

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4360687号
(P4360687)

(45) 発行日 平成21年11月11日(2009.11.11)

(24) 登録日 平成21年8月21日(2009.8.21)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 21/63 (2006.01) GO 1 N 21/63 Z

請求項の数 13 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2007-5137 (P2007-5137) (22) 出願日 平成19年1月12日 (2007.1.12) (65) 公開番号 特開2008-170353 (P2008-170353A) (43) 公開日 平成20年7月24日 (2008.7.24) 審査請求日 平成21年4月13日 (2009.4.13)</p> <p>早期審査対象出願</p>	<p>(73) 特許権者 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 (74) 代理人 100080621 弁理士 矢野 寿一郎 (72) 発明者 紀和 利彦 岡山県岡山市津島中三丁目1番1号 国立 大学法人岡山大学工学部内 (72) 発明者 塚田 啓二 岡山県岡山市津島中三丁目1番1号 国立 大学法人岡山大学工学部内 (72) 発明者 川山 巖 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法 人大阪大学内</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) 【発明の名称】 物質検出装置及び物質検出方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

半導体上に作製される絶縁体上に物質感応膜を作製した物質検出プレートと、
 被検出物質を含む溶液を前記物質感応膜の表面へ接触させる手段と、
 前記溶液の電位を安定させる手段と、
 前記物質検出プレートにパルスレーザー光を照射することで、照射位置における被検出
 物質の量に依存する振幅強度を持ったパルス電磁波を発生させる手段と、
 前記パルス電磁波の振幅強度を計測する手段と、
 前記振幅強度より、被検出物質の有無を判定する手段を備えることを特徴とする物質検
 出装置。 10

【請求項 2】

前記パルスレーザー光を前記物質検出プレートの前記物質感応膜が作製される面の反対
 側から照射することを特徴とする請求項 1 に記載の物質検出装置。

【請求項 3】

前記パルス電磁波の振幅強度より被検出物質の量を定量的に計測する手段を備えること
 を特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の物質検出装置。

【請求項 4】

前記半導体の厚さは、前記パルスレーザー光の照射する位置で該パルスレーザーの波長
 と該半導体の種類によって決定される光侵入長と同等の大きさとする特徴とする請 20

求項 1 乃至請求項 3 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 5】

前記被検出物質を含む溶液の電位を安定させる手段として、溶液中に銀 / 塩化銀参照電極を設置することを特徴とする請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 6】

前記銀 / 塩化銀参照電極と前記半導体の間に電圧を印加することで、被検出物質の前記物質感応膜との反応に対する前記パルス電磁波の振幅強度の変化率を増加させることを特徴とする請求項 5 に記載の物質検出装置。

【請求項 7】

前記物質検出プレートの前記半導体上に作製される絶縁体上に複数の物質感応膜がアレイ状に作製されるとともに、

前記パルスレーザー光を 2 次元的に走査して照射する手段を備え、

前記パルスレーザー光を 2 次元的に走査して照射する手段によって、順次、前記パルスレーザー光を前記物質感応膜の各配置箇所に対して照射し、

前記照射によって発生されるパルス電磁波の振幅強度を、順次、計測する、

ことを特徴とする請求項 1 乃至請求項 6 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 8】

前記パルスレーザー光の波長は、300 ナノメートル以上、2 ミクロン以下の範囲に含まれることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 9】

前記パルス電磁波に含まれる周波数の成分は、10 ギガヘルツから 100 テラヘルツまでの範囲に含まれることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 10】

前記物質感応膜として、酵素を固定化した膜を備えることを特徴とした請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 11】

前記物質感応膜として、抗原を固定化した膜を備えることを特徴とした請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 12】

前記半導体として、前記パルスレーザー光を透過する絶縁体基板上に、半導体薄膜を作製したものをを使用することを特徴とする請求項 1 乃至請求項 11 のいずれか一項に記載の物質検出装置。

【請求項 13】

半導体と、

前記半導体上に作製される絶縁体と、

前記絶縁体上に作製される複数の物質感応膜と、

から構成される物質検出プレートと、

前記物質検出プレートに装着されて、溶液を前記物質感応膜と接触させるための溶液セルと、

から測定セルを構成し、

前記溶液セルに溶液を注入し、

前記半導体における、前記絶縁体とは反対側であって、かつ、前記物質感応膜に対応する位置に、パルスレーザー光を照射し、

前記パルスレーザー光の照射によって発生するパルス電磁波の振幅強度を測定する、

物質検出方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、半導体と物質感応膜を備える物質検出装置において、パルスレーザー光を照射し、該半導体において発生する電磁波を検出することで、前記溶液中の被検出物質の有無を判別する装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、溶液中の物質を検出する装置として電界効果トランジスタを用いたセンサがある。電界効果トランジスタを用いたセンサは、一般的に、1)電界効果トランジスタのゲート電極上に作製された感応膜と、2)ドレイン電極及びソース電極より信号を読み出すセンサ読み出し回路と、3)センサを駆動させる電源と、4)溶液の電位を安定させる参照電極とを備えている。

10

【0003】

以上のように構成する電界効果トランジスタを用いたセンサにおいては、溶液に含まれる被検出物質が前記感応膜に接触すると、感応膜の触媒作用により被検出物質が分解され、溶液のpHが変化することになる。そして、このpHの変化により変化する電界効果トランジスタ内の半導体の局所電界の電流を前記ドレイン電極、及び、前記ソース電極より信号として検出することとしている。

【0004】

このような電界効果トランジスタを用いたセンサ(センサ素子)を同一基板上にアレイ化し、複数の物質を検出する方法が提案されている(例えば、特許文献1参照。)

【0005】

特許文献1には、フォトレジストを用いたパターンニングにより、50mm×60mmの基板上に、100組のセンサ素子を作製する方法について記されている。

20

【0006】

一方、レーザー光を用いた物質検出装置として、LAPS(Light-Addressable Potentiometric Sensor)が知られている(例えば、非特許文献1参照。)。このLAPSは、半導体シリコン基板、及びその上に形成された酸化膜及び窒化膜からなるセンサ基板を備え、例えば、このセンサ基板の上に接触させた溶液のpHを測定するセンサとして用いられる。

【0007】

そして、前記半導体シリコン基板と前記センサ基板との界面ではエネルギーバンドに曲がりが生じているが、この曲がり、前記センサ基板に接している溶液のpHにも依存する。その結果、前記半導体シリコン基板と前記センサ基板との界面に存在する空乏層の幅が変化し、レーザー光を照射したときに流れる電流(光電流)も変化する。

30

【0008】

以上のように、レーザー光を照射したときに流れる電流(光電流)は、光を照射した場所の空乏層の幅の変化を反映するものである。

【特許文献1】特開2002-350383号公報

【非特許文献1】T.Yoshinobu他、Electrochimica Acta、第47巻(2001年)pp.259-263

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

前記特許文献1で開示されるような、センサ素子をアレイ化する方法では、センサ素子ごとに、作用電極、対電極、を備える必要があり、製作工程が煩雑になるという問題点があった。

【0010】

しかも、センサ素子ごとに、信号を読み出すための信号線及び、センサの駆動回路を備える必要があるという問題点があった。

【0011】

一方、前記LAPSでは、レーザー光を照射した位置から光電流を取り出す電極までの

50

電流経路における半導体シリコン基板の電気的特性が位置によって異なるため、あらかじめ、信号の校正をする必要があった。

【 0 0 1 2 】

かかる従来の事情に鑑みて、発明者らは、構造の非常に簡単な物質検出プレートを使用し、かつ信号の校正をする必要なしに、溶液中の複数の被検出物質の有無を検出、かつ定量的に評価する装置を提供すべく研究開発を行い、本発明を成すに至ったものである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 3 】

本発明の解決しようとする課題は以上の如くであり、次にこの課題を解決するための手段を説明する。

10

【 0 0 1 4 】

即ち、請求項 1 に記載のごとく、
半導体上に物質感応膜を作製した物質検出プレートと、
被検出物質を含む溶液を前記物質感応膜の表面へ接触させる手段と、
前記溶液の電位を安定させる手段と、
前記物質検出プレートにパルスレーザー光を照射することで、照射位置における被検出物質の量に依存する振幅強度を持ったパルス電磁波を発生させる手段と、
前記パルス電磁波の振幅強度を計測する手段と、
前記振幅強度より、被検出物質の有無を判定する手段検出物質検出物質検出物質を備えることとする。

20

【 0 0 1 5 】

また、請求項 2 に記載のごとく、
前記パルスレーザー光を前記物質検出プレートの前記物質感応膜が作製される面の反対側から照射するものである。

【 0 0 1 6 】

また、請求項 3 に記載のごとく、
前記パルス電磁波の振幅強度より被検出物質の量を定量的に計測する手段を備えることとするものである。

【 0 0 1 7 】

また、請求項 4 に記載のごとく、
前記半導体の厚さは、前記パルスレーザー光の照射する位置で該パルスレーザーの波長と該半導体の種類によって決定される光侵入長と同等の大きさとするものである。

30

【 0 0 1 8 】

また、請求項 5 に記載のごとく、
前記被検出物質を含む溶液の電位を安定させる手段として、溶液中に銀 / 塩化銀参照電極を設置するものである。

【 0 0 1 9 】

また、請求項 6 に記載のごとく、
前記銀 / 塩化銀参照電極と半導体の間に電圧を印加することで、被検出物質の前記物質感応膜との反応に対する前記パルス電磁波の振幅強度の変化率を増加させる、こととするものである。

40

【 0 0 2 0 】

また、請求項 7 に記載のごとく、
前記物質検出プレートの前記半導体上に複数の物質感応膜がアレイ状に作製されるとともに、
前記パルスレーザー光を 2 次元的に走査して照射する手段を備え、
前記パルスレーザー光を 2 次元的に走査して照射する手段によって、順次、前記パルスレーザー光を前記物質感応膜の各配置箇所に対して照射し、
前記照射によって発生されるパルス電磁波の振幅強度を、順次、計測するものである。

【 0 0 2 1 】

50

また、請求項 8 に記載のごとく、
前記パルスレーザー光として波長が 300 ナノメートル以上、2 ミクロン以下であることとするものである。

【0022】

また、請求項 9 に記載のごとく、
前記パルス電磁波に含まれる周波数の成分は、10 ギガヘルツから 100 テラヘルツまでの範囲に含まれることとするものである。

【0023】

また、請求項 10 に記載のごとく、
前記物質感応膜として、酵素を固定化した膜を備えることとするものである。

10

【0024】

また、請求項 11 に記載のごとく、
前記物質感応膜として、抗原を固定化した膜を備えることとするものである。

【0025】

また、請求項 12 に記載のごとく、
前記半導体として、前記パルスレーザー光を透過する絶縁体基板の上に、半導体薄膜を作製したものをを使用することとするものである。

【0026】

また、請求項 13 に記載のごとく、
半導体と、
前記半導体上に作製される絶縁体と、
前記絶縁体上に作製される複数の物質感応膜と、
から構成される物質検出プレートと、
前記物質検出プレートに装着されて、溶液を前記物質感応膜と接触させるための溶液セルと、

20

から測定セルを構成し、

前記溶液セルに溶液を注入し、

前記半導体における、前記絶縁体とは反対側であって、かつ、前記物質感応膜に対応する位置に、パルスレーザー光を照射し、

前記パルスレーザー光の照射によって発生するパルス電磁波の振幅強度を測定する、
物質検出方法とする。

30

【発明の効果】

【0029】

本発明によれば、物質検出プレートにパルスレーザー光を照射することで、照射位置における被検出物質の量に依存する振幅強度を持ったパルス電磁波を発生させ、その振幅強度を計測することで、被検出物質の有無を検出する定性的な評価や、定量的な評価を行うことができる。

【0030】

したがって、物質検出プレートは、被検出物質ごとに電極を作製する必要がなく、安価で構造が非常に簡単である。

40

【0031】

さらに、パルスレーザー照射位置より発生するパルス電磁波を計測するために、物質検出プレート上のどの位置について計測を行う場合であっても、前記 L A P S のように校正を行うことなしに、高精度かつ定量的な計測が可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

以下、本発明の最良の実施形態を図面を参照して説明する。なお、各図において共通する部分には、同一の符号を付し、重複した説明を省略する。

【0033】

図 1 に、本発明の物質検出装置の実施例を示す。

50

この物質検出装置 1 では、半導体上に物質感応膜を作製した物質検出プレート 5 と、被検出物質を含む溶液を前記物質感応膜の表面へ接触させる手段（溶液セル 6 ）と、溶液の電位を安定させる手段（後述する参照電極 3 1（図 6 ））と、前記物質検出プレート 5 にパルスレーザー光を照射することで、照射位置における被検出物質の量に依存する振幅強度を持ったパルス電磁波を発生させる手段（パルスレーザー光源 2 ）と、前記パルス電磁波の振幅強度を計測する手段（検出・変換装置 4 ）と、前記振幅強度より、被検出物質の有無を判定する手段（制御・解析装置 8 ）を備える構成とするものである。以下、原理、及び、装置構成の詳細について説明する。

【 0 0 3 4 】

はじめにレーザーパルス照射による電磁波の発生原理を説明する。半導体中の電場 E が存在する場所に、バンドギャップよりも大きなエネルギーをもつレーザー光を照射すると、光励起による電子・正孔対が生成し、その電子・正孔対が電場 E によって加速されるために電流が発生する。レーザー光が連続光の場合は、定常的な電流が流れるが、レーザー光がパルス光の場合には、励起された電子・正孔対はある一定の時間で緩和し、電流も流れなくなるため、光パルスの幅と緩和時間に依存して、パルス状の電流が流れる。古典電磁気学の M a x w e l l の方程式から導出される下記（ 1 ）式によれば、半導体に流れる電流に時間変化が発生した場合、該半導体より電磁波が放射される。

【 0 0 3 5 】

【数 1】

$$\begin{aligned} \vec{E}_{\text{emission}} &\propto \frac{\partial \vec{J}}{\partial t} \\ &= \frac{\partial (ne \vec{v})}{\partial t} \\ &= \frac{\partial (ne \mu \vec{E}_{\text{local}})}{\partial t} \cdot \cdot \cdot \quad (1) \end{aligned}$$

【 0 0 3 6 】

上記（ 1 ）式において、 E_{emission} は、電磁波の電界ベクトル、 J は、光電流密度ベクトル、 n は、光励起された電子・正孔対の密度、 e は、素電荷量、 v は、光が照射された位置における半導体中の電場 E_{local} によって加速された電子・正孔対のドリフト速度、 μ は、電荷の移動度である。

【 0 0 3 7 】

（ 1 ）式からわかるように、発生する電磁波の振幅強度は、光が照射された位置における半導体中の電場 E_{local} に比例する。

【 0 0 3 8 】

次に、溶液中の被検出物質が半導体上に作製される物質検出プレートの表面に存在した場合に、パルスレーザー光の照射によって前記半導体から発生される前記パルス電磁波の振幅強度が変化する理由を説明する。

【 0 0 3 9 】

まず、特定の被検出物質に感応する物質感応膜に、被検出物質を含む溶液が接すると、溶液の水素イオン濃度が変化する。すなわち、物質感応膜に接する溶液の pH が変化する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

例えば、ウレアーゼ（酵素）を含む物質感応膜では、触媒作用により、尿素が加水分解され、アンモニアが発生し、pHが上昇することが知られている。

【 0 0 4 1 】

図2は、物質検出プレートのエネルギーバンド分布の模式図であり、図中のECは伝導帯であり、EVは価電子帯である。絶縁体22と半導体23の境界には、空乏層が形成される。空乏層とは、キャリアが存在しない領域であり、該空乏層には局所電界Eが形成されている。したがって、外部から電圧を印加しなくても、空乏層には定常的に電界が存在していることになる。この空乏層に光を照射し、電子・正孔対を生成すると、(1)式にしたがって、電磁波が発生する。

10

【 0 0 4 2 】

ここで、局所電界Eの向き及び大きさは、絶縁体と半導体の境界の状態や、半導体の特性によって変わることがある。しかしながら、電磁波発生 の原理において特に重要な点は、局所電界Eが形成されていることである。

【 0 0 4 3 】

そして、図2に示すごとく、溶液中の水素イオン濃度（溶液のpH）が変化すると、物質感応膜21に吸着する水素イオンと水酸基イオンの密度が変化し、物質感応膜21の表面の電荷が変化することで、絶縁体22と半導体23の境界に形成される空乏層の局所電界Eも変化し、局所電荷Eに比例する前記パルス電磁波の振幅強度も変化することになる。

20

【 0 0 4 4 】

以上のように、パルスレーザー光を照射することにより発生する電磁波の振幅強度を直接計測することで、被検出物質ごとに信号を読み出す電極を作製することなく被検出物質を検出することができることになる。

【 0 0 4 5 】

以上の原理を用い、図1に示す装置構成によって、被検出物質の検出が行われる。

図1は、本実施例の物質検出装置の概略図である。この図に示すように、本実施例の物質検出装置1は、照射装置、検出・変換装置4、及び制御・解析装置8を備える。

【 0 0 4 6 】

図1において照射装置は、走査台7、パルスレーザー光源2、及び、集光装置3からなり、物質検出プレート5の特定の位置に所定の波長を有するパルスレーザー光9を照射する機能を有する。

30

【 0 0 4 7 】

さらに、照射装置は、パルスレーザー光9を2次元的に走査して照射する機能を有する。つまり、前記走査台7において、前記物質検出プレート5を移動させつつ、パルスレーザー光9を前記物質検出プレート5に向けて照射する機能を有している。

【 0 0 4 8 】

また、このパルスレーザー光9は、図3に示すごとく、物質検出プレート5に複数配置される物質感応膜21a・21b・21c・21dのそれぞれの位置に対応して、半導体23に対して照射されるものであり、前記走査台7にて物質検出プレート5、及び、溶液セル6を動かすことによって、パルスレーザー光9が照射される位置に、順次、半導体23の各物質感応膜21a・21b・21c・21dが配置されるようにし、各物質感応膜21a・21b・21c・21dに対応する半導体23の各位置から、順次、パルス電磁波10を発生させることとしている。

40

【 0 0 4 9 】

なお、本発明はこの実施例の構成に限定されず、図示しない揺動ミラーにより、パルスレーザー光9を物質検出プレート5の上で2次元的に走査して照射してもよい。

【 0 0 5 0 】

また、図1に示すごとく、本実施例では、パルスレーザー光9とパルス電磁波10の経路によってなす面を略水平面、即ち、図1は上面視の構成であり、この構成を側面から見

50

た場合に、前記パルスレーザー光 9 とパルス電磁波 10 が略水平面をなすような配置構成としているが、各装置の形状及び固定方法によって適宜設定することが望ましく、前記略水平面を構成する必要はない。

【 0 0 5 1 】

前記パルスレーザー光 9 の物質検出プレート 5 への入射角は、パルスレーザー光 9 の有する波長が、物質検出プレート 5 の半導体へ最も吸収される角度とすることが好ましい。ただし、各装置の形状及び固定方法によっては、この角度に限定する必要はなく、特に限定されるものではない。

【 0 0 5 2 】

前記パルスレーザー光源 2 は、パルスレーザー光 9 を発生可能なモード同期チタンサファイアレーザ、又はフェムト秒ファイバーレーザであるのがよい。

10

また、このパルスレーザー光 9 の波長は、300 ナノメートル ($300 \text{ nm} = 0.3 \mu\text{m}$) 以上、2 ミクロン ($2 \mu\text{m}$) 以下の範囲に含まれるものであり、時間平均のエネルギーが 0.1 mW 以上、10 W 以下であり、パルス幅が 1 フェムト秒 ($1 \text{ fs} = 0.001 \text{ ps}$) 以上、10 ピコ秒 (10 ps) 以下であるのがよい。

すなわち、電磁波の励起に際しては、光源として時間の幅の小さなパルスレーザー光を用いることにより、半導体及び溶液に大きな影響を及ぼさない状態で、電磁波の励起ができる。なお、半導体及び溶液に熱的影響を及ぼさない最大光パルス幅は、約 10 ピコ秒と見積ることができる。

【 0 0 5 3 】

20

図 1 において検出・変換装置 4 は、例えば、電磁波検出ポロメーター、又は、半導体光スイッチであり、パルスレーザー光 9 の照射位置から放射されるパルス電磁波 10 を検出して、電磁波の電場振幅の時間波形に対応した時間的に変化する電圧信号に変換するものである。また、前記パルス電磁波 10 に含まれる周波数の成分は、10 ギガヘルツから 100 テラヘルツまでの範囲に含まれることとし、これにより、一般的な構成の検出・変換装置 4 の利用が可能となる。

【 0 0 5 4 】

制御・解析装置 8 は、前記検出・変換装置 4 で変換した電圧信号から、被検出物質の有無の検出、及び、定量的な測定といった解析を行うものである。また、本実施例では、制御・解析装置 8 は、本明細書中に説明する制御や解析の実行を可能とするコンピュータであり、走査台 7、検出・変換装置 4、及び、パルスレーザー光源 2 の制御も併せて行うものである。

30

【 0 0 5 5 】

図 3 は、前記物質検出プレート 5 の概要図である。物質検出プレート 5 には、物質感応膜 21 ($21a \cdot 21b \cdot 21c \cdot 21d$) と絶縁体 22 と半導体 23 と透明基板 24 とが備えられる。

【 0 0 5 6 】

尚、物質感応膜 21 は、溶液の pH のみを計測する場合は、必要としない。

【 0 0 5 7 】

また、物質感応膜 21 ($21a \cdot 21b \cdot 21c \cdot 21d$) は、被検出物質の種類と同じ種類のものが同一基板上に作製され、被検出物質の種類の数と物質感応膜 21 の種類数が同一となる。例えば、被検出物質が 40 種類ある場合には、40 個の物質感応膜 21 が設けられる。また、この他、被検出物質が 20 種類ある場合であって、各被検出物質の種類について二つの物質感応膜、即ち、合計 40 個の物質感応膜 21 を設けて、測定の精度の向上を図ることとしてもよい。

40

【 0 0 5 8 】

また、前記物質感応膜 21 として、酵素を固定化した膜を備えることにより、この酵素と反応する被検出物質が溶液中に存在する場合には、酵素と被検出物質の反応により pH が変化し、当該物質感応膜 21 の存在する位置から発生するパルス電磁波 10 の振幅強度が変化する。この振幅強度の変化を捉えることによって、被検出物質を検出することに

50

なる。このように、物質感応膜 21 を酵素にて構成することにより、一つの物質検出プレート 5 (測定セル 20) にて幅広い種類の物質の検出を行うことが可能となる。

【0059】

また、前記物質感応膜 21 として、抗原を固定化した膜を備えることにより、この抗原と反応する被検出物質 (抗体) が溶液中に存在する場合には、抗原と被検出物質 (抗体) の反応により感応膜表面の電荷が変化し、当該物質感応膜 21 の存在する位置から発生するパルス電磁波 10 の振幅強度が変化する。この振幅強度の変化を捉えることによって、被検出物質 (抗体) を検出できることになる。このように、物質感応膜 21 を抗原にて構成することにより、これに対応する抗体の検出を行うことが可能となり、物質検出装置 1 を、いわゆる生物センサとして利用可能となる。

10

【0060】

また、前記物質感応膜 21 (21a・21b・21c・21d) は、図 3、及び、図 4 に示すごとく、規定の間隔 L をあけて、複数列、複数行を形成するように配置される、即ち、アレイ状に配置されることとする。ここで規定の間隔 L をあけるのは、図 3 に示すごとく、例えば、物質感応膜 21 a における反応によるイオンの増減が、隣に位置する物質感応膜 21 b に影響してしまうと、該物質感応膜 21 b へのパルスレーザー光 9 の照射によって発生するパルス電磁波 10 の振幅強度に影響して、物質感応膜 21 b の被検出物質の定性的・定量的な測定について正確な結果を得られなくなるためである。

【0061】

また、各物質感応膜 21 の大きさ (前記半導体 23 に対する投影面積) は、前記パルスレーザー光 9 の照射範囲に対応して設計される。即ち、パルスレーザー光 9 の照射範囲よりも広くなるように、各物質感応膜 21 の大きさが設計される。

20

【0062】

また、図 3 に示すごとく、前記半導体 23 には絶縁体 22 の膜が形成され、該絶縁体 22 上に前記物質感応膜 21 (21a・21b・21c・21d) が配置される。本実施例では、前記絶縁体 22 の厚さを約 270 ナノメートル、半導体 23 の厚さを約 150 ナノメートルとしたが、半導体 23 の厚さは、パルスレーザー光 9 の波長と半導体 23 の種類によって決定される光侵入長と同等の大きさとするのが望ましい。尚、光侵入長は、半導体 23 についての光吸収係数の逆数である。例えば、パルスレーザー光 9 の波長が 790 ナノメートルであり、半導体 23 の種類が高抵抗のシリコンである場合、半導体 23 の厚さは約 2 ミクロン程度とすることで、効率よくパルス電磁波 10 を発生させることができる。

30

【0063】

また、図 3 に示すごとく、前記透明基板 24 は、半導体 23 と絶縁体 22 と物質感応膜 21 (21a・21b・21c・21d) を作製するときに必要である。さらに、物質検出プレート 5 の機械強度を保つためにも必要である。実施例では、透明基板 24 としてサファイアが用いられている。また、図に示すように、前記透明基板 24 上に半導体 23 が配置され、その半導体 23 上に前記絶縁体 22 が配置され、その絶縁体 22 上に前記物質感応膜 21 が配置される。

【0064】

また、図 3 に示すごとく、前記パルスレーザー光 9 は、前記物質検出プレート 5 の前記物質感応膜 21 (21a・21b・21c・21d) が作製される面の反対側から照射されるものである。このために、物質検出プレート 5 に設けられる半導体として、前記パルスレーザー光 9 を透過する絶縁体基板 (透明基板 24) 上に、半導体膜 (半導体 23) を作製したものが使用される。

40

【0065】

また、図 3 に示すごとく、リード線 25 が半導体 23 と電氣的に接触されており、必要に応じて半導体 23 に電圧を印加することができるようになっている。これにより、半導体内の空乏層の幅を制御することができる。

【0066】

50

また、前記絶縁体 2 2 の上に窒化シリコンなどの保護膜を作製することによれば、溶液中のイオンが絶縁体 2 2 の中へ浸透し、検出信号が不安定になることを防ぐことができる。

【 0 0 6 7 】

また、図 3 に示すごとく、前記物質検出プレート 5 には、前記物質感応膜 2 1 (2 1 a · 2 1 b · 2 1 c · 2 1 d) の側に、溶液セル 6 が装着される。この溶液セル 6 は、軸方向の一端端面が開放され、他側端面が閉じられる筒状容器であって、開放された端面から溶液を注ぎ、その開放を前記物質検出プレート 5 の物質感応膜 2 1 側の表面にて塞がれて、密閉空間が形成されるようにするものである。

【 0 0 6 8 】

図 5 は、別実施形態の物質検出プレートをあらわす概略図である。この実施形態では、前記透明基板 2 4 を備える代わりに、半導体 2 3 の厚みを増して、機械強度を保っている。実施例では、半導体 2 3 の厚さは 6 0 0 ミクロンである。半導体 2 3 は、研磨あるいはエッチング処理によって、物質感応膜 2 1 e · 2 1 f の反対側の方向から取り除かれ、物質感応膜 2 1 e · 2 1 f の下の箇所 2 7 · 2 7 では、薄くなるように構成される。実施例での厚さは、2 ~ 3 ミクロンである。

【 0 0 6 9 】

また、この図 5 に示す実施例では、半導体 2 3 に断面視においてテーパ状の空間部 2 6 · 2 6 を形成して、物質感応膜 2 1 e · 2 1 f に対応する箇所 2 7 · 2 7 における半導体 2 3 の厚さが薄く形成されるものである。この空間部 2 6 · 2 6 の形状は、前記箇所 2 7 · 2 7 に前記パルスレーザー光 9 が直接に照射され、前記パルス電磁波 1 0 が前記検出・変換装置 4 に直接到達することを可能とする形状とすることが望ましい。即ち、前記空間部 2 6 · 2 6 の断面視における開口角度 2 8 を、前記パルスレーザー光 9 及びパルス電磁波 1 0 が前記箇所 2 7 · 2 7 以外の半導体 2 3 の部位と干渉しないように設計することが望ましい。換言すれば、前記開口角度 2 8 を、パルスレーザー光 9 とパルス電磁波 1 0 の間に形成される角度より大きくすることが望ましい。

【 0 0 7 0 】

また、図 6 は、溶液が物質検出プレート 5 A の表面に接するようにするための溶液セル 6 A の例について示す概略図である。被検出物質の含まれた溶液は、溶液流入口 3 2 より注入され、検査後に不要となった溶液は、溶液排出口 3 3 より排出される。また、側面視において物質感応膜が形成される面が略垂直となるように設置される物質検出プレート 5 A に、溶液セル 6 A を装着した状態において、前記溶液流入口 3 2 が下側、前記溶液排出口 3 0 が上側に配置され、前記溶液流入口 3 2 から溶液が注入されると、その溶液高さが徐々に高まって、前記溶液排出口 3 3 から排出される。

【 0 0 7 1 】

また、図 6 に示すように、この例の溶液セル 6 A は、軸方向の一方の端面 6 b が開放され、他方の端面 6 c が閉じられた筒状部材であって、略垂直に設置される物質検出プレート 5 A の図示せぬ物質感応膜が設置される面に対し、前記端面 6 b が設置され、前記物質検出プレート 5 A によって、前記端面 6 b の開口が塞がれる。このようにして、前記溶液流入口 3 2、及び、前記溶液排出口 3 3 を除き、前記溶液セル 6 A が密閉された状態となつて、該溶液セル 6 A に注入される溶液を物質検出プレート 5 A の表面に設けられる物質感応膜に接触させることができる。

【 0 0 7 2 】

また、図 6 の側面視に示す溶液セル 6 A において、前記物質検出プレート 5 A 側に配置される前記端面 6 b と、その反対側の端面 6 c は略平行となるように設計され、かつ、前記端面 6 c が前記端面 6 b よりも高い位置に配置される。さらに、側面視において、前記端面 6 b · 6 c の上下の端部は、それぞれ、輪郭線 6 d · 6 e で結ばれ、これら端面 6 b · 6 c、及び、輪郭線 6 d · 6 e により、前記物質検出プレート 5 A 側の端面 6 b が反対の端面 6 c よりも低い位置に配置される平行四辺形が形成される。

【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

50

さらに、図 6 に示すごとく、前記溶液流入口 3 2 は、前記物質検出プレート 5 A の近傍に配置される一方、前記溶液排出口 3 3 はその溶液セル 6 A 内の開口 3 3 a が、前記物質検出プレート 5 A の最上位置 5 a よりも上に配置される。この配置構成により、前記溶液流入口 3 2 より溶液が注入され、その液高さが上昇して前記最上位置 5 a に達した後においては、必ず、この最上位置 5 a よりも高い位置に液面が位置することになり、前記物質検出プレート 5 A の物質感応膜が配置される側の表面全体に対して溶液を接触させることが可能となる。これにより、溶液中の被検出物質を確実に物質検出プレート 5 の物質感応膜に対して接触させることが可能となり、測定精度を向上させることが可能となる。

【 0 0 7 4 】

また、図 6 に示すごとく、前記端面 6 c から溶液セル 6 A 内に参照電極 3 1 が挿入される。この参照電極 3 1 は、飽和塩化カリウム溶液に浸された銀・塩化銀電極である。そして、参照電極 3 1 とリード線 2 5 の間には電圧源が設置されており、電圧を印加することが可能であり、前記被検出物質を含む溶液の電位を安定させる手段として機能するものである。尚、この参照電極 3 1 は、図 1、図 3、図 4、又は、図 5 に示される溶液セル 6 の構成についても、該溶液セル 6 に挿入されて、電位安定化手段として利用することができる。

10

【 0 0 7 5 】

以上のように、図 1、図 3、図 4、及び、図 5 に示すごとく、前記物質検出プレート 5 は、半導体 2 3 と、前記半導体 2 3 上に作製される絶縁体 2 2 と、前記絶縁体 2 2 上に作製される複数の物質感応膜 2 1 と、から構成されるものである。

20

【 0 0 7 6 】

また、図 1、図 3、図 4、及び、図 5 に示すごとく、前記測定セル 2 0 は、半導体 2 3 と、前記半導体 2 3 上に作製される絶縁体 2 2 と、前記絶縁体 2 2 上に作製される複数の物質感応膜 2 1 と、から構成される物質検出プレート 5 と、前記物質検出プレートに装着されて、溶液を前記物質感応膜と接触させるための溶液セル 6 と、を具備するものである。

【 0 0 7 7 】

そして、以上のように構成される物質検出プレート 5、及び、測定セル 2 0 は、簡易な構成であって、大量生産が可能な構成であり、これにより、製造コストも低く抑えることが可能であることから、被検出物質の解析完了後には廃棄する、即ち、使い捨てによる運用も実現可能である。また、この運用により、測定セル 2 0 についての清潔性が確保され、正確な解析が実現可能となる。

30

【 0 0 7 8 】

図 7 は、前記参照電極 3 1 と前記リード線 2 5 の間に印加された電圧（横軸）と、前記パルスレーザー光 9 の照射によって生じるパルス電磁波 1 0 の振幅強度（縦軸）の関係を示すグラフである。このグラフからわかるように、印加電圧が略 2 . 0 ボルトから 4 . 5 ボルトの範囲においては、グラフ上の電圧 電磁波強度線が直線的（線形）で、かつ、傾きが大きいものとなり、この範囲において電圧を印加し、パルス電磁波 1 0 を測定することによれば、パルス電磁波 1 0 の変化を線形的に得ることが可能となる。このため、被検出物質の検出を行う場合は、グラフ上の電圧 電磁波強度線が、直線に近く、かつ、傾きが大きくなるように、電圧を印加するほうが好ましく、例えば、印加電圧を約 2 . 3 ボルトとすることによれば、前記物質感応膜 2 1 に被検出物質が接触し、反応により電圧変化が生じた際には、この電圧変化に基づく電磁波の振幅の強度変化を、前記制御・解析装置 8 にて確実に捉えることが可能となり、検出効率を最適化することができる。即ち、銀 / 塩化銀の参照電極 3 1 と前記半導体 2 3 の間に電圧を印加することで、被検出物質の前記物質感応膜との反応に対する前記パルス電磁波 1 0 の振幅強度の変化率を増加させることとし、検出効率を向上させることができるのである。

40

【 0 0 7 9 】

また、図 8 は本実施例の構成において、ある溶液の pH（横軸）と、検出された前記パルス電磁波 1 0 の振幅強度（縦軸）の関係を示すグラフである。pH の増加と共に、

50

前記パルス電磁波 10 の振幅強度が線形に変化していることがわかる。この図から、前記物質感応膜 21 による被検出物質の分解によって変化する pH を、前記パルス電磁波 10 によって非接触で定量的に検出することができることがわかり、これによれば、前記被検出物質の濃度を定量的に測定することが可能となる。

【0080】

以上のように物質検出装置 1 を構成し、溶液に含まれる被検出物質の測定を次のようにして行う。

図 3 に示すごとく、物質検出プレート 5 に溶液が満たされた溶液セル 6 を装着して一つの測定セル 20 が構成される。この測定セル 20 を、図 1 に示すごとく、走査台 7 上の規定の位置に設置し、前記制御・解析装置 8 の制御によって、パルスレーザー光 9 の照射位置と、前記物質感応膜 21 のうちの 하나가一致するように、走査台 7 上において、測定セル 20 が移動させられる。

【0081】

そして、制御・解析装置 8 は、前記パルスレーザー光源 2 により、前記物質検出プレート 5 の半導体 23 における、前記絶縁体 22 とは反対側であって、かつ、前記物質感応膜 21 (例えば、21a (図 3)) に対応する位置に、パルスレーザー光 9 を照射させる。このパルスレーザー光 9 の照射によって生じるパルス電磁波 10 が検出・変換装置 4 によって検出され、制御・解析装置 8 では、その検出結果を取り込んで、パルス電磁波 10 の振幅強度から、物質感応膜 21 での反応の有無や、反応の度合いが検出される。

【0082】

そして、制御・解析装置 8 は、一つの物質感応膜 21 についてのパルス電磁波 10 の検出が行われると、前記走査台 7 を制御して、測定セル 20 を移動させ、他の物質感応膜 21 についてのパルスレーザー光 9 の照射を行う。このように、物質検出装置 1 においては、前記物質検出プレートの前記半導体上に複数の物質感応膜がアレイ状に作製されるとともに、前記パルスレーザー光を 2 次元的に走査して照射する手段 (走査台 7、パルスレーザー光源 2) を備え、前記パルスレーザー光を 2 次元的に走査して照射する手段 (走査台 7、パルスレーザー光源 2) によって、順次、前記パルスレーザー光を前記物質感応膜の各配置箇所に対して照射し、前記照射によって発生されるパルス電磁波の振幅強度を、順次、計測するものである。

【0083】

そして、制御・解析装置 8 は、前記パルス電磁波 10 の振幅強度より被検出物質の量を定量的に計測する手段として機能するものであり、各物質感応膜 21 での反応の有無 (電磁波振幅強度の変化の有無) や、反応の度合い (電磁波振幅強度の変化の量) を検出し、被検出物質の解析を行うものである。

【0084】

そして、このようにして行われる被検出物質の解析については、前述のように、物質感応膜 21 での反応の有無により、パルス電磁波 10 の振幅強度が変化することから、このパルス電磁波 10 の強度変化の有無から、被検出物質の存在の有無といった定性的な解析が行えることになる。

【0085】

また、前述のように、前記物質感応膜 21 による被検出物質の分解によって溶液の pH が変化し、これによって、発生するパルス電磁波 10 の振幅強度が変化することから、このパルス電磁波 10 の強度変化の大小から、被検出物質の濃度を測定するといった、定量的な解析が行えることになる。

【0086】

また、この定量的な解析につき、パルスレーザー光 9 の照射時間と被検出物質の濃度変化との相関を解析することによれば、物質感応膜 21 における被検出物質の分解の速度や、その速度変化の挙動についての解析を行うことも可能となる。例えば、反応開始時の分解速度が非常に遅いが、一定の分解が進んだ後は、分解速度が急激に上昇するといった挙動を把握するといった反応過程を分析することも可能となり、また、その反応過程をパル

10

20

30

40

50

ス電磁波 10 の波長強度からリアルタイムに分析することが可能となる。

【0087】

さらに、以上の一連の解析においては、測定セル 20 を一度セットした後は、走査台 7 にて測定セル 20 を順次移動させて、各物質感応膜 21 に対応する位置にパルスレーザー光 9 を照射することで、各被検出物質についての解析を実施することができ、作業性がよく、短時間で、効率よく多くの解析データを得ることが可能となる。また、被検出物質と物質感応膜との反応を直接検出することができるので、ラベルフリーの物質検出が可能となる。

【0088】

なお、本発明は、上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨に基づいて種々の変形が可能であり、これらを本発明の範囲から排除するものではない。

【産業上の利用可能性】

【0089】

本発明によれば、生体物質間の相互作用反応（抗原 - 抗体、酵素反応、アレルギー反応等）を高スループットで検出する装置を実現することができる。また、利用分野として、臨床検査、テーラーメイド医療、医学研究、医薬品開発、環境汚染物質評価、食品安全管理などの分野において、幅広く利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図 1】本発明に係る物質検査装置の概略図である。

【図 2】本発明に係る物質検出プレートのエネルギーバンド分布の模式図である。

【図 3】本実施形態の物質検出プレートの概略図である。

【図 4】物質感応膜の配置例について示す概略図である。

【図 5】本実施形態の物質検出プレートの異なる形態をあらわす概略図である。

【図 6】本実施形態の溶液セルの他の構成の概略図である。

【図 7】参照電極とリード線の間に加された電圧（横軸）とパルス電磁波の振幅強度（縦軸）の関係をあらわすグラフである。

【図 8】pH（横軸）とパルス電磁波の振幅強度（縦軸）の関係をあらわすグラフである。

【符号の説明】

【0091】

- 1 物質検出装置
- 2 パルスレーザー光源
- 3 集光装置
- 4 検出・変換装置
- 5 物質検出プレート
- 6 溶液セル
- 7 走査台
- 8 制御・解析装置
- 9 パルスレーザー光
- 10 パルス電磁波
- 11 制御信号線
- 21 物質感応膜
- 22 絶縁体
- 23 半導体
- 24 透明基板
- 25 リード線
- 31 参照電極
- 32 溶液流入口
- 33 溶液排出口

10

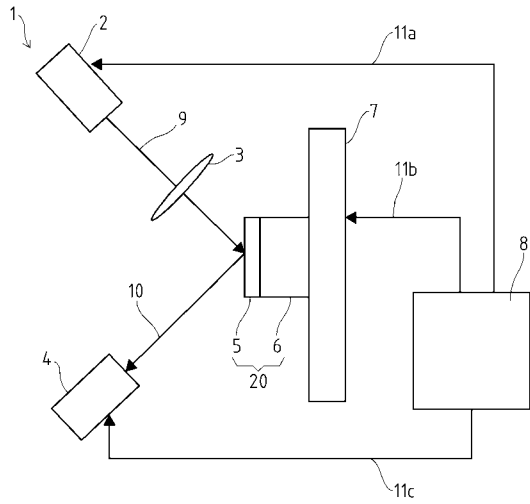
20

30

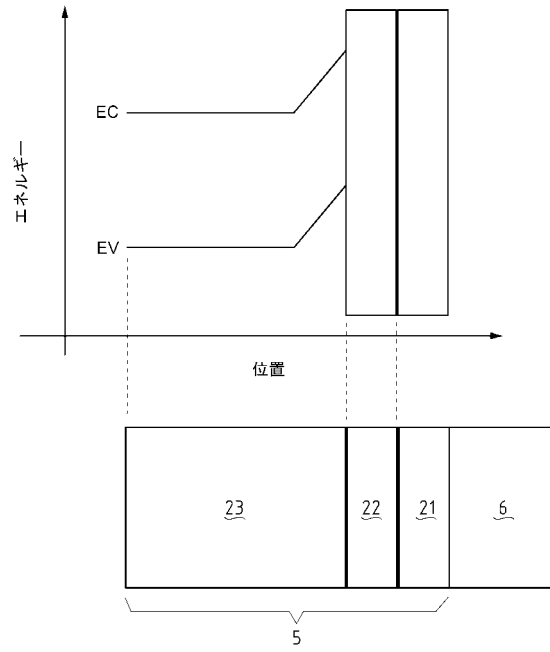
40

50

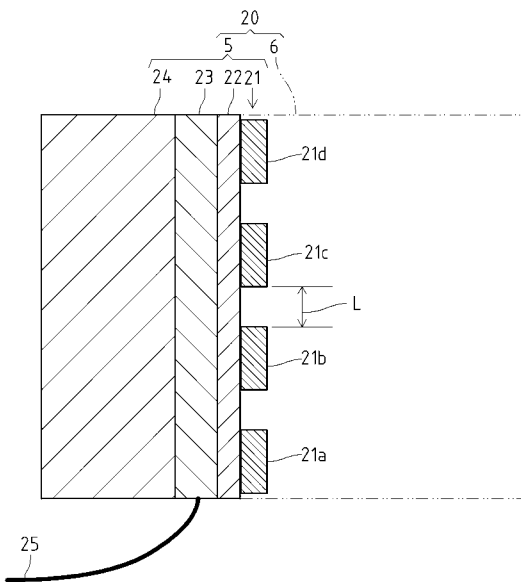
【図1】



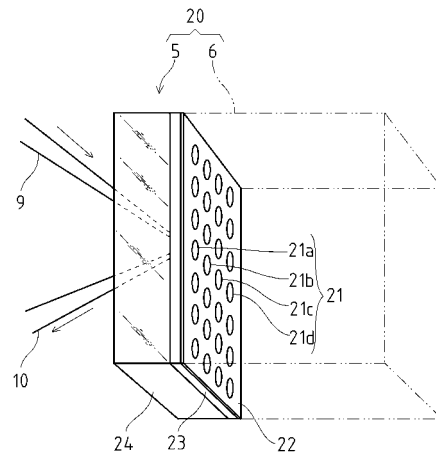
【図2】



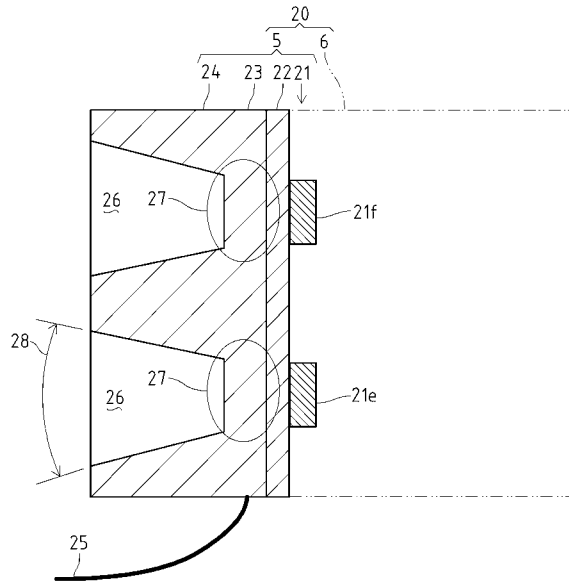
【図3】



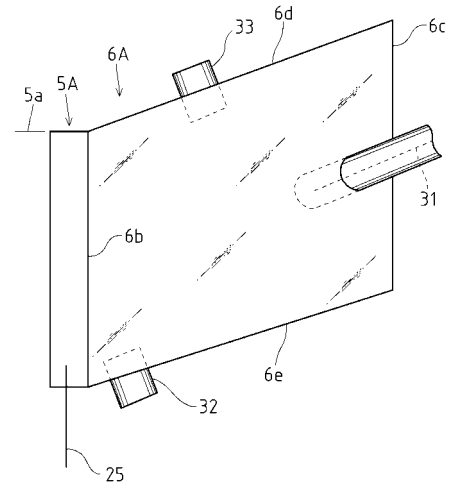
【図4】



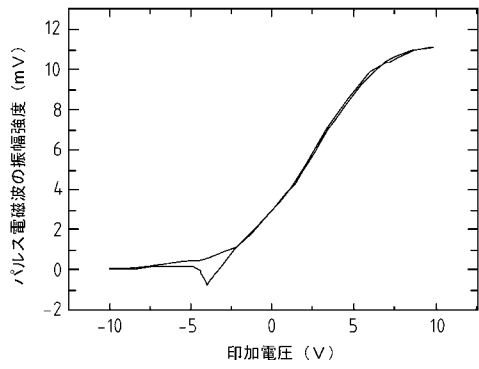
【図5】



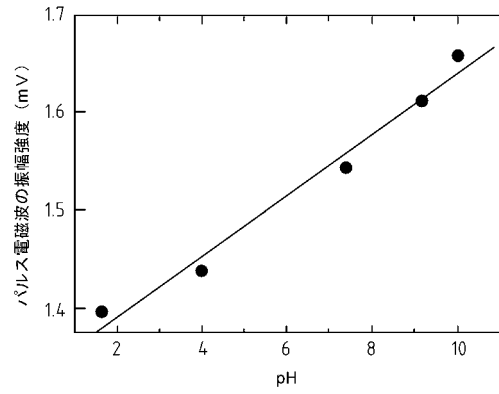
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 斗内 政吉
大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内

審査官 横井 亜矢子

(56)参考文献 特開2006-275699(JP,A)
特開2003-161699(JP,A)
特開2005-201795(JP,A)
特開2006-258723(JP,A)
特開2002-202303(JP,A)
特開2008-164594(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/01
G01N 21/17 - 21/74
G01N 21/84 - 21/958
G01N 22/00 - 22/04
JSTPlus(JDream2)
JMEDPlus(JDream2)
JST7580(JDream2)