

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4573239号
(P4573239)

(45) 発行日 平成22年11月4日(2010.11.4)

(24) 登録日 平成22年8月27日(2010.8.27)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 B 5/0408 (2006.01) A 6 1 B 5/04 3 0 0 J
A 6 1 B 5/0478 (2006.01) A 6 1 B 3/00 Z
A 6 1 B 5/0492 (2006.01) G 0 1 N 27/30 A
A 6 1 B 3/00 (2006.01) G 0 1 N 27/30 F
G 0 1 N 27/30 (2006.01)

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2004-153721 (P2004-153721)	(73) 特許権者	304027349
(22) 出願日	平成16年5月24日(2004.5.24)		国立大学法人豊橋技術科学大学
(65) 公開番号	特開2005-334066 (P2005-334066A)		愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1
(43) 公開日	平成17年12月8日(2005.12.8)	(74) 代理人	110000729
審査請求日	平成19年2月5日(2007.2.5)		特許業務法人 ユニ阿斯国際特許事務所
		(74) 代理人	100104422
			弁理士 梶崎 弘一
		(74) 代理人	100105717
			弁理士 尾崎 雄三
		(74) 代理人	100104101
			弁理士 谷口 俊彦
		(74) 代理人	100113147
			弁理士 今木 隆雄
		(72) 発明者	石田 誠
			愛知県豊橋市野依台1丁目13番地3
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 刺激供給機能およびそれに基づく物理現象または化学現象の検出機能を有するマルチプローブ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

半導体基板を下地として結晶成長させた突起(プローブ)を複数有するマルチプローブであって、

刺激供給機能を有するプローブおよびそれに基づく物理現象または化学現象の検出機能を有するプローブを構成要素の一部とし、

前記刺激供給機能を有するプローブには、電源供給回路が形成されており、

前記検出機能を有するプローブには、増幅回路及び/又は信号処理回路が形成されていることを特徴とするマルチプローブ。

【請求項2】

前記刺激供給機能を有するプローブの近接位置に、少なくとも1以上の前記検出機能を有するプローブを配することを特徴とする請求項1記載のマルチプローブ。

【請求項3】

前記刺激供給機能を有するプローブから所定の距離に、複数の前記検出機能を有するプローブを配することを特徴とする請求項1または2記載のマルチプローブ。

【請求項4】

前記刺激供給機能を有するプローブと前記検出機能を有するプローブとが同一の構成からなることを特徴とする請求項1~3のいずれかに記載のマルチプローブ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、物理現象または化学現象に関する情報を得ることが可能なマルチプローブに関し、具体的には、刺激供給機能およびそれに基づく物理現象または化学現象の検出機能を有するマルチプローブに関する。

【背景技術】

【0002】

近年、医療の分野を含め各種の分野において、細胞や血液などの生体試料中の成分濃度、温度、圧力、流速、電位、反応速度など様々な物理現象または化学現象を把握したいとの要請がある一方、人為的な特定の刺激に対する反応によって生体の異常を検出する方法が試験的に行われている。

10

【0003】

また、昨今特に微細領域での測定の要請が強まっていることから、プローブと信号処理回路が一体になっているマルチプローブタイプのセンサが提案されている。具体的には、図5に示すように、半導体基板1上に、多数の針状突起からなるプローブ2と、各プローブ2から入力された電気信号を処理する信号処理回路3とが形成されたマルチプローブがある。このセンサは、信号処理回路3のスイッチアレイとして、NMOSFETを各プローブ2ごとに備えている。各プローブ2は、NMOSFETのドレイン（高濃度拡散層）を下地として結晶成長させた突起である。ここでは、突起の形成をVLS（Vapor-Liquid-Solid）法を用いることで、従来よりもプローブの形成方法が簡単で、かつプローブの直径および隣り合うプローブの間隔がより小さいものを作製することが

20

可能となる（例えば特許文献1参照）。

【特許文献1】特開2000-333921号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、従来の生体の異常を検出する方法では、刺激を与える手段とそれによって生じる物理現象または化学現象を検出する手段が異なることから、いくつかの問題が生じていた。具体的には、主として以下の点が挙げられる。

【0005】

（1）刺激を与える手段と検出手段の位置関係を常に一定とすることは非常に困難であり、一定にならない場合には、検出した結果に対し両者の位置関係の補正が必要となる。従って、付帯的な装置や手段を必要とし装置の複雑化・煩雑化を招くことになる。

30

【0006】

（2）刺激を与える手段と検出手段を別個に操作した場合、両者の接触・干渉などが生じることがあり、各手段の保全が必要となり、検出精度の悪化に繋がるおそれがある。

【0007】

（3）微小部分に対する情報も物理現象または化学現象を把握する上では欠かすことができず、特に素材あるいは細胞の内部などの情報を得たい場合であっても、従来の方法では直接測定することが難しかった。

【0008】

そこで、この発明の目的は、対象物に特定の刺激を与え、それに基づく物理現象または化学現象を把握することが可能なマルチプローブを提供することにある。また、こうした物理現象または化学現象の定量化を行い、高い測定精度および優れた応答性を有することで、物理現象または化学現象の画像化を可能にする手段としてマルチプローブを提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、以下に示すマルチプローブによって上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

50

上記目的を達成するため、本発明は、半導体基板を下地として結晶成長させた突起（プローブ）を複数有するマルチプローブであって、刺激供給機能を有するプローブおよびそれに基づく物理現象または化学現象の検出機能を有するプローブを構成要素の一部とし、前記刺激供給機能を有するプローブには、電源供給回路が形成されており、前記検出機能を有するプローブには、増幅回路及び/又は信号処理回路が形成されていることを特徴とする。

【0011】

すなわち、マルチプローブを構成するプローブの一部が刺激供給機能を有し、また他の一部が検出機能を有することによって、相互の位置関係を固定化することができ、再現性の高い物理現象または化学現象の把握を行うことができる。また、位置補正やその他の付帯的手段を必要としない簡素な構成によって、精度の高い物理現象または化学現象の定量化を図るとともに、二次元はもとより三次元のマルチプローブによれば、対象物への刺激に基づく物理現象または化学現象の三次元画像化を図ることができる。

10

【0012】

本発明は、上記マルチプローブであって、前記刺激供給機能を有するプローブの近接位置に、少なくとも1以上の前記検出機能を有するプローブを配することを特徴とする。

【0013】

本発明における刺激供給機能と検出機能との関係は、刺激供給を起点とし、それに基づく物理現象または化学現象の把握を通じて、対象物の特性・性状の認識を図るものである。従って、1つの刺激供給機能を有するプローブ（以下「刺激プローブ」という。）には、必ず対応する1つ以上の検出機能を有するプローブ（以下「検出プローブ」という。）を近接する位置に配することが好ましく、選択性の高い物理現象または化学現象の把握を行うことができる。

20

【0014】

本発明は、上記マルチプローブであって、前記刺激供給機能を有するプローブから所定の距離に、複数の前記検出機能を有するプローブを配することを特徴とする。

【0015】

上記のように、本発明は、刺激供給機能と検出機能の相互の位置関係を固定化することができるという利点を有している。さらに、刺激プローブを中心に捉えた場合に、その所定の距離の周辺に複数の検出プローブを配することで、検出部位あるいは刺激部位から検出部位までの対象物における物理現象または化学現象の差異を明確に把握することができる。溶液内の濃度分布、細胞内の異常の発見などに有用な手段となる。

30

【0016】

本発明は、上記マルチプローブであって、前記刺激供給機能を有するプローブと前記検出機能を有するプローブとが同一の構成からなることを特徴とする。

【0017】

通常、刺激供給機能と検出機能という異なる機能を有するプローブは、異なる結晶成長工程あるいは先端部等少なくとも一部に異なる構成を有する必要がある。しかしながら、プローブを例えばAu-Si合金によって形成した場合には、同一構造において、先端部に比較的高い電圧を印加することによって刺激供給機能をもたらしることが可能である一方、先端部に比較的低い電圧を印加しながら電流変化を検出することで電位測定端としての機能を発揮することが可能となる。

40

【発明の効果】

【0018】

以上のように、刺激供給を起点とし、それに基づく物理現象または化学現象の把握を通じて、対象物の特性・性状の認識を図る場合などにおいて、本発明に係るマルチプローブを利用すれば、従来困難であった、再現性および連続性の高い、物理現象または化学現象の情報入手を容易に行うことができる。特に刺激供給機能と検出機能という異なる機能を有するプローブを最適に配置することで、高い測定精度および優れた応答性を有する、物理現象または化学現象の把握が可能となる。従って、溶液あるいは生体などの分野におい

50

て特に有用性が高い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下、本発明の実施の形態について、図面を参照しながら説明する。

図1は、この発明に係るマルチプローブの基本的な構成を例示している。半導体基板（シリコン基板）1上に、多数の針状突起からなるプローブ2が形成され、一部に刺激プローブ2a、その周辺に検出プローブ2bが配され、各プローブ2に接続された電子回路3が構成されている。刺激プローブ2aから加えられた刺激に対して生じた、対象物における物理現象または化学現象の変化を、検出プローブ2bによって把握することができる。

【0020】

このとき、検出プローブ2bは、後述の電位検出プローブのようにその構成材の特性で特定の検出機能を有する場合や、その表面あるいは内部に所定の処理を施すことによって、先端部4あるいは側面部5に、物理現象または化学現象に対して特定の機能を有することができる。また、刺激プローブ2aについても、単にプローブ自体を加熱するあるいは電圧を印加するといった場合や、その表面あるいは内部に所定の処理を施すことも可能である。対象となる物理現象または化学現象としては、電位、濃度、密度、流量、温度、磁気、光、圧力、化学反応、高分子の重合度、などが挙げられる。

【0021】

プローブの高さは同一あるいは数種類の高さとし、所定の間隔で配置することが好ましい。プローブの位置を固定することで、刺激プローブ2aからの刺激に対して再現よく検出プローブ2bによって把握することができるとともに、1の刺激プローブ2aに対応する複数の検出プローブ2bによって検出することで、刺激された部位の周辺部位の状態の微妙な差異を正確に把握することができる。むろん等間隔で配置することも可能である。

【0022】

また、プローブ2は、先端部4のみが特定機能を有する場合だけではなく、プローブの側面部5も同様の機能あるいは異なる機能を有することも可能である。刺激を点ではなく線として均一に供給することによって、二次元あるいは三次元の物理現象または化学現象の変化を追跡することが可能となる。具体的には、図2に例示するように、対象物には刺激プローブ2aの先端部4aおよび側面部5aから刺激が供給され、検出プローブ2bではそれに対応した変化を検出することができ、対象物の物理的あるいは化学的な特性を把握することができる。

【0023】

プローブ2の形状は、円筒状あるいは先端部4の外径が小さくなるテーパ状など目的にあった任意の形状を選択することが可能である。プローブ2の作製方法についても、VLS法のみならず、他の液相エピタキシー法や低い高さのプローブ2であれば気相エピタキシー法なども利用することによって微細な構造を有する結晶を成長させる方法を適用することが可能である。

【0024】

さらに、特定の機能が形成されたプローブ2の先端部4あるいは側面部5以外の部分を絶縁体や保護膜などによって被覆することによって、プローブ2の汚染や劣化等の防止や外乱の影響等の防止を行うことができる。

【0025】

このうち、検出プローブ2bには所定の処理を施すことによって検出感度の向上をはかることも好適である。特に、後述する具体例のように、プローブ先端部4を非常に極小化された部位としてセンシング部を形成することによって、高い測定精度および優れた応答性を有するマルチセンサを提供することができる。

【0026】

また、半導体基板1には、各種の電子回路3を形成することが可能であるが、例えば、刺激プローブ2aには電源供給回路、検出プローブ2bには少なくとも1以上の増幅回路あるいはノおよび信号処理回路を形成するのが好ましい。各プローブからの微小出力を前置

10

20

30

40

50

的に安定化された信号に変換し、その信号を送信・出力することによって、外乱影響の少ない、精度・安定性の高い出力を得ることができる。特に、増幅回路（オペアンプ）を用いたインピーダンス変換回路の形成は、溶液測定や細胞内測定のように、対象物が物理的あるいは化学的に変動することから、各種の外乱の発生が生じ易い条件にあっては非常に有効である。また、信号処理回路の形成は、安定した出力だけではなく、マルチセンサの独立性を高め、無線送信など測定装置の構成に対し汎用性を高めることが可能となる。

【0027】

なお、プローブ2の形成において、突起を結晶成長させる下地は、センサの信号処理回路を構成する素子の高濃度拡散層であればよく、NMOSFETの部位以外に、PMOSFETやCMOSFETのソースまたはドレイン、Bi-CMOSやバイポーラトランジスタのエミッタまたはコレクタ、ダイオードのn+層またはp+層等が挙げられる。また、MOSトランジスタのゲート回路部に形成することも可能である。

【0028】

さらに、上述のようにマルチプローブの各突起の先端にはAu-Si合金からなる合金部があるため、AuやPtあるいはIrなどを被覆あるいは担持されることによって、基材であるSiとの接触抵抗を下げるができる。従って、プローブ自体の導電性を高めて導電プローブとして使用することが可能となる。また、その後の不純物拡散も目的により利用できる。

【0029】

また、通常は異なる機能を有するプローブは、異なる結晶成長工程あるいは先端部等少なくとも一部に異なる構成を有する必要があるが、本発明のように、プローブ2aおよび2bを例えばAu-Si合金によって形成した場合には、同一作製工程によって形成された同一構造のプローブを用いて両方の機能を有するプローブとすることが可能となる。つまり、プローブ2自体が刺激供給機能と検出機能という異なる機能を有するプローブであっても、物理現象または化学現象の画像化を図る手段としてのマルチプローブの基本的な構成を共通にすることができる。具体的には、先端部に比較的高い電圧を印加することによって、刺激供給機能をもたらすことが可能である一方、先端部に比較的低い電圧を印加しながら電流変化を検出することで、電位測定端としての機能を発揮することが可能となる。

【0030】

図3はこうした刺激プローブおよび検出プローブから形成されたマルチプローブの全体の構成を例示している。刺激プローブ2aでは電源供給部11aから先端部（刺激供給部）4aに所定の電圧を印加し刺激を与えるとともに、検出プローブ2bでは電源供給部11bから先端部（センシング部）4bに所定の電圧を印加し、そのときの各センシング部4b電位の変化を電流値の変化として検出手段12によって取り出し、刺激に対する対象物の物理的または化学的变化を把握することができる。

【0031】

具体的には、種々の適用例を挙げることができるが、1つの実施の態様として、神経細胞への電圧印加を刺激材とする場合がある。細胞組織内に、刺激プローブ2aおよび検出プローブ2bを挿入し、細胞と接した状態で刺激プローブ2aに電圧を印加すると、その刺激に応じて当該細胞だけでなく周辺細胞にも変化が生じることがある。その変化は、細胞電位の変化として現れることから、刺激プローブ2aから所定の距離離れ、当該細胞および周辺細胞に接触している検出プローブ2bによって、電位の変化を検出することができる。

【0032】

また、本発明に係るマルチプローブの別の実施形態として、マルチプローブを網膜細胞の評価に用いた場合を図4に例示する。網膜細胞は、図4(A)に示すように、いくつかの種類の種類細胞が多層構造をとっている。それぞれの細胞は異なった機能を持っており、その機能を測定するにはそれぞれの細胞の場所に正確に検出プローブを設置する必要がある。また、外部から刺激を供給する場合は、どの層に刺激を与えるかが非常に重要であり

10

20

30

40

50

、正確なプローブセッティングが必要となる。本発明のマルチプローブは、これらの要求を満し、かつ、必要に応じてプローブ2の位置、長さを自由に变化させることができる。

【0033】

図4(B)は、マルチプローブを細胞内に挿入し状態を例示している。光の導光路を形成した刺激プローブ2aの先端部4aから細胞に対して光の刺激を与え、検出プローブ2bによって細胞との接触面での電位の変化を検出することで、網膜細胞の機能の正常性を判断することができる。また、刺激プローブ2aは、図4(B)のように複数設置することも可能であり、同一層内の異なる箇所へ刺激を与えた際の細胞の挙動も容易に測定することが可能となる。むろん、高さの異なる刺激プローブ2aおよび検出プローブ2bを組合わせた三次元マルチプローブの利用も可能である。

10

【0034】

このときの細胞層の間隔は、数 μm 程度であり、刺激プローブ2aと検出プローブ2bとの間隔はその範囲内であることが好ましい。こうした目的に適用可能なマルチプローブの作製方法としては、上記のVLS法のように微細な領域でのプローブの作製に適した方法が好ましい。

【0035】

また、上記においては刺激プローブ2aと検出プローブ2bを一体化したマルチプローブによる実施の態様を例示したが、むろんこれに限定されるものではなく、刺激プローブ2aと検出プローブ2bを別体とし、試料細胞の両端から挟持した状態で、試料細胞に上部あるいは下部から刺激を与え、その電位の変化を検出プローブ2bによって取り出す方法も可能である。

20

【0036】

上記のように、本発明に係るマルチプローブを用い、対象物の性質に合った刺激を与えることによって、物理現象または化学現象として容易に検出することができる。また、刺激プローブを複数配することによって物理現象または化学現象の定量化を行い、二次元あるいは三次元の測定画像を得ることができる。

【産業上の利用可能性】

【0037】

以上、この発明は、上記のように細胞の機能などの測定に好適に用いることができるほか、以下のような分野にも適用することができる。

30

(1) 化学顕微鏡としての応用分野；イオン濃度計測・電気化学的分野、ガス分布計測分野・滴定の二次元的動的観察および解析

(2) 環境計測・環境；バイオリメディエーションへの適用

(3) 食品検査・食品、微生物

(4) ME分野・医学・生態組織；組織細胞表面および内部のイオン濃度計測、細胞表面および内部の光学・電位計測、DNA計測

(5) バイオ分野

(6) 動植物分野・植物；カルスの表面および内部電位分布計測・生物・正面図動物

(7) 腐蝕計測分野・金属；金属腐蝕と塗装・コーティング

(8) ゼータ電位等表面解析・粉体、セラミックスのゼータ電位。

40

【0038】

また、対象物(サンプル)は、気体、液体、固体、粉体のいずれであってもよく、刺激によって生じる各種の物理現象または化学現象を検出することで、対象物の機能的な特性の把握に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】本発明に係るマルチプローブの基本的な構造を示す説明図。

【図2】本発明に係るマルチプローブの詳細を概略的に示す説明図。

【図3】本発明に係るマルチセンサの全体構成を示す説明図。

【図4】本発明に係るマルチプローブの実施態様を例示する説明図。

50

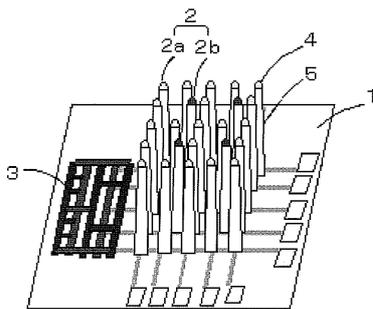
【図5】従来のマルチプローブセンサの説明図。

【符号の説明】

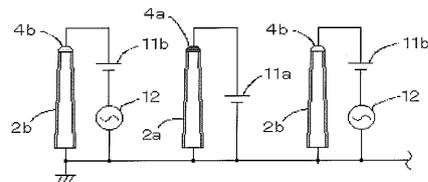
【0040】

- 1 半導体基板（シリコン基板）
- 2 プローブ
- 2 a 刺激プローブ
- 2 b 検出プローブ
- 3 信号処理回路
- 4 先端部
- 4 a 刺激供給部
- 4 b センシング部

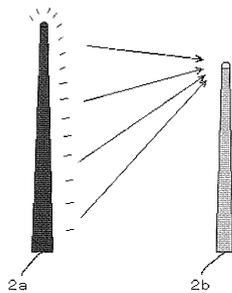
【図1】



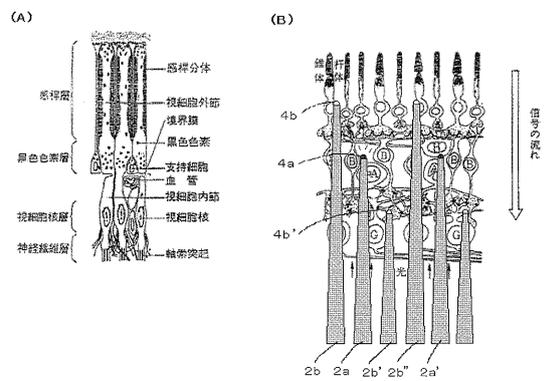
【図3】



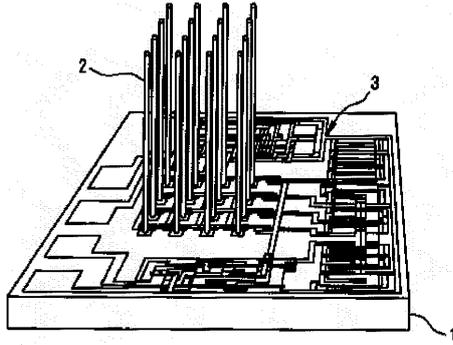
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

- (72)発明者 河野 剛士
愛知県豊橋市大岩町火打坂 8 8 番地
- (72)発明者 三村 享
京都市南区吉祥院宮の東町 2 番地 株式会社堀場製作所内
- (72)発明者 松本 浩一
京都市南区吉祥院宮の東町 2 番地 株式会社堀場製作所内

審査官 川上 則明

- (56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 3 3 3 9 2 1 (J P , A)
特開 2 0 0 3 - 2 8 7 5 1 3 (J P , A)
特開平 0 5 - 1 9 8 6 3 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 B 5 / 0 4 0 8
A 6 1 B 3 / 0 0
A 6 1 B 5 / 0 4 7 8
A 6 1 B 5 / 0 4 9 2
G 0 1 N 2 7 / 3 0
PubMed
Science Direct
IEEE Xplore
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)