

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/011348

発行日 平成20年5月1日(2008.5.1)

(43) 国際公開日 平成18年2月2日(2006.2.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 13/16 (2006.01)	G O 1 N 13/16 A	
G 1 2 B 21/08 (2006.01)	G 1 2 B 1/00 6 O 1 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

出願番号	特願2006-529009 (P2006-529009)	(71) 出願人	504173471 国立大学法人 北海道大学 北海道札幌市北区北8条西5丁目8番地
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/012689	(74) 代理人	100105050 弁理士 鷺田 公一
(22) 国際出願日	平成17年7月8日(2005.7.8)	(72) 発明者	岡嶋 孝治 北海道札幌市北区北21条西10丁目 国立大学法人 北海道大学 電子科学研究所 附属ナノテクノロジー研究センター内
(31) 優先権主張番号	特願2004-224573 (P2004-224573)	(72) 発明者	徳本 洋志 北海道札幌市北区北21条西10丁目 国立大学法人 北海道大学 電子科学研究所 附属ナノテクノロジー研究センター内
(32) 優先日	平成16年7月30日(2004.7.30)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分子計測装置および分子計測方法

(57) 【要約】

基板上に存在する分子を伸縮させる計測において、分子の延伸方向が常に一軸方向になるよう制御を行うことができる分子計測装置。本装置において、カンチレバー(200)は、基板(100)上に存在する分子(900)の一端を引き上げ、分子計測装置に備えられる制御手段は、分子(900)が基板(100)に接している部分と引き上げにより分子(900)が基板(100)から離されている部分との境界である剥がれ点と、カンチレバー(200)の位置とを、基板(100)に対して垂直線上になるように制御する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基板上に存在する分子の一端を引き上げる引き上げ手段と、
前記分子が前記基板に接している部分と引き上げにより前記分子が前記基板から離されている部分との境界である剥がれ点と、前記引き上げ手段の位置とを、前記基板に対して垂直線上になるように制御する制御手段と、
を備える分子計測装置。

【請求項 2】

前記制御手段は、前記分子の一端を引き上げた状態の引き上げ手段と前記基板との距離を一定に維持しながら、前記引き上げ手段の位置を制御する、請求項 1 記載の分子計測装置。

10

【請求項 3】

前記制御手段は、前記引き上げ手段のたわみ量が小さくなる位置を検知し、検知した位置へ前記引き上げ手段を移動する、請求項 1 記載の分子計測装置。

【請求項 4】

前記制御手段は、たわみ量が小さくなる位置を検知することを繰り返し、たわみ量が最小となる位置に前記引き上げ手段を移動する、請求項 3 記載の分子計測装置。

【請求項 5】

前記引き上げ手段は、カンチレバーである、請求項 1 記載の分子計測装置。

【請求項 6】

前記引き上げ手段は、光ピンセット（光放射圧）である、請求項 1 記載の分子計測装置。

20

【請求項 7】

前記引き上げ手段は、ガラスニードルである、請求項 1 記載の分子計測装置。

【請求項 8】

引き上げ手段を用いて、基板上に存在する分子の一端を引き上げる工程と、
前記分子が前記基板に接している部分と引き上げにより前記分子が前記基板から離されている部分との境界である剥がれ点と、前記引き上げ手段の位置とを、前記基板に対して垂直線上になるように制御する工程と、
を備える分子計測方法。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、分子計測装置および分子計測方法、特に、原子間力顕微鏡装置による分子計測に関する。

【背景技術】**【0002】**

1986年に開発された原子間力顕微鏡装置（Atomic Force Microscope、以下、「AFM」とも記す）（非特許文献1）は、導体・半導体・絶縁体（高分子・生体材料含む）の表面形状を高分解能で観察することができる顕微鏡である。また、AFMの一分子計測法（フォーススペクトロスコピーとも呼ばれる）を用いることにより、一分子レベルの分子間相互作用（分子間の結合力）（非特許文献2、非特許文献3）や分子内相互作用（一分子のコンフォメーション変化）（非特許文献4、非特許文献5）を調べることができる。

40

【非特許文献1】 G. Binnig, C. F. Quate, and Ch. Gerber, Atomic Force Microscope, Phys. Rev. Lett. Vol. 56, 1986, p. 930

【非特許文献2】 Frisbie, C. D., Rozsnyai, L. F., Noy, A., Wrighton, M. S. and Lieber, C. M. Functional Group Imaging by Chemical Force Micros

50

copy, Science Vol. 265, 1994, p. 2071

【非特許文献3】Lee, G. U., Kidwell, D. A. and Colton, R. J. Sensing Discrete Streptavidin-Biotin Interactions with Atomic Force Microscopy, Langmuir Vol. 10, 1994, p. 354 - 357

【非特許文献4】K. Mitsui, M. Hara, A. Ikai, FEBS Lett. Mechanical unfolding of alpha2-macroglobulin molecules with atomic force microscope, Vol. 385, 1996, p. 29

【非特許文献5】M. Rief, M. Gautel, F. Oesterhelte, J. M. Fernandez, H. E. Gaub, Reversible Unfolding of Individual Titin Immunoglobulin Domains by AFM, Science Vol. 276, 1997, p. 1109

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従来の一分子計測法は、探針と基板との間に高分子一個を挟みこんで、分子を一軸方向に延伸させる手法であり、装置（基板を設置している装置であり、例えば、原子間力顕微鏡装置）を基準にして微動変位素子の3軸（x、y、z軸）の一つの軸を用いて分子を延伸している。装置を基準とした一軸方向の制御としては、例えば、一軸運動の速度や一軸方向に働く力を一定にして延伸させるといった制御法がある。しかしながら、多軸を用いて分子の延伸方向を制御する等の方法はほとんどない。

【0004】

また、基板上の鎖状分子一個を自在に並進・回転させる技術は、今後の分子エレクトロニクス（一個一個の分子を電子素子とみなす）の分子配線の構築をはじめ、様々なボトムアップナノテクノロジーに利用できると考えられる。しかしながら、基板上の鎖状分子一個を自在に並進・回転する操作技術は確立されていない。例えば、DNA（デオキシリボ核酸）は分子細線として期待されている物質で、これまでもDNAの形状を制御する多くの試みが報告されているが、室温や溶液中で単一の分子を任意の空間位置に移動し、また任意の形状に変形するような手法はない。

【0005】

従来の一分子計測法は、正確な一軸方向の延伸技術とはいえない。また、原子間力顕微鏡装置に不可避に存在する位置ドリフトが発生するため、一個の分子を継続的に延伸することは困難である。さらに、従来の一分子計測法では、分子がどのように剥がれるか（分子が基板から剥がれるポイント）や、基板上の分子の形状、等を計測することができない。

【0006】

本発明の目的は、分子の延伸方向を一軸方向に制御して分子を計測する分子計測装置および分子計測方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の分子計測装置は、基板の上に存在する分子の一端を引き上げる引き上げ手段と、前記分子が前記基板に接している部分と引き上げにより前記分子が前記基板から離されている部分との境界である剥がれ点と、前記引き上げ手段の位置とを、前記基板に対して垂直線上になるように制御する制御手段と、を備える構成を採る。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、分子の延伸方向を一軸方向に制御して分子を計測することができる。特に、基板の上に存在する分子を伸縮させる計測において、相互に垂直に交わる三軸微動機構を用いて、基板から剥がれた分子の延伸方向を制御することができる。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】本発明の一実施の形態における、分子を延伸する操作の一例を示す図

【図2】非一軸延伸で分子を延伸する操作の一例を示す図

【図3】一軸延伸の操作の流れの一例を模式的に表す図

【図4】分子の張力と延伸距離との関係の一例を示す図

【図5】 $L_0 = 0.7L$ における、 L に対する F_z の変化を示す図【図6】 $L_0 = 0.01L$ における、 L に対する F_z の変化を示す図

【図7】分子計測装置の構成の一例を示す図

【図8】制御部の構成の一例を示す図

【図9】分子計測の動作の一例を示すフロー図

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明の実施の形態について、図面を参照して詳細に説明する。まず、この明細書内で用いる用語を説明する。

【0011】

「引き上げ部」は、基板上に存在する分子の一端を引き上げる引き上げ手段である。引き上げ部としては、例えば、カンチレバー、ガラスニードル、光放射圧（光ピペット）等、分子を変形させる計測法で用いられる手段がある。ガラスニードルは、ガラス棒の先端を細く針の形状に加工したものである。この明細書では、引き上げ部の一例として、カンチレバーを用いて説明するが、カンチレバー以外のものを排除するものではない。引き上げ部は、分子の一端を引き上げるための先端（先端部分、例えば、カンチレバーの探針）を有する。

【0012】

「カンチレバー」は、先端の尖った探針が柔らかいレバーの端（端部）についたものである。カンチレバーは、探針の先端、サンプルを基板から引き上げる。この明細書では、カンチレバーと記した場合は、特に明記しない限り、探針を含む。また、探針（例えば、カンチレバーの探針）と記した場合は、探針の機能を明確にしたい場合である。

【0013】

「たわみ量」は、引き上げ部に働く、装置に対して垂直方向（ z 軸）の力を指し、装置によって測定される。ここでいう装置は、引き上げ部を制御する分子計測装置であり、例えば、カンチレバーの場合は、原子間力顕微鏡装置である。なお、この明細書内では、装置の平面（装置が制御する x y 軸より形成される平面）とサンプルが存在する基板の平面（基板の x y 軸より形成される平面）とは、平行であることを前提として説明する。現実的には、装置の平面と基板の平面とは平行でない場合もあるが、誤差の範囲であり無視できる範囲であると考えられる。また、光ピンセット法の場合、分子に付着させた粒子（例えば、ラテックス）を光によりトラップさせる。トラップさせた粒子の変位のずれが、たわみ量に相当する。

【0014】

「分子」は、この明細書内では、測定の対象となる物質（サンプル）である。分子は、高分子（鎖状）を想定している。分子は、剥がれ点を中心とした同径方向 r の関数に対して、垂直方向の力が単調に増加する分子であり、例えば、後述するウォームライク鎖（WLC）のモデルにあてはまる分子が対象になる。

【0015】

「剥がれ点」は、分子が基板に接している部分と、引き上げにより分子が基板から離されている部分との境界である。前記「引き上げにより」とは、分子を延伸することにより、あるいは、引き上げ部により分子が引き上げられることにより、という意味である。

【0016】

分子を操作する空間は、三軸、つまり x y z 軸の各座標で特定できる座標空間で表される。また、座標空間は、分子計測装置が決めることを前提とする。 x 、 y 軸は、装置ある

10

20

30

40

50

いは基板の平面を形成し、 z 軸は、基板の平面に垂直であることを前提とする。

【0017】

原子間力顕微鏡装置とAFMとは同じ意味で用いる。原子間力顕微鏡装置は、分子計測装置の一例である。

【0018】

「一軸延伸」とは、分子計測装置（例えば、原子間力顕微鏡装置のカンチレバーの探針）あるいは実験者が、ある物質（サンプル）を引っ張ったとき、引っ張った方向（延伸方向）と物質が変形した方向（変位ベクトル）とが常に同じ軸になっていることを指す。延伸測定では、探針で固定されている一端と基板に固定されている剥がれ点とを結ぶベクトルが常に同じ軸上（ z 軸と平行）にあることを意味する。

10

【0019】

「非一軸延伸」とは、一軸延伸になっていないことを指す。

【0020】

「弾性測定」とは、ある物体（サンプル）に働く張力と変位との関係を調べることである。分子の一軸延伸では、装置あるいは実験者が分子の両端を移動させた距離と、分子の末端間の距離の変化量とが一致することになる。従って、装置あるいは実験者の測定量（力と移動量）から、分子の弾性を正確に測定できる。しかし、一軸延伸ではない場合、実験者が移動させた量と分子の変位量とは一致しないので、弾性を正確に評価できない。ただし、延伸中の分子の形状が分かれば評価できる。また、一軸延伸でないと、装置あるいは実験者の力と分子に働く張力とは一致しない。

20

【0021】

分子計測における測定量は、「分子計測装置（例えば、原子間力顕微鏡装置）の移動量」と「基板に垂直な方向の力」である。「分子計測装置の移動量」は、基板と引き上げ部の先端（例えば、カンチレバーの探針）との距離であり、「基板に垂直な方向の力」は、引き上げ部のたわみ量である。また、「分子計測装置の移動量」は、装置あるいは実験者の移動量と言うことができる。従って、分子計測装置の移動量と分子の変位量とを一致させるために、一軸延伸測定が望まれる。

【0022】

「引き上げ部（引き上げ部の位置）を制御する（移動する）」、という場合、（1）引き上げ部自体を移動すること、（2）引き上げ部は固定されており、装置自体（基板を設置したスキャナ）を移動すること、これにより、基板に存在する分子を移動して、引き上げ部と分子との位置関係を制御すること、あるいは、（3）引き上げ部と装置との両方を移動すること、とを含む。（1）～（3）により、引き上げ部と分子（剥がれ点）との位置関係が、一軸延伸になるように制御できればよい。具体的には、引き上げ部と分子（剥がれ点）との位置関係が、基板に対して垂直線上になるように制御する。

30

【0023】

（実施の形態）

図1は、本発明の一実施の形態における、一軸延伸で分子を延伸する操作の一例を示す図である。本実施の形態では、分子計測装置の一例として、原子間力顕微鏡を用いて説明する。図1上段のように、まず、基板100上に存在するランダムな分子（長鎖分子）900の一端をカンチレバー200で物理吸着（物理的吸着）や共有結合等によってつまみ上げる。次に、図1下段のように、基板100面（ xy 面）に垂直な方向（ z 軸方向）へカンチレバー200に働く力が小さくなるよう、分子900が基板100から剥がれる位置（剥がれ点）とカンチレバー200の探針の位置と（剥がれ点と探針の位置の間の相対位置）を制御する。

40

【0024】

この制御は、分子900の一端を引き上げた状態のカンチレバー200と、分子900が基板100から離されている剥がれ点とが、基板100に対して垂直線上になるように制御することであり、また、カンチレバー200と基板100との距離（最短距離、 z 軸と平行し、カンチレバー200と剥がれ点を結ぶ線の長さ）を一定に維持しながら、カン

50

チレバー 200 と剥がれ点との位置を制御する。探針は、分子 900 を引き上げた z 軸の座標点と交差する、基板 100 と平行な面上を移動し、たわみ量が最小となる点をさがす。模式図 910 は、分子 900 を延伸中のカンチレバー 200 を平面内 (x y 面) に移動したときの、垂直方向 (z 軸方向) の力の大きさを表した投稿線の模式図の一例である。模式図 910 の極小点が分子の剥がれ点に対応することになる。

【0025】

図 2 は、非一軸延伸で分子を延伸する操作の一例を示す図である。図 2 では、分子 900 を引っ張ったとき、引っ張った方向 (延伸方向) と物質が変形した方向 (変位ベクトル) とが同じ軸になっていない。

【0026】

次に、原子間力顕微鏡装置 (AFM) を用いて分子を延伸する場合の問題点について説明する。AFM には、ナノメートル精度で空間的な位置制御が可能な、x y z 軸の三軸のスキャナが取り付けられている。空間座標 (x y z 軸) は、AFM が決めているため、装置 (AFM 自身) が基準であるといえる。分子を延伸する場合、例えば x y 平面上に基板 100 をおいて、探針と基板 100 との距離 (z 軸) を変化させる。装置からみれば、一軸 (z 軸) 上を移動しているので、「装置を基準にして一軸方向に延伸している」ということができる。このような測定は、バルク表面 (表面上に一樣に広がっている物体) の弾性測定では問題にならない。しかし、図 1、図 2 で示したように、表面上に存在している鎖状高分子を基準にして考えた場合、一軸延伸されているとはいえない。

【0027】

正確な一軸延伸とは、分子を、延伸する軸 (z 軸) と常に平行に、x y 平面と垂直に延伸する、を意味する。つまり、従来の一分子延伸法では、図 2 のようにカンチレバー 200 を一軸的に移動 (分子が剥がれ始めた点から垂直方向に移動) しているので、分子が一軸延伸されていなかった。

【0028】

次に、鎖状分子を模式的に表したサンプルを用いて、一軸延伸について説明する。図 3 は、一軸延伸の操作の流れの一例を模式的に表す図である。図 3 では、長さ b のバネが四つ繋がった物体を想定する。なお、図 3 に示す直列バネは、仮想上の物質である。実際の分子の剥がれる単位は連続的であることが予想され (原子レベルでは不連続であるが)、図 3 のモデルと実際の分子鎖とは異なる。

【0029】

x 軸は、基板 100 上の一方向であり、y 軸と共に、基板 100 の平面を形成する。x 軸は、物体の一端 (x = 0) からの距離を示す。z 軸は、基板 100 に対して垂直方向であり、延伸方向と同じ方向である。図 3 A に示すように、バネの他端が x = 4 b の位置で、z 軸方向の力を 0 から大きくしていったとき、直列につながった最も右側のバネが剥がれたとする。バネの他端 (剥がれ点) は、x = 3 b に移動し、剥がれたバネを一軸延伸するためには、引っ張っていた位置を x = 4 b から x = 3 b (剥がれ点) に移動する必要がある (図 3 B)。同様にして、力をさらに大きくしていき、力が F 2 になったときに、吸着しているバネがもう 1 個剥がれたとする (図 3 C)。この場合、剥がれ点は x = 3 b から x = 2 b に移動するので、カンチレバー 200 の探針の位置も同様に移動することになる。

【0030】

このように、カンチレバー 200 の探針の x y 平面 (基板 100 上) の延伸位置を可変させることで、ひも状の分子 (剥がれた部分) を一軸延伸させることが可能になる。カンチレバー 200 の探針位置を剥がれ点に移動させることにより、カンチレバー 200 の探針の移動経路は、分子 900 の吸着形状に一致することになる。従って、分子 900 の形状をイメージングせずに測定できることになり得る。図 3 では、複数のバネのモデルを用いて説明したが、図 3 に示すように個々のバネが独立している物質に限られる訳ではなく、連続している物質、個々の部分に分離できない (分離しにくい) 物質を排除するものではない。カンチレバー 200 の探針が、分子 900 の一端を引っ張りあげたときに、分子

10

20

30

40

50

900のある一点(剥がれ点)が基板100に接する状況が生じる場合であれば図3を用いた技術を適用できる。

【0031】

次に、どのようにして分子の一端を引き上げているカンチレバー200の探針を、剥がれ点へ移動させるかについて説明する。

【0032】

多くの高分子の張力の振る舞いは、ウォームライク鎖(WLC)のモデル式(以下、「WLCモデル」とも記す)で極めて良く近似されることが知られている。なお、分子900は、垂直(z軸)方向の力を F_z 、剥がれ点を中心とする同径方向を r とすると、 $F_z / r > 0$ を満たす分子が対象となり、WLCモデルはその一例である。図4は、分子900の張力と延伸距離との関係の一例を示す図である。L(図示せず)は、分子900の全長、 L_0 は、探針の先端と基板100との距離、Rは、分子900の一端と剥がれ点との直線距離、 θ は、z軸とカンチレバー200の探針とによって形成される角度である。 F_z は、カンチレバー200にかかる力(たわみ量:基板100に対して垂直方向に働く力)である。図4のように、全長がLの長鎖の分子900の一端は、カンチレバー200の探針を用いて、基板100から高さ L_0 の位置まで、角度 θ で引っ張られ、剥がれ点は、基板100に接している状態を考える。探針から、分子900が基板100から剥がれ点へかかる力 $f(R)$ は、探針にかかる張力である。図4において、 $f(R)$ は、図面のスペースの関係で、探針から離れた位置に記載してある。WLCモデルにおける張力 $f(R)$ は、(式1)で表される。

10

20

【0033】

【数1】

$$f(R) = \frac{k_B T}{\xi} \left[\frac{1}{4} \left(1 - \frac{R}{L} \right)^2 - \frac{1}{4} + \frac{R}{L} \right] \dots\dots (式1)$$

【0034】

ここで、 k_B はボルツマン定数、Tは温度、 ξ はクーン長である。従って、カンチレバー200に働く垂直方向の力 $F_z(L_0, \theta)$ (観測可能な力)は、(式2)によって表される。

【0035】

【数2】

$$F_z(L_0, \theta) = f \left(\frac{L_0}{\cos \theta} \right) \cos \theta \dots\dots (式2)$$

【0036】

図5と図6は、異なる L_0 における、 θ に対する F_z の変化を示す図の一例である。縦軸は、 $f(R) \cos \theta / k_B T$ である。 $f(R) \cos \theta$ は、z軸方向に働く力を示す。縦軸は、 $F_z(\xi / k_B T)$ として規格化している。 $\xi / k_B T$ は、定数として考えてもよい。図5は、一例として、 $L_0 = 0.7L$ 、図6は、 $L_0 = 0.01L$ の場合を示している。図5に示すように大きく延伸させた場合(全長 L_0 の70%垂直方向に延伸)、傾斜角度を大きくしていくと、垂直方向の力が単調に増加することが分かる。また、図6に示すように小さい延伸の場合(全長 L_0 の1%垂直方向に延伸)においても、 F_z の単調増加関数であることがわかる。

40

【0037】

以上の結果から、WLCモデルで記述される分子等(分子に限られずサンプルになる物体も含まれる)の場合、垂直方向の力が最小になるように制御することにより、剥がれ点をカンチレバー200探針の位置から決定することが可能となる。また、ランダムな高分子(WLCモデルの高分子)の場合には、z軸方向の力を計測することによって、分子900が傾斜しているかどうかを判定できることを示している。分子900の剥がれ点とカンチレバー200の探針によって延伸している点(位置)とを結ぶ直線が、基板100に

50

対して垂直になるように制御することは、分子計測装置の z 軸方向に働く力（カンチレバーのたわみ量）を用いて制御することである。

【0038】

次に、分子計測装置において、どのようにカンチレバー 200 の探針を制御するか（移動するか）について説明する。

【0039】

まず、分子計測装置の構成について説明する。図 7 は、分子計測装置の構成の一例を示す図である。図 7 の分子計測装置は、原子間力顕微鏡装置を想定している。

【0040】

基板 100 は、サンプルを配置する。サンプルは、溶媒の中に配置される場合もある。基板 100 は、x y 軸で特定される平面とする。

10

【0041】

カンチレバー 200 の探針は、サンプルを引き上げる。カンチレバー 200 は、先端の尖った探針を有し、探針の先端部分がサンプルの一端と接する接点となる。また、図 7 では、カンチレバー 200 は、固定されている例を示している。

【0042】

コンピュータ 300 は、スキャナ 500 を制御すると共に、フォトディテクタ 700 が測定した情報を入力し、入力した情報からたわみ量を読み取り、たわみ量に基づいてスキャナ 500 へフィードバックをかける。

【0043】

モニター 400 は、コンピュータ 300 から送られるデータをグラフ表示する。

20

【0044】

スキャナ 500 は、基板 100 を設置し、基板 100 を x 軸、y 軸、z 軸方向へ移動させる。スキャナ 500 は、コンピュータ 300 によって制御され、基板 100 を移動させる。

【0045】

レーザ装置 600 は、カンチレバー 200 へレーザ光を照射し、フォトディテクタ 700 は、カンチレバー 200 背面で反射されたレーザ光を受け取り、受け取ったレーザ光から取得する情報をコンピュータ 300 へ出力する。図 7 では、レーザ光は、点線で表している。

30

【0046】

次に、カンチレバー 200 の探針と基板 100 との間の相対位置を制御する制御部（制御装置、制御手段）の一例について説明する。図 8 は、制御部 510 の構成の一例を示す図である。ここでは、制御部 510 は、コンピュータ 300 上で動作するソフトウェアである場合を一例として説明する。制御部 510 は、測定判定部 511、たわみ量記憶部 512、測定点記憶部 513、および探針制御部 514 を備える。

【0047】

測定判定部 511 は、フォトディテクタ 700 が測定した情報から読み取ったカンチレバー 200 のたわみ量を取得し、取得したたわみ量を過去に測定したたわみ量と比較し、最小値を検出し、探針を移動させてたわみ量を計測するかを判定する。

40

【0048】

たわみ量記憶部 512 は、測定したたわみ量と、前記たわみ量を測定した位置情報とを記憶する。測定したたわみ量について、所定の数のたわみ量、例えば、最小値を抽出するための所定の範囲のたわみ量の数を記憶する。位置情報は、たわみ量を測定したときの、探針の位置を特定する情報である。

【0049】

測定点記憶部 513 は、探針のある位置から探針を移動させてたわみ量を測定する測定点（測定範囲、ある位置からの相対位置を特定する情報）を記憶する。分子計測装置のユーザは、測定点を予め測定点記憶部 513 へ記憶させておく。例えば、ある位置から探針を移動させてたわみ量を測定させる複数の測定点を複数記憶させておく。測定点は、所定

50

の円内や矩形の範囲内となることが想定される。

【 0 0 5 0 】

探針制御部 5 1 4 は、カンチレバー 2 0 0 を移動させることをスキャナ 5 0 0 へ指示し、探針の位置を制御する。

【 0 0 5 1 】

次に、分子計測の動作について、図 9 を用いて説明する。図 9 は、分子計測の動作の一例を示すフロー図である。図 9 では、制御部 5 1 0 の動作を中心に説明する。

【 0 0 5 2 】

まず、カンチレバー 2 0 0 の探針は、基板 1 0 0 に配置された分子 9 0 0 を吸着し（あるいは結合させ）、分子を基板 1 0 0 から引き上げる（S 1 1）。図 1 の上段、図 2 の上段は、探針が分子 9 0 0 を吸着した段階を示し、図 2 の下段は、分子 9 0 0 を基板 1 0 0 から引き上げた段階を示している。分子計測装置は、カンチレバー 2 0 0 のたわみ量を測定する。この段階での測定は、探針と基板 1 0 0 との吸着の際に発生する負荷（初期負荷）がたわみ量に反映されるため、所定の延伸距離を越えた後のたわみ量を測定値とする。計測したたわみ量は、測定した位置情報とともに制御部 5 1 0 の測定判定部 5 1 1 へ入力される（S 1 2）。

10

【 0 0 5 3 】

測定判定部 5 1 1 は、たわみ量記憶部 5 1 2 へたわみ量と位置情報とを記憶する。次に、測定判定部 5 1 1 は、測定点記憶部 5 1 3 に記憶された測定点へ探針を移動させる指示を探針制御部 5 1 4 へ出力し、探針制御部 5 1 4 は、前記指示に基づいてスキャナ 5 0 0 を制御する（S 1 3）。測定点記憶部 5 1 3 には、複数の測定点が記憶されているが、複数の測定点をどの順番で移動させるかは、予め決めておく。

20

【 0 0 5 4 】

次に、測定判定部 5 1 1 は、探針を移動した後のたわみ量を取得し、たわみ量記憶部 5 1 2 へ記憶する（S 1 4）。測定判定部 5 1 1 は、前記複数の測定点についてたわみ量を測定したかを判定する（S 1 5）。全測定点を測定していない場合（S 1 5 で N O）、S 1 3 からの処理を繰り返す。全測定点を測定している場合（S 1 5 で Y E S）、測定判定部 5 1 1 は、測定したたわみ量から最小値を抽出し（S 1 6）、探針制御部 5 1 4 を介して最小値の位置へ探針を移動させる（S 1 7）。測定判定部 5 1 1 は、各測定点のたわみ量が所定の範囲内であるかを判定する（S 1 8）。前記所定の範囲は、測定判定部 5 1 1 が保持している。所定の範囲内でない場合（S 1 8 で N O）、S 1 3 からの処理を繰り返す。所定の範囲内である場合（S 1 8 で Y E S）、所定の時間経過後、あるいは、イベント発生するまで待ち状態となる（S 1 9）。S 1 9 に到達した結果を表しているのが、図 1 の下段の図ということになる。

30

【 0 0 5 5 】

S 1 9 は、分子計測装置に生じるドリフトの影響を定期的に除去する、あるいは、イベントの発生（例えば、衝撃を受けた場合など）による分子計測装置への影響を除去することになる。また、所定の時間を極短くして、常時探針の位置を制御することもできる。また、S 1 9 の処理を設けなくてもよい。また、イベントの発生には、カンチレバー 2 0 0 を一軸延伸した結果、分子 9 0 0 が基板 1 0 0 から一部分剥がれた場合も含まれる。この場合は、新たに、分子が剥がれた位置に探針を移動させるため、S 1 4 からの処理を実施することになる。このように、分子 9 0 0 の剥がれた位置へ探針を移動させ、分子を一軸延伸する、という動作を繰り返すことにより、探針が移動した軌跡が、分子の形状を示すことにつながる。

40

【 0 0 5 6 】

図 9 の動作の流れを探針の動きとしてみると、図 1 あるいは図 2 の上段の状態から図 2 の下段の状態になり、さらに、図 1 の下段の状態に移行する。また、図 3 を用いて、図 9 の動作を当てはめると、図 3 A は、図 9 の S 1 1 の前段階で、探針が分子 9 0 0 を吸着した状態であり、探針は、 $x = 4 b$ の位置、図 3 B は、S 1 1 から S 1 8 の処理を実施し、探針を、分子 9 0 0 の剥がれた点 $x = 3 b$ へ移動した状態、図 3 C は、さらに、 $x = 3 b$

50

を基点として一軸延伸した結果、分子900が更に剥がれ、S14からS18の処理を実行した結果、探針を $x = 2b$ の位置へ移動した状態に相当する。また、S14からS18の処理において、カンチレバー200は、図4のz軸と垂直に交わる半径rの平面上を移動させることが望ましい。従って、一度、z軸のある座標点に引き上げた時、z軸の座標を変化させないで、xy軸を変化させてたわみ量が小さくなる位置を検出する。

【0057】

このように、カンチレバー200のたわみ量の最小値を検出し、分子900が基板100から剥がれる点へ探針を移動させることができる。結果として、ひも状(鎖状)の物質の形状を観察しなくても、z軸方向の力(カンチレバーのたわみ量)から、物質の一軸延伸を行い、物質の形状を把握する手法、装置を提供することができる。

10

【0058】

また、本実施の形態の精度の高い分子計測装置ならびに方法により、以下の事項について、改善されることが想定される。

【0059】

まず、基板と探針に対して分子を常に一軸延伸を行うことが可能であるため、一分子計測法の測定精度が向上する(一分子計測の精度向上)。

【0060】

次に、探針の位置は、分子が基板から剥がれる始点(始めは、探針が分子と接触した点となる)に常に一致するため、探針位置から剥がされる前の分子の形状、剥がされた分子の長さ(分子量が分かれば剥がされていない部分の長さあるいは量)、そして、始点の揺らぎから吸着力や吸着・脱着の時間変化の振る舞いを知ることができる(分子操作に必要な位置情報取得)。これらの分子空間情報は、分子並進・回転操作における基礎情報となり、分子配線の製作等に利用できる。

20

【0061】

さらに、AFM装置には機械的なドリフトが存在し、カンチレバー側と基板側との間の位置が定常的に変化する。従って、通常の一分子計測法では、一個の分子を長時間測定することは事実上不可能であった。しかし、本発明により、分子の位置を確認することが可能になるため、ドリフトに追従させて、探針位置も変化させることが可能となるため、これまでの問題が改善される(装置ドリフトの影響の除去)。また、ドリフト成分と分子に関する成分とを計測値から分離できるため、計測値の信頼性が向上する。さらに、ドリフトの精密測定が可能となる。

30

【0062】

なお、上記説明では、分子計測装置の一例として、原子間力顕微鏡装置を用いて説明したが、これに限られるわけではない。(1)カンチレバー200のような、先端の尖った探針が端部についた、レバー(レバー自体は柔らかい素材で形成され、柔軟性を有する)を備え、(2)前記探針の先端が、サンプルと吸着(接触、結合)して基板からサンプルを引っ張りあげることが可能であり、(3)前記レバーにかかる力を計測可能であり、(4)前記レバーの位置を微調整可能である、という構成を備えることにより分子の測定が可能となる。また、単一分子延伸法として、光ピンセット法やガラスニードルを用いた方法のような、分子を一軸的に延伸する装置に対しても、基本的に利用可能である。

40

【0063】

また、図7から図9の説明では、スキャナ500をxyz軸方向へ制御して移動することにより基板100をxyz軸方向へ移動させる例を説明したが、カンチレバー200の位置を微調整するxyz軸ともに移動させる構成を排除するものではない。基板100を設置するスキャナ500によって、カンチレバー200が分子900の剥がれる位置の上になるように微調整することも可能である。また、スキャナ500は、x、y軸方向の移動を制御し、カンチレバー200をz軸方向へ移動させるようにすることも可能である。カンチレバー200を移動させる場合は、スキャナ500から、あるいは、別のスキャナを設置し、コンピュータ300からの制御により、カンチレバー200を移動させる。また、カンチレバー200を移動させる、とした場合も、カンチレバー200を移動させる

50

場合と、スキャナ500を制御して基板を動かすことによって、分子900の剥がれ点とカンチレバー200との相対位置を制御する場合とを含む。

【0064】

図8、図9では、ソフトウェアを用いて、探針の位置を制御する例を説明したが、電子回路等によって実現することも可能である。

【0065】

また、図9のS13からS18の処理は、プログラムによって実現(制御処理部分の制御の実行)することができる。プログラムは、コンピュータ300へロードされ、中央処理演算装置(CPU)の制御のもと、記憶領域を使用して実行される。また、前記プログラムは、記録媒体へ格納することが可能である。

10

【0066】

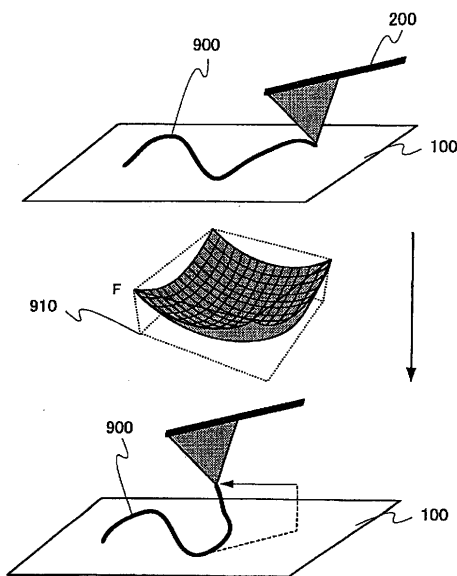
本明細書は、2004年7月30日出願の特願2004-224573に基づく。この内容はすべてここに含めておく。

【産業上の利用可能性】

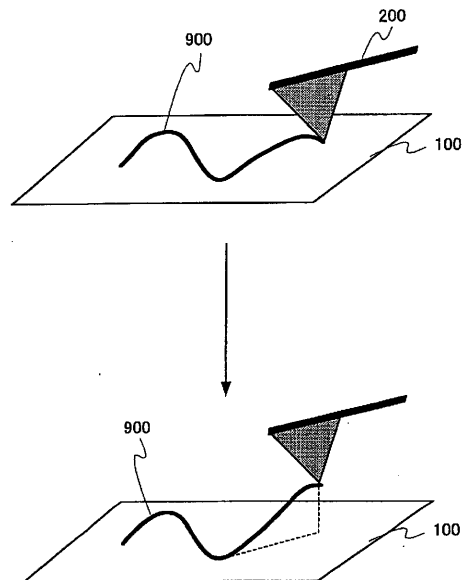
【0067】

本発明に係る分子計測装置並びに方法は、精度が高いことより、高分子材料のナノ計測装置の精密計測法、分子を操作する場合の基礎技術、装置のナノレベルのドリフト計測、鎖状高分子を一分子レベルで長時間測定するために必要な技術などへ用いるのに好適である。

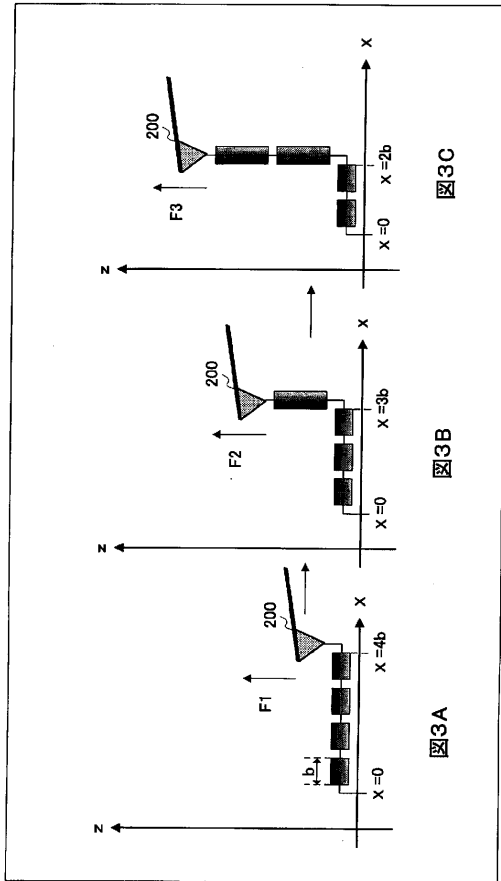
【図1】



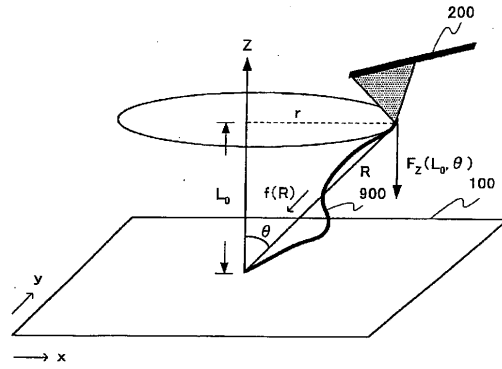
【図2】



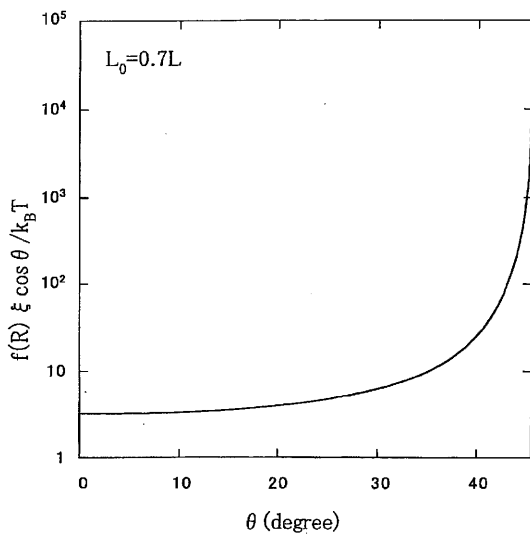
【 図 3 】



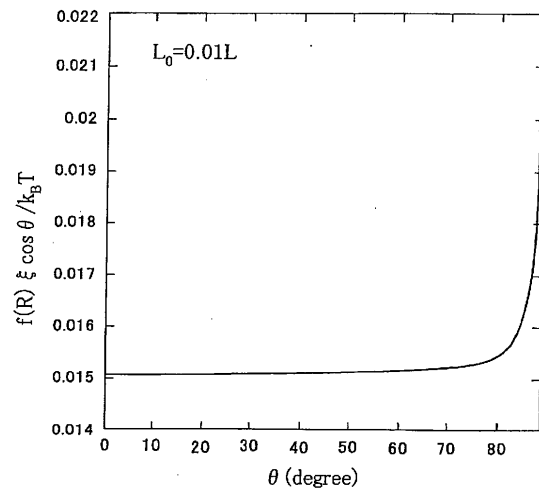
【 図 4 】



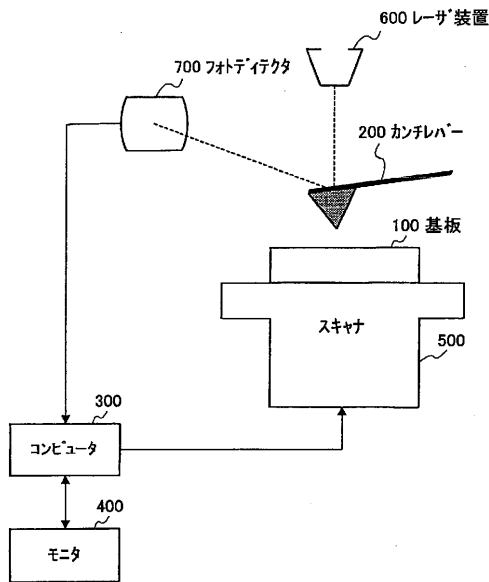
【 図 5 】



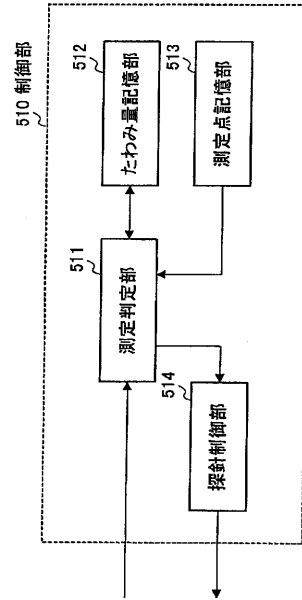
【 図 6 】



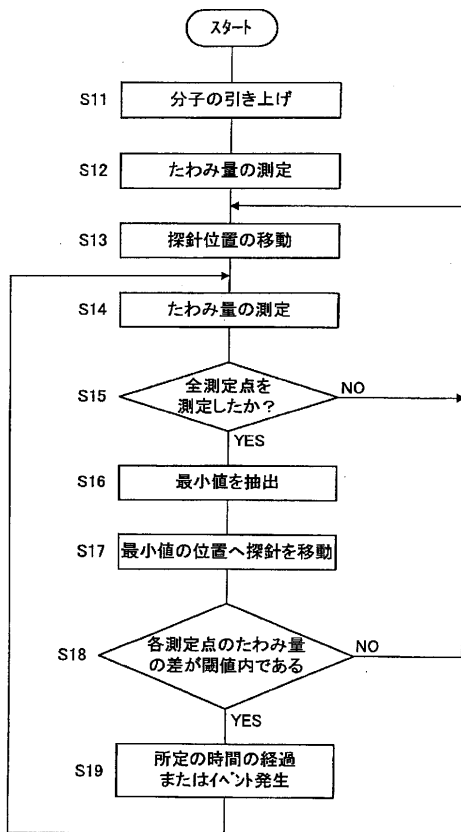
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/012689
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N13/16 (2006.01), G12B21/20 (2006.01), C12M1/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N13/10-13/24 (2006.01), G12B21/00-21/24 (2006.01), C12M1/00 (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JOIS (JICST FILE)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Seiji TAKEDA et al., Measurement of the Length of the α Helical Section of a Peptide Directly Using Atomic Force Microscopy, Chem.Pharm.Bull., Vol.49, No.12, 2001, pages 1512 to 1516	1-8
A	Atsushi INOKAI, Takaharu OKAJIMA, Hideo ARAKAWA, "Tribology eno Atarashii Approach, Tan'itsu Tanpakushitsu Bunshi no Rikigakuteki Enshin to Rheology Jikken", Journal of Japanese Society of Tribologists, Vol.49, No.1, 15 January, 2004 (15.01.04), pages 49 to 55	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 13 October, 2005 (13.10.05)		Date of mailing of the international search report 01 November, 2005 (01.11.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012689

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chikashi NAKAMURA, Haruji TAKEDA, HAN S., Miki HASEGAWA, Takami KAGESHIMA, Noriyuki NAKAMURA, Hiroshi TOKUMOTO, Jun MIYAKE, "AFM o Mochiita Seitai Bunshi, Saibo Sosa Gijutsu no Kaihatsu", The Electrochemical Society of Japan Dai 69 Kai Taikai Koen Yoshishu, 25 March, 2002 (25.03.02), page 283	1-8
A	Atsushi INOKAI, "Hyomen Kotei sareta Tanpakushitsu no Nano Rikigaku", Journal of the Surface Science Society of Japan, Vol.22, No.9, 10 September, 2001 (10.09.01), pages 620 to 626	1-8
A	JP 2001-165840 A (Seiko Instruments Inc.), 22 June, 2001 (22.06.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/012689								
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ G01N13/16 (2006.01), G12B21/20 (2006.01), C12M1/00 (2006.01)										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ G01N13/10-13/24(2006.01), G12B21/00-21/24(2006.01), C12M1/00 (2006.01)										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">日本国実用新案公報</td> <td style="text-align: right;">1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td style="text-align: right;">1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td style="text-align: right;">1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td style="text-align: right;">1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2005年									
日本国実用新案登録公報	1996-2005年									
日本国登録実用新案公報	1994-2005年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JOIS (JICSTファイル)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号								
A	Seiji TAKEDA, et al., Measurement of the Length of the α Helical Section of a Peptide Directly Using Atomic Force Microscopy, Chem. Pharm. Bull., Vol. 49, No. 12, 2001, p. 1512-1516	1-8								
A	猪飼篤, 岡嶋孝治, 荒川秀雄, トライボロジーへの新しいアプローチ 単一タンパク質分子の力学的延伸とレオロジー実験, トライボロジスト, 第49巻, 第1号, 2004.01.15, 第49-55頁	1-8								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 13.10.2005	国際調査報告の発送日 01.11.2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JIP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小野 忠悦 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2J 3210								

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (2005年4月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/012689

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	中村史, 武田晴治, HAN S, 長谷川みき, 影島賢巳, 中村徳幸, 徳本洋志, 三宅淳, AFM を用いた生体分子, 細胞操作技術の開発, 電気化学会第 69 回大会講演要旨集, 2002.03.25, 第 283 頁	1-8
A	猪飼篤, 表面固定されたタンパク質のナノ力学, 表面科学, Vol. 22, No. 9, 2001.09.10, pp. 620-626	1-8
A	JP 2001-165840 A (セイコーインスツルメンツ株式会社) 2001.06.22, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-8

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。