

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5373607号

(P5373607)

(45) 発行日 平成25年12月18日(2013.12.18)

(24) 登録日 平成25年9月27日(2013.9.27)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 29/02 (2006.01) GO 1 N 29/02
GO 1 N 21/64 (2006.01) GO 1 N 21/64 F
GO 1 N 27/04 (2006.01) GO 1 N 27/04 Z
GO 1 N 27/72 (2006.01) GO 1 N 27/72

請求項の数 36 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2009-523015 (P2009-523015)	(73) 特許権者	500204278
(86) (22) 出願日	平成19年7月31日(2007.7.31)		ワシントン ユニヴァーシティー
(65) 公表番号	特表2010-505088 (P2010-505088A)		アメリカ合衆国, ミズーリ州 63130
(43) 公表日	平成22年2月18日(2010.2.18)		, セント・ルイス, ワン・ブルッキングス
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/074864		・ドライブ (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02008/115258	(74) 代理人	100103920
(87) 国際公開日	平成20年9月25日(2008.9.25)		弁理士 大崎 勝真
審査請求日	平成22年7月30日(2010.7.30)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	60/821,040		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成18年8月1日(2006.8.1)	(74) 代理人	100140523
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞をイメージングするための多機能ナノスコーピー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象物の少なくとも1つの特性を感知するための装置であって、

複数のナノスケールハイブリッド半導体/金属デバイス(1202)を含むアレイ(1200/1600)を備え、

少なくとも複数のナノスケールハイブリッド半導体/金属デバイスの各々は、(a)金属分路(904)と、(b)金属分路と電気的に接続した平坦な半導体要素(902)とを備え、金属分路は、半導体要素の表面に配置されて、この装置に対する電気バイアスの印加に応答して半導体要素と金属分路との間で電流を通過させるための半導体/金属界面(908)を画定し、半導体要素の表面は、その一部で金属分路に覆われておらず、

半導体要素および金属分路は、実質的に平行な、異なる平面に存在し、これにより、半導体/金属界面は、半導体要素の平面に平行であり、

前記電気バイアスのもとで、半導体/金属界面は、摂動に応答してその抵抗の変化を呈するように構成され、この抵抗の変化が電圧を生じさせ、生成電圧がナノスケールハイブリッド半導体/金属デバイス近傍の対象物の少なくとも1つの特性を示す、装置。

【請求項 2】

各ナノスケールハイブリッド半導体/金属デバイスが、ナノスケールE X Xセンサ(1202)を含み、金属分路および半導体要素を備える前記複数のナノスケールハイブリッド半導体/金属デバイスの各々が、半導体要素および金属分路のうち半導体要素にのみ接続する複数のリードをさらに備え、リードが、電気バイアスを送り、生成電圧を呈するよ

10

20

うに構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

アレイが、複数の様々なタイプのナノスケール E X X センサを含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

電気バイアス下にある場合に、半導体 / 金属界面が、電界の摂動に応答して抵抗の変化を呈するように構成されている、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

金属分路および半導体要素を備える前記複数のナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスが、ナノスケール E E C センサであり、各ナノスケール E E X センサが、
半導体要素に接触している少なくとも 2 つの電流リード (9 1 0) と、
半導体要素に接触している少なくとも 2 つの電圧リード (9 1 2) と
を含む、請求項 4 に記載の装置。

10

【請求項 6】

ナノスケール E E C センサが、基板 (9 0 6) をさらに含み、半導体要素が、各ナノスケール E E C センサについて基板と金属分路との間に配設される、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

半導体 / 金属界面が、各ナノスケール E E C センサについて摂動の方向に対して実質的に垂直である、請求項 6 に記載の装置。

20

【請求項 8】

ナノスケール E E C センサの少なくとも 1 つについて、半導体要素が G a A s を含み、金属分路が A u を含み、基板が G a A s を含む、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 9】

ナノスケール E E C センサを含むナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスに接触している対象物をさらに含み、対象物が、少なくとも 1 つの生体細胞を含み、少なくとも 1 つの生体細胞により生成される電界が、ナノスケール E E C センサにおいて電圧を生成するための摂動としての役割を果たす、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 10】

アレイの全てのナノスケール E X X センサが同じタイプであり、各ナノスケール E X X センサがナノスケール E E C センサ (9 0 0) を含む、請求項 2 に記載の装置。

30

【請求項 11】

ナノスケール E X X センサが、少なくとも 1 つのナノスケール E X X センサをそれぞれが含む複数のピクセル (1 4 0 0) に対応するアレイ上に配置される、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 12】

複数のピクセルが、複数のナノスケール E X X センサを含む、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

複数のナノスケール E X X センサを含む少なくとも複数のピクセルが、複数の様々なタイプのナノスケールセンサを含む、請求項 12 に記載の装置。

40

【請求項 14】

対象物の少なくとも 1 つの特性を感知するための装置であって、
複数のナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイス (1 2 0 2) を含むアレイ (1 2 0 0 / 1 6 0 0) であって、各ナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスが、摂動に
応答して電圧を生じさせるように構成され、生成電圧が、ナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイス近傍の対象物の少なくとも 1 つの特性を示すアレイと、
マクロスケール圧電式トランスデューサ (1 6 0 4) と、
アレイと圧電式トランスデューサとの間に配設される基板 (1 2 0 4) と、
基板と圧電式トランスデューサとの間に配設されるグラウンド導体 (1 6 0 2) と、

50

基材（１６０８）と、
圧電式トランスデューサと基材との間に配設される高電圧導体（１６０６）と
をさらに含み、
圧電式トランスデューサが、音波を用いてアレイのナノスケールハイブリッド半導体／
金属デバイスを振動するように構成され、
高電圧導体およびグラウンド導体が、アレイを振動するための音波を生成するために、
圧電式トランスデューサに電流を供給し、
各ナノスケールハイブリッド半導体／金属デバイスが、ナノスケールＥＸＸセンサを含
み、
少なくとも１つのナノスケールＥＸＸセンサが、ＥＡＣセンサを含み、
圧電式トランスデューサ、基板、アレイ、グラウンド導体、高電圧導体および基材が、
実質的に平行面内にあり、
ナノスケールＥＸＸセンサの少なくとも１つが、ＥＥＣセンサ（９００）を含む、装置

10

【請求項１５】

アレイ（１２００／１６００）中に配置される複数のナノスケールハイブリッド半導体
／金属デバイス（１２０２）に電流を供給するステップであって、少なくとも複数のナノ
スケールハイブリッド半導体／金属デバイスの各々が、平坦な半導体要素（９０２）と、
半導体要素に対して電氣的に接続した金属分路（９０４）とを有するナノスケールセンサ
を備え、金属分路が、半導体要素の表面上に配置され、これにより、供給された電流に応
答して半導体要素と金属分路との間で電流を通過させるための半導体／金属界面（９０８
）を画定し、半導体要素の表面が、その一部で金属分路に覆われておらず、半導体要素お
よび金属分路が、実質的に平行な、異なる平面に存在し、これにより、半導体／金属界面
が、半導体要素の平面と平行であり、半導体／金属界面が、振動による暴露に
応答してその抵抗に変化を生じさせるように構成されている、ステップと、

20

少なくとも１つの振動を用いてナノスケールハイブリッド半導体／金属デバイスを振動
するステップと、

少なくとも１つの振動に応答して、ナノスケールハイブリッド半導体／金属デバイスの
複数の電圧応答を測定するステップであって、電圧応答が、測定される電圧応答がナノス
ケールハイブリッド半導体／金属デバイス近傍の対象物の少なくとも１つの特性を示すよ
うに、抵抗の変化に対応する、ステップと

30

を含む、対象物の少なくとも１つの特性を感知する方法。

【請求項１６】

対象物が、少なくとも１つの生体細胞を含む、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

測定された電圧応答から少なくとも１つの画像を生成するステップをさらに含み、画像
が、対象物の少なくとも１つの特性を示す、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

半導体要素および金属分路を備えるナノスケールハイブリッド半導体／金属デバイスが
、複数のナノスケールＥＥＣセンサ（９００）を含む、請求項１７に記載の方法。

40

【請求項１９】

振動するステップが、少なくとも１つの生体細胞自体により発せられる信号を用いて、
ナノスケールＥＥＣセンサの界面（９０８）を振動するステップを含む、請求項１８に記
載の方法。

【請求項２０】

振動が少なくとも１つの生体細胞によりもたらされる電界を含む、請求項１９に記載の
方法。

【請求項２１】

ナノスケールハイブリッド半導体／金属デバイスが、少なくとも１つの生体細胞の様々
な特性を示す、振動に対する測定可能な電圧応答をそれぞれが有する複数の様々なタイプ

50

のナノスケール E X X センサを含み、摂動するステップが、複数の様々なタイプの摂動を用いて様々な E X X センサを摂動するステップをさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

少なくとも 1 つの生体細胞の少なくとも 1 つの特性を感知する方法であって、

アレイ (1200 / 1600) 状に配置される複数のナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイス (1202) に電流を供給するステップであって、ナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスが、複数の異なるタイプのナノスケール E X X センサを備え、各 E X X センサが、半導体 (102 / 902) と金属分路 (104 / 904) とを備えるとともに、半導体 / 金属界面 (108 / 908) を有し、各 E X X センサが、摂動による暴露に応答して界面の抵抗に変化を生じさせるように構成され、前記アレイの E X X センサが、複数のナノスケール E A C センサ (100)、複数のナノスケール E O C センサ (100) および複数のナノスケール E E C センサ (900) を備える、ステップと、

(1) 音波を用いてナノスケール E A C センサの界面を摂動し、(2) 光を用いてナノスケール E O C センサの半導体膜の露出面を摂動しおよび (3) 電界を用いてナノスケール E E C センサの界面 (908) を摂動することで、異なる E X X センサを、複数の異なるタイプの摂動により摂動するステップと、

摂動に応答して、E X X センサの複数の電圧応答を測定するステップであって、電圧応答が、E X X センサ近傍の少なくとも 1 つの生体細胞の複数の異なる特性を示す、ステップと、

測定された電圧応答から少なくとも 1 つの画像を生成するステップであって、画像は、少なくとも 1 つの生体細胞の特性を示す、方法。

【請求項 23】

少なくとも 1 つの生体細胞の少なくとも 1 つの特性を感知する方法であって、

アレイ (1200 / 1600) 状に配置される複数のナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイス (1202) に電流を供給するステップであって、ナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスが、複数の異なるタイプのナノスケール E X X センサを備え、各 E X X センサが、半導体 (102 / 902) と金属分路 (104 / 904) とを備えるとともに、半導体 / 金属界面 (108 / 908) を有し、各 E X X センサが、摂動による暴露に応答して界面の抵抗に変化を生じさせるように構成され、前記アレイの E X X センサが、複数のナノスケール E A C センサ (100) および複数のナノスケール E E C センサ (900) を備える、ステップと、

(1) 音波を用いてナノスケール E A C センサの界面を摂動しおよび (2) 電界を用いてナノスケール E E C センサの界面 (908) を摂動することで、異なる E X X センサを、複数の異なるタイプの摂動により摂動するステップと、

摂動に応答して、E X X センサの複数の電圧応答を測定するステップであって、電圧応答が、E X X センサ近傍の少なくとも 1 つの生体細胞の複数の異なる特性を示す、ステップと、

測定された電圧応答から少なくとも 1 つの画像を生成するステップであって、画像が、少なくとも 1 つの生体細胞の特性を示す、ステップと、

を含む、方法。

【請求項 24】

摂動するステップが、ナノスケール E A C センサおよびナノスケール E E C センサの両方を同時に摂動するステップと、ナノスケール E A C センサおよびナノスケール E E C センサの両方の電圧応答を同時に測定するステップとを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

半導体要素および金属分路を備えるナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスが、複数のナノスケール E E C センサ (900) を備え、アレイが、複数のナノスケール E O C センサ (100) を含み、摂動するステップが、(1) 光を用いてナノスケール E O C センサの半導体膜 (102) の露出面を摂動し、(2) 電界を用いてナノスケール E E C センサの界面 (908) を摂動することを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 2 6】

光を用いてナノスケール E O C センサを振動するステップが、少なくとも 1 つの生体細胞自体からの蛍光または燐光発光を用いてナノスケール E O C センサを振動するステップを含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

電界を用いてナノスケール E E C センサの界面を振動するステップが、少なくとも 1 つの生体自体により生成される電界を用いてナノスケール E E C センサの界面を振動するステップを含む、請求項 2 2、2 3 または 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

振動するステップが、ナノスケール E O C センサおよびナノスケール E E C センサの両方を同時に振動するステップと、ナノスケール E O C センサおよびナノスケール E E C センサの両方の電圧応答を同時に測定するステップとを含む、請求項 2 3 または 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

対象物の少なくとも 1 つの特性を感知する方法であって、
アレイ (1 2 0 0、1 6 0 0) 状に配置された複数のナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイス (1 2 0 2) に電流を供給するステップであって、ナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスが、少なくとも 1 つの細胞に近接する複数のナノスケール E X X センサを含み、ナノスケール E X X センサが、少なくとも 2 つの異なるタイプの E X X センサを含んでおり、各ナノスケール E X X センサが、半導体 (1 0 2 / 9 0 2) と金属分路 (1 0 4 / 9 0 4) とを備えるとともに、半導体 / 金属界面 (1 0 8 / 9 0 8) を有し、各ナノスケール E X X センサが、振動による暴露にตอบสนองして界面の抵抗に変化を生じさせるように構成されている、ステップと、

少なくとも 2 つのタイプの振動を用いてナノスケール E X X センサを振動するステップと、

振動されるナノスケール E X X センサの各々について、電圧応答を測定するステップであって、電圧応答が、少なくとも 1 つの細胞の少なくとも 1 つの特性を示すステップと、

第 1 のタイプのナノスケール E X X センサの電圧応答から第 1 の画像を生成するステップであって、生成される第 1 の画像が、少なくとも 1 つの細胞の第 1 の特性を示し、ナノスケール空間分解能を有する、ステップと、

第 2 のタイプのナノスケール E X X センサの電圧応答から第 2 の画像を生成するステップであって、生成される第 2 の画像が、少なくとも 1 つの細胞の第 2 の特性を示し、ナノスケール空間分解能を有する、ステップと

をさらに含む、方法。

【請求項 3 0】

E X X センサが、少なくとも 3 つのそれぞれ異なるタイプの E X X センサを含み、振動するステップが、第 3 のタイプの振動を用いて第 3 のタイプのナノスケール E X X センサを振動するステップをさらに含む方法であって、この方法がさらに、第 3 のタイプのナノスケール E X X センサの電圧応答から第 3 の画像を生成するステップを含み、生成される第 3 の画像が、少なくとも 1 つの細胞の第 3 の特性を示し、ナノスケール空間分解能を有する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

複数の電圧応答を測定するステップが、身体内に埋め込まれたアレイ状のナノスケールハイブリッド半導体 / 金属デバイスの電圧応答を測定することを含み、これにより、電圧応答が、身体の内部分の少なくとも 1 つの特性を示す、ステップを含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 3 2】

遠隔信号処理デバイスに電圧応答を無線通信するステップをさらに含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

後の検索のために、アレイにとってローカルなメモリに電圧応答を記憶するステップをさらに含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

それぞれの半導体 / 金属界面が、ショットキー障壁として構成され、
摂動のない電気バイアス下にある場合に、半導体要素に入る電流がショットキー障壁を
通り抜けて、金属分路を通じて流れ、

摂動のある電気バイアス下にある場合に、ショットキー障壁が変化して、トンネル電流
に対する変化を生じ、これにより、半導体要素と金属分路との間で電流に再配分が生じ、
生成された電圧を介してこの再配分が示される、請求項 1 または 2 に記載の装置。

【請求項 3 5】

半導体要素および金属分路それぞれの装置が、半導体要素および金属分路のうち半導体
要素にのみ接触する複数のリードをさらに備え、リードが、電気バイアスを伝達し、生成
電圧を示す、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 3 6】

装置が摂動のない電気バイアス下にある場合に、電流が半導体要素に入り、さらに、シ
ョットキー障壁を通り抜けて金属分路を通じて流れるように、それぞれの半導体 / 金属界
面がショットキー障壁として構成され、

摂動するステップが、ショットキー障壁を変化させることで、トンネル電流に対して変
化を生じ、変化したトンネル電流により、半導体要素と金属分路との間での電流の再配分
が生じ、生成された電流を介してこの再配分が示される、請求項 1 5 または 3 5 に記載の
方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この特許出願は、全開示が参照により本明細書に組み込まれる、2006年8月1日に
出願された、「Multi functional Nanoscopy for Imaging Cells」と題された優先出願米国仮特許出願第60/821,040号に
対する優先権を主張する。

【0002】

概して、この発明の分野は、音波、光または電荷などの様々な摂動に反応する組み込ま
れたナノセンサのアレイにより、ナノスケールで(1つまたは複数の生体細胞の細胞機能
および構造などの)対象物の特性を測定するための技術に関する。

【背景技術】

【0003】

生体サンプルにおける大量のデータの高速取得および分析が、初期のヒトゲノムシーケ
ンシング事業において登場した。マイクロアレイ技術が、様々な生理学的な、薬剤誘起さ
れる、または臨床的に関係のある細胞状態における生物学的に関連のあるパターンについ
ての多数のサンプルの疑問(interrogation)を促進した。ここで、これら大
量の情報を、細胞の反応およびプロセスの正確なモデルにいかにして統合することが可能
になるかに関する難題が出現した。例えば、癌細胞におけるアポトーシスの程度および期
間に薬剤の効果結びつける情報は、癌薬剤のスクリーニングにおいて非常に貴重な情報
である。同様に、侵入力に繋がる細胞骨格変化の情報は、効率的な抗血管形成剤ストラテ
ジの展開を大幅に簡素化する。

【0004】

学術的研究コミュニティおよび産業的研究コミュニティの両方におけるこれらおよび他
の需要に応じるために、サイトミクスの分野が出現した。サイトミクスの重要性は、細胞
が我々の生理機能内における最少機能単位であるという点に由来する。サイトミクスの出
現に付随する技術が、細胞状態の種々の相の同時またはほぼリアルタイムのマルチパラメ
トリック分析として一般に定義されるハイコンテンツスクリーニング(HCS)である。

【0005】

細胞機能の複雑性は、サイトミクスが近い将来に研究の主要分野になるであろう理由のほんの一部にすぎない。全ての細胞はそれぞれ異なり、各細胞の固有の機能の研究により、統計的技術を使用してさらにこの細胞タイプをその後の分析のためにモデル化することが可能である。本発明者らは、短期間の間に、殆どの製薬会社が、サイトミクス - 薬剤 - デザインの本質的な特徴を包含することなしには、修正された細胞機能のレベルでますます実施されるプロセスを実施しなくなるであろうと本明細書において予測する。将来の癌ストラテジは、細胞組織工学の「細胞形成」と見なし得るサイトムアラインメント (cytome - alignment) またはサイトミックリアラインメント (cytomic - realignment) により大きな重点を置くであろう。そのようなアプローチは、細胞がいかに働くかについて、細胞機能をいかに測定するかについて、および詳細において生体細胞をいかに特徴付けするかについてのこれまで以上の理解を必要とする。この難題に対応するためには、当技術においては、極めて繊細な単一細胞分析のための新しい技術および新しい分析ツールの開発が必要である。

10

【0006】

サイトミクスの主要な目的は、遺伝子制御メカニズム (すなわちゲノミクス、そのあるものが当技術においてサイトミクスを機能的ゲノミクスに関連付ける) により得られる、細胞 (サイトム) と代謝経路 (すなわち特定の細胞集団からのタンパク質の高速特定を可能にするプロテオミクス) との間の機能的関係性の発見である。サイトミクスにより、単に形態構造的、表現型または遺伝子型のデータではなく、機能データを取得するために、細胞から収集される情報量が拡大される。

20

【0007】

現行においては、サイトミクスの2つの主要な部門、すなわち分析細胞学および画像細胞学が存在する。第1の分析細胞学は、フローサイトメトリ、単一細胞分析システムおよび組織分析 (細胞分離後の) などの従来の分析技術からなる。第2の画像細胞学 (および分析) は、「量的」蛍光分析、高スループット細胞培養分析、(96 - 384 - 1536ウェルプレート)、細胞毒性の薬剤効果分析、毒物学分析、アポトーシス分析、細胞増殖分析、細胞倍数性分析およびDNA配列分析などの技術からなる。典型的には、これらの技術は、単一細胞、組織および部位、ならびに3Dおよび4D細胞培養環境の両方における細胞培養システムに適用される。レーザスキャニングサイトメトリ (LSC) が、このタイプの分析のよく知られている例である。

30

【0008】

最高レベルでは、サイトミクスは、測定および検出を構造および機能に結びつけることによって、細胞レベルで技術を機能生物学にリンクさせる。この目的を達成するために、サイトミクスは、フローサイトメトリや画像サイトメトリなどのようなツールをプロテオミクスに組み合わせ、これによって、従来のサイトメトリと非従来のサイトメトリとが組み合わされる。同問題に対してこれほど多くの様々な測定技術を適用することによって、もはや情報科学は、サイトミクスにおいて二次的な役割ではなくむしろ一次的な役割を担う。例えば、典型的なフローサイトメトリシステムにおいては、出力チャンネルごとに秒当たり120,000のイベントがあり、測定値が複数チャンネルについて取得される。別の例は、細胞中の蛍光マーカを検出するために適用される高速度細胞培養プレートイメージングシステムによって提供される。

40

【0009】

HCSという語は、生体細胞を使用する分析を区別するために、および単一ポイント読出し (例えば高スループットスクリーニング (HTS) 分析) を示すために使用され、これはしばしば、リガンド結合の生化学にもとづく。HCSは、ロボット工学、情報科学および最新のイメージングに細胞ベースアレイを組み合わせ、細胞形態構造および他の反応に関する豊富な詳細な情報を大量にもたらす。

【0010】

データを生成する多数の観察記録が、定量ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) から、フローサイトメトリまで、抗体染色まで、それらそれぞれの分野において既に十分に展開され

50

ている。このデータの取得のための様々なタイプの光学顕微鏡検査などの方法が、既に幅広く展開されている。おそらく、HCSに関する最も重要な画像取得方法は、細胞毒性、アポトーシス、細胞増殖および核 - 細胞質間輸送に関する薬剤効果分析を含む細胞イメージングに関する。しばしば、これらのアプローチは、蛍光タンパク質および染料にもとづく細胞センサを使用し、それにより、研究者が薬剤をスクリーニングし、ターゲットの特定および確認などのより複雑な生物学的問題に答えを出し、遺伝子およびタンパク質機能を調査することを可能にする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

10

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0129087号明細書

【特許文献2】米国特許第6,714,374号明細書

【特許文献3】米国特許第6,707,122号明細書

【特許文献4】米国特許第5,965,283号明細書

【特許文献5】米国特許第5,699,215号明細書

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Solínらによる「Enhanced room-temperature geometric magnetoresistance in inhomogeneous narrow-gap semiconductors」(Science、2000年、289頁、1530-32)

20

【非特許文献2】Solínらによる「Self-biasing nonmagnetic giant magnetoresistance sensor」(Applied Physics Letters、1996年、69頁、4105-4107)

【非特許文献3】Solínらによる「Geometry driven interfacial effects in nanoscopic and macroscopic semiconductor metal hybrid structures: Extraordinary magnetoresistance and extraordinary piezoelectroconductance」(Proc. of the International Symposium on Clusters and Nanoassemblies、Richmond、2003年)

30

【非特許文献4】Roweらによる「Enhanced room-temperature piezoelectroconductance of metal-semiconductor hybrid structures」(Applied Physics Letters、2003年、83頁、1160-62)

【非特許文献5】Solínらによる「Non-magnetic semiconductors as read-head sensors for ultra-high-density magnetic recording」(Applied Physics Letters、2002年、80頁、4012-14)

【非特許文献6】Zhouらによる「Extraordinary magnetoresistance in externally shunted van der Pauw plates」(Applied Physics Letters、2001年、78頁、667-69)

40

【非特許文献7】Moussaらによる「Finite element modeling of enhanced magnetoresistance in thin film semiconductors with metallic inclusions」(Physical Review B (Condensed Matter and Materials Physics) 2001年、64頁、184410/1-184410/8)

【非特許文献8】Solínらによる「Room temperature extra

50

ordinary magnetoresistance of non-magnetic narrow-gap semiconductor/metal composites: Application to read-head sensors for ultra high density magnetic recording」(IEEE Transactions on Magnetics、2002年、38頁、89-94)

【非特許文献9】Pashkinらによる「Room-temperature Al single-electron transistor made by electron-beam lithography」(Applied Physics Letters、2000年、76頁、2256-58)

10

【非特許文献10】Branfordらによる「Geometric manipulation of the high field linear magnetoresistance in InSb epilayers on GaAs (001)」(Applied Physics Letters、2005年、86頁、202116/1-202116/3)

【非特許文献11】Roweらによる「A uni-axial tensile stress apparatus for temperature-dependent magneto-transport and optical studies of epitaxial layers」(Review of Scientific Instruments、2002年、73頁、4270-76)

20

【非特許文献12】Pashkinらによる「Room-temperature Al single-electron transistor made by electron-beam lithography」(Applied Physics Letters、2000年、76頁、2256)

【非特許文献13】M Sugawaraによる「Plasma Etching」(New York、Oxford、1998年)

【非特許文献14】Gammelmarkらによる「Multielement synthetic transmit aperture imaging using temporal encoding」(IEEE Transactions on Medical Imaging、2003年、22頁、552-63)

30

【非特許文献15】Bracewell、RN「The Fourier Transform and its Applications」(New York、McGraw-Hill、1978年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

当技術における細胞イメージング技術の向上に対する要求に応えるための努力において、本発明者らは、本明細書において、分子コロライゼーション、代謝状態および運動性の評価ならびに、細胞サイクル、テクスチャおよび形態構造の決定を可能にする、個々の細胞からの複数の測定値の同時獲得に適した、新しい、廉価な、使用が容易なイメージング技術を開示する。この技術は、HCSが可能であるだけでなく、HCSの出力にもとづくその後の高分解能イメージングのための単一細胞の選択もまた可能にする。生体内の細胞内状態を評価するための分析分解能を高めることによって、本発明者らは、本明細書において、培養中の細胞内の生物学的イベントの位置、タイミングおよび相互依存をたどるための手段を提供することによる生物学的分解能の向上を期待する。

40

【0014】

本発明は、本明細書における本発明者らの中の1名による先行研究を基礎とし、その研究では、ハイブリッド半導体/金属デバイスの異常磁気抵抗(EMR)特性および異常iezコンダクタンス(EPC: extraordinary piezoconductance)特性を使用して、多様な用途に対して改良されたセンシング技術を展開した。

50

EMRデバイスについては、例として、超高密度磁気読取りのための読取りヘッド、工作機械、航空機および自動車用の位置センサおよび回転センサ、折り畳み式携帯電話スイッチ、エレベータ制御スイッチ、発射体および宇宙船用の螺旋形発射装置などが含まれるが、それらに限定されない。EPCデバイスについては、例として、無数の圧力センサ、血圧モニタなどが含まれるが、それらに限定されない。「Extraordinary Piezoconductance in Inhomogeneous Semiconductors」と題される米国特許出願公開第2004/0129087号、米国特許第6,714,374号、米国特許第6,707,122号、米国特許第5,965,283号および米国特許第5,699,215号、Solínらによる「Enhanced room-temperature geometric magnetoresistance in inhomogeneous narrow-gap semiconductors」(Science、2000年、289頁、1530-32)、Solínらによる「Self-biasing nonmagnetic giant magnetoresistance sensor」(Applied Physics Letters、1996年、69頁、4105-4107)、Solínらによる「Geometry driven interfacial effects in nanoscopic and macroscopic semiconductor metal hybrid structures: Extraordinary magnetoresistance and extraordinary piezoconductance」(Proc. of the International Symposium on Clusters and Nanoassemblies、Richmond、2003年)、Roweらによる「Enhanced room-temperature piezoconductance of metal-semiconductor hybrid structures」(Applied Physics Letters、2003年、83頁、1160-62)、Solínらによる「Non-magnetic semiconductors as read-head sensors for ultra-high-density magnetic recording」(Applied Physics Letters、2002年、80頁、4012-14)、Zhouらによる「Extraordinary magnetoresistance in externally shunted van der Pauw plates」(Applied Physics Letters、2001年、78頁、667-69)、Moussaらによる「Finite element modeling of enhanced magnetoresistance in thin film semiconductors with metallic inclusions」(Physical Review B(Condensed Matter and Materials Physics)2001年、64頁、184410/1-184410/8)、Solínらによる「Room temperature extraordinary magnetoresistance of non-magnetic narrow-gap semiconductor/metal composites: Application to read-head sensors for ultra high density magnetic recording」(IEEE Transactions on Magnetics、2002年、38頁、89-94)、Pashkinらによる「Room-temperature Al single-electron transistor made by electron-beam lithography」(Applied Physics Letter、2000年、76頁、2256-58)、Branfordらによる「Geometric manipulation of the high field linear magnetoresistance in InSb epilayers on GaAs (001)」(Applied Physics Letters、2005年、86頁、202116

10

20

30

40

50

/ 1 - 202116 / 3) および、Roweらによる「A uni-axial tensile stress apparatus for temperature-dependent magneto-transport and optical studies of epitaxial layers」(Review of Scientific Instruments、2002年、73頁、4270-76)を参照されたい。これらの各開示の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らは、本明細書において、上記に参照されるEMRセンサおよびEPCセンサを拡張して、ハイブリッド半導体/金属デバイスの付近にある対象物(体内または体外のいずれかにおける1つまたは複数の細胞などの)の様々な特性を示唆する電圧レスポンスを測定するために使用可能な複数の各ハイブリッド半導体/金属デバイスからなり、対象物特性の画像を生成可能なアレイを開示する。これらハイブリッド半導体/金属デバイスは、マイクロスケールまたはナノスケールによる複数のEXXセンサを備えてよい。好ましくは、これらのEXXセンサは、ナノスケールEXXセンサを含む。本明細書において使用される際に、「ナノスケール」は、少なくとも1つの寸法において約1000ナノメートルを超えない、EXXセンサの半導体部分および金属部分についての長さ、幅(または直径)および厚さの寸法を指す。本明細書において使用される際に、「マイクロスケール」は、少なくとも1つの寸法において約1000マイクロメートルを超えない、EXXセンサの半導体部分および金属部分についての長さ、幅(または直径)および厚さの寸法を指す。「EXXセンサ」という語は、ある特定のタイプの摂動に対する反応が異常界面効果XXまたは異常バルク効果XXを生じさせる半導体/金属界面を有するハイブリッド半導体/金属デバイスの部類を指す。界面効果またはバルク効果XXは、その用語が、当業界においては同一の摂動に対して、マクロスコピックデバイスによって実現されるものに比較して感度が何倍も上昇することを意味するものと理解されるため「異常」と呼ばれる。XX界面効果の例としては、本明細書における本発明者らの中の1名による先行研究により知られているMR(磁気抵抗)効果およびPC(ピエゾコンダクタンス)効果、ならびにEC(電子コンダクタンス)効果が含まれる。AC(音響コンダクタンス)効果は、EACデバイスおよびEPCデバイスの両方が同一の構造を有することが可能であるため、PC効果と事実上同一であるということに留意されたい。EACデバイスは、EPC

【0016】

本発明者らは、本明細書において、イメージングアレイにおいてナノスケールEACセンサおよびナノスケールEPCセンサを使用することにより、従来の超音波または他のモードの検出器よりもイメージング分解能が改善され、信号対雑音比(SNR)が改善され、帯域幅がより高くなると考える。したがって、複数のナノスケールEACセンサおよび/または複数のナノスケールEPCセンサを有するアレイの使用を、生体外細胞イメージング、医療イメージング用の体内侵襲カテーテルベース用途、胃腸、前立腺または尿道/膀胱/尿管用途のための内視鏡イメージング、疾病特定のための経皮的医療イメージング、血清サンプル中の異常細胞の検出、音響イメージング、ナノ流体中の圧力感知、および小腸内部の血圧モニタリングなどを含む(それらに限定されない)、多数の用途のために用いることが可能である。

【0017】

さらに、本発明者らは、本明細書において、イメージングアレイにおいてナノスケールEOCセンサを使用することによって、細胞/組織中の蛍光の存在を示す個々の細胞また

10

20

30

40

50

は組織の超高分解能画像が生成され、癌の調査および癌治療、光学顕微鏡検査、光センサおよび光検出器、光増幅器、位置敏感型検出器ならびに位置および速度制御システムにおいて非常に有効となることが可能な結果がもたらされ则认为。さらに、本発明者らは、イメージングアレイにおけるナノスケールEOCセンサについての他の使用例には、静電荷検出、EM放射センサおよびEKGセンサにおけるそれらの使用が含まれると考える。

【0018】

さらに、本発明者らは、本明細書において、イメージングアレイにおけるナノスケールEECセンサの使用により、1つまたは複数の生体細胞の表面上の電荷分布の超高分解能画像が生成され、癌転移および標的である薬剤供給のモニタリングに関して貴重な情報を、また経時的に細胞の電荷の推移を追跡するために経時的に一連のそのような画像を取得する場合には特に貴重な情報を提供することが可能となる結果がもたらされ则认为。本発明者らは、本明細書において、電気泳動測定は、複雑な器具により左右され、空間分解能が不足するため、本発明のナノスケールEECセンサは、当技術において知られている従来の電気泳動技術に比べて著しくより正確で効果的な細胞電荷の測定を行う役割を果たすと考える。

【0019】

さらに、本発明者らは、本明細書において、イメージングアレイにおけるナノスケールEMRセンサの使用により、1つまたは複数の生体細胞の表面上の磁気抵抗の超高分解能画像が生成され、癌細胞中に埋め込まれるナノ磁気粒子により生成される磁場の調査のため、細胞内部を移動している磁気標識付けされたナノ粒子のモニタリングのため、または強制される磁気共鳴スピン方位の旋回の感知のために貴重な情報を提供することが可能な結果がもたらされ则认为。

【0020】

おそらく本発明の最も有力な実施形態としては、本発明者らは、本明細書において、複数の様々なタイプのEXXセンサを有するマルチモーダルアレイを使用して、アレイによりイメージングされる1つまたは複数の細胞の様々な特徴を示す複数の画像を同時に（またはほぼ同時に）生成することが可能となることを予期する。例えば、複数のEOCセンサおよび複数のEECセンサを有するマルチモーダルアレイを用いることにより、細胞（または複数の細胞）による蛍光発光と細胞（または複数の細胞）の表面電荷との両方を示す複数の画像を同時に生成することが可能になる。このような画像は、ナノスケール分解能を呈する。本明細書において使用される際に、EXXセンサに関連して使用される「タイプ」という語は、センサが依存するXX界面効果またはバルク効果のタイプを指す。例えば、EACセンサは、EECセンサとは異なるタイプのものである。

【0021】

さらに、本発明者らは、本発明の実施において生成される超高分解能画像は、2次元画像であるのみならず、共焦点イメージング技術の使用により任意に3次元画像とすることも可能であることに注目する。

【0022】

以下、本発明のこれらのおよび他の特徴および利点が、当業者に対して説明される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】例示のEMR/EPCEAC/EOCセンサの斜視図である。

【図2】音響振動源により振動される例示のEACセンサの斜視図である。

【図3】光振動源により振動される例示のEOCセンサの斜視図である。

【図4】ベアGaAsセンサに対し分路化されたGaAs/InEOCセンサの光コンダクタンスを比較するグラフである。

【図5】GaAs/InEOCセンサにおいて観察されるEOC効果の温度依存性を示すグラフである。

【図6】リード形状をどのように調節することが可能であることを示す、例示のEOCセン

10

20

30

40

50

サの上面図である。

【図 7 a】様々な電圧リード形状について決定された、均一に照明される E O C センサに関する電圧応答計算を示す図である。

【図 7 b】様々な電圧リード形状について決定された、不均一照明を実現するように部分的に被覆された E O C センサに関する電圧応答計算を示す図である。

【図 7 c】 Y_{max} / X_{max} 比に対する、不均一照明される E O C センサおよびペア半導体デバイスに関する電圧応答および E O C 応答の図表である。

【図 8 a】光による E O C センサの一部分の照明を妨げるカバーを有する例示の E O C センサに関する上面図である。

【図 8 b】光による E O C センサの一部分の照明を妨げるカバーを有する例示の E O C センサに関する側面図である。

【図 9】例示の E E C センサの斜視図である。

【図 10】例示の E E C センサについて分路と半導体との間で測定される I - V 曲線を示す図である。

【図 11】例示の E E C センサについての E E C 測定値を示す図である。

【図 12 a】E X X センサの例示のアレイの断面図である。

【図 12 b】図 12 a のアレイの斜視図である。

【図 13】様々なピクセル形状を示す例示のマルチ E X X センサアレイについての概略図である。

【図 14 a】ナノセンサが複数のピクセルとして組織化される例示のアレイの上面図である。

【図 14 b】複数の様々なタイプのナノセンサに対応するピクセルの上面図である。

【図 15 a】様々なナノセンサをどのように合成ピクセルにグループ化することが可能であるかを示す例示のアレイの図である。

【図 15 b】様々なナノセンサをどのように合成ピクセルにグループ化することが可能であるかを示す例示のアレイの図である。

【図 16 a】組込み型マクロスケール P Z T トランスデューサを有する E X X センサの例示のアレイの断面図である。

【図 16 b】図 16 a のアレイの斜視図である。

【図 17】ナノスケール E X X センサのアレイを組み込む細胞培養皿の上面図である。

【図 18】多重 P Z T トランスデューサの例示のピッチ - キャッチリニアアレイの図である。

【図 19】ナノスケール E X X センサを製造するための例示の方法を示す流れ図である。

【図 20】複数の伝達アレイ素子に適用される合成開口集束技術を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

図 1 は、E M R、E P C、E A C および E O C のタイプのナノスケール E X X センサ 100 についての好ましい構造を示す。図 1 に図示されるように、ナノセンサ 100 は、半導体部分 102 および金属分路部分 104 を含むハイブリッド半導体 / 金属デバイスである。半導体部分 102 および金属分路部分 104 は、基板 106 上に配設される。半導体部分 102 と金属分路部分 104 とが共に、半導体 / 金属界面 108 を画定する。好ましくは、半導体部分 102 および金属分路部分 104 は、図 1 に図示されるように実質的に同一平面にある。さらに、半導体部分 102 および金属分路部分 104 は、基板 106 のように実質的に平行面内に位置すると好ましい。また、半導体 / 金属界面 108 の平面は、基板 106 の平面に対して実質的に垂直であると好ましい。図 1 のナノセンサ 100 の構造は、外部分路化されたファンデルポール (v d P : v a n d e r P a u w) プレートと呼ばれる。

【0025】

半導体部分 102 は、約 1000 nm の厚さを有する薄い半導体膜であると好ましい。しかし、例えば約 25 nm と約 2000 nm との間の範囲内の厚さなど、他の厚さの値を

10

20

30

40

50

使用することもできることを理解されたい。さらに、半導体膜 102 は、約 100 nm の長さおよび約 50 nm の幅を有すると好ましい。しかし、例えば下限がリソグラフィ能力のみによって制約を受ける任意のナノスケール値（現行では約 5 nm と考えられているが、時の経過および技術の向上によりこの下限はさらに低下し得る）など、半導体膜に関する他の長さおよび幅を使用することが可能であることに留意されたい。本明細書において使用される際に、「厚さ」という語は、図 1 に図示される z 軸に沿った寸法を指し、「長さ」という語は、図 1 に図示される y 軸に沿った寸法を指し、「幅」という語は、図 1 に図示される x 軸に沿った寸法を指す。

【0026】

金属分路 104 に関する寸法は、厚さが約 1000 nm、長さが約 100 nm、幅が約 100 nm であることが可能である。しかし、(1) 例えば約 25 nm から約 2000 nm の範囲内の厚さなど、他の厚さの値を使用することが可能である、ならびに (2) 例えば上述のように利用可能なリソグラフィ技術によってのみ最小値が制限される任意のナノスケールの長さまたは幅など、他の長さおよび幅を使用することが可能である、ということを理解されたい。また、半導体膜 102 に対する金属分路 104 の寸法は、連続的に変化可能であることが予期され、この関係が、デバイスについての充填率を規定することに留意されたい。また、半導体膜 102 の寸法に対して、分路の幅は、典型的には半導体膜の幅以下であることに留意すべきである。典型的には、分路の厚さは、半導体膜の厚さと同一であるが、分路は、半導体膜よりも薄くてよい（普通は、分路は半導体膜よりも厚くない）。

【0027】

好ましくは、基板 106 の寸法は、半導体膜および金属分路よりもはるかに大きい。基板 106 に関する寸法は、厚さが約 400 μm で、直径が約 2 インチであると好ましい。しかし、これらの値は、本発明の実施者の設計選択に応じて大幅に変わることが可能であることを理解すべきである。

【0028】

また、ナノセンサ 100 は、2 つの電流リード 110 および 2 つの電圧リード 112 を含むと好ましい。これらのリードは、半導体膜 102 に接触するが、金属分路 104 には接触しない。また、これらのリードは、図 1 に図示されるように半導体 / 金属界面 108 の反対側の面上で半導体膜 102 に接触することが好ましい。リードの形状に関しては、2 つの電圧リード 112 は、図 1 に図示されるように 2 つの電流リード 110 の間に配設されると好ましい。さらに、リード間の間隔は、ナノセンサ 100 の異常磁気抵抗 / ピエゾコンダクタンス / 音響コンダクタンス / 光コンダクタンス効果を最大化するように選択されることが好ましい。

【0029】

EMR センサおよび EPC センサとして図 1 の構造を使用することは、上記で引用され参照により本明細書に組み込まれる特許および刊行物において説明されるように、当技術において知られている。しかし、それらの動作原理を簡単に繰り返して述べる。図 1 のハイブリッド半導体 / 金属デバイス 100 の 4 - リード有効抵抗は、 $R_{eff} = V_{23} / I_{14}$ であり、ここで I および V は、それぞれ電流リード 110 および電圧リード 112 を表す。 R_{eff} の値は、金属 104 および半導体 102 の相対導電率（典型的には $\sigma_{metal} / \sigma_{semiconductor} > 1000$ ）、界面 108 の抵抗、ならびに電流リードおよび電圧リードの特定の配置（リード形状）に左右される。ハイブリッド半導体 / 金属デバイス 100 が非被摂動状態にある場合に、高導電性金属は、界面 108 の抵抗が十分に低く、 R_{eff} が金属のそれに近いことが可能である条件においては、有効な電流分路として作動する。しかし、磁場、圧力 / ひずみまたは温度における変化などの比較的小さい摂動がハイブリッド半導体 / 金属デバイス 100 に加えられる場合には、半導体 102 のバルク抵抗および / または界面 108 の著しい抵抗変化が誘発される可能性があり、随伴的に、界面 108 の間の電流が著しく変化する。これらの誘発される変化は、電流が電流リード 110 を介してハイブリッド半導体 / 金属デバイス 100 に供給される

際に電圧リード112からの出力電圧信号により容易に測定することが可能な R_{eff} における比較的大きな変化として現れる。

【0030】

図2は、図1のセンサ100のEACセンサとして使用を示す。EACナノセンサについては、測定可能な電圧応答をもたらす摂動は、音波202である。音響摂動源200からの音波202は、異常piezokonダクタンス効果により測定可能な電圧をもたらす界面108でのひずみを生じさせる。このように、EACセンサは、EPCセンサに非常に類似している。好ましくは、音波202の方向は、概してz軸に沿う（または、半導体膜102および金属分路104の平面に対して垂直である、または界面108の平面と実質的に同一面内にある）と好ましい。

10

【0031】

EAC/EPCセンサについては、半導体/金属界面108は、電流に対するショットキー障壁を生成する。界面108の方向に沿った引張（圧縮）ひずみが原子間隔を広げ（狭め）、それにより障壁の高さを高める（低くする）。障壁を通過するトンネル電流は障壁の高さに指数関数的に左右され、このトンネル電流における任意の変化はEAC構造により増幅されるため、小さなひずみが大きな電圧変化/信号をもたらす。本発明者らによる実験により、9/16の充填率により構造が特徴付けられるEPCセンサに対してpiezokonダクタンスが最大になることが明らかになった。米国特許出願公開第2002/0129087号を参照されたい。

【0032】

20

本発明の実施において使用することが可能な音響摂動源の例には、走査型超音波顕微鏡（SAM）、合成開口集束技術（SAFT）を使用する超音波エミッタ、フェーズドアレイトランスデューサまたは単一素子集束もしくは非集束超音波トランスデューサを用いる医用画像機器、衝撃波デバイス、中高強度集束超音波アレイ、あるいは細胞および組織中に機械的波動を誘起することが可能な代替源が含まれる。例としては、音響摂動の特徴は、極超短波（UHF）帯の間の周波数（300MHzから3GHz、5 μ mと500nmとの間の波長に相当）、超高周波（SHF）帯の下方部分の周波数（3GHzから30GHzまで、500nmから50nmまでの波長に相当）が可能である。

【0033】

図3は、図1のセンサ100のEOCセンサとしての使用を示す。EOCナノセンサについては、測定可能な電圧応答をもたらす摂動は、光302である。半導体膜102および金属分路104の露光面に衝突する光摂動源300からの光302は、異常光コンダクタンス効果により測定可能な電圧をもたらす。好ましくは、光302についての伝播方向は、概してz軸に沿う（または半導体膜102および金属分路104の平面に対して垂直である、または界面108の平面と実質的に同一面内にある）。しかし、以下に述べるように、EOCナノセンサのサイズが低下すると、光は、EOCナノセンサが小サイズであることにより、EOCナノセンサをさらに均一に照明する。

30

【0034】

光摂動源300は、レーザ発光デバイスやさらには蛍光発光を伴う細胞（フッ素ベース造影剤の添加により発光されるものなど）などの、任意の発光源であることが可能である。さらに、摂動光は、赤外から紫外範囲におよぶ数百ナノメートルの測定波長を有する電磁放射であることが可能である。

40

【0035】

図4は、（1）波長476nm、直径10 μ m、15Kで電力5mWの集束Arイオンレーザビームに露光された場合のマクロスコピックGaAs-In半導体/金属ハイブリッドEOCセンサ100（半導体膜102がGaAsを含み、金属分路104がInを含む）の光応答（上方パネル）、ならびに（2）同一のレーザ放射に対するマクロスコピックベアGaAs（In分路を有さない）の光応答（下方パネル）を示す。図4は、複数の離散走査z位置について、EOCセンサ100のx軸に沿ったレーザビームの走査位置に対する光コンダクタンスを図表化し、ここでx方向およびy方向は、図4の差込み図によ

50

り特徴付けされる。図4のパネルは、EOCセンサの3つの注目に値する特徴、すなわち(1)出力電圧信号増幅が電圧プローブ112付近でピークに達する(電圧プローブ112の位置に対応するx軸上の位置での電圧応答におけるピークを参照)、(2)電圧応答がベアGaAsに対してよりも分路化されたEOCセンサに対しての方がはるかに大きい(〜500%) (それによりEOC効果を示す)、ならびに(3)レーザの焦点がIn分路の方にz方向(図3のセンサ100においてはy軸方向になる)に移動すると出力電圧信号増幅が低減する、を示す。

【0036】

これらのEOC効果は、以下のように理解することが可能である。レーザ摂動は、半導体膜102によって吸収され、周囲「暗」密度よりもはるかに大きな非常に高密度の電子正孔対を生成する。電子が、はるかに高い移動度を、したがって正孔よりもはるかに大きな平均自由行程を有するため、電子は、金属分路104によって効率的にグラウンドに短絡され、センサ100の表面上に衝突するレーザビームの中心から径方向に外方に広がる余剰正孔の正電荷領域を残す。この余剰正孔電荷は、レーザビームがX方向に沿ってプローブ112を通過する際に、強調された信号をもたらす、電圧リード112での追加的な電場を生成する。しかし、余剰正電荷の領域が、Z方向(または図3のy軸)に沿って分路104のさらに近くに移動すると、ますます多くの正孔もグラウンドに短絡され、余剰が低減する。これにより、Z方向レーザ衝突の上昇に伴う信号の低下をもたらされる。この低下にさらに寄与するものが、これらの電圧接点からレーザスポットのZ方向距離を有する電圧接点での余剰正孔誘起される電場の低減からもたらされる。分路104がない場合には、電子は、グラウンドに効率的に短絡されることが不可能となり、レーザスポットの領域内の余剰正(正孔)電荷の量が、著しく低下する。

【0037】

図5は、図4のセンサについてのEOC効果の温度依存性を図表化する。GaAsデバイスについては、余剰電子が金属分路104に達し、金属分路104によって短絡されるのに十分な余剰電子の平均自由行程の長さとなるのは低温時であるため、EOC効果は低温で最も際立つ。キャリア平均自由行程は、非温度依存である、正孔については温度に対して反比例的に変動するキャリア移動度に比例する。また、図5の図表は、 $1/T$ (Tはサンプル温度°Kである)として変動する関数を有するデータに対する最小二乗適合を示し、それによりEOC効果の温度依存性を示唆する。この分析にもとづき、我々は、EOCセンサについて、直接ギャップであるがナローギャップの半導体(室温での移動度がGaAsの70倍であるInSbなど)および/またはナノスコピック構造体を使用することにより、EOC効果が室温で実現されるはずである、と結論付ける。

【0038】

また、出力電圧の任意の熱ドリフトを緩和するために、InSb半導体をSiまたはTeドナーでドーピングして、飽和(例えば非温度依存)領域における外来キャリア高密度化を実現することが可能である。

【0039】

また、本発明者らは、EOCセンサのサイズが小さくなると、光摂動源により行われる照明がEOCセンサ上で事実上均一になることが達成されることに注目する。この均一性は、X位置に関する図4の図表と事実上結びつくように作用し、これは、EOCセンサからの電圧応答の強度において著しい低下をもたらす。

【0040】

この問題に対する1つの解決策は、x軸に沿ってリード110および/または112を非対称に配置することである。一実施形態においては、このような非対称配置を、x軸に沿って電圧リード112のみを非対称に配置することによって実現することが可能である。図6は、半導体部分102、金属分路部分104ならびに電圧リード112₁および112₂(それぞれ図3のリードV₂およびV₃に相当する)を示す例示のEOCセンサ100の上面図を示す。x軸に沿った電圧リード112の位置が、図6に示され、半導体102についてのx軸に沿った全距離が、 X_{max} で示される。図6のx軸に沿った一番左

の位置を起点として用い、 x 軸に沿った一番右の位置を値 X_{max} として用いると、電圧リード 1 1 2₁ の x 軸位置は x_1 で表され、電圧リード 1 1 2₂ の x 軸位置は x_2 で表されることが分かる。電圧リードは、 x_1 および x_2 が $x_2 = X_{max} - x_1$ となるような値を示す場合には、対称であると呼ばれる。E O C センサ 1 0 0 の電圧応答を向上させるためには、電圧リード 1 1 2 を x 軸に沿って非対称位置に配置することが好ましい。

【 0 0 4 1 】

図 3 および図 6 に図示される電圧リード 1 1 2₁ と 1 1 2₂ との間の電位 V_{23} は、電荷への距離にわたる表面電荷密度の積分として計算することが可能である。

【 数 1 】

$$V_{23}(x_1, x_2) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_0^{X_{max}} \int_0^{Y_{max}} \sigma(y) \left[\frac{1}{\sqrt{(x-x_1)^2 + y^2}} - \frac{1}{\sqrt{(x-x_2)^2 + y^2}} \right] dx dy$$

10

ここで、 Y_{max} は半導体部分 1 0 2 についての y 軸に沿った長さであり、 $\sigma(y)$ は表面電荷密度を示し、 ϵ_0 は自由空間の誘電率を示す。表面電荷密度 $\sigma(y)$ は、任意の方法でモデル化することが可能である。例えば、あるモデルにおいては、均一照明が一樣電荷密度を生成し、これは、以下のように表すことが可能であるものとして仮定する。

【 数 2 】

$$\sigma(y) = C_{total} \left(1 + \frac{1}{2} \theta(y - y_s) \right)$$

20

ここで C_{total} は全電荷を表し、 θ は階段（ヘビサイド）関数を表し、因数 $1/2$ は、分路 1 0 4 への近接により、より多くの移動電子がより効率的に地絡されるため、正味の正電荷が増加されることから導き出され、パラメータ y_s （図 6 を参照）は関心対象材料の固有の微分移動度を示す。大きい y_s の値は、全移動キャリアが分路 1 0 4 を介してグラウンドへのアクセスを有することを示唆し、小さい y_s の値は、限定数の移動キャリアが分路を介してグラウンドへのアクセスを有することを示唆する。このモデルにおいては、 y_s は、電子がグラウンドに事実上分路されていると見なされる、図 6 に図示される y 軸に沿った距離であることが可能である。

30

【 0 0 4 2 】

実験的に測定された $V_{23}(y)$ データに $\sigma(y)$ を適合させることによって、表面電荷密度についての別のモデルを作成することが可能である。 $X_{max} = 1.0 \text{ mm}$ 、 $x_1 = 3.4 \text{ mm}$ 、 $x_2 = 6.6 \text{ mm}$ 、 $Y_{max} = 1 \text{ mm}$ の値に対して集束されるレーザスポットに露光される縮退ドープ GaAs を使用する E O C センサ 1 0 0 に関して V_{23} を測定した実験においては、様々な値の x_1 および x_2 に対する V_{23} の値は、 $40 \mu\text{m}^2$ （これはレーザスポットの直径に対応する長さの近似値である）にわたる積分の x 限度および y 限度を有する V_{23} について、上述の公式を使用して計算することが可能である。このような実験により得られる V_{23} データは、 $V_{23}(y)$ がガウス近似であることを示唆するため、 V_{23} についての上述の公式における被積分関数は、 $y \times \exp(-y^2)$ の形でなければならない。 $1/y$ 位置依存性であることを念頭に置くと、実験的適合 $\sigma(y)$ の値は以下のように求めることが可能である。

40

【 数 3 】

$$\sigma(y)^{fit} = C_{total} \left(y + y^2 e^{-\left(\frac{y-y_h}{r_h}\right)^2} \right)$$

ガウス適合の有効半径 r_h は 1.5 mm 、オフセット y_h は -0.88 mm であることが可能である。

50

【 0 0 4 3 】

図 7 a の図表は、一様電荷密度、固定 y_s が 0 . 5 mm、 Y_{max} / X_{max} 比が 1 / 1 0 と仮定した E O C センサ 1 0 0 の計算された電圧出力 V_{23} を示す。様々なリード位置 x_1 および x_2 が、 xy 面上に示され、電圧は、縦座標上に示される。この図表においては、電圧応答の対称性が明らかである。この図表においては、最適ナリード位置は、(x_1 、 x_2) が、(0 mm、5 mm) および (1 0 mm、5 mm) の位置であると確定することが可能であり、これらの位置で電圧応答は最大になる。一方のリードが X_{max} 距離の中間に位置し、他方のリードが X_{max} 距離の両端に位置するこれらの位置は、中間リードが、最小電荷へのアクセスを有する端部上のリードと比較して、最大電荷の最も近くに位置するものとして定性的に理解することが可能である。

10

【 0 0 4 4 】

また、別の実施形態においては、非対称リード配置は、 x 軸に沿って電流リード 1 1 2 のみを非対称に配置することにより実現することが可能であることに留意されたい。さらに、非対称リード配置は、 x 軸に沿って電流リード 1 1 0 および電圧リード 1 1 2 の両方を非対称に配置することにより実現することも可能であることに留意されたい。

【 0 0 4 5 】

均一照明の問題に対する別の解決策は、図 8 a (上面図) および図 8 b (側面図) に図示されるように、カバー 8 0 0 を使用して光摂動にさらされる E O C ナノセンサの一部分を遮蔽することである。このように、非均一照明は、半導体 1 0 2 および金属分路 1 0 4 の露出面の光の一部による摂動を妨げることによって実現することが可能である。例えば、カバー 8 0 0 を使用して、他の場合には露出される半導体 1 0 2 および金属分路 1 0 4 の面の半分をブロックすることが可能である。カバー 8 0 0 は、カバー 8 0 0 の底面について、絶縁体 (例えば SiO_2 など) の薄膜 (例えば 2 0 nm など) 層などの材料から形成することが可能であり、カバー 8 0 0 の露出面としての任意の金属からなるさらに厚い層 (例えば 5 0 nm またはそれ以上) が後に続く。別の例としては、カバー 8 0 0 は、任意の不透過性絶縁体の単一層 (例えば 5 0 nm 層など) から形成することが可能である。

20

【 0 0 4 6 】

図 7 b の図表は、一様電荷密度、固定 y_s が 0 . 5 mm、 Y_{max} / X_{max} 比が 1 / 1 0 と仮定した E O C センサ 1 0 0 の計算された電圧出力 V_{23} を示し、カバー 8 0 0 が、E O C センサ 1 0 0 の露出面の半分をブロックするために使用される。様々なリード位置 x_1 および x_2 が、 xy 面上に示され、電圧は、縦座標上に示される。分かるように、図 7 a の図表に見られる減損を伴うことなく、対称リードを使用することが可能である。

30

【 0 0 4 7 】

均一な照明下における E O C センサの電圧応答を上昇させるのに結果有効 (r e s u l t - e f f e c t i v e) である別の構造パラメータは、 Y_{max} / X_{max} 比である。これは、図 7 c における例により理解することが可能である。図 7 c は、 Y_{max} / X_{max} 比に対する均一照明される E O C センサからの計算された出力電圧の図表を示す。また、図 7 c は、E O C 応答の図表を示し、E O C 応答は、ベア半導体センサの出力電圧と比較した、E O C センサの測定された出力電圧におけるパーセント差として規定される。また、図 7 c は、 Y_{max} / X_{max} 比に対するベアデバイスについての電圧応答を示す。

40

【 0 0 4 8 】

図 9 は、ナノスケール E E C センサ 9 0 0 についての好ましい構造を示す。図 9 に図示されるように、ナノセンサ 9 0 0 は、半導体部分 9 0 2 および金属分路部分 9 0 4 を含むハイブリッド半導体 / 金属デバイスである。金属分路部分 9 0 4 は、半導体部分 9 0 2 の表面上に配設され、半導体部分 9 0 2 は、金属分路部分 9 0 2 と基板 9 0 6 との間に挟まれるように、基板 9 0 6 の表面上に配設される。図 9 に図示されるように、金属分路部分 9 0 4、半導体部分 9 0 2 および基板部分 9 0 6 は、実質的に平行面内に位置すると好ましい。金属分路部分 9 0 4 と半導体部分 9 0 6 との接触部分が共に、半導体 / 金属界面 9 0 8 を画定する。したがって、図 1 のナノセンサ 1 0 0 とは異なり、ナノセンサ 9 0 0 の

50

半導体 / 金属界面 908 の平面は、金属分路 / 半導体 / 基板の平面と実質的に平行である。

【0049】

半導体部分 902 は、約 1000 nm の厚さを有する薄い半導体膜であると好ましい。しかし、例えば約 25 nm と約 2000 nm との間の範囲内の厚さなど、他の厚さの値を使用することが可能であり、厚さの値は、熱雑音低下および信号対雑音比における改善のために入力抵抗を低減させるように選択されることを理解されたい。さらに、半導体膜 902 は、長さが約 100 nm であり、幅が約 50 nm であると好ましい。しかし、例えば下限がリソグラフィ能力のみによって制約を受けるナノスケールの長さおよび幅など、半導体膜 902 の他のナノスケールの長さおよび幅の値を使用することが可能であることに留意されたい。

10

【0050】

金属分路 904 についての寸法は、厚さが約 1000 nm、長さが約 100 nm、幅が約 50 nm であると好ましい。EEC ナノセンサについては、金属分路 904 の幅および長さは、半導体膜 902 の幅および長さ以下であり、それを超過しないことが好ましい。しかし、やはり、他の厚さ（例えば、約 25 nm から約 2000 nm の範囲内の任意の値などで、厚さの値は、熱雑音低下および信号対雑音比における改善のために入力抵抗を低減させるように選択される）を使用することが可能であることを理解されたい。また、分路のナノスケールの長さおよび幅も、半導体膜の長さおよび幅を超過しないように選択される他の値であることが可能であり、下限はリソグラフィ能力のみによって制約を受ける。

20

【0051】

好ましくは、基板 906 の寸法は、半導体膜 902 の寸法を支持するように適切にサイズ設定され、そのため典型的には、基板 906 は、半導体膜および金属分路よりもはるかに大きい。基板 906 についての例示の寸法は、好ましくは厚さが約 400 μm であり、直径が約 2 インチである。しかし、他の寸法を使用することが可能であることを理解されたい。

【0052】

また、ナノセンサ 900 は、2つの電流リード 910 および2つの電圧リード 912 を含むと好ましい。これらのリードは、半導体膜 902 に接触するが、金属分路 904 には接触しない。また、これらのリードは、図9に図示されるように、半導体膜 902 の x z 厚さに沿った表面上で半導体膜 902 に接触することが好ましい。リードの形状については、2つの電圧リード 912 は、図9に図示されるように、2つの電流リード 910 の間に配設されると好ましい。さらに、リード間の間隔は、ナノセンサ 900 の異常電子コンダクタンス効果を最大化させるように選択されることが好ましい。

30

【0053】

図9のEECナノセンサについては、外部摂動電場がない場合には、電流リード I_1 で入り電流リード I_4 から出るバイアス電流は、半導体膜 902 よりもはるかに高い導電性のため、金属分路 904 を主に通る。しかし、金属分路 904 にアクセスするためには、この電流は、材料の適切な選択により、界面 908 でショットキー障壁をトンネル通過しなければならない。このトンネル電流は、障壁に印加される外部バイアスに対して指数関数的に変動する。したがって、摂動電場が界面 908（EEC センサの表面上に配設される癌細胞の表面電荷など）に衝突すると、次いで摂動電荷は、界面 908 に対して垂直になる。この摂動場は、金属分路 904 上の表面電荷の再分布を生じさせ、ショットキー障壁に印加されるバイアス場をもたらす。結果的に得られるトンネル電流の指数関数的変化は、半導体 902 と金属分路 904 との間の電流の再配分を生じさせ、これは、電圧リード 912 間で測定される電圧における大きな検出可能な変化をもたらす。

40

【0054】

本発明者らは、以下のように癌細胞から期待することが可能な電場の大きさを推定した。体内の正常な細胞は負の電荷を有することが、一般的には主張され、-100 から -1

50

0 mVの間の値（これは電荷に対する正確な単位を有さない）が、その文献中で挙げられる。これらの電圧値は、電気泳動測定を使用して求められ、電気泳動測定は、実際の細胞電荷に間接的に関連付けられるにすぎない。しばしば、これらの「電荷」測定は、Zeta-Sizerなどのターンキーデバイスを使用して行われ、Zeta-Sizerは、（緩衝溶液中に懸濁している）電場中の帯電粒子のドリフト速度を測定するために散乱するレーザ光を使用することにより作動する。直接測定される量は、

$$v = \mu E$$

により与えられる速度 v であり、ここで E は印加される場（典型値は $\sim 10^{-1} \text{ V/m}$ ）であり、 μ は電気泳動度であり、導き出される量は、帯電粒子の特性に左右される。細胞のサイズに近いサイズを有する粒子については、

$$\mu = \frac{\epsilon_r \epsilon_0}{\eta}$$

（Smoluchowskiの公式）となり、ここで ϵ_r は比誘電率であり、 η は粘度であり、 ϵ_0 は真空内の誘電率であり、 ϕ はZeta電位である。典型的な測定値については、 $\sim 10^{-2}$ から 10^{-1} V であり、 $\sim 10^{-3} \text{ Pa s}$ であり、 $\epsilon_r \sim 80$ であり、これは $\mu \sim 0.7 - 7.0 \times 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ V}^{-1}$ を示唆し、これは、典型的な場である $E \sim 10^{-1} \text{ V/m}$ においては、

$v = \mu E = (0.7 \times 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ V}^{-1} \text{ から } 7.0 \times 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ V}^{-1}) \times (10^{-1} \text{ V/m}) = 0.7 \times 10^{-9} \text{ m s}^{-1} \text{ から } 7.0 \times 10^{-9} \text{ m s}^{-1}$ を示唆する。粒子が小さいものと仮定すると、粒子が受ける電氣的な力 F は、

$$F = E \times q$$

であり、ここで q は粒子上の全電荷である。これは、半径が R で、速度 v で移動する小球状粒子については、

$$F = 6 \pi \eta R v$$

により与えられる懸濁化剤の粘性抵抗により平衡され、これは乱流を防ぐのに十分な低さである。典型的な細胞径である $R \sim 10^{-5} \text{ m}$ を条件とし、 v および η については上記で挙げた典型的な値を使用すると、

$F \sim 6 \pi \eta R v = 6 \pi \times 10^{-3} \text{ Pa s} \times 10^{-5} \text{ m} \times 0.7 - 7.0 \times 10^{-9} \text{ m/s} = 1.3 - 1.3 \times 10^{-16} \text{ N}$

となる。この値を上述の $F = E q$ に挿入し、典型的な値である $E \sim 10^{-1} \text{ V/m}$ を使用することにより、

$F : (1.3 \times 10^{-16} \text{ N} \text{ から } 1.3 \times 10^{-15} \text{ N}) = 10^{-1} (\text{V/m}) \times q$ が与えられ、これは、 $q = 1.3 \times 10^{-15} \text{ から } 1.3 \times 10^{-16} \text{ クーロン}$ としてとして解かれる。この電荷が細胞の表面上にあると仮定した場合には、これは、 100 V/cm から 1000 V/cm のオーダの標準電場を生成する。本発明者らは、この範囲内の場合は、金属分路と出力電流リードとの間に 0.5 V の順方向バイアス電圧が印加されるナノスケールEECセンサ900において、 27 から $-270 \mu\text{V}$ の出力電圧を生成すると推定する。したがって、半導体/金属界面908で表面電荷誘起されるバイアス場は、EECセンサの電圧応答において容易に検出可能であるはずである。

【0055】

さらに、EECナノセンサのショットキー障壁が、半導体/金属界面908の化学不純物により有害的に摂動される場合には、本発明者らは、この障壁に順方向バイアス電圧を印加することがこの問題を緩和するはずであると考える。

【0056】

図10は、図10の差込み図中に示されるように、GaAsとInとの間にショットキー障壁界面を有するEECセンサ900について水平構造体の、測定された電流-電圧図表を示す。このEECセンサの寸法は、それぞれ x 、 y および z 軸について、 $60 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m} \times 50 \text{ nm}$ であった。この図表より、 $0 - 0.5 \text{ V}$ の範囲内の順方向バイアス（正）電圧では電流の指数関数的上昇があり、この電流は約 -1.5 V までの逆方向バイアス範囲においてはゼロであると指摘することが可能である。より高い逆方向バイアスでは、電流リークが図10に示されるように生じる。

【 0 0 5 7 】

図 1 1 は、図 1 1 の差込み図中に図示される円形 E E C センサの測定された E E C 特性を示す。これらの E E C 測定は、図 1 1 に示されるように、構造充填率である $\phi = r / R$ (図 1 1 の差込み図を参照) と、 -1050 V / cm から $+450 \text{ V / cm}$ の範囲内の場に対するショットキー障壁への直接順方向および逆方向バイアスとに関して行われる。既知の全電荷である $\sim 1 \times 10^{-15}$ クーロンによる癌細胞の表面での場の推定値は、 $10^2 - 10^5 \text{ V / cm}$ の範囲内となることを指摘することが可能である。この関連で、E E C 効果の定量測度として、E E C 効果を

【 数 4 】

$$EEC = 100\% \frac{[G_{w/field} - G_{n/o.field}]}{G_{n/o.field}}$$

10

として定義することが可能である。ここで、G は E E C センサのコンダクタンスであり、「場を伴って (with field)」は E E C センサを摂動する外部場 (例えば癌細胞の表面により生成される場など) が存在する状態で、という意味である。

【 0 0 5 8 】

図 1 1 において分かるように、E E C は、順方向および逆方向の両バイアス方向において充填率により大きく左右され、増加し、順方向における飽和に関して 50 % を超過する値に達する。ショットキー障壁の特性を調整するために Si で半導体 902 を選択的にドーピングすることにより、E E C センサの性能のさらなる改善を見込むことが可能である。

20

【 0 0 5 9 】

これらのナノスケール E X X センサに関して、半導体材料、金属分路材料および基板材料の様々な組合せを選択することが可能である。

【 0 0 6 0 】

E M R ナノセンサについては、適切な半導体材料の例としては、In Sb、In As および $Hg_{1-x}Cd_xTe$ が含まれ、または任意のナローギャップ半導体が含まれ、適切な金属の例は、Au または任意の良質の非磁性金属である。E M R ナノセンサについての適切な基板材料の例としては、高絶縁性ワイドギャップ半導体または絶縁体が含まれ、好ましい材料は、特性およびコストの両方において有利であるため Ga As である。

30

【 0 0 6 1 】

E P C ナノセンサおよび E A C ナノセンサについては、適切な半導体材料の例としては、Ga As、In As または他の III - V 族半導体が含まれ、適切な金属の例としては、Au または任意の高導電性金属が含まれる。E P C / E A C ナノセンサ用の基板材料に関しては、基板材料の選択肢は、センサに対する摂動のタイプにもとづいて様々であってよい。例えば、高周波で大振幅の音響信号を検出するためには Ga As などの「剛性」基板を選択することが可能であり、他方では小振幅の低周波信号に対しては Ga Sb がより望ましい選択肢となる。また、信号選択性は、基板の寸法または構造特性の賢明な設計により調整することが可能であり、例えば、長く薄く狭い基板は、弱い音響摂動に対して線形的に応答するが、他方で厚い基板は、より強い音響摂動に対してより線形的に

40

【 0 0 6 2 】

E O C ナノセンサについては、適切な半導体材料の例としては、Ga As、In Sb および他の直接ギャップ半導体が含まれ、適切な金属の例としては、In または任意の高導電性金属が含まれる。適切な基板材料の例としては、Ga As および他の高抵抗材料が含まれる。基板および半導体膜が共に Ga As 材料から構成される場合には、やはり、半導体膜において使用される Ga As は、基板において使用される Ga As とは異なる不純物濃度を有するべきである。

50

【0063】

EECナノセンサについては、適切な半導体材料の例としては、GaAsおよび他のドーブ半導体が含まれ、適切な金属の例としては、Auまたは任意の他の高導電性金属が含まれる。適切な基板材料の例としては、GaAsまたは任意の適切な絶縁性の基板材料が含まれる。基板および半導体膜が共にGaAs材料から構成される場合には、やはり、半導体膜において使用されるGaAsは、基板において使用されるGaAsとは異なる不純物濃度を有するべきである。

【0064】

EXXナノセンサへの電流の供給に関して、適切なバイアス電流は、用途および実際のEXXセンサのタイプに応じて、マイクロアンペアまたはミリアンペアの範囲内であることが好ましい。

10

【0065】

図1～図9に関連して上述されたナノセンサは、図12aおよび図12bに図示される複数のナノスケールEXXセンサ1202のN×Mアレイ1200を生成するように組み合わせることが可能である。NおよびMの値は、本発明の実施者により、ナノスケールEXXセンサの使用意図にもとづく設計選択のとおりを選択することが可能である（例えば、4×4、16×16、2×20、64×64などで、上の値は製造能力のみによって制約を受ける）。例えば、本発明者らは、現行のデジタルディスプレイ技術から判断されるナノセンサマトリクス寸法は、640×480、800×600、1024×768、1600×1200、2048×1536および3200×2400も可能であると予期する。これらのナノスケールEXXセンサ1202は、SiO₂基板などのアレイ基板1204上に配設することが可能である。基板1204の好ましい厚さは、約400μmであるが、他の厚さを使用することが可能である。個々のナノスケールEXXセンサの電圧リードおよび電流リードは、説明の容易化のために図12aおよび図12bにおいては図示されないことに留意されたい。また、特に多数のナノセンサを有するアレイ（図13を参照）について、アレイ1200中のナノセンサ1202のマトリクスからアドレス指定する行/列ピンアウト配列についてのピア設計を使用することが可能であることに留意されたい。図13に図示されるアレイ構造については、EXXセンサ1202についての4-リードのそれぞれが、個別にアドレス指定可能なものであることが可能であり、それによりn×nアレイに対して4n²のピンアウトがもたらされる。さらに、これらのリードは、選択的に組み合わせて、n×nアレイに対して3n+1のピンアウトへの削減をもたらすことが可能である。

20

30

【0066】

また、個々のEXXセンサが基板1204と同一の材料からなる基板106を有するように設計される場合には、アレイ1200上に配置されるEXXセンサ1202は、この場合には基板1204の材料が適切な基板として機能することが可能であるため、基板106を含む必要がないことに留意されたい。しかし、基板材料が異種のものである場合には、個々のEXXセンサ1202は、それら自体の基板106を含むことが好ましい（例えば、EXXセンサ1202がGaAs基板106を有し、他方でアレイ1200がSiO₂基板1204を有する場合）。好ましくは、アレイ1200は、EXXセンサ1202間に狭い間隔を呈する。例えば、約50nmから約1000nmの範囲内となる間隔値を使用することが可能である。

40

【0067】

EXXセンサのタイプ（または複数のタイプ）の選択および、EXXセンサのタイプ（または複数のタイプ）のアレイ1200上での配置は、大きく変更可能であることが可能である。例えばアレイ1200は、単一タイプのナノスケールEXXセンサ1202のみを含むことが可能である（例えば、EACセンサのみのアレイ、EOCセンサのみのアレイ、EECセンサのみのアレイなど）。また、アレイ1200は、ナノスケールEMR/EPIC/EAC/EOC/EECセンサ1202の任意の組合せなど、複数の様々なタイプのナノスケールEXXセンサを含むことが可能である。複数の様々なタイプのEXXナ

50

ノセンサ（EAC/EOC/EECナノセンサなど）を1つのアレイに組み込むことにより、LSCのように、電荷および蛍光イメージングの出力にもとづいて細胞の予期される疑問についてのHCSを実施することが可能なスクリーニングシステムが提供される。しかし、音響サブシステムの分解能は、光学顕微鏡検査から得られるもの以上であり、デジタル化された超音波波形の時間軸が、現行で入手可能な臨床用超音波システムを用いての器官構造のイメージングに非常に類似する、分散関係によりイメージングされる細胞への距離にマッピングすることが可能な情報を含むため、容積データをさらに提示する（すなわち一度に単一の焦点面に限定されない）。このタイプの計装は、ナノスケール音響顕微鏡検査にもとづく容積データの同時取得、高価な高強度光源を必ずしも必要としない現行の光学顕微鏡検査よりも高い分解能、電気泳動技術に固有の複雑さおよび曖昧さを伴わない高精度および高分解能表面電荷測定、ならびに高分解能で低ノイズの蛍光イメージングなどの、現行のサイトメトリ/顕微鏡検査器具では得ることのできない複数の利点を提供する。

10

【0068】

また、アレイ1200は、図14aに図示されるように、複数のピクセル1400にさらに細分化されるものとして見なすことが可能であることに留意されたい。各ピクセル1400は、1つまたは複数のナノセンサ1202を含むことが可能である。例えば、図14(b)に図示されるように、ピクセル1400は、4つのナノセンサのタイプ「A」「B」「C」「D」（ここで、タイプ「A」はEOCナノセンサに対応し、タイプ「B」はEPCナノセンサに対応し、タイプ「C」はEECナノセンサに対応し、タイプ「D」はEMRナノセンサに対応することが可能である）などの複数の様々なタイプのナノセンサ1202を含むことが可能である。ピクセル1400内の様々なタイプのナノセンサのこのようなグループは、ナノセンサの電圧応答に対して信号加算平均技術を使用することにより、アレイ1200の感度を向上させるのに有効となることが可能である。

20

【0069】

同様に、合成ピクセルを形成するために、ピクセル1400またはその一部分を他のピクセル1400またはその一部分と共にグループ化することが可能であることに留意されたい。例えば、図15aは、図14bに図示される配置の4つのピクセル1400のグループ化により形成される合成ピクセル1500を示す。さらに、合成ピクセル1500は、1つのタイプのナノセンサのみから形成することが可能である（例えば、図15(a)において太字表記により示されるような、4つのピクセル1400内の「A」タイプナノセンサのみなど）。やはり、合成ピクセルのこのような配置は、信号加算平均技術の使用により感度を向上させるのに有効となることが可能である。

30

【0070】

図15bは、直線状に配置される同一タイプの複数のナノセンサから形成され、複数のピクセル1400の長さ（例えば合成ピクセル1502内に太字で示される「A」タイプのナノセンサなど）を有する合成ピクセル1502の一例を示す。また、図15(b)は、合成ピクセル1502に対して直角に直線状に配置される同一タイプの複数のナノセンサから形成され、複数のピクセル1400の長さを有する合成ピクセル1504の一例を示す。合成ピクセル1502および1504などの配置された合成ピクセルは、光信号の位相型イメージング、偏向された光の偏光、または使用されるナノセンサのタイプに応じた様々な音響モード（例えばシアプレートモード、横プレートモード、種々のプレートモードなど）の検出に有効であることが可能である。

40

【0071】

1つまたは複数の細胞などの対象物が、EXXセンサ1202の露出面上のアレイ1200に接触するように置かれ、アレイのEXXセンサ1202が、摂動されると、種々のEXXセンサ1202の電圧応答は、信号処理装置（図示せず）を含む受信器電子機器により、測定し、デジタル化し、保存し、および処理することが可能である。次いで、電圧応答の収集されたものが、EXXセンサ間の空間関係にもとづいて選択的にピクセル化されて、対象物の1つまたは複数の特性を示す対象物の画像を生成することが可能となる。

50

単一モード画像およびマルチモーダルパラメータ化画像は共に、種々のタイプのナノセンサからの出力を重ね合わせ組み合わせることによって生成することが可能である。アレイのE X Xセンサがナノスケールであるため、結果的に得られる画像もまたナノスケールの分解能を呈する。さらに、各ナノスケールE X Xセンサ1 2 0 2は、データ取得速度（単位時間当たりの対象物の所与の区域のフレームのイメージング）を高めることを可能にするように、受信器電子機器による個別にアドレス指定可能であることが可能である。また、細胞の成長能力およびアレイ表面への付着能力を強化するために、1つまたは複数の細胞がアレイに接触するアレイの露出面を、フィブロネクチン、ビトロネクチン、コラーゲンなどのタンパク質、あるいはポリ-L-リジンまたはシランなどのタンパク質類似物質で被覆することが可能であることに留意されたい。

10

【0072】

例えば、アレイ1 2 0 0が複数のE A CセンサおよびE E Cセンサ1 2 0 2から構成される場合には、細胞がこのアレイの上に配置された後に、アレイは、ナノスケール分解能を有する細胞の超音波画像を生成することが可能なE A Cセンサから電圧応答を取得するために、音波により振動させることが可能である。同時に、アレイ1 2 0 2上のE E Cセンサは、細胞自体からの表面電荷によって振動して、ナノスケール分解能を有し細胞上の電荷の空間分布を示す画像を生成することが可能なE E Cセンサからの電圧応答を生成することが可能である。さらに、細胞からの表面電荷はE A Cセンサを振動させる傾向がないため、ならびに音波はE E Cセンサを振動させる傾向がないため、E E CセンサとE A Cセンサとの間のクロストークを最小化させることが可能であり、細胞の複数の特性の画像を同時に生成することが可能である。

20

【0073】

しかし、アレイ1 2 0 0がE A C / E P CセンサおよびE O Cセンサを共に含む場合には、クロストークが生じ、光振動によってE A Cセンサにおいて望ましくない電圧応答が生じ、音響振動によってE O Cセンサにおいて望ましくない電圧応答が生じる可能性があることに留意されたい。このようなクロストークの効果を低減させるために、連続的に加えられる振動とそれにもとづき振動が加えられるナノセンサの選択的疑問とを有するE O Cセンサとは異なる時に、E A Cセンサを選択的に振動させることが可能である。細胞自体が光振動源である場合には（おそらく細胞による自発的な発光ではなく、むしろ外部光場への露光後の発光）、細胞内に存在する燐光成分がある場合には、クロストークは低減される可能性がある。そのような場合には、信号処理技術（ロックイン増幅、デジタルロックイン、パルスゲーティング、時間相関など）を使用して、E A C信号とE O C信号とを区別することが可能である。E O Cに関しては、吸光度および反射率の場合に、細胞の応答は基本的に瞬時であり、例えば、吸収信号および反射信号が、これに関連する時間スケールにおける位相遅延が基本的にない、入射光信号と同一のプロファイルを基本的に有する。そのため、E P CからE O Cの吸光または反射のいずれかの一時的な分離は、問題とはならないはずである。蛍光の場合には、E O C信号は、細胞の蛍光寿命に左右される。これがマイクロ秒以下の範囲内またはそれより短い場合には、蛍光信号は、吸光および伝達E O Cと同一の方法により処理することが可能である。ミリ秒以上の長さのオーダである場合には、（実質的にD Cの）E O Cベースライン変更をE P C信号に加えることが可能であるが、ベースラインを上回る信号は依然として容易に認識可能であるはずである。この結果は、長寿命蛍光が存在する場合のE P C信号の検出のために適用可能であるが、より短時間の音響信号と同期させるように検出システムをゲーティングすることにより、ベースライン変更を拒否させることが可能である。また、信号選択を実現するためには、ハードウェア方法がある。厚い領域および薄い領域を有する基板を製造し、厚い領域上にE O Cセンサを、薄い領域上にE P Cセンサを配設することにより、E O C領域が、音響信号を、それらの一時的特性にかかわらず受信しないようにすることが可能である。同様に、E P Cセンサ上にのみ、薄い光不透過性の表面膜を配設することにより、E P Cセンサは、いかなる光信号も、それらの一時的特性に関わらず受信しないようにすることが可能である。

30

40

50

【 0 0 7 4 】

E X X センサ 1 2 0 2 に対する摂動（または複数の摂動）の源は、上に説明したような 1 つまたは複数の外部摂動源、対象物自体（特に E O C ナノセンサおよび E E C ナノセンサについて）または、アレイに組み込まれる摂動源が可能である。例えば、近接場走査型光学顕微鏡（N S O M）などのレーザ源は、S A F T 技術を使用して、光子場を、N S O M が装着 / 構成されている走査トンネル顕微鏡（S T M）の圧電式 X 移動制御および Y 移動制御装置によるアレイ間の X 方向および Y 方向への走査 / 駆動が可能な小サイズ（1 ミクロン以下およびアレイ上の E X X センサ間の間隔未満のオーダー）に空間的に局在化することが可能である。S T M は、任意の E A C ナノセンサを摂動するために使用することが可能であり、N S O M は、任意の E O C ナノセンサを摂動するために使用することが可能である。N S O M は、適切なレーザから、テーパ形状の金属被覆された光ファイバの端部のミクロン未満のサイズの開口を介して光を誘導する。近接場方法は、光子場に、可視領域内の 5 0 0 n m の小ささの側方局在化を与えることが可能である。さらに、E E C ナノセンサを摂動するために空間局在化される場合は、S T M スキャナにテーパ状金属チップを取り付け、チップと基板 1 2 0 4 上の金属被覆された裏面との間に既知の電圧を印加することによって得ることが可能である。レーザ摂動および電場摂動の両方については、印加される場の空間分解能は、センサアレイの表面へのぴったりとした近接を維持することに左右される。このような近接は、S T M（誘導）チップからの信号による S T M の Z 移動のフィードバック制御により維持することが可能である。

10

【 0 0 7 5 】

また、アレイの E X X センサはそれぞれ、アレイの E X X センサの全てが同一の電流を受けないような態様で、固有のバイアス電流を受けることが可能である、ということは注目に値する。例えば、アレイの E X X センサ 1 - 1 0 が電流 A を受け、アレイの E X X センサ 1 1 - 2 0 が電流 B を受けてよい。他の例としては、2 0 のそれぞれ異なる電流を、アレイの 2 0 個の E X X センサに供給することも可能である。

20

【 0 0 7 6 】

図 1 6 a および図 1 6 b は、本発明のための別のアレイの実施形態を示し、摂動源が、アレイ 1 6 0 0 に組み込まれる。アレイ 1 6 0 0 は、アレイの E A C / E P C ナノセンサ 1 2 0 2 を摂動するための音波を生成する役割を果たす組込み型 P Z T トランスデューサ 1 6 0 4 を含む。アレイ 1 2 0 0 と同様に、個々のナノスケール E X X センサ 1 2 0 2 の電圧リードおよび電流リードは、説明の容易化のために図 1 6 a および図 1 6 b には図示されない。しかし、ナノセンサリードへの基板 1 2 0 4 上に配設される電気トレースのためにグラウンド - 信号 - グラウンド（G S G）配線構造を使用して、信号周波数の U H F および S H F 範囲内の特性を向上させることが可能であることに留意されたい。アレイ 1 6 0 0 に関しては、E X X センサ 1 2 0 2 および基板 1 2 0 4 は、図 1 2 a および図 1 2 b に関連して上で説明したように配置することが可能である。しかし、P Z T トランスデューサ 1 6 0 4 が存在するため、ナノスケール E X X センサ 1 2 0 2 の少なくともいくつかは E P C / E A C センサであることが好ましい。また、アレイ 1 6 0 0 は、基板 1 2 0 4 の平面に対して実質的に平行な平面内に位置するトランスデューサ基材 1 6 0 8 を含むと好ましい。基材 1 6 0 8 についての材料および厚さは、圧電式薄膜トランスデューサ 1 6 0 4 の音響インピーダンスに類似的に合致し、（基材に当てられる音波を減衰させ）、望ましくない複数の残響共鳴効果を最小限に抑え、（さらに短い時間のパルスおよびさらに高い軸方向分解能に対応する）デバイスの有効周波数帯域幅を効果的に広げるように薄膜 1 6 0 4 の「Q を損なう」のに十分な損失の多さの音響インピーダンスを有するように選択されると好ましい。基材 1 6 0 8 の一例は、粉碎されたタングステン粒子を含むエポキシ樹脂であることが可能である。しかし、上述のような他の基材を使用してよいことに留意されたい。さらに、広帯域幅トランスデューサは（M H z 範囲ではなく）G H z 範囲になるため、本発明者らは、本明細書において、基材 1 6 0 8 の選択が性能にあまり影響を与えないことがあると考える。

30

40

【 0 0 7 7 】

50

基板 1 2 0 4 と基材 1 6 0 8 との間に配設されるのは、グラウンド導体 1 6 0 2 および高電圧 (h o t) 導体 1 6 0 6 に接触するマクロスケール圧電式トランスデューサ 1 6 0 4 である。また、マクロスケール圧電式トランスデューサ 1 6 0 4 は、基板 1 2 0 4 の平面と実質的に平行な平面内に位置すると好ましい。導体 1 6 0 2 および 1 6 0 6 を通る電流により圧電式トランスデューサ 1 6 0 4 を駆動することによって、圧電式トランスデューサは、平面が基板 1 2 0 4 の平面に対して実質的に平行であり、伝播方向が基板 1 2 0 4 の平面に対して実質的に垂直な広帯域幅音響平面波を発する (アレイの E P C / E A C ナノセンサの半導体 / 金属界面 1 0 8 の平面と同一平面における誘導による)。この広帯域幅音響平面波は、E P C / E A C ナノセンサに対する摂動の役割を果たす。圧電式トランスデューサ 1 6 0 4 は、薄膜多結晶または単結晶の灰チタン石セラミック材料 (例えば、P Z T (チタン酸ジルコニウム酸鉛) および、P N Z T (ニオブドープ P Z T)、P L Z T (ランタンドープ P Z T)、P M N - Z T (マグネシウムニオブ酸塩ドープ P Z T) などのドープ誘導体など)、あるいはポリマー材料 (例えば P V D F (ポリビニリデンジフルオライド) など) などの薄膜圧電式トランスデューサ材料から形成することが可能であり、所望の範囲に周波数応答を調整するように約 2 0 n m と約 2 0 0 0 n m との間の厚さを呈することが可能である。しかし、他の材料および厚さを使用することが可能であることに留意されたい。広帯域幅音響平面波の周波数は、G H z 範囲内 (例えば約 1 - 5 G H z など) であることが可能であるが、他の周波数値を使用することが可能である。

【 0 0 7 8 】

マクロスケール P Z T トランスデューサ 1 6 0 4 により生成される広帯域幅平面波は、後方散乱される超音波から再構築される画像の品質を改善する役割を果たし、アレイ 1 6 0 0 は、ナノスケール音響トランスミッタを使用して得ることが困難な圧力レベルでイメージングされる対象物の照射 (i n s o n i f i c a t i o n) を可能にする。さらに、伝送素子および受信素子 (トランスデューサ 1 6 0 4 およびナノセンサ 1 2 0 2 のそれぞれ) を分離させることにより、受信電子機器 (図示せず) は、大幅に簡素化されて、伝送に関してより高い駆動レベルが可能となり、信号受信の S N R および帯域幅の両面を改善することが可能となる。さらに、伝送素子および受信素子を共に単一のアレイに組み込むことにより、高価な S A M などの外部音響摂動源の必要性を回避することが可能となる。

【 0 0 7 9 】

集積アレイ 1 6 0 0 またはアレイ 1 2 0 0 は、大量生産することが可能であって、細胞培養皿 1 7 0 0 の底部中に組み込むことが可能な廉価な (さらに使い捨て自在な) イメージングデバイスをもたらす (図 1 7 を参照)、それにより多数のまたは単一の細胞を音響的にイメージングし、癌、心臓病、炎症性疾患などの疾病の治療を目的とする治療薬の安全性および効能のモニタリングを容易にするデータを継続的に供給することを可能にする。

【 0 0 8 0 】

図 1 8 は、本発明によるイメージングアレイの別の実施形態を示す。図 1 8 は、多重素子ピッチ - キャッチアレイ 1 8 0 0 を示す。アレイ 1 8 0 0 は、2 0 μ m 離間する対向対 1 8 0 2 の線形構成となるように均等に離間される 6 4 対の矩形圧電式 (例えば P Z T または、上述されるものなどの他の圧電式材料) 素子 1 8 1 0 を含む。ベース 1 8 0 6 およびサポート 1 8 0 4 が、互いに対向する P Z T 素子 1 8 1 0 の対 1 8 0 2 を保持する。また、P Z T 素子に電力を供給するための駆動電子機器 (図示せず) が、アレイ 1 8 0 0 内に含まれる。圧電式素子についての例示の寸法は、高さ 6 . 0 μ m、厚さ 3 0 0 n m、幅 2 5 0 n m、および素子間隔 5 0 n m (素子ピッチ 3 0 0 n m に対して、全 6 4 素子では全アジマス 1 9 . 2 μ m) である。しかし、他の寸法を使用することが可能であり、ゾルゲル蒸着を、ナノスケール P Z T 素子を製造するための技術として使用することが可能である。

【 0 0 8 1 】

6 4 個の P Z T 素子 1 8 1 0 (図 1 8 の下部の正面図中に示される) は、対向側のパートナーとの 2 0 μ m のギャップの間を伝播する超音波パルスを生成するように構成され、

10

20

30

40

50

対向側のパートナーは、受信器として機能する。パルス／エコーモードにおいては、対向側のアレイ上の64個のPZT素子は、反射体として作用する。アレイ1800によりイメージングされる対象物は、対向対1802の間に配置することが可能であり、超音波パルスは、対象物の超音波画像を再構築することが可能な超音波データを生成するために使用することが可能である。

【0082】

さらに、図12aおよび図12bに図示されるもののような $N \times M$ （例えば 16×16 など）アレイは、超音波画像の生成において使用するためにナノスケールで製造されるこれらのPZT素子1810から構成することが可能である。アレイ1200および1600と同様に、このようなアレイは、アレイ表面上で成長する癌細胞の超高分解能画像を生成するために使用することが可能である。このような癌細胞の音響画像は、SAFT技術を使用して、2.7GHzまたは5.2GHzなどの周波数の超音波を用いて生成することが可能である。このようなアレイのSNRを改善するために、超音波パルスのパルス繰り返し周波数を上昇させてよく、および／または、信号加算平均技術を使用することが可能である。好ましい超音波パルスについての伝送周波数が高いため（好ましくはGHz範囲内であり、したがって短パルス長を示唆する）、およびラウンドトリップ距離が短いため、本発明者らは、本明細書において、そのようなアレイについての信号加算平均が、信号加算平均の有効性を従来の超音波に制限する通常の問題点に直面しないことを予期する。また、上述のアレイ1200および1600は、上述の個々のEXXセンサ1202と共にナノスケールPZT素子1810を組み合わせることが可能であることに留意されたい。

【0083】

図19は、マルチステップ電子ビーム（eビーム）リソグラフィプロセスを使用するナノスケールEXXセンサを製造するための手順を示す。ステップ1900で、半導体材料の薄膜ウェーハ102/902が提供される。次にステップ1902で、30nm厚の Si_3N_4 の絶縁体フィルム（リードと分路との間の短絡を防止するために加えられる）が、キャップ層として薄膜ウェーハの上に蒸着される。ステップ1904で、ワイヤボンディング用のマクロスコピックAuストリップが、基板106/906の上に画定される80 μm 四方区域の縁部から外方に放射状に広がるパターンで、キャップ層の上に蒸着される。次に、ステップ1906で、30nm厚のカリックスアレーン膜が薄膜ウェーハの表面上にスピコートされる。ステップ1908で、4つの30nm \times 3 μm のAuストリップが、eビームリソグラフィにより80 μm 四方区域の隅部のカリックスアレーンに輪郭描画される。このカリックスアレーンパターンおよびマクロスコピックAuストリップは、従来の方法を使用する Si_3N_4 層の反応イオンエッチング（RIE）（ステップ1910）のためのマークとしての役割を果たす。このRIEプロセス（ステップ1910）は、支持基板上に薄膜の浮出しメサを生成する。InSb膜については、適切なエッチング液は、 $\text{CH}_4 + \text{H}_2$ の混合物である。残される Si_3N_4 およびAuストリップは、RIEマスクの役割を果たす。次いで、ステップ1912で、AuリードおよびAu分路が、Geステンシルマスクおよびシャドウ蒸着技術を使用して蒸着される。本発明者らは、このような製造法により、35nm（懸架マスクeビームリソグラフィの限度により設定される電圧プローブ間隔） \times 30nm（RIEエッチング特性およびカリックスアレーンレジストパターンの分解能により設定されるメサの幅） \times 25 - 250nm（x軸、y軸およびz軸のそれぞれに沿った薄膜材料の厚さ）の容積分解能を有するEXXナノセンサがもたらされると考える。Solínらによる「Room temperature extraordinary magnetoresistance of non-magnetic narrow-gap semiconductor/metal composites: Application to read-head sensors for ultra high density magnetic recording」（IEEE Trans Mag、2002年、38頁、89 - 94）、Pashkinらによる「Room-temperature Al single-el

electron transistor made by electron-beam lithography」(Applied Physics Letters、2000年、76頁、2256)、M Sugawaraによる「Plasma Etching」(New York、Oxford、1998年)を参照されたい。これらそれぞれの全開示が、参照により本明細書に組み込まれる。当業者には理解されるであろうが、この技術は、EPC、EAC、EOC、EMRおよびEOCナノセンサのみではなく、EECナノセンサの製造に適用することが可能である(EECナノセンサの製造は、それらとの間の構造的差異により必要となることは少ない)。

【0084】

メサのフロアを通るリーク電流を最小限に抑えるために、50nm以内のメサ側壁にAl層を蒸着し、その後酸化することによって、初めに絶縁性Al₂O₃バリアを作製することが可能である。メサ側壁に垂直な約+/-10nmのアラインメント精度が望ましい。

【0085】

さらに、アレイ1200または1000を製造する際には、各EXXナノセンサ1202を個別に製造し、次いでその個々のEXXナノセンサ1202をアレイに一体化するのではなく、EXXナノセンサ1202が1つのアレイとして共に設計され製造されることが好ましい。

【0086】

また、ナノスケールEXXセンサのアレイを製造する際には、基板1204の薄層化プロセスを使用して、アレイの性能を最適化することが可能であるが、この薄層化は、EXXセンサが基板を突き抜けるのを回避するために、漸進的に遅くなる制御可能な速度で基板を薄層化するフィードバック制御プロセスを使用して達成することが好ましい。さらに、組み合わせられたナノセンサのこのようなアレイを製造する際には、懸架マスクeビームリソグラフィプロセスにおいて、複数の追加的なマスクステップを使用することが可能である。

【0087】

上記に参照されるSAFTは、従来のSAFTまたはその複数の変形形態を用いて実施することが可能であり、従来のSAFTアルゴリズムの変形形態が、必要なアレイ素子の数を低減させ、SNRにおける改善を提供する。これらの変形形態は、複数素子サブ開口SAFT(Gammelmarkらによる「Multielement synthetic transmit aperture imaging using temporal encoding」(IEEE Transactions on Medical Imaging、2003年、22頁、552-63)を参照、この全開示が参照により本明細書に組み込まれる)を含み、これは、従来の合成開口集束技術よりも高い電子信号対雑音比と、より優れたコントラスト分解能とを実現することが明らかになっている。別のSAFTアプローチは、(より低い送受信信号の代償として得られる)アレイ素子の数を低減させる利点を提供する希薄(sparse)アレイSAFTにもとづく。これらの欠点は、各伝送素子に供給される電力を増加させることによって、および各伝送パルスについて複数の伝送素子を使用することによって、最小限に抑えることが可能である。別のSAFTオプションは、Bモードと、トランスデューサの焦点を越える横方向分解能を向上させることが判明しているSAFTとの組合せを使用すること、ならびに、従来の合成開口イメージングと同様に、横方向分解能を犠牲にすることのみによってではあるが、サイドローブを低減させるためのアポディゼーションの使用によるものである。この技術により得られる結果は、15MHz集束トランスデューサについては、焦点を3mm、5mmおよび7mm越える6-dBビーム幅はそれぞれ、189μm、184μm、および215μmである。0.12mmのワイヤを走査することによって生成される画像については、SNRは、ワイヤが焦点にある場合には38.6dBであり、これは、ワイヤが焦点をそれぞれ3mm、5mmおよび7mm越える場合には、合成開口加工後には、32.8dB、35.3dB、および38.1dBとなる。1-2GHzでは、これらのビ

10

20

30

40

50

ーム幅およびSNRは、分解能がナノメートル範囲にまでスケールダウンすることを示唆する。

【0088】

図20は、Frazierの記述に従った合成開口イメージングへのアプローチを示す。図20は、添え字*i*により示される素子のアレイを示す。説明を簡易化するために、各素子が同時に作動される場合の受信側のイメージング問題のみを考察する。各アレイ素子で測定される後方散乱される信号 $S_i(t)$ を、それらの信号がポイントPで効果的に集束されるように処理することが望ましい。これは、アレイ素子からの様々な信号を適切に遅延させ、それらを加算すること(「delay-and-sum」ビーム形成)によって実現することができる。アレイからの場合は、アレイ素子からの全パルスが同時にポイントPに到達する場合には、ポイントPで集束される。これは、

【数5】

$$\Delta t_i = 2z/c(1 - \sqrt{1 + (id/z)})$$

だけ各後方散乱されるパルスをしフトする場合の後処理において、およびそれに次いで

$$A(t) = w_i(P) S_i(t - t_i)$$

に従って受信した各波形を加算することにおいて、実行することが可能である。ここで、 $w_i(P)$ 項は、各素子に割り当てられる重量であり、選択される焦点Pの関数であり、またアレイ素子が伝送する場に影響を及ぼすアレイ素子伝送特性である。これらの重量を用いて開口アポディゼーションを実現し、これは、高い分解能の取得を必要とする。本発明者らは、未加工データの取得のために使用されるトランスデューサにより幅が決定される単位矩形関数を使用して、満足な結果を得た。Bracewell、RN「The Fourier Transform and its Applications」(New York、McGraw-Hill、1978年)を参照されたい。この全開示は、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書において説明されるナノセンサに関してなど、比較的高い分解能が望まれる用途については、Frazierにより説明されるもののなどの他のアポディゼーションを使用することが可能である。

【0089】

本発明が、その好ましい実施形態に関連して上述で説明されたが、本発明の特許請求の範囲内に依然として含まれる様々な修正をこれに対して行い得る。本発明に対するこのような修正は、本明細書における教示を精査することにより認識可能である。例えば、本明細書において説明されるナノセンサの実施形態は、概して矩形のプレート形状を有するものとして説明された。ナノセンサに関して他の形状を使用することが可能であることに留意されたい。例えば、組み込まれる同心金属分路を有する円形半導体材料などである。また、本発明者らは、ナノスケールEXXセンサおよび/またはそのようなナノスケールEXXセンサのアレイを、患者の体内状態をイメージングするために患者の体内(患者の血管系内など)に埋め込むことが可能であると予想することに留意されたい。これらのセンサまたはアレイは、皮下ポンプ、または心臓ペースメーカおよび細動除去器、または任意の人工装具デバイス用の経路を埋め込むのとはほぼ同一の方法で埋め込むことが可能である。本発明者らは、血管内カテーテルによる供給および配置が利用されることを予想する。このようなナノセンサおよびアレイは、体内状態および体内プロセスの体内超高分解能イメージングを実現するために、ペースメーカが埋め込まれる場合のように、適切な受信器で遠隔的にモニタすることが可能な信号(例えば無線信号など)を生成する送信器をアレイ中に組み込むことによってなど、遠隔計器出力装置と共に構成することが可能であり、あるいはこのようなナノセンサおよびアレイは、アレイの検索と同時にその後の分析のために電圧応答を記憶することが可能なオンボードローカルメモリを含むことが可能である。バイアス電流については、ナノセンサまたはアレイは、それら自体のオンボードエネルギー源と共に構成することが可能である。

【0090】

さらに、本発明のナノセンサおよびアレイは、センサにより検出可能な任意のナノスケ

10

20

30

40

50

ールイベントのリアルタイムプロセス間モニタリングおよび、環境モニタリング用のフィールドセンサへの組み込みなどを含む（それらに限定されない）、他の非医療用途のために使用してもよい。例えば、本発明者らは、ナノスケールEOCセンサが位置敏感型検出器としておよび光センサとして有効であることが可能であり、ならびにナノスケールEECセンサがフラットパネルディスプレイにおけるピクセルモニタリングに対して有効であることが可能であると予想する。

【0091】

したがって、本発明の全範囲は、添付の特許請求の範囲およびその法的均等物によってのみ規定されるべきである。

【図1】

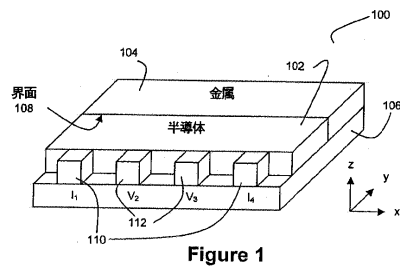


Figure 1

【図2】

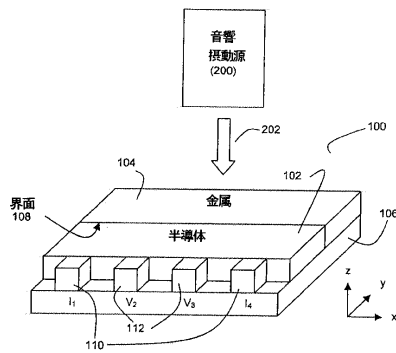


Figure 2

【図3】

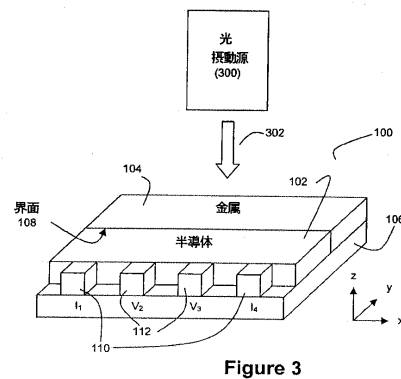


Figure 3

【図4】

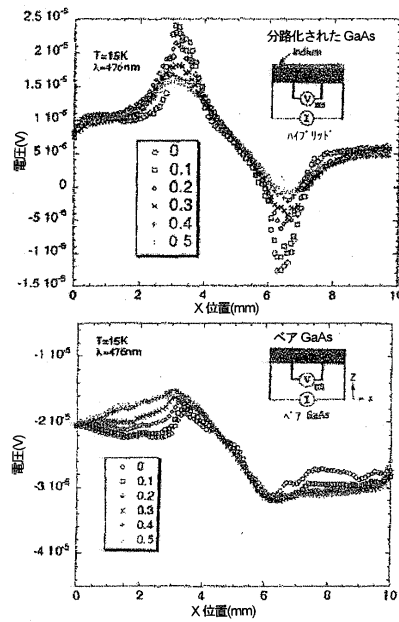


Figure 4

【図5】

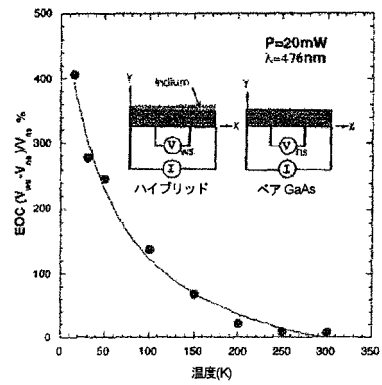


Figure 5

【図6】

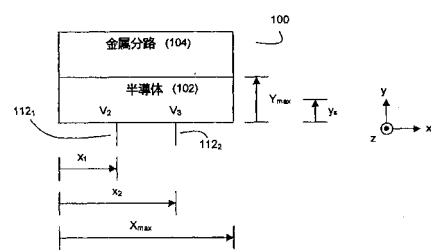


Figure 6

【図7a】

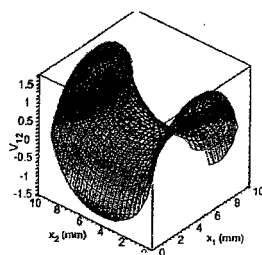


Figure 7 a

【図7c】

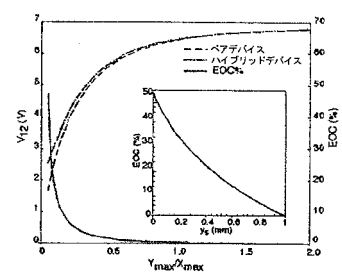


Figure 7 c

【図7b】

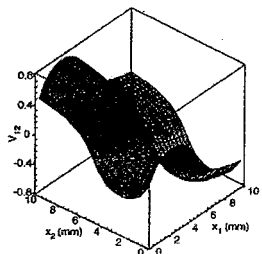


Figure 7 b

【図8a】

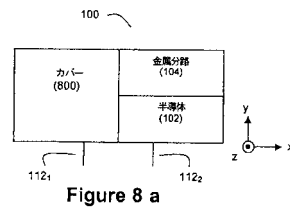


Figure 8 a

【図8b】

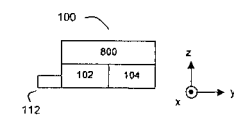


Figure 8 b

【図 9】

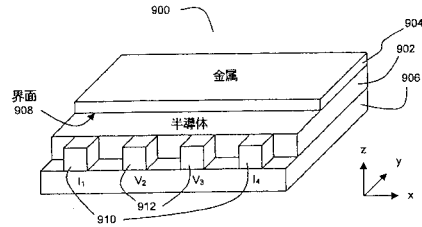


Figure 9

【図 10】

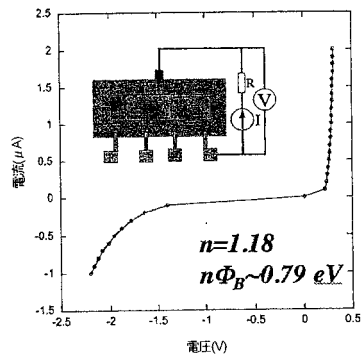


Figure 10

【図 11】

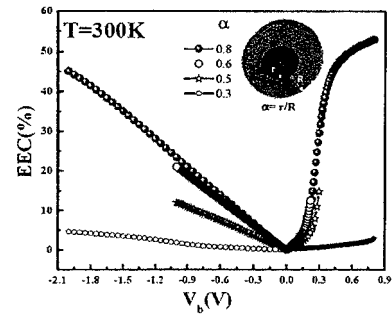


Figure 11

【図 12 a】

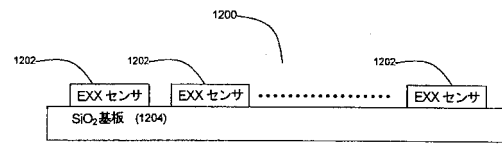


Figure 12 a

【図 12 b】

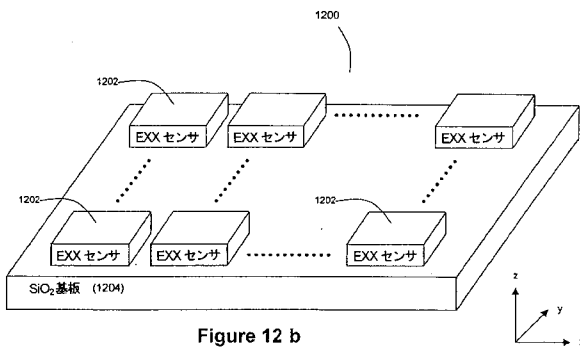


Figure 12 b

【図 14 a】

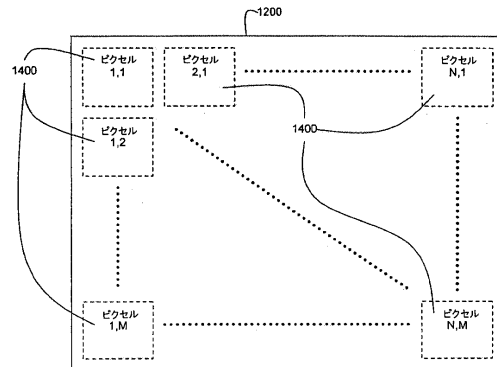


Figure 14 a

【図 13】

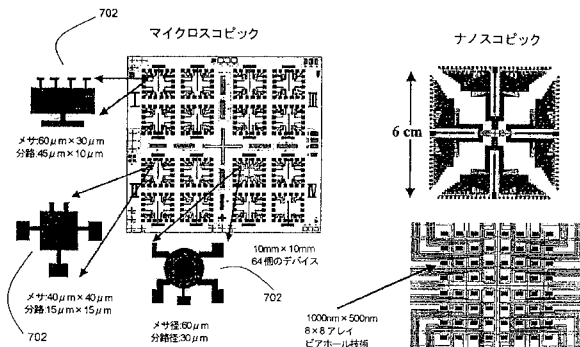


Figure 13

【図 14 b】

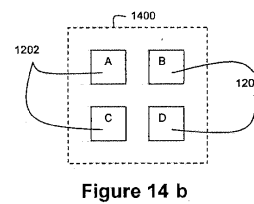


Figure 14 b

【図 15 a】

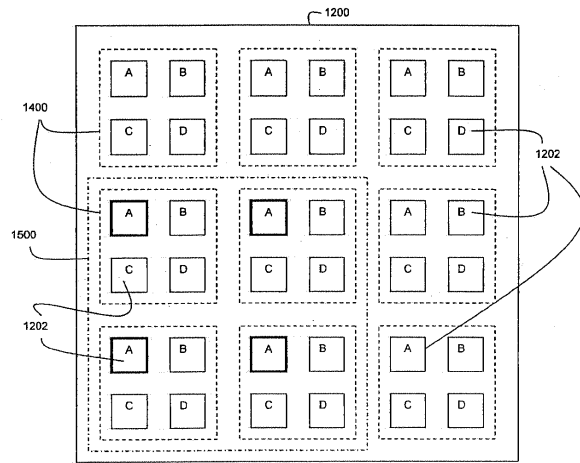


Figure 15 a

【図 15 b】

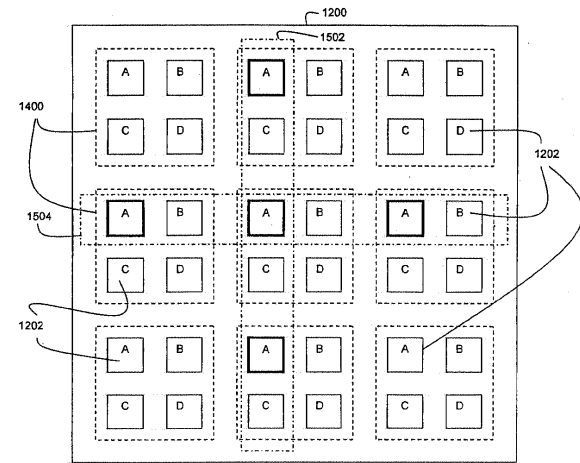


Figure 15 b

【図 16 a】

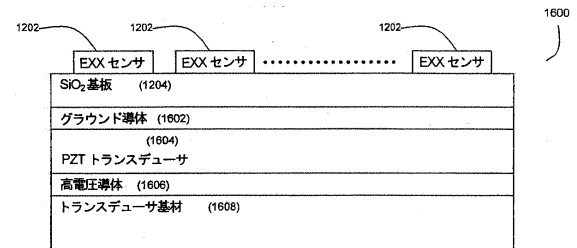


Figure 16 a

【図 16 b】

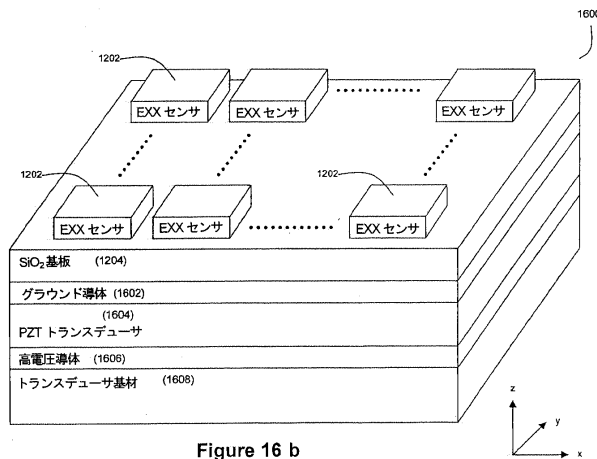


Figure 16 b

【図 18】

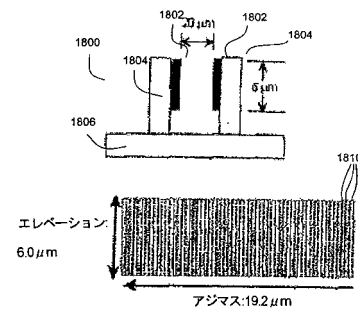


Figure 18

【図 19】

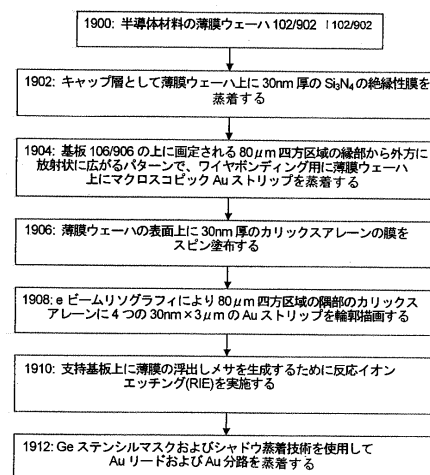


Figure 19

【図 17】

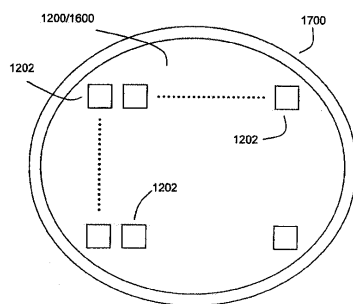


Figure 17

【 図 20 】

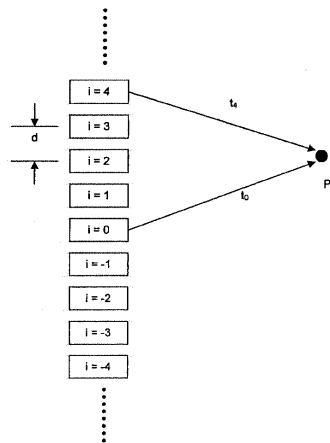


Figure 20

フロントページの続き

- (72)発明者 ソリン, スチュアート・エイ
アメリカ合衆国、ミズーリ・６３１４１、セント・ルイス、クレストオーバー・マナー・コート・
１２４０４
- (72)発明者 ウオリス, カーク・デイ
アメリカ合衆国、ミズーリ・６３１３０、セント・ルイス、リンデル・ブールバード・７２６３
- (72)発明者 ウイツクライン, サムエル・エイ
アメリカ合衆国、ミズーリ・６３１２７、セント・ルイス、ポイント・コート・１１２１１
- (72)発明者 ヒューズ, マイケル・エス
アメリカ合衆国、ミズーリ・６３０３８、ワイルドウッド、リッジ・ベンド・ドライブ・１６３２

審査官 田中 洋介

- (56)参考文献 特表２００６－５０３２７７（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－１５０１４６（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－２２７１５５（ＪＰ，Ａ）
特開２００４－０２８７２３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０３／０６７２５８（ＷＯ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００４／０１２９０８７（ＵＳ，Ａ１）
S.A.Solin et al. , Room Temperature Extraordinary Magnetoresistance of Nonmagnetic Narrow-Gap Semiconductor/Metal Composites: Application to Read-Head Sensors for Ultrahigh-Density Magnetic Recording , IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS , 2002年 , Vol.38 No.1 , p.89-94

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
G01N 29/00 - 29/52
G01N 27/00 - 27/24
G01N 27/72 - 27/90
G01N 21/00 - 21/61
JSTPlus (JDreamIII)
JMEDPlus (JDreamIII)