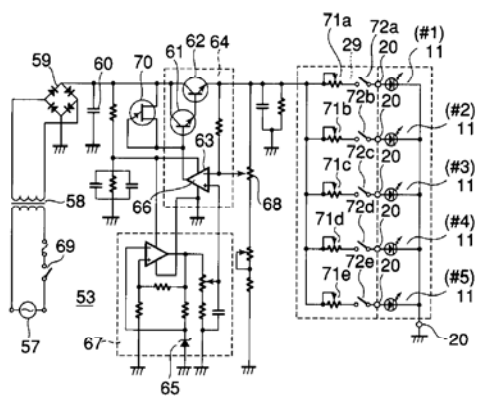
【図 7】



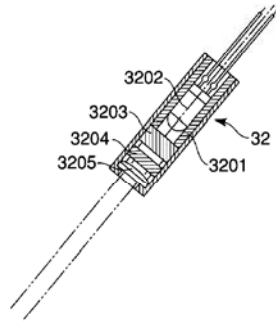
【図 9】



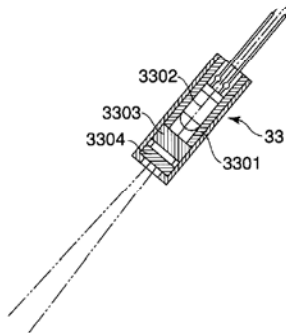
【図 8】



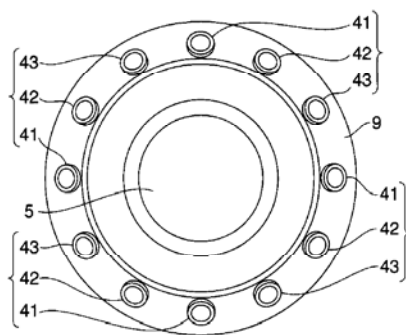
【図 10】



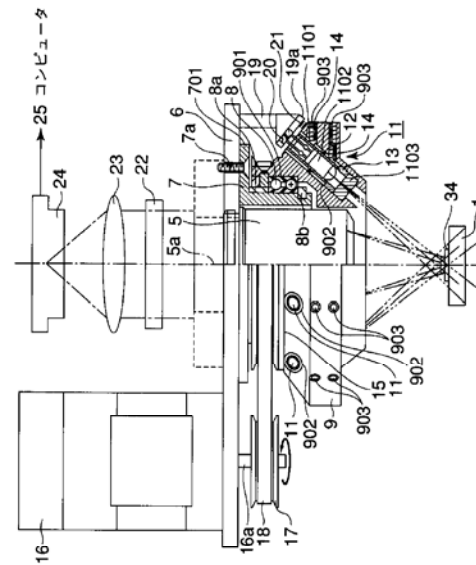
【図 11】



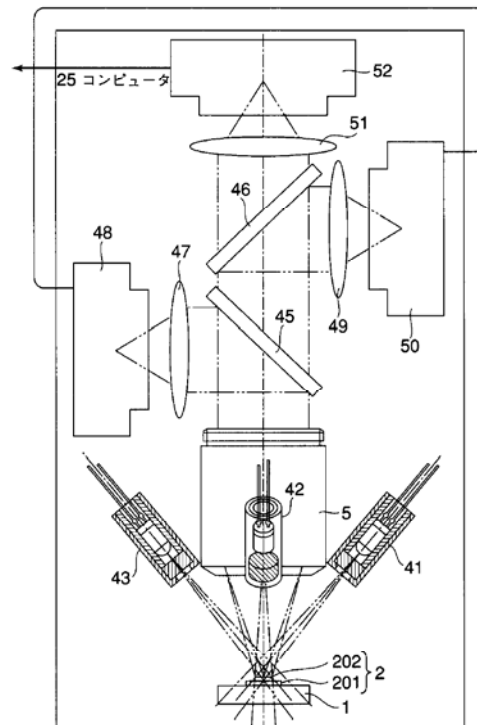
【図 13】



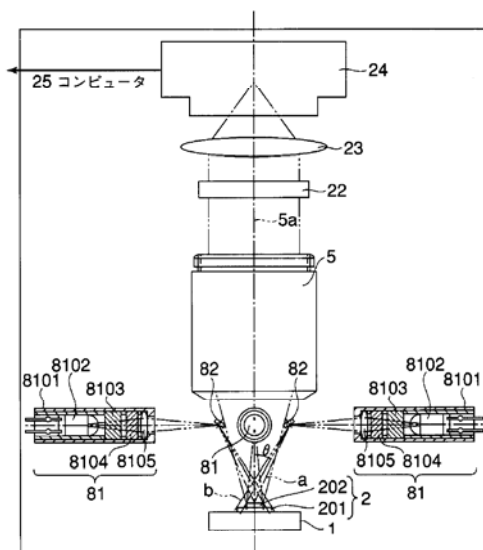
【図 12】



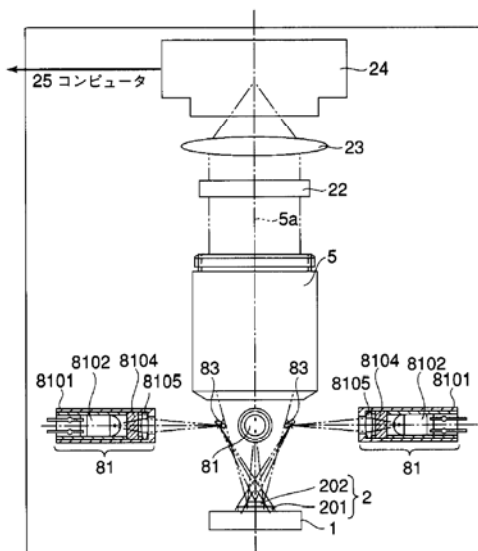
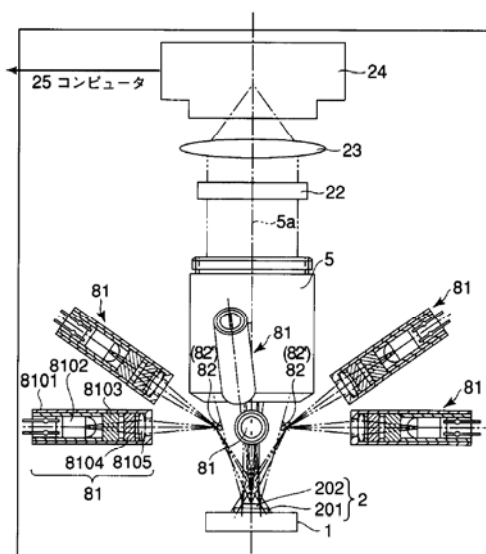
【図 14】



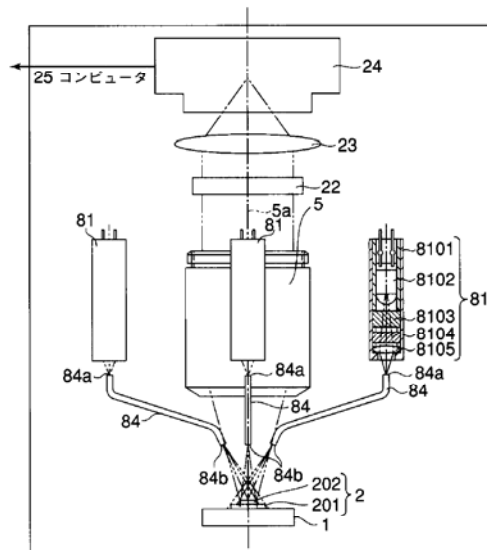
【图 17】



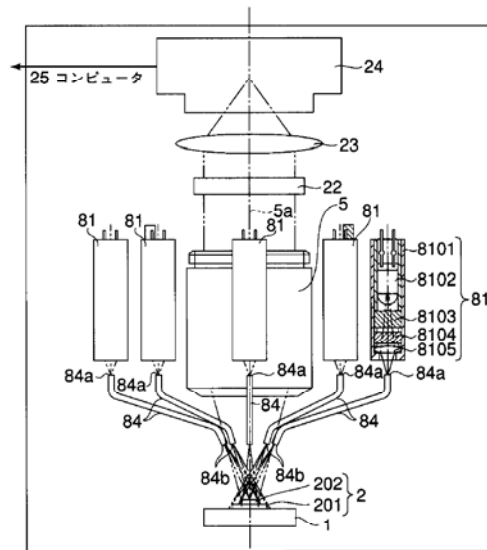
【图 19】



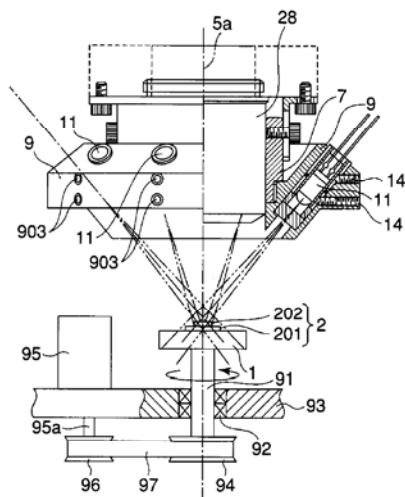
【図 20】



【図 21】



【図 22】



フロントページの続き

F ターム(参考) 2G043 BA16 DA02 EA01 FA01 FA02 FA06 GA01 GA06 GB01 GB19
HA01 HA02 HA05 HA06 HA08 JA02 KA02 KA05 LA03 MA11

【書類名】 特許願
【整理番号】 03P01000
【提出日】 平成15年 4月23日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 G01N 21/00
【発明の名称】 蛍光検出装置
【請求項の数】 12
【発明者】
 【住所又は居所】 (省略)

 【氏名】 新村 寿信
【特許出願人】
 【識別番号】 000000376
 【氏名又は名称】 オリンパス光学工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100058479
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 鈴江 武彦
 【電話番号】 03-3502-3181
【選任した代理人】
 【識別番号】 100091351
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 河野 哲
【選任した代理人】
 【識別番号】 100084618
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 村松 貞男
【選任した代理人】
 【識別番号】 100100952

【弁理士】
【氏名又は名称】 風間 鉄也
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 011567
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0010297
【プルーフの要否】 要