



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102007396 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 29

(21) 申请号 200980113802. 0

(22) 申请日 2009. 12. 29

(30) 优先权数据

2009-097839 2009. 04. 14 JP

2009-127343 2009. 05. 27 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 10. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2009/007367 2009. 12. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02010/119495 JA 2010. 10. 21

(73) 专利权人 松下电器产业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 南口胜 河村达朗 盐井正彦

松原敦

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

公司 11322

代理人 龙淳

(51) Int. Cl.

G01N 21/27(2006. 01)

G01N 33/543(2006. 01)

(56) 对比文件

JP 2003014765 A, 2003. 01. 15, 全文.

CN 101038287 A, 2007. 09. 19, 全文.

US 2008316486 A1, 2008. 12. 25, 全文.

JP 2007327948 A, 2007. 12. 20, 全文.

WO 2006092963 A1, 2006. 09. 08, 全文.

审查员 刘婷婷

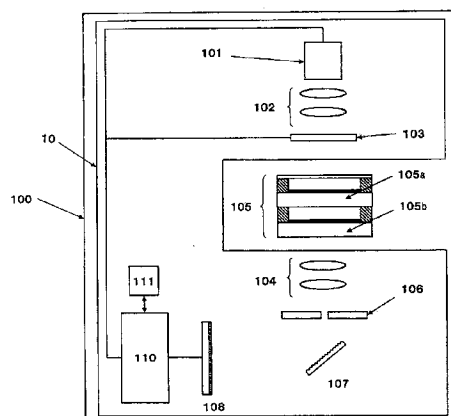
权利要求书 8 页 说明书 15 页 附图 10 页

(54) 发明名称

生物体成分浓度的测定方法和测定装置

(57) 摘要

本发明提供生物体成分浓度的测定方法和测定装置。该生物体成分浓度测定装置包括在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元，光源，偏振片和受光器，在第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒，在第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒，多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，第一金属纳米棒的长轴方向与第二金属纳米棒的长轴方向正交，偏振片和单元的至少一者能够以光轴为旋转轴旋转。



1. 一种使用生物体成分浓度测定装置来测定被检测溶液中含有的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度的方法,其特征在于,包括:

准备所述生物体成分浓度测定装置的步骤,

其中,所述生物体成分浓度测定装置包括:

在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元;

光源;

使从所述光源照射来的光起偏的偏振片;和

接收沿着与所述第一区域、所述第二区域和所述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过所述单元的光的受光器,

在所述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,

在所述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,

所述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,

所述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,

所述第一金属纳米棒的长轴方向与所述第二金属纳米棒的长轴方向正交,

所述偏振片和所述单元的至少一者能够以所述光轴为旋转轴旋转;

将所述被检测溶液供给至所述被检测溶液保持空间,使所述第一抗原和所述第二抗原与所述第一抗体和所述第二抗体分别发生反应的步骤;

使偏振方向与所述多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿所述光轴透过所述单元,并将获得的第一光用所述受光器接收的步骤;

使所述偏振片和所述单元的至少一者旋转,将透过所述偏振片的偏振光的偏振方向设定为与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的步骤;

使偏振方向与所述多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿所述光轴透过所述单元,并将获得的第二光用所述受光器接收的步骤;

基于所述第一光,求取作为受到所述第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第一波长与作为没有受到所述第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第一参照波长之间的第一波长的波长偏移量,参照预先求得的所述第一波长的波长偏移量与所述第一抗原的浓度的相关关系计算所述第一抗原的浓度的步骤;和

基于所述第二光,求取作为受到所述第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第二波长与作为没有受到所述第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第二参照波长之间的第二波长的波长偏移量,参照预先求得的所述第二波长的波长偏移量与所述第二抗原的浓度的相关关系计算所述第二抗原的浓度的步骤。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:

所述单元具有第一基板和第二基板,

所述第一基板在一个面具有所述第一区域,

所述第二基板在一个面具有所述第二区域。

3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于:

所述第一区域和所述第二区域朝向同一方向。

4. 如权利要求3所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围配置第一间隔物,

并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的盖，
所述第一区域、所述第一间隔物和所述盖形成第一空间，
在所述第二区域的周围配置第二间隔物，
所述第一基板的另一面、所述第二区域和所述第二间隔物形成第二空间，
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

5. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于：

所述第一区域与所述第二区域相对。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于：

在所述第一区域的周围或所述第二区域的周围配置间隔物，
所述第一区域、所述第二区域和所述间隔物形成所述被检测溶液保持空间。

7. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置第一间隔物，
并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖，
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间，
在所述第二区域的周围配置第二间隔物，
并配置隔着所述第二间隔物与所述第二基板相对的第二盖，
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间，
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：

所述单元具有第一基板，
所述第一基板在一个面具有所述第一区域，
在另一个面具有所述第二区域。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置第一间隔物，
并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖，
在所述第二区域的周围配置第二间隔物，
并配置隔着所述第二间隔物与所述第一基板相对的第二盖，
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间，
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间，
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

10. 一种使用生物体成分浓度测定装置来测定被检测溶液中含有的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度的方法，其特征在于，包括：

准备所述生物体成分浓度测定装置的步骤，

其中，所述生物体成分浓度测定装置包括：

在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元；

向所述单元照射偏振光的光源；和

接收沿着与所述第一区域、所述第二区域和所述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过所述单元的光的受光器，

在所述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒，

在所述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒，
所述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，
所述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，
所述第一金属纳米棒的长轴方向与所述第二金属纳米棒的长轴方向正交，
所述光源和所述单元的至少一者能够以所述光轴为旋转轴旋转；

将所述被检测溶液供给至所述被检测溶液保持空间，使所述第一抗原和所述第二抗原与所述第一抗体和所述第二抗体分别发生反应的步骤；

使偏振方向与所述多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿所述光轴透过所述单元，并将获得的第一光用所述受光器接收的步骤；

使所述光源和所述单元的至少一者旋转，将从所述光源照射来的偏振光的偏振方向设定为与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的步骤；

使偏振方向与所述多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿所述光轴透过所述单元，并将获得的第二光用所述受光器接收的步骤；

基于所述第一光，求取作为受到所述第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第一波长与作为没有受到所述第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第一参照波长之间的第一波长的波长偏移量，参照预先求得的所述第一波长的波长偏移量与所述第一抗原的浓度的相关关系计算所述第一抗原的浓度的步骤；和

基于所述第二光，求取作为受到所述第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第二波长与作为没有受到所述第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第二参照波长之间的第二波长的波长偏移量，参照预先求得的所述第二波长的波长偏移量与所述第二抗原的浓度的相关关系计算所述第二抗原的浓度的步骤。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其特征在于：

所述单元具有第一基板和第二基板，
所述第一基板在一个面具有所述第一区域，
所述第二基板在一个面具有所述第二区域。

12. 如权利要求 11 所述的方法，其特征在于：

所述第一区域和所述第二区域朝向同一方向。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置第一间隔物，
并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的盖，
所述第一区域、所述第一间隔物和所述盖形成第一空间，
在所述第二区域的周围配置第二间隔物，
所述第一基板的另一面、所述第二区域和所述第二间隔物形成第二空间，
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

14. 如权利要求 11 所述的方法，其特征在于：

所述第一区域与所述第二区域相对。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其特征在于：

在所述第一区域的周围或所述第二区域的周围配置间隔物，
所述第一区域、所述第二区域和所述间隔物形成所述被检测溶液保持空间。

16. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围配置第一间隔物,
并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖,
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间,
在所述第二区域的周围配置第二间隔物,
并配置隔着所述第二间隔物与所述第二基板相对的第二盖,
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间,
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

17. 如权利要求 10 所述的方法,其特征在于:

所述单元具有第一基板,
所述第一基板在一个面具有所述第一区域,
在另一个面具有所述第二区域。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围配置第一间隔物,
并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖,
在所述第二区域的周围配置第二间隔物,
并配置隔着所述第二间隔物与所述第一基板相对的第二盖,
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间,
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间,
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

19. 一种使用单元来测定被检测溶液中含有的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度的方法,其特征在于,包括:

准备所述单元的步骤,

其中,所述单元在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间,
在所述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,
在所述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,
所述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,
所述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,
所述第一金属纳米棒的长轴方向与所述第二金属纳米棒的长轴方向正交;

将所述被检测溶液供给至所述被检测溶液保持空间,使所述第一抗原和所述第二抗原与所述第一抗体和所述第二抗体分别发生反应的步骤;

使偏振方向与所述多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿与所述第一区域、所述第二区域和所述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过所述单元,获得第一光的步骤;

使偏振方向与所述多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿所述光轴透过所述单元,获得第二光的步骤;

基于所述第一光,求取作为受到所述第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第一波长与作为没有受到所述第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第一参照波长之间的第一波长的波长偏移量,参照预先求得的所述第一波长的波长偏移量与所述第一抗原的浓度的相关关系计算所述第一抗原的浓度的步骤;和

基于所述第二光,求取作为受到所述第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第二波长与作为没有受到所述第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长的第二参照波长之间的第二波长的波长偏移量,参照预先求得的所述第二波长的波长偏移量与所述第二抗原的浓度的相关关系计算所述第二抗原的浓度的步骤。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其特征在于:

所述单元具有第一基板和第二基板,

所述第一基板在一个面具有所述第一区域,

所述第二基板在一个面具有所述第二区域。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于:

所述第一区域和所述第二区域朝向同一方向。

22. 如权利要求 21 所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围配置第一间隔物,

并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的盖,

所述第一区域、所述第一间隔物和所述盖形成第一空间,

在所述第二区域的周围配置第二间隔物,

所述第一基板的另一面、所述第二区域和所述第二间隔物形成第二空间,

所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

23. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于:

所述第一区域与所述第二区域相对。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围或所述第二区域的周围配置间隔物,

所述第一区域、所述第二区域和所述间隔物形成所述被检测溶液保持空间。

25. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围配置第一间隔物,

并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖,

所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间,

在所述第二区域的周围配置第二间隔物,

并配置隔着所述第二间隔物与所述第二基板相对的第二盖,

所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间,

所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

26. 如权利要求 19 所述的方法,其特征在于:

所述单元具有第一基板,

所述第一基板在一个面具有所述第一区域,

在另一个面具有所述第二区域。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其特征在于:

在所述第一区域的周围配置第一间隔物,

并配置隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖,

在所述第二区域的周围配置第二间隔物,

并配置隔着所述第二间隔物与所述第一基板相对的第二盖,

所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间，
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间，
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

28. 一种生物体成分浓度测定装置，其特征在于，包括：

在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元；
光源；

使从所述光源照射来的光起偏的偏振片；和

接收沿着与所述第一区域、所述第二区域和所述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过
所述单元的光的受光器，

在所述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒，
在所述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒，
所述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，
所述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，
所述第一金属纳米棒的长轴方向与所述第二金属纳米棒的长轴方向正交，
所述偏振片和所述单元的至少一者能够以所述光轴为旋转轴旋转。

29. 如权利要求 28 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

所述单元具有第一基板和第二基板，
所述第一基板在一个面具有所述第一区域，
所述第二基板在一个面具有所述第二区域。

30. 如权利要求 29 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：
所述第一区域和所述第二区域朝向同一方向。

31. 如权利要求 30 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置有第一间隔物，
并配置有隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的盖，
所述第一区域、所述第一间隔物和所述盖形成第一空间，
在所述第二区域的周围配置有第二间隔物，
所述第一基板的另一面、所述第二区域和所述第二间隔物形成第二空间，
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

32. 如权利要求 29 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

所述第一区域与所述第二区域相对。

33. 如权利要求 32 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

在所述第一区域的周围或所述第二区域的周围配置有间隔物，
所述第一区域、所述第二区域和所述间隔物形成所述被检测溶液保持空间。

34. 如权利要求 29 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置有第一间隔物，
并配置有隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖，
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间，
在所述第二区域的周围配置有第二间隔物，
并配置有隔着所述第二间隔物与所述第二基板相对的第二盖，

所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间，

所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

35. 如权利要求 28 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

所述单元具有第一基板，

所述第一基板在一个面具有所述第一区域，在另一个面具有所述第二区域。

36. 如权利要求 35 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置有第一间隔物，

并配置有隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖，

在所述第二区域的周围配置有第二间隔物，

并配置有隔着所述第二间隔物与所述第一基板相对的第二盖，

所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间，

所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间，

所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

37. 一种生物体成分浓度测定装置，其特征在于，包括：

在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元；

向所述单元照射偏振光的光源；和

接收沿着与所述第一区域、所述第二区域和所述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过所述单元的光的受光器，

在所述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒，

在所述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒，

所述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，

所述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向，

所述第一金属纳米棒的长轴方向与所述第二金属纳米棒的长轴方向正交，

所述光源和所述单元的至少一者能够以所述光轴为旋转轴旋转。

38. 如权利要求 37 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

所述单元具有第一基板和第二基板，

所述第一基板在一个面具有所述第一区域，

所述第二基板在一个面具有所述第二区域。

39. 如权利要求 38 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

所述第一区域和所述第二区域朝向同一方向。

40. 如权利要求 39 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

在所述第一区域的周围配置有第一间隔物，

并配置有隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的盖，

所述第一区域、所述第一间隔物和所述盖形成第一空间，

在所述第二区域的周围配置有第二间隔物，

所述第一基板的另一面、所述第二区域和所述第二间隔物形成第二空间，

所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

41. 如权利要求 38 所述的生物体成分浓度测定装置，其特征在于：

所述第一区域与所述第二区域相对。

42. 如权利要求 41 所述的生物体成分浓度测定装置,其特征在于:
在所述第一区域的周围或所述第二区域的周围配置有间隔物,
所述第一区域、所述第二区域和所述间隔物形成所述被检测溶液保持空间。
43. 如权利要求 38 所述的生物体成分浓度测定装置,其特征在于:
在所述第一区域的周围配置有第一间隔物,
并配置有隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖,
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间,
在所述第二区域的周围配置有第二间隔物,
并配置有隔着所述第二间隔物与所述第二基板相对的第二盖,
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间,
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。
44. 如权利要求 37 所述的生物体成分浓度测定装置,其特征在于:
所述单元具有第一基板,
所述第一基板在一个面具有所述第一区域,在另一个面具有所述第二区域。
45. 如权利要求 44 所述的生物体成分浓度测定装置,其特征在于:
在所述第一区域的周围配置有第一间隔物,
并配置有隔着所述第一间隔物与所述第一基板相对的第一盖,
在所述第二区域的周围配置有第二间隔物,
并配置有隔着所述第二间隔物与所述第一基板相对的第二盖,
所述第一区域、所述第一间隔物和所述第一盖形成第一空间,
所述第二区域、所述第二间隔物和所述第二盖形成第二空间,
所述第一空间和所述第二空间形成所述被检测溶液保持空间。

生物体成分浓度的测定方法和测定装置

技术领域

[0001] 本发明涉及利用表面等离子体共振的生物体成分浓度的测定方法和测定装置。

背景技术

[0002] 医疗诊断、基因分析等要求能迅速、高效且方便地进行。于是,近年来,高灵敏度地检测微量的生物体成分的技术变得很重要。

[0003] 例如,在对包含于血液、汗、尿等被检测溶液中的蛋白质、激素、低分子化合物等生物体成分进行检测的方法中,能够利用表面等离子体共振。表面等离子体共振因金属中的自由电子和电磁波(光)的相互作用而产生。使用表面等离子体共振的检测方法与荧光检测法和电化学法不同,不需要对生物体成分进行标记,非常方便。

[0004] 作为表面等离子体共振,能够举出传播型表面等离子体共振和局域型表面等离子体共振。

[0005] 使用传播型表面等离子体共振的传感器,例如具有三角棱镜。在三角棱镜的一个面形成有金属薄膜。从棱镜的其它的面向具有金属薄膜的面照射光。当光从特定的角度入射至金属薄膜时,产生传播型表面等离子体共振。将该特定的角度称为共振角度。共振角度依赖于金属薄膜附近(约 100nm)的物质的折射率(介电常数)。因此,传播型表面等离子体共振能够高灵敏度地检测周边物质的物理特性的变化。

[0006] 在生物传感器中利用传播型表面等离子体共振时,使抗体固定在金属薄膜的表面。通过使金属薄膜表面与含有生物体成分(抗原)的被检测溶液接触,抗原和抗体发生反应并结合。由此,因为金属薄膜附近的折射率产生变化,使得共振角度改变。只要预先求得被检测溶液所含的抗原的浓度和共振角度的相关关系,就能够根据共振角度的变化来计算出抗原的浓度。

[0007] 另一方面,局域型表面等离子体共振通过对微粒照射光而产生。作为微粒能够使用金属微粒、具有金属涂层(coating)的电介质微粒等。局域型表面等离子体共振的共振波长依赖于微粒附近的物质的折射率。此处,所谓“附近”,例如在微粒为球形的金属微粒时,是指从微粒的表面起大致半径长度内的区域。

[0008] 在生物传感器中利用局域型表面等离子体共振时,使抗体固定在微粒的表面。通过使微粒与含有抗原的被检测溶液接触,抗原与抗体发生反应并结合。由此,微粒附近的折射率发生变化。于是,通过对微粒的透射光或反射光进行分光并观测光谱,求取其共振波长,能够计算出被检测溶液中所含的抗原的浓度。

[0009] 专利文献 1 公开了利用局域型表面等离子体共振的生物体成分检测装置。在专利文献 1 中,基板表面被分割为多个区域。在各区域形成有具有金属涂层的电介质微粒。使与生物体成分反应的抗体固定在具有金属涂层的电介质微粒上。此处,形成于各检测区域的电介质微粒,具有各不相同的光学特性。或者,在各检测区域分别固定不同的抗体。此时,在各检测区域,各不相同的生物体成分与抗体发生反应并结合。通过对各检测区域照射光,表现出反映生物体成分的浓度的共振波长。在专利文献 1 中,通过检测各检测区域的光学

特性来对多个生物体成分进行检测。

[0010] 专利文献 1 : 专利第 3528800 号公报

发明内容

[0011] 在专利文献 1 中,在基板表面设置有多个检测区域。由此,能够检测多种生物体成分,于是便利性得到提高。但是,为了向多个检测区域照射光,需要进行光扫描或者使检测区域移动。在该扫描或移动中光轴会偏移,因此测定精度可能会下降。为了提高测定精度,光源、检测区域和受光器的相互的位置关系需要进行高精度控制。由此,专利文献 1 的装置具有复杂的结构,不适合小型化。

[0012] 也考虑到对各检测区域同时照射光。但是,这需要设置多个光轴或者使照射区域变大。

[0013] 本发明提供一种使用生物体成分浓度测定装置来测定被检测溶液中含有的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度的方法,其包括:

[0014] 准备上述生物体成分浓度测定装置的步骤,

[0015] 其中,上述生物体成分浓度测定装置包括:在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元;光源;使从上述光源照射来的光起偏的偏振片;和接收沿着与上述第一区域、上述第二区域和上述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过上述单元的光的受光器,在上述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,在上述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,上述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述第一金属纳米棒的长轴方向与上述第二金属纳米棒的长轴方向正交,上述偏振片和上述单元的至少一者能够以上述光轴为旋转轴旋转;

[0016] 将上述被检测溶液供给至上述被检测溶液保持空间,使上述第一抗原和上述第二抗原与上述第一抗体和上述第二抗体分别发生反应的步骤;

[0017] 使偏振方向与上述多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿上述光轴透过上述单元,并将获得的第一光用上述受光器接收的步骤;

[0018] 使上述偏振片和上述单元的至少一者旋转,将透过上述偏振片的偏振光的偏振方向设定为与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的步骤;

[0019] 使偏振方向与上述多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿上述光轴透过上述单元,并将获得的第二光用上述受光器接收的步骤;和

[0020] 基于上述第一光和上述第二光,计算上述第一抗原的浓度和上述第二抗原的浓度的步骤。

[0021] 进一步,本发明提供一种使用生物体成分浓度测定装置来测定被检测溶液中含有的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度的方法,其包括:

[0022] 准备上述生物体成分浓度测定装置的步骤,

[0023] 其中,上述生物体成分浓度测定装置包括:在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元;向上述单元照射偏振光的光源;和接收沿着与上述第一区域、上述第二区域和上述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过上述单元的光的受光器,在上述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,在上述第二区域固定有在表面

具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,上述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述第一金属纳米棒的长轴方向与上述第二金属纳米棒的长轴方向正交,上述光源和上述单元的至少一者能够以上述光轴为旋转轴旋转;

[0024] 将上述被检测溶液供给至上述被检测溶液保持空间,使上述第一抗原和上述第二抗原与上述第一抗体和上述第二抗体分别发生反应的步骤;

[0025] 使偏振方向与上述多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿上述光轴透过上述单元,并将获得的第一光用上述受光器接收的步骤;

[0026] 使上述光源和上述单元的至少一者旋转,将从上述光源照射来的偏振光的偏振方向设定为与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的步骤;

[0027] 使偏振方向与上述多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿上述光轴透过上述单元,并将获得的第二光用上述受光器接收的步骤;和

[0028] 基于上述第一光和上述第二光,计算上述第一抗原的浓度和上述第二抗原的浓度的步骤。

[0029] 进一步,本发明提供一种使用单元测定被检测溶液中含有的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度的方法,其包括:

[0030] 准备上述单元的步骤,

[0031] 其中,上述单元在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间,在上述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,在上述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,上述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述第一金属纳米棒的长轴方向与上述第二金属纳米棒的长轴方向正交;

[0032] 将上述被检测溶液供给至上述被检测溶液保持空间,使上述第一抗原和上述第二抗原与上述第一抗体和上述第二抗体分别发生反应的步骤;

[0033] 使偏振方向与上述多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿与上述第一区域、上述第二区域和上述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过上述单元,获得第一光的步骤;

[0034] 使偏振方向与上述多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿上述光轴透过上述单元,获得第二光的步骤;和

[0035] 基于上述第一光和上述第二光,计算上述第一抗原的浓度和上述第二抗原的浓度的步骤。

[0036] 本发明提供一种生物体成分浓度测定装置,其包括:在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元;光源;使从上述光源照射来的光起偏的偏振片;和接收沿着与上述第一区域、上述第二区域和上述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过上述单元的光的受光器,在上述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,在上述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,上述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述第一金属纳米棒的长轴方向与上述第二金属纳米棒的长轴方向正交,上述偏振片和上述单元的至少一者能够以上述光轴为旋转轴旋转。

[0037] 进一步,本发明提供一种生物体成分浓度测定装置,其包括:在内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元;向上述单元照射偏振光的光源;和接收沿着与上述第一区域、上述第二区域和上述被检测溶液保持空间交叉的光轴透过上述单元的光的受光器,在上述第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒,在上述第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒,上述多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述多个第二金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,上述第一金属纳米棒的长轴方向与上述第二金属纳米棒的长轴方向正交,上述光源和上述单元的至少一者能够以上述光轴为旋转轴旋转。

[0038] 在本发明的一个实施方式中,上述单元具有第一基板和第二基板。上述第一基板在一个面具有上述第一区域,上述第二基板在一个面具有上述第二区域。

[0039] 在本发明的一个实施方式中,上述第一区域和上述第二区域朝向同一方向。

[0040] 在本实施方式中,在第一区域的周围配置第一间隔物,并配置隔着上述第一间隔物与上述第一基板相对的盖。上述第一区域、上述第一间隔物和上述盖形成第一空间。在上述第二区域的周围配置第二间隔物。上述第一基板的另一面、上述第二区域和上述第二间隔物形成第二空间。上述第一空间和上述第二空间形成上述被检测溶液保持空间。

[0041] 在本发明的一个实施方式中,上述第一区域与上述第二区域相对。

[0042] 在本实施方式中,在上述第一区域的周围或上述第二区域的周围配置间隔物,上述第一区域、上述第二区域和上述间隔物形成上述被检测溶液保持空间。

[0043] 在本发明的另一实施方式中,在上述第一区域的周围配置第一间隔物,并配置隔着上述第一间隔物与上述第一基板相对的第一盖。上述第一区域、上述第一间隔物和上述第一盖形成第一空间。在上述第二区域的周围配置第二间隔物,并配置隔着上述第二间隔物与上述第二基板相对的第二盖。上述第二区域、上述第二间隔物和上述第二盖形成第二空间。上述第一空间和上述第二空间形成上述被检测溶液保持空间。

[0044] 在本发明的另一实施方式中,上述单元具有第一基板,上述第一基板在一个面具有上述第一区域,在另一个面具有上述第二区域。

[0045] 在本实施方式中,在上述第一区域的周围配置第一间隔物,并配置隔着上述第一间隔物与上述第一基板相对的第一盖。在上述第二区域的周围配置第二间隔物,并配置隔着上述第二间隔物与上述第一基板相对的第二盖。上述第一区域、上述第一间隔物和上述第一盖形成第一空间,上述第二区域、上述第二间隔物和上述第二盖形成第二空间。上述第一空间和上述第二空间形成上述被检测溶液保持空间。

[0046] 根据本发明,能够提供能够高精度且容易地检测出被检测溶液中含有的多个生物体成分的浓度的方法,和小型化的容易操作的生物体成分浓度测定装置。

附图说明

[0047] 图 1 表示表面具有金的金属纳米棒的吸收光谱。

[0048] 图 2A 概略表示固定有长轴在同一方向取向的多个金属纳米棒的基板的结构。

[0049] 图 2B 表示照射偏振方向与金属纳米棒的短轴方向平行的偏振光时的金属纳米棒的吸收光谱。

[0050] 图 2C 表示照射偏振方向与金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光时的金属纳米棒

的吸收光谱。

- [0051] 图 3A 概略表示固定有随机取向的多个金属纳米棒的基板的结构。
- [0052] 图 3B 表示图 3A 的金属纳米棒的吸收光谱。
- [0053] 图 4 概略表示本发明的实施方式 1 的单元的截面。
- [0054] 图 5 概略表示本发明的实施方式 1 的第一基板和第二基板。
- [0055] 图 6 概略表示本发明的实施方式 1 的生物体成分浓度测定装置的结构。
- [0056] 图 7 概略表示本发明的实施方式 2 的单元的截面。
- [0057] 图 8 概略表示本发明的实施方式 2 的第一基板和第二基板。
- [0058] 图 9 概略表示本发明的实施方式 2 的生物体成分浓度测定装置的结构。
- [0059] 图 10 概略表示本发明的实施方式 3 的单元的截面。
- [0060] 图 11 概略表示本发明的实施方式 3 的第一基板和第二基板。
- [0061] 图 12 概略表示本发明的实施方式 3 的生物体成分浓度测定装置的结构。
- [0062] 图 13 概略表示本发明的实施方式 4 的单元的截面。
- [0063] 图 14 概略表示本发明的实施方式 4 的基板。
- [0064] 图 15 概略表示本发明的实施方式 4 的生物体成分浓度测定装置的结构。
- [0065] 图 16 概略表示本发明的实施方式 5 的单元的截面和分解立体图。
- [0066] 图 17 概略表示本发明的实施方式 5 的生物体成分浓度测定装置的结构。

具体实施方式

[0067] 本发明利用金属纳米棒的局域型表面等离子体共振。具体地说,分别求取共振波长下的由第一抗原的影响引起的光强度的衰减和由第二抗原的影响引起的光强度的衰减。根据光强度的衰减变为极大时的波长的偏移量,能够高精度且容易地测定包含于被检测溶液中的第一抗原的浓度和第二抗原的浓度。

[0068] (i) 步骤 a

[0069] 使用在其内部具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元。对被检测溶液保持空间供给含有第一抗原和第二抗原的被检测溶液。

[0070] 第一区域和第二区域可以相互相对,也可以不相互相对。第一区域和第二区域在单元中可以朝向同一方向,也可以不朝向同一方向。第一区域和第二区域优选以各自的主面相互平行的方式配置。

[0071] 在第一区域固定有在表面具有第一抗体的多个第一金属纳米棒。第一抗体与被检测溶液中含有的第一抗原发生特异性反应并结合。第一抗体能够根据第一抗原的种类来适当选择。

[0072] 在第二区域固定有在表面具有第二抗体的多个第二金属纳米棒。第二抗体与被检测溶液中含有的第二抗原发生特异性反应并结合。第二抗体能够根据第二抗原的种类来适当选择。

[0073] 固定有金属纳米棒的状态是指,例如,第一金属纳米棒沉积(deposit)在第一区域的状态、第一区域和第一金属纳米棒化学结合或物理结合的状态。金属纳米棒是指具有长轴和短轴的金属微粒或具有金属涂层的电介质微粒。

[0074] 第一金属纳米棒和第二金属纳米棒(以下简称为金属纳米棒)优选在表面具有

金、银、铜、铝和铂中的至少一种。其中,金属纳米棒更优选在表面具有化学稳定性优异的金。表面具有金的金属纳米棒在波长 520nm 附近和波长 600 ~ 1500nm 范围内分别表现出缘于短轴的和缘于长轴的局域型表面等离子体共振带。第一金属纳米棒和第二金属纳米棒可以为相同材料也可以为不同材料。

[0075] 图 1 表示表面具有金的金属纳米棒的吸收光谱。图 1 的金属纳米棒具有平均长度为 10nm 的短轴和平均长度为 37nm 的长轴。在波长 510nm 附近和波长 780nm 附近,分别存在缘于短轴的和缘于长轴的局域型表面等离子体共振带。

[0076] 从不易被水吸收,而且不易被多数生物体成分吸收的观点出发,缘于长轴的局域型表面等离子体共振波长优选为 700 ~ 1000nm。

[0077] 金属纳米棒优选具有 2nm 以上、100nm 以下的短轴和 20nm 以上、500nm 以下的长轴。长轴 X 和短轴 Y 的比 X/Y 优选为 2 ~ 10。

[0078] 在本发明的单元中,多个第一金属纳米棒的长轴沿同一方向取向。多个第二金属纳米棒的长轴也沿同一方向取向。

[0079] 通过使多个金属纳米棒的长轴沿同一方向取向,能够得到较强的偏振特性。图 2A 概略表示固定有长轴沿同一方向取向的多个金属纳米棒 109a 的基板 105a 的结构。图 2B 表示在照射偏振方向为与金属纳米棒的长轴方向垂直的方向(图 2A 的 x 方向)的偏振光即偏振方向与短轴方向平行的偏振光时的金属纳米棒的吸收光谱。图 2C 表示在照射偏振方向为与金属纳米棒的长轴方向平行的方向(图 2A 的 y 方向)的偏振光时的金属纳米棒的吸收光谱。图 2B 和图 2C 的金属纳米棒在表面具有金。

[0080] 如图 2B 和图 2C 所示,基板 105a 对于 x 方向偏振的光仅表现出缘于短轴的局域型表面等离子体共振带引起的吸收。另一方面,对于 y 方向偏振的光,基板 105a 仅表现出缘于长轴的局域型表面等离子体共振带引起的吸收。

[0081] 在金属纳米棒中,与缘于短轴的局域型表面等离子体共振带相比,缘于长轴的局域型表面等离子体共振带对于周边物质的折射率的变化更为敏感。于是,根据缘于长轴的局域型表面等离子体共振带的共振波长偏移量,计算第一抗原和第二抗原的浓度。由此,能够高精度且容易地测定第一抗原和第二抗原的浓度。

[0082] 另一方面,在多个金属纳米棒的长轴方向不沿同一方向取向而是随机取向的情况下,不具有偏振特性。图 3A 概略表示固定有随机取向的多个金属纳米棒 109c 的基板 105h 的结构。图 3B 表示图 3A 的金属纳米棒的吸收光谱。基板 105h 对于任何方向偏振的光,都具有图 3B 所示的缘于长短两轴的局域型表面等离子体共振带引起的吸收。由此,难以高精度地测定第一抗原和第二抗原的浓度。

[0083] 在本发明的单元中,第一金属纳米棒的长轴方向与第二金属纳米棒的长轴方向正交。该状态下,沿着与第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间交叉的光轴,使偏振方向与多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光透过上述单元。此时,在缘于第一金属纳米棒的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,光强度的衰减成为极大值。另一方面,在缘于第二金属纳米棒的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,光的强度不衰减。由此,能够观测仅由第一抗原的影响产生的局域型表面等离子体共振波长的衰减。

[0084] 当使偏振方向与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿着与上述同样的光轴透过上述单元时,缘于第一金属纳米棒 109a 的长轴的局域型表面等离子体共振波

长处,光的强度不衰减。另一方面,缘于第二金属纳米棒 109b 的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,光强度的衰减成为极大值。由此,能够测定仅由第二抗原的影响产生的局域型表面等离子体共振波长的衰减。

[0085] 即,能够以改变透过本发明的单元的偏振光的偏振方向这样的简单方法,高精度地测定由第一抗原和第二抗原的影响产生的各自的光强度的衰减。因此,能够高精度且容易地测定第一抗原和第二抗原的浓度。

[0086] 在多个第一金属纳米棒的长轴方向与多个第二金属纳米棒的长轴方向不正交的情况下,偏振方向与多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光会受到多个第二金属纳米棒的长轴方向的影响。此时,不仅产生缘于第一金属纳米棒的长轴的局域型表面等离子体共振带造成的吸收,还产生缘于第二金属纳米棒的长轴的局域型表面等离子体共振带造成的吸收。因此,不能够获得第一金属纳米棒和第二金属纳米棒中任意一方所特有的吸收光谱。由此,难以高精度地测定第一抗原和第二抗原的浓度。

[0087] (ii) 步骤 b

[0088] 在步骤 b 中,将含有第一抗原和第二抗原的被检测溶液供给至被检测溶液保持空间。由此,第一抗原和第二抗原分别与第一金属纳米棒表面的第一抗体和第二金属纳米棒表面的第二抗体反应。

[0089] 作为被检测溶液,例如能够举出血液、汗液、尿液、唾液、泪液等。

[0090] 例如,在被检测溶液为尿液的情况下,第一抗原为白蛋白,第二抗原为肌酸酐。此时,作为第一抗体,例如能够举出抗白蛋白抗体。作为第二抗体,能够举出抗肌酸酐抗体。

[0091] (iii) 步骤 c

[0092] 在步骤 c 中,使偏振方向与多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿着与第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间交叉的光轴透过单元。根据获得的第一光来计算第一抗原的浓度。

[0093] 通过使偏振方向与多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光透过单元,产生缘于第一金属纳米棒的长轴的——即由受到第一抗原影响的局域型表面等离子体共振带产生的吸收。第一光的强度的衰减变得极大的波长,为局域型表面等离子体共振波长(第一波长)。与第一金属纳米棒的长轴方向平行的偏振与第二金属纳米棒的长轴方向正交,因此,光的强度不会产生缘于第二金属纳米棒的长轴的衰减。

[0094] 此处,预先求取没有受到第一抗原的影响的第一金属纳米棒的局域型表面等离子体共振波长。

[0095] 将第一波长与没有受到第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长进行比较。根据波长的偏移量能够计算出第一抗原的浓度。

[0096] (iv) 步骤 d

[0097] 在步骤 d 中,使偏振方向与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿着与步骤 c 同样的光轴透过单元。根据获得的第二光来计算第二抗原的浓度。

[0098] 通过使偏振方向与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光透过单元,产生缘于第二金属纳米棒的长轴的——即由受到第二抗原影响的局域型表面等离子体共振带产生的吸收。第二光的强度的衰减变得极大的波长,为局域型表面等离子体共振波长(第二波长)。与第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振与第一金属纳米棒的长轴方向正交,因

此,光的强度不会产生缘于第一金属纳米棒的长轴的衰减。

[0099] 与步骤 c 同样,预先求取没有受到第二抗原的影响的第二金属纳米棒的局域型表面等离子体共振波长。将第二波长与没有受到第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长进行比较。根据波长的偏移量能够计算出第二抗原的浓度。

[0100] 使偏振方向与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光沿着与步骤 c 同样的光轴透过单元的方法并没有特别限定。在本发明中,例如,使用一种生物体成分浓度测定装置,其包括:具有第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间的单元;对单元照射偏振光的光源或偏振片;和接收透过单元后的光的受光器。

[0101] 此时,使对单元照射偏振光的光源、偏振片以及单元中的至少一个能够以光轴为轴旋转。通过将光源、偏振片或单元固定在能够对单元照射偏振方向与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的偏振光的位置上,能够使期望的偏振光透过单元。

[0102] 由此,能够使透过单元的偏振光的偏振方向在与多个第一金属纳米棒的长轴方向平行的方向和与多个第二金属纳米棒的长轴方向平行的方向间切换。由此,能够容易地进行上述步骤 c 和步骤 d。于是,能够容易地获得受到第一抗原影响的吸收光谱和受到第二抗原影响的吸收光谱。

[0103] 即,根据本发明,不需要控制光源、第一区域、第二区域和受光器的位置关系或者移动单元。因此,能够抑制光轴的偏移。而且,也不需要设置多个用于照射光的光轴或者使照射光的范围变大。

[0104] 以下,参照附图说明本发明的实施方式。

[0105] (实施方式 1)

[0106] 使用图 4 ~ 图 6 说明本实施方式。

[0107] 图 4 概略表示本实施方式的单元的截面。

[0108] 单元 105 具有第一基板 105a、第二基板 105b、第一间隔物 105c、第二间隔物 105d 和盖玻璃 105e。

[0109] 第一基板 105a 在一个面具有第一区域。在第一区域固定有多个第一金属纳米棒 109a。多个第一金属纳米棒 109a 的长轴沿同一方向取向。第一金属纳米棒的平均尺寸的一个例子是:长轴的平均长度为 37nm,短轴的平均长度为 10nm。

[0110] 第一区域可以为第一基板的整个面,也可以为其一部分。第一基板优选面积在 $100 \mu\text{m}^2$ 以上。

[0111] 第二基板 105b 在一个面具有第二区域。在第二区域固定有多个第二金属纳米棒 109b。多个第二金属纳米棒 109b 的长轴沿同一方向取向。第二金属纳米棒的平均尺寸的一个例子是,与第一金属纳米棒同样,长轴的平均长度为 37nm,短轴的平均长度为 10nm。

[0112] 第二区域可以为第二基板的整个面,也可以为其一部分。第二基板优选面积在 $100 \mu\text{m}^2$ 以上。

[0113] 作为将长轴沿同一方向取向的多个金属纳米棒固定在基板上的方法,能够没有特别限定地使用公知的技术。例如,使用 X 射线光刻或电子束光刻,在基板上形成具有规定图案的掩模。通过对该基板溅射金属,并在之后除去掩模,能够获得形成有规定图案的金属纳米棒的基板。

[0114] 或者,使用 X 射线光刻或电子束光刻在 Si 基板上制作铸型。通过将铸型按压到树

脂中来将图案转印于树脂。即,利用纳米压印技术制作树脂的纳米棒。之后,通过溅射金属,得到在表面具有金属的金属纳米棒。

[0115] 此外,也可以通过使用化学反应的合成法、使用光反应的合成法等公知的技术来合成金属纳米棒。

[0116] 例如,将包含金属纳米棒、分散剂、溶液和树脂的浆料涂布于基板。此时,例如,利用微凹印涂布器(micro-gravure coater)等装置,在与基板的前进方法相反的方向上施加一定的剪切应力,并涂布浆料。或者,也可以在涂布浆料时或涂布后,在一定方向上施加电特性或磁特性的力。通过这些方法,能够使多个金属纳米棒的长轴沿同一方向取向。

[0117] 如图4所示,第一间隔物105c配置在第一区域的周围。盖玻璃105e隔着第一间隔物105c与第一基板105a相对。第一区域、第一间隔物105c和盖玻璃105e形成第一空间105f。

[0118] 第二间隔物105d配置在第二区域的周围。第一基板105a的另一面、第二区域和第二间隔物105d形成第二空间105g。

[0119] 第一空间105f和第二空间105g分别独立地具有被检测溶液的供给口和排出口(未图示)。第一空间105f和第二空间105g相当于被检测溶液保持空间。第一区域、第二区域、第一空间和第二空间以与一根光轴相交的方式配置。

[0120] 图5概略表示本实施方式的第一基板105a和第二基板105b。第一金属纳米棒109a的长轴方向与第二金属纳米棒109b的长轴方向正交。第一基板105a和第二基板105b以其主面相互平行的方式配置。第一区域和第二区域朝向相同方向。

[0121] 第一金属纳米棒109a的表面具有第一抗体112a。第一抗体112a与被检测溶液中含有的第一抗原反应并结合。第二金属纳米棒109b的表面具有第二抗体112b,第二抗体112b与被检测溶液中含有的第二抗原反应并结合。

[0122] 第一基板105a、第二基板105b和盖玻璃105e的材质只要是使卤素光源101的波长的光透过的公知材质即可。例如, SiO_2 对于上述光的波长来说是透明的,因此优选。具体地说,能够举出石英玻璃、 SiO_2 的单晶体等。

[0123] 生物体成分浓度测定装置包括单元和光学测定装置。光学测定装置包括光源、偏振片和受光器。另外,光学测定装置也可以具有对透过单元的光进行分光的分光装置、使单元或偏振片旋转的旋转装置、运算部和存储部。

[0124] 图6概略表示本发明的实施方式1的生物体成分浓度测定装置的结构。图6的生物体成分浓度测定装置100具有上述单元105和光学测定装置10。

[0125] 光学测定装置10包括作为光源的卤素光源101、透镜102、偏振片103、透镜104、隙缝106、光栅元件107、受光器108、作为运算部的微型计算机110和作为存储部的存储器111。隙缝106和光栅元件107为分光装置。在偏振片103与透镜104之间配置单元105。在光学测定装置10中,偏振片103能够以与第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间交叉的光轴作为旋转轴进行旋转。

[0126] 卤素光源101照射包含局域型表面等离子体共振波长的光。透镜102对从卤素光源101照射来的光进行整形。

[0127] 光源只要是照射包含金属纳米棒的局域型表面等离子体共振波长的光的光源即可。

[0128] 在本实施方式中,光源为非偏振的卤素光源 101,但例如也可以使用照射偏振光的光源。此时,可以代替偏振片,使用用于使偏振旋转的波片。作为照射偏振光的光源,能够举出激光光源等。

[0129] 偏振片 103 选择由透镜 102 整形后的光的偏振。偏振片没有特别限定,例如能够利用使用有机分子的偏振膜等公知的偏振片。

[0130] 作为旋转装置,例如使用电动机(未图示)。在使用照射偏振光的光源的情况下,也可以由旋转装置使光源旋转从而控制偏振的方向。

[0131] 透镜 104 对透过单元 105 的光进行整形。

[0132] 作为分光装置的隙缝 106 和光栅元件 107 从透过单元的光中分出规定的波长的光。隙缝 106 将透过透镜 104 的光整形为大致点光源状。光栅元件 107 对透过隙缝 106 的光根据波长进行分散和反射。

[0133] 分光装置没有特别限定,可使用能够分出规定波长的光的公知的分光装置。作为其它的分光装置,例如能够利用干涉滤光片等分光滤光片和声光元件。

[0134] 受光器 108 对由分光装置分散后的光进行检测。受光器没有特别限定,例如能够利用公知技术。例如,能够利用具有多个受光区域的 CCD(电荷耦合元件)、COMS 和一维光电探测器阵列。例如,能够利用具有 4096 个受光区域的一维 CCD 元件。此外,也能够使用具有单一的受光区域的受光器。

[0135] 作为运算部的微型计算机 110 计算局域型表面等离子体共振的共振波长,并根据共振波长的偏移量计算生物体成分浓度。微型计算机 110 根据受光器 108 检测出的光的强度计算局域型表面等离子体共振波长。进而,微型计算机 110 基于局域型表面等离子体共振波长,计算被检测溶液中含有的第一抗原和第二抗原的浓度。

[0136] 作为存储部的存储器 111 存储偏振状态的信息、单元的旋转角度的信息和与波长相关的信息等。偏振状态的信息包含透过单元的偏振光的偏振方向等。与波长相关的信息例如包含与受光器 108 的各受光区域对应的波长、局域型表面等离子体共振波长的共振波长偏移量、与第一抗原的浓度或第二抗原的浓度的相关关系、没有受到第一抗原的影响的第一金属纳米棒的局域型表面等离子体共振波长、没有受到第二抗原的影响的第二金属纳米棒的局域型表面等离子体共振波长。

[0137] 局域型表面等离子体共振波长和被检测溶液中含有的第一抗原的浓度或第二抗原的浓度的相关关系例如由以下的方法得到。

[0138] 首先,测定具有已知的生物体成分浓度的被检测溶液的局域型表面等离子体共振波长。该测定对具有不同生物体成分浓度的多个被检测溶液进行。由此,能够得到与各波长对应的生物体成分浓度的数据。

[0139] 单元 105 优选具有传感器(未图示),用于判定被检测溶液保持空间是否已被充分供给检测溶液。例如,盖玻璃 105e 和第一基板 105a 具有第一电极对。第一基板 105a 和第二基板 105b 具有第二电极对。由此,当将单元 105 插入光学测定装置 10 时,电极被施加弱电压。此处,血液等被检测溶液包含电解质。因此,当被检测溶液供给至单元内时,在电极间流通电流。由此,能够判定被检测溶液是否充分地被供给至被检测溶液保持空间。可以利用传感器的输出,自动接通卤素光源 101 的电源。由此,能够使得生物体成分浓度的测定自动化。

[0140] 接着,参照附图说明本实施方式的生物体成分浓度测定装置的动作。

[0141] 首先,向单元 105 供给包含第一抗原和第二抗原的被检测溶液。

[0142] 由此,第一抗原与第一金属纳米棒 109a 的表面的第一抗体 112a 发生特异性反应并结合。第二抗原与第二金属纳米棒 109b 的表面的第二抗体 112b 发生特异性反应并结合。

[0143] 在使第一抗体 112a 和第二抗体 112b 与第一抗原和第二抗原分别充分反应之后,将单元 105 插入光学测定装置 10。

[0144] 之后,接通卤素光源 101 的电源。从卤素光源 101 出射的光被透镜 102 整形,并通过偏振片 103。接着,将透过偏振片 103 的光的偏振方向设定为与多个第一金属纳米棒 109a 的长轴方向平行。此时,如果需要,就使偏振片 103 或照射偏振光的光源旋转。

[0145] (第一波长的测定)

[0146] 偏振光沿着规定的光轴透过单元 105。光轴以与第一基板 105a 的第一区域、第二基板 105b 的第二区域、第一空间 105f 和第二空间 105g 交叉的方式设定。

[0147] 透过单元 105 的光(第一光)被透镜 104 聚光。第一光透过隙缝 106,被光栅元件 107 分散,由受光器 108 检测。

[0148] 此时,缘于第一金属纳米棒 109a 的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,第一光的强度的衰减变为极大值。另一方面,缘于第二金属纳米棒 109b 的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,第一光的强度没有衰减。

[0149] 微型计算机 110 确定第一光的强度的衰减变为极大的波长(第一波长)。第一波长存储于存储器 111。第一波长是缘于第一金属纳米棒 109a 的长轴,即受到第一抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长。

[0150] (第二波长的测定)

[0151] 微型计算机 110 使偏振片 103 旋转 90° 。由此,将偏振方向设定为与多个第二金属纳米棒 109b 的长轴方向平行。

[0152] 偏振光与沿着与测定第一波长时同样的光轴透过单元 105。

[0153] 透过单元的光(第二光)与第一光同样被分散,由受光器 108 检测。

[0154] 此时,缘于第一金属纳米棒 109a 的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,第二光的强度的没有衰减。另一方面,缘于第二金属纳米棒 109b 的长轴的局域型表面等离子体共振波长处,第二光的强度的衰减变为极大值。

[0155] 微型计算机 110 确定第二光的强度的衰减变为极大的波长(第二波长)。第二波长存储于存储器 111。第二波长是缘于第二金属纳米棒 109b 的长轴,即受到第二抗原的影响的局域型表面等离子体共振波长。

[0156] (第一抗原的浓度)

[0157] 微型计算机 110 从存储器 111 中读出第一抗原与第一抗体 112a 结合之前的缘于第一金属纳米棒的长轴的局域型表面等离子体共振波长(第一参照波长)。第一参照波长不受到第一抗原的影响。微型计算机 110 对第一波长和第一参照波长进行比较,求取波长偏移量。

[0158] 之后,微型计算机 110 参照存储器 111 中的第一波长的波长偏移量和第一抗原的浓度的相关关系,计算第一抗原的浓度。

[0159] (第二抗原的浓度)

[0160] 微型计算机 110 从存储器 111 中读出第二抗原与第二抗体 112b 结合之前的缘于第二金属纳米棒的长轴的局域型表面等离子体共振波长（第二参照波长）。第二参照波长不受到第二抗原的影响。微型计算机 110 对第二波长和第二参照波长进行比较，求取波长偏移量。

[0161] 之后，微型计算机 110 参照存储器 111 中的第二波长的波长偏移量和第二抗原的浓度的相关关系，计算第二抗原的浓度。

[0162] 得到的第一抗原和第二抗原的浓度，通过经由扬声器（未图示）发出的声音、在显示器（未图示）上的显示等，通知给用户。

[0163] （实施方式 2）

[0164] 使用图 7～图 9 说明本发明的另一实施方式。

[0165] 在图 7～图 9 中，对与图 4～图 6 相同的结构要素使用相同标记，省略说明。

[0166] 图 7 概略表示本实施方式的单元的截面。

[0167] 单元 205 具有：与实施方式 1 同样的第一基板 105a 和第二基板 105b，以及间隔物 205c。间隔物 205c 配置在第一区域的周围或第二区域的周围。第一区域、第二区域和间隔物 205c 形成被检测溶液保持空间 205f。第一区域、第二区域和被检测溶液保持空间以与一根光轴相交的方式配置。被检测溶液保持空间 205f 具有被检测溶液供给口和排出口（未图示）。

[0168] 图 8 概略表示本实施方式的第一基板 105a 和第二基板 105b。第一金属纳米棒 109a 的长轴方向与第二金属纳米棒 109b 的长轴方向正交。第一基板 105a 和第二基板 105b 以其主面平行的方式配置。第一区域与第二区域相对。第一金属纳米棒 109a 的表面具有第一抗体 112a。第二金属纳米棒 109b 的表面具有第二抗体 112b。

[0169] 当向被检测溶液保持空间 205f 供给包含第一抗原和第二抗原的被检测溶液时，第一抗原与第一金属纳米棒 109a 的表面的第一抗体 112a 发生特异性反应并结合。第二抗原与第二金属纳米棒 109b 的表面的第二抗体 112b 发生特异性反应并结合。

[0170] 图 9 概略表示本实施方式的生物体成分浓度测定装置的结构。图 9 的生物体成分浓度测定装置 200，除了具有上述单元 205 之外，具有与实施方式 1 相同的结构。

[0171] 本实施方式中，被检测溶液保持空间为一个，因此，判定被检测溶液是否充满的传感器的结构也变得简单。

[0172] 本实施方式的生物体成分浓度测定装置的动作与实施方式 1 基本相同。因此省略说明。本实施方式的单元中被检测溶液保持空间为一个，因此能够方便地供给被检测溶液。而且单元的制作也变得容易。

[0173] （实施方式 3）

[0174] 使用图 10～图 12 说明本发明的另一实施方式。图 10～图 12 中，对与图 4～图 6 相同的结构要素使用相同标记，省略说明。

[0175] 图 10 概略表示本实施方式的单元的截面。

[0176] 单元 305 具有：与实施方式 1 同样的第一基板 105a 和第二基板 105b、第一盖玻璃 305e、第二盖玻璃 305h、第一间隔物 305c、第二间隔物 305d 和第三间隔物 305i。

[0177] 第一间隔物 305c 配置在第一区域的周围。第一盖玻璃 305e 隔着第一间隔物 305c 与第一基板 105a 相对。第一区域、第一间隔物 305c 和第一盖玻璃 305e 形成第一空间 305f。

[0178] 第二间隔物 305d 配置在第二区域的周围。第二盖玻璃 305h 隔着第二间隔物 305d 与第二基板 105b 相对。第二区域、第二间隔物 305d 和第二盖玻璃 305h 形成第二空间 305g。第三间隔物 305i 配置在第一基板 105a 与第二基板 105b 之间。

[0179] 第一空间 305f 和第二空间 305g 分别独立地具有被检测溶液的供给口和排出口（未图示）。第一空间 305f 和第二空间 305g 构成被检测溶液保持空间。第一区域、第二区域、第一空间和第二空间以与一根光轴相交的方式配置。

[0180] 图 11 概略本实施方式的第一基板 105a 和第二基板 105b。图 11 中，第一金属纳米棒 109a 的长轴方向与第二金属纳米棒 109b 的长轴方向正交。第一基板 105a 和第二基板 105b 以其主面平行的方式配置。第一区域、第二区域不朝向相同方向，而且不相互相对。第一金属纳米棒 109a 的表面具有第一抗体 112a。第二金属纳米棒 109b 的表面具有第二抗体 112b。

[0181] 图 12 概略表示本实施方式的生物体成分浓度测定装置的结构。图 12 的生物体成分浓度测定装置 300，除了具有上述单元 305 以外，具有与实施方式 1 相同的结构。

[0182] 本实施方式的生物体成分浓度测定装置的动作与实施方式 1 基本相同，因此省略说明。本实施方式的单元中，第一空间和第二空间相互独立。因此，不会受到另一种抗体的影响。由此，能够高精度地测定第一抗原和第二抗原的浓度。而且，仅是通过制作相同的基板作为第一基板和第二基板，并将各自的金属纳米棒以相互正交的方式贴附，就能够容易地制作出单元。

[0183] （实施方式 4）

[0184] 使用图 13～图 15 说明本发明的另一实施方式。

[0185] 图 13 概略表示本实施方式的单元的截面。

[0186] 单元 405 具有基板 405a、第一盖玻璃 405b、第二盖玻璃 405e、第一间隔物 405c 和第二间隔物 405d。基板 405a 在一个面上具有固定有多个第一金属纳米棒 109a 的第一区域，在另一个面上具有固定有多个第二金属纳米棒 109b 的第二区域。

[0187] 第一间隔物 405c 配置在第一区域的周围。第一盖玻璃 405b 隔着第一间隔物 405c 与基板 405a 相对。第一区域、第一间隔物 405c 和第一盖玻璃 405b 形成第一空间 405f。

[0188] 第二间隔物 405d 配置在第二区域的周围。第二盖玻璃 405e 隔着第二间隔物 405d 与基板 405a 相对。第二区域、第二间隔物 405d 和第二盖玻璃 405e 形成第二空间 405g。

[0189] 第一空间 405f 和第二空间 405g 分别独立地具有被检测溶液的供给口和排出口（未图示）。第一空间 405f 和第二空间 405g 构成被检测溶液保持空间。第一区域、第二区域、第一空间和第二空间以与一根光轴相交的方式配置。

[0190] 图 14 概略表示本实施方式的基板 405a。图 14 中，第一金属纳米棒 109a 的长轴方向与第二金属纳米棒 109b 的长轴方向正交。第一金属纳米棒 109a 的表面具有第一抗体 112a。第二金属纳米棒 109b 的表面具有第二抗体 112b。

[0191] 图 15 概略表示本实施方式的生物体成分浓度测定装置的结构。图 15 的生物体成分浓度测定装置 400，除了具有上述单元 405 之外，具有与实施方式 1 相同的结构。

[0192] 本实施方式的生物体成分浓度测定装置的动作与实施方式 1 基本相同。因此省略说明。本实施方式的单元，不需要组合各个固定有金属纳米棒的多个基板。因此，不需要以第一金属纳米棒的长轴方向与第二金属纳米棒的长轴方向正交的方式配置多个基板。因为

不使用多个基板,所以容易进行单元的小型化。而且,能够抑制由于贴合多个基板引起的第一金属纳米棒 109a 和第二金属纳米棒 109b 的长轴方向的错位。

[0193] (实施方式 5)

[0194] 使用图 16A ~ 图 17 说明本发明的另一实施方式。

[0195] 图 16 ~ 图 17 中,对与图 4 ~ 图 6 相同的结构要素使用相同标记,省略说明。

[0196] 图 16 概略表示本实施方式的单元的截面和分解立体图。

[0197] 本实施方式的单元 505 具有与实施方式 1 的单元 105 基本相同的结构。单元 505 在第二基板 105b 的不具有第二区域的面上具有齿轮 513。齿轮 513 在其中央附近具有与光轴交叉的贯通孔 506。贯通孔 506 的大小没有特别限定,是至少不会遮挡从光源照射来的光的大小即可。这样,光不被齿轮 513 遮挡地透过单元 505。

[0198] 本实施方式的光学测定装置具有使单元旋转的旋转装置。图 17 概略表示本实施方式的生物体成分浓度测定装置的结构。光学测定装置 50 具有作为旋转装置的齿轮 113、轴 114 和电动机 115。齿轮 113 与单元 505 的齿轮 513 接触。由此,单元 505 以光轴为旋转轴旋转。齿轮 113 经由轴 114 与电动机 115 连接。电动机 115 与微型计算机 110 连接。微型计算机 110 使电动机 115 动作,从而使单元 505 旋转。

[0199] 本实施方式中,使用卤素光源 101,但与实施方式 1 同样,也可以使用照射偏振光的光源。此时,可以不使用偏振片 103。

[0200] 生物体成分浓度测定装置 500 也可以具有光电传感器(未图示)。光电传感器对透过单元 505 的光的偏振方向与第一金属纳米棒 109a 的长轴方向和第二金属纳米棒 109b 的长轴方向中的任一方向平行的情况进行检测。此时,单元 505 优选在单元 505 的圆弧状的外周具有凸部,以在偏振方向与第一金属纳米棒 109a 的长轴方向和第二金属纳米棒 109b 的长轴方向中的任一方向平行时遮挡光电传感器的光。通过以凸部遮挡光电传感器的光,能够检测到偏振方向与任一金属纳米棒的长轴方向平行。

[0201] 接着,参照附图说明本实施方式的生物体成分浓度测定装置的动作。

[0202] 首先,与实施方式 1 同样,求取第一波长。此时,如果需要,就使单元 505 旋转,将偏振方向设定为与多个第一金属纳米棒 109a 的长轴方向平行。

[0203] 在求得第一波长之后,微型计算机 110 使电动机 115 动作,使单元 505 旋转 90° 。由此,将偏振方向设定为与多个第二金属纳米棒 109b 的长轴方向平行。

[0204] 之后,与实施方式 1 同样,求取第二波长。由此,能够计算第一抗原的浓度和第二抗原的浓度。

[0205] 本实施方式中,使用与实施方式 1 结构类似的单元,但也可以使用与实施方式 2 ~ 4 结构类似的单元。

[0206] 工业上的可利用性

[0207] 本发明的生物体成分浓度测定装置小型且能够高精度地测定多种生物体成分的浓度。因此,在被检测溶液所含的多种抗原的浓度较低的情况下有用。

[0208] 附图标记

[0209] 100、200、300、400、500 生物体成分浓度测定装置

[0210] 101 卤素光源

[0211] 103 偏振片

- [0212] 105、205、305、405、505 单元
- [0213] 105a 第一基板
- [0214] 105b 第二基板
- [0215] 105c、305c、405c 第一间隔物
- [0216] 105d、305d、405d 第二间隔物。
- [0217] 105e 盖玻璃 (cover glass)
- [0218] 105f、305f、405f 第一空间
- [0219] 105g、305g、405g 第二空间
- [0220] 108 受光器
- [0221] 109a 第一金属纳米棒
- [0222] 109b 第二金属纳米棒
- [0223] 110 微型计算机
- [0224] 112a 第一抗体
- [0225] 112b 第二抗体
- [0226] 113 齿轮
- [0227] 114 轴
- [0228] 115 电动机
- [0229] 10、50 光学测定装置
- [0230] 205c 间隔物
- [0231] 205f 被检测溶液保持空间
- [0232] 506 贯通孔
- [0233] 513 齿轮
- [0234] 405a 基板
- [0235] 305e、405b 第一盖玻璃
- [0236] 305h、405e 第二盖玻璃
- [0237] 305i 第三间隔物

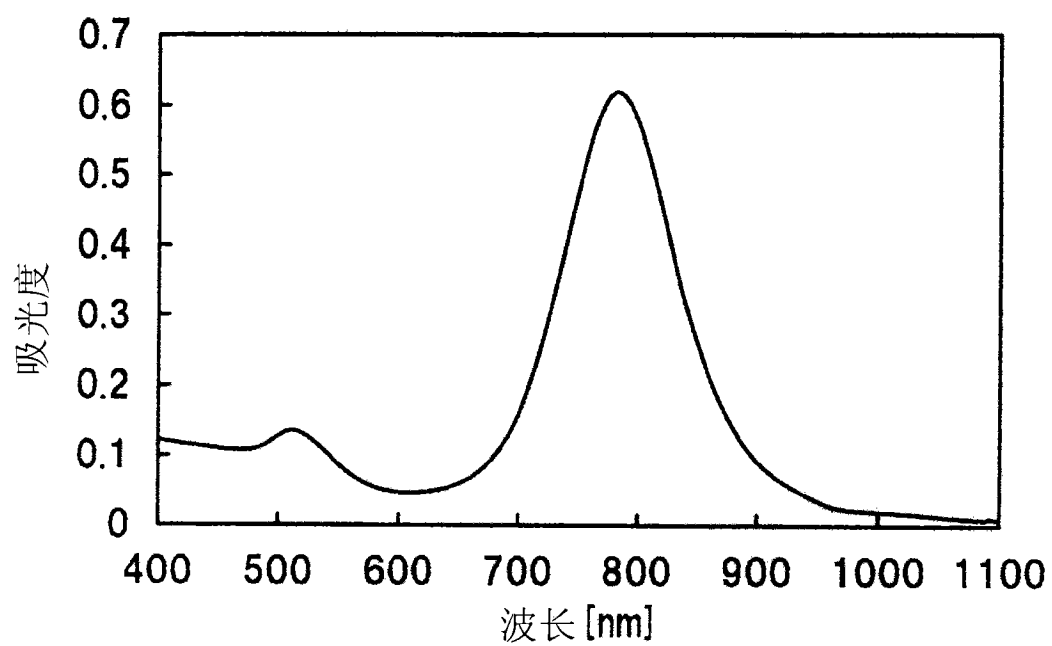


图 1

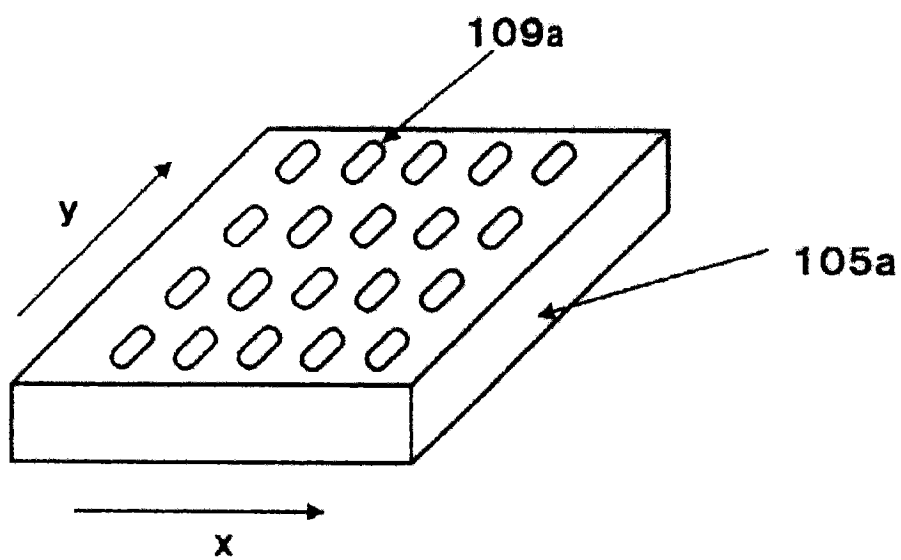


图 2A

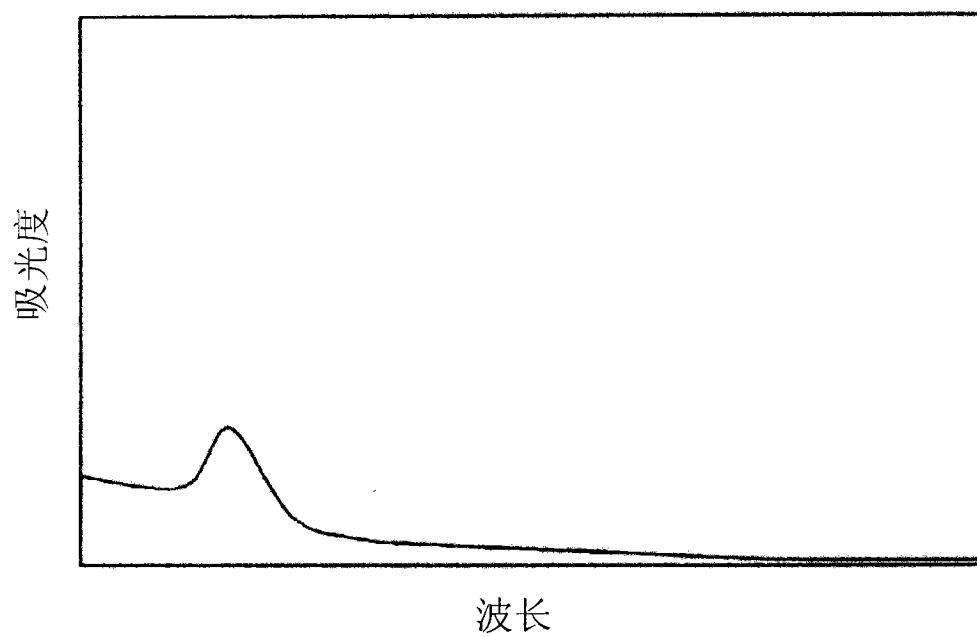


图 2B

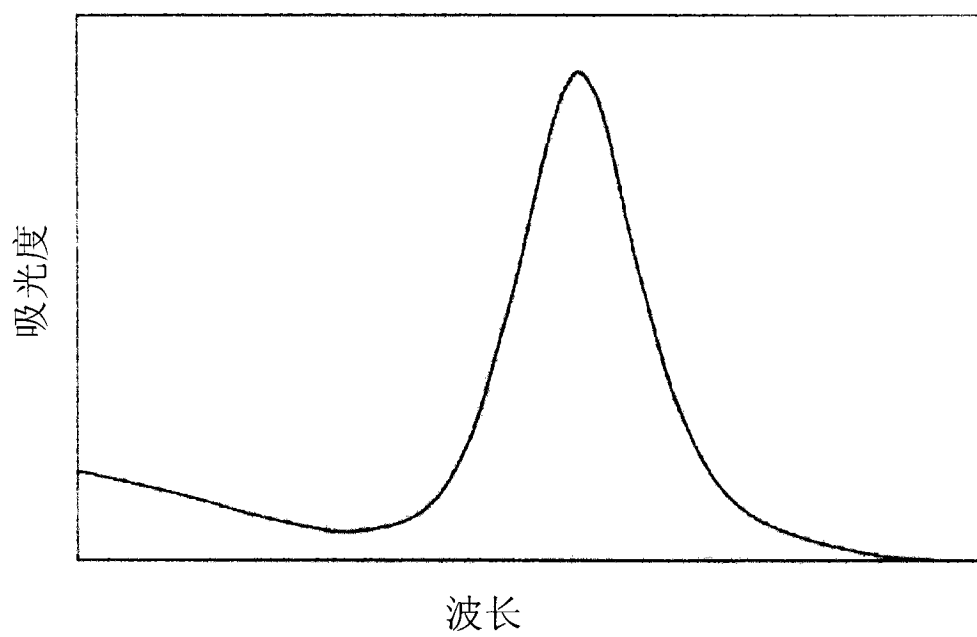


图 2C

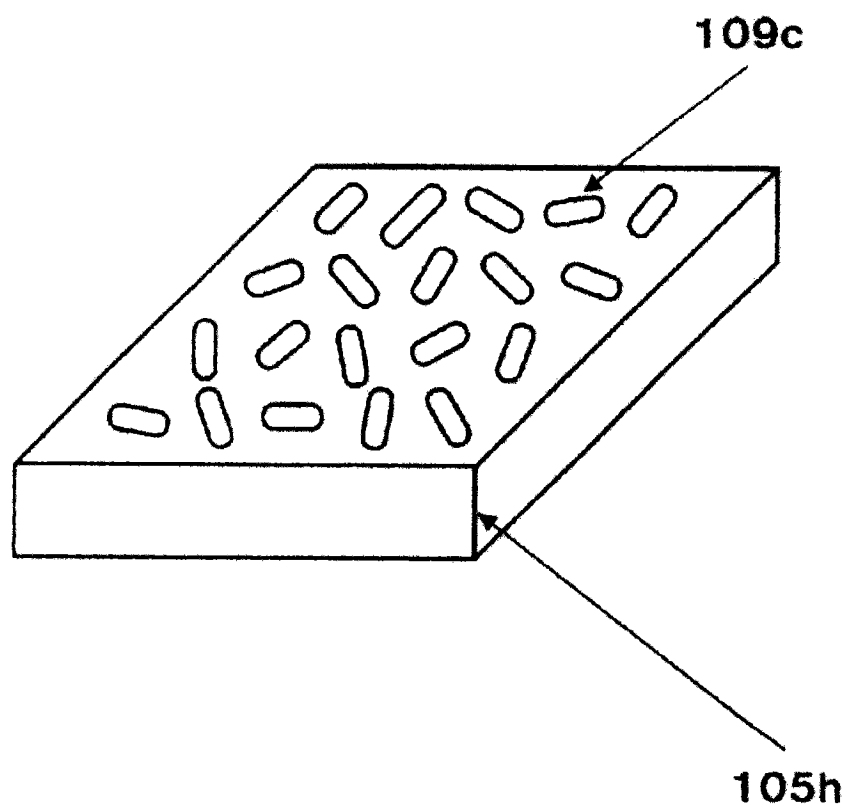


图 3A

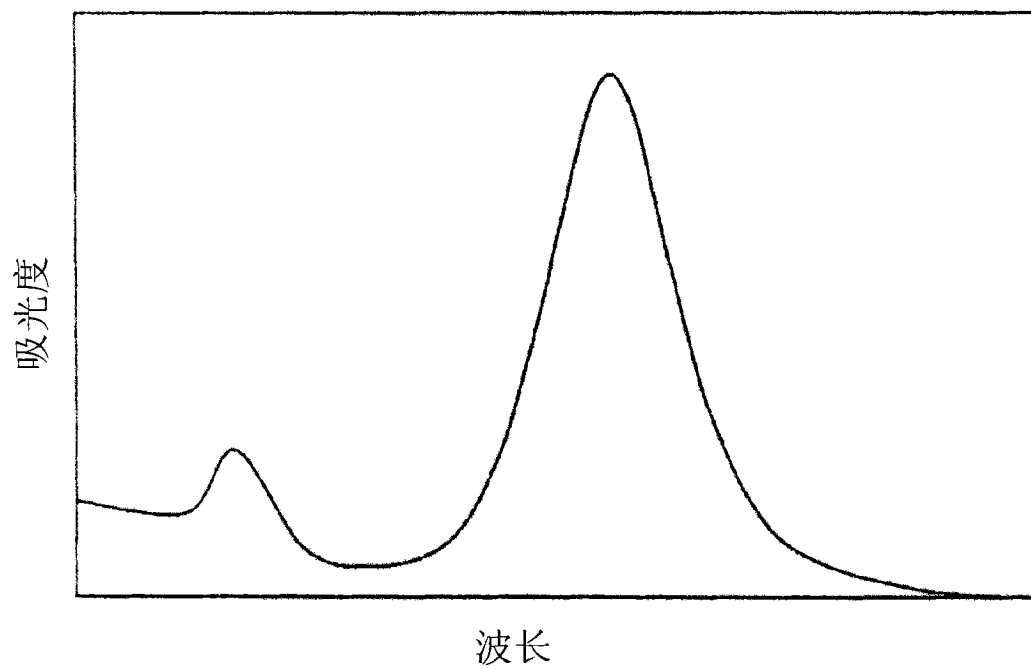


图 3B

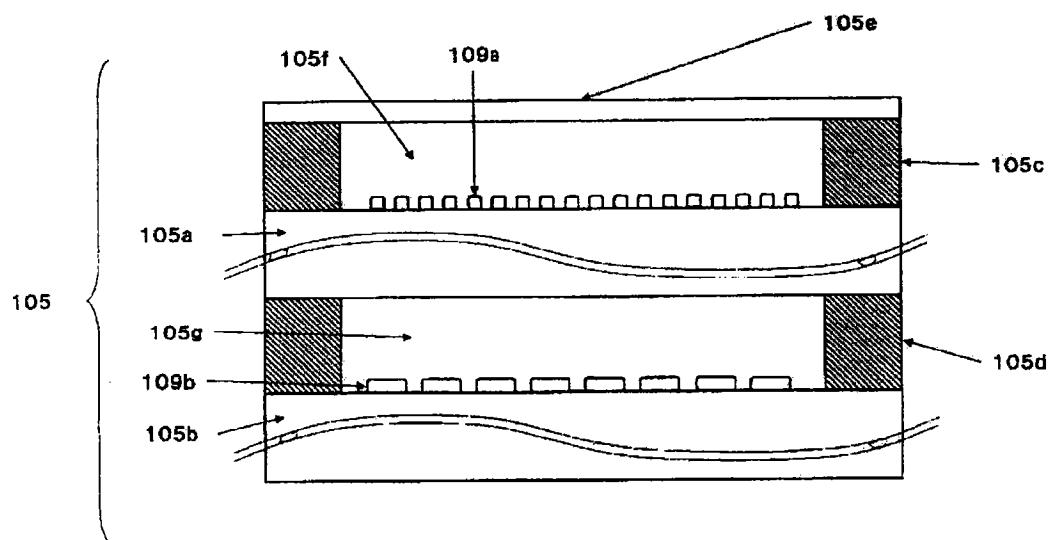


图 4

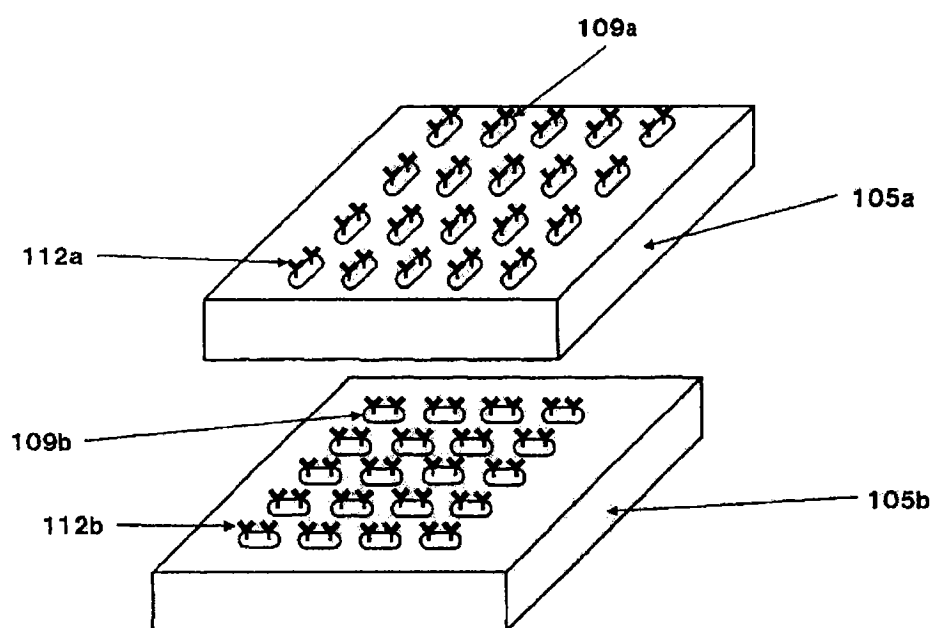


图 5

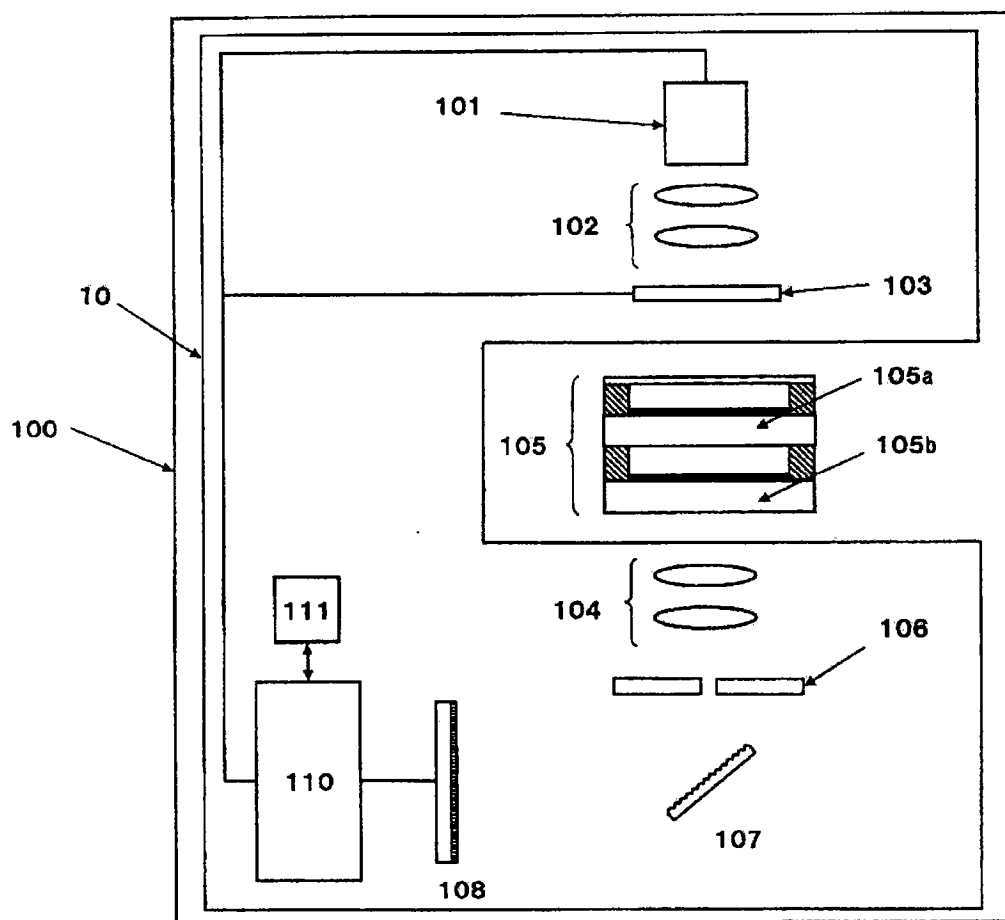


图 6

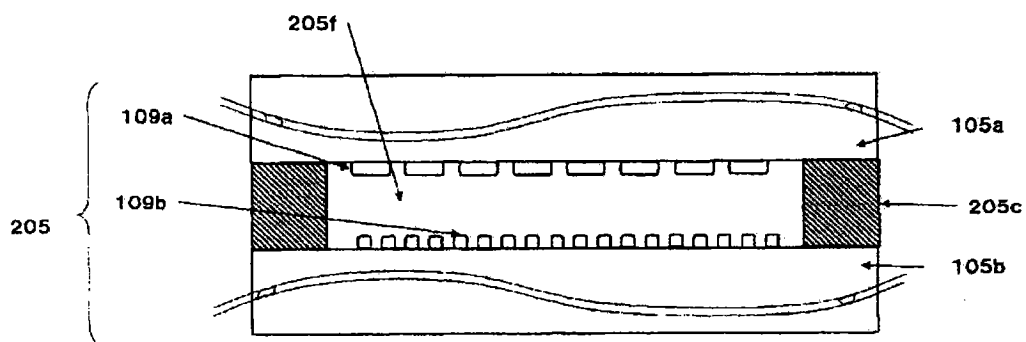


图 7

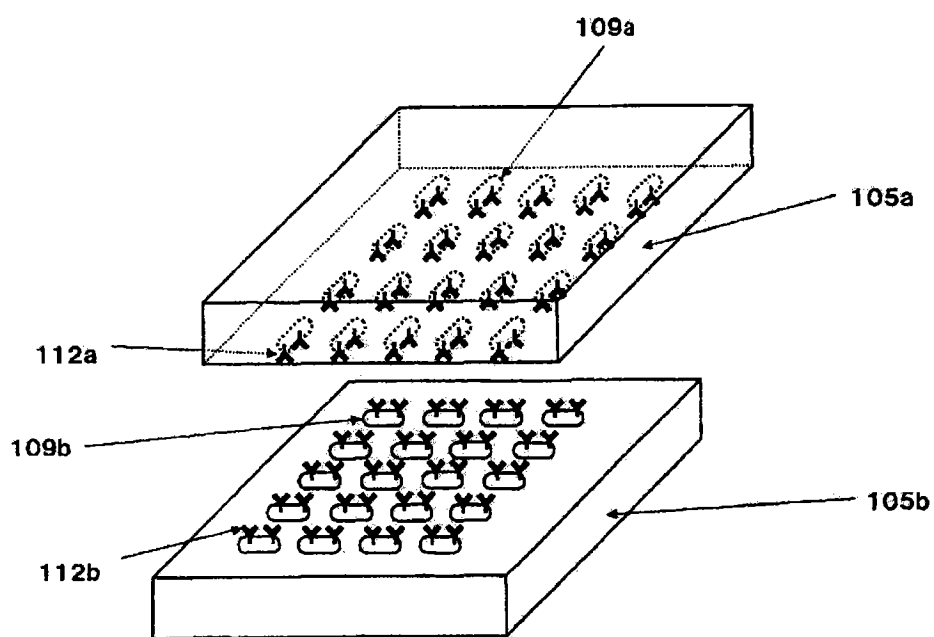


图 8

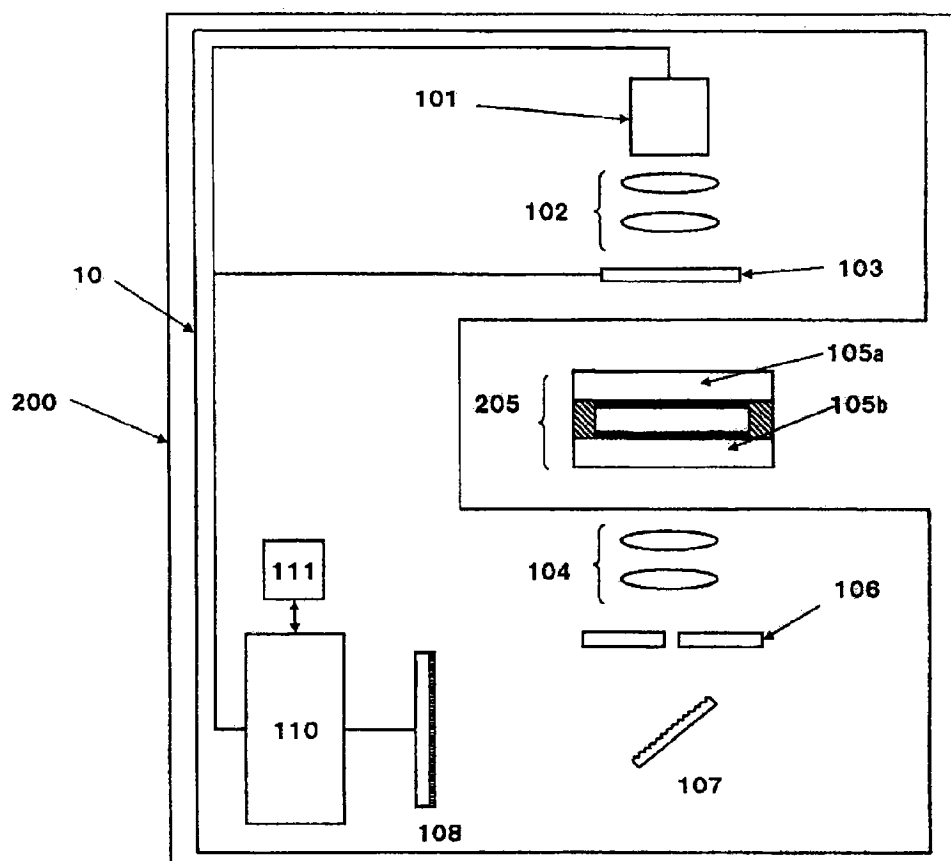


图 9

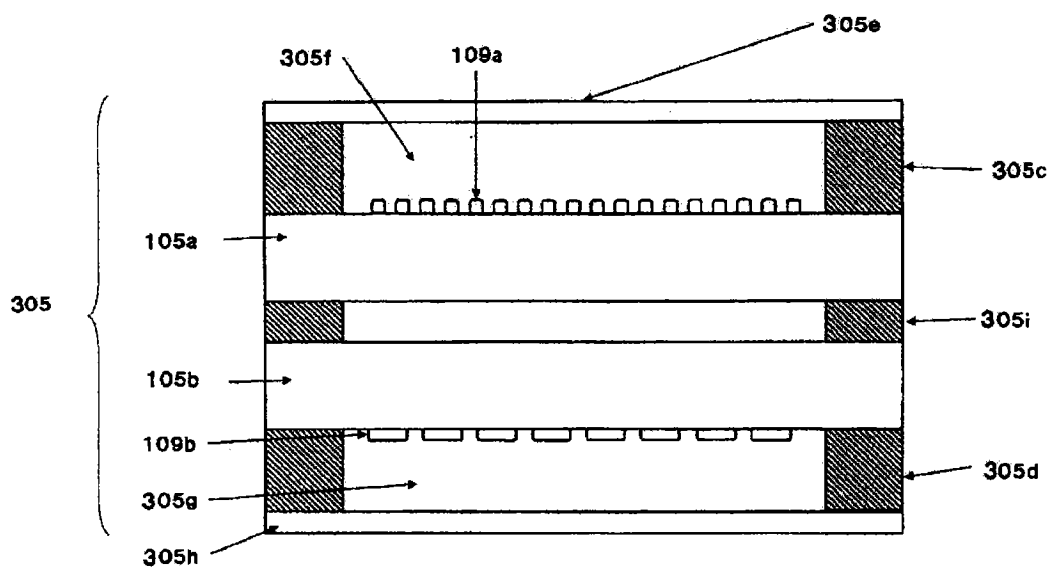


图 10

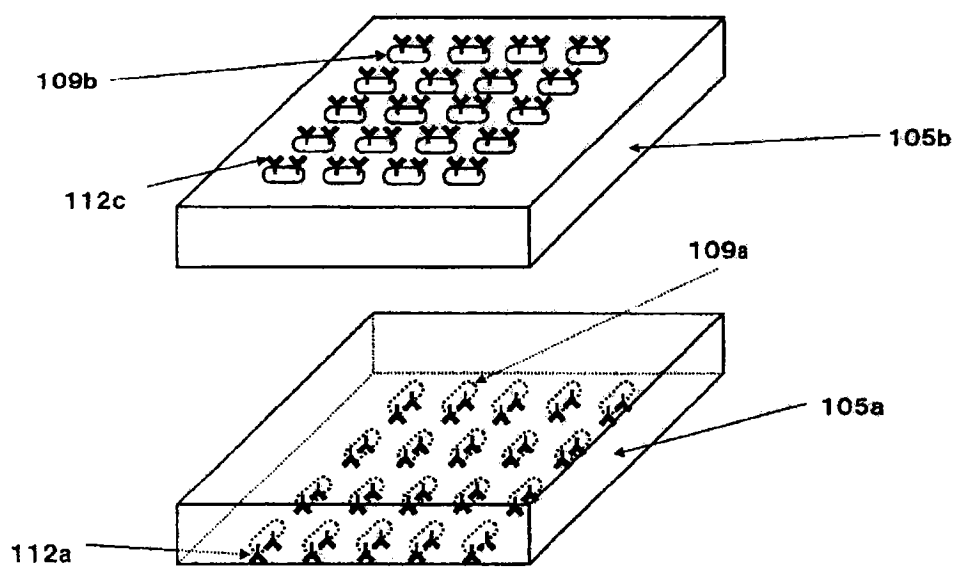


图 11

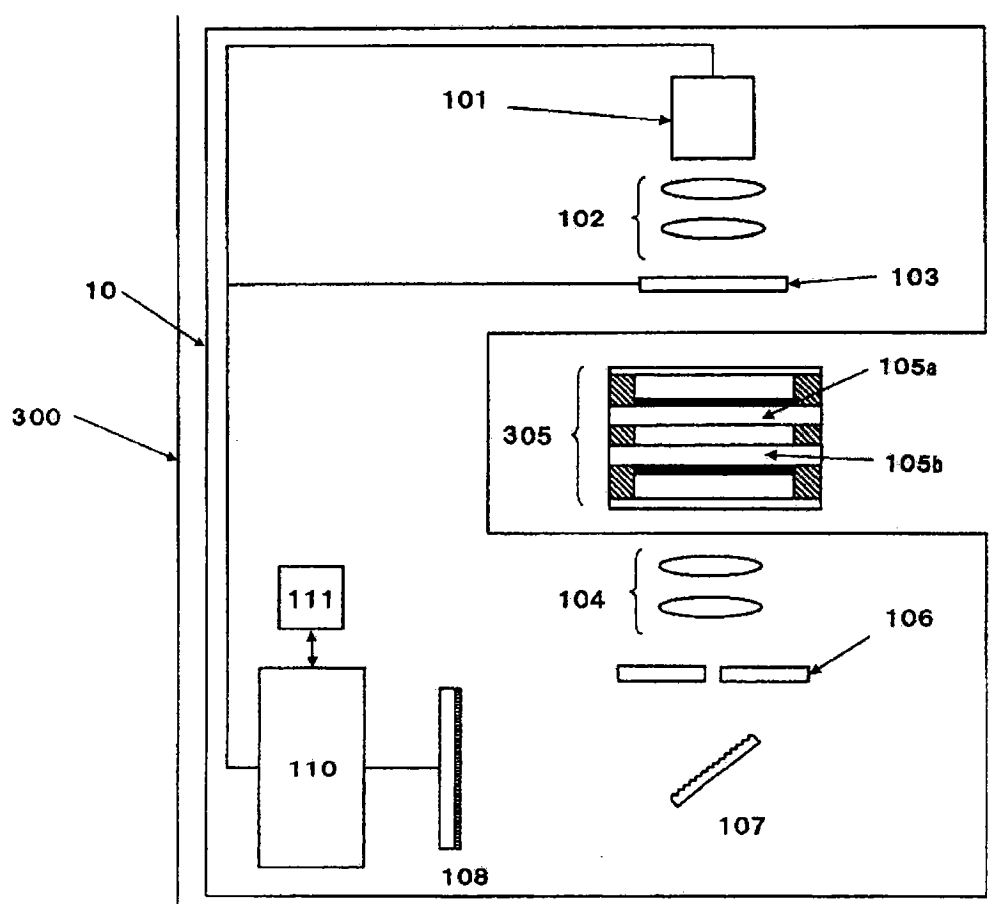


图 12

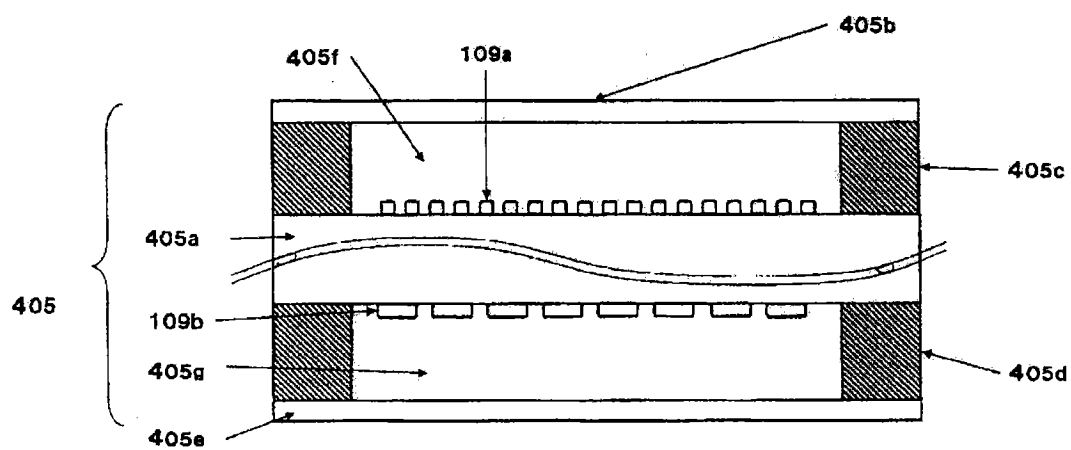


图 13

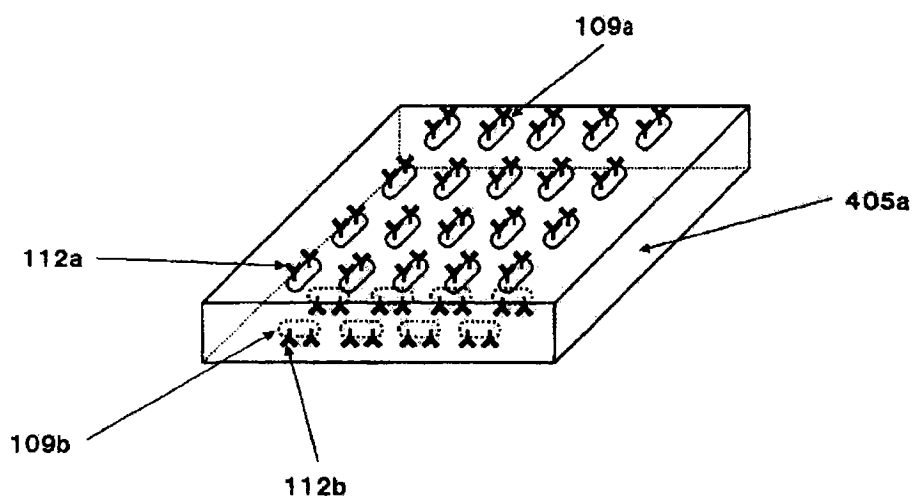


图 14

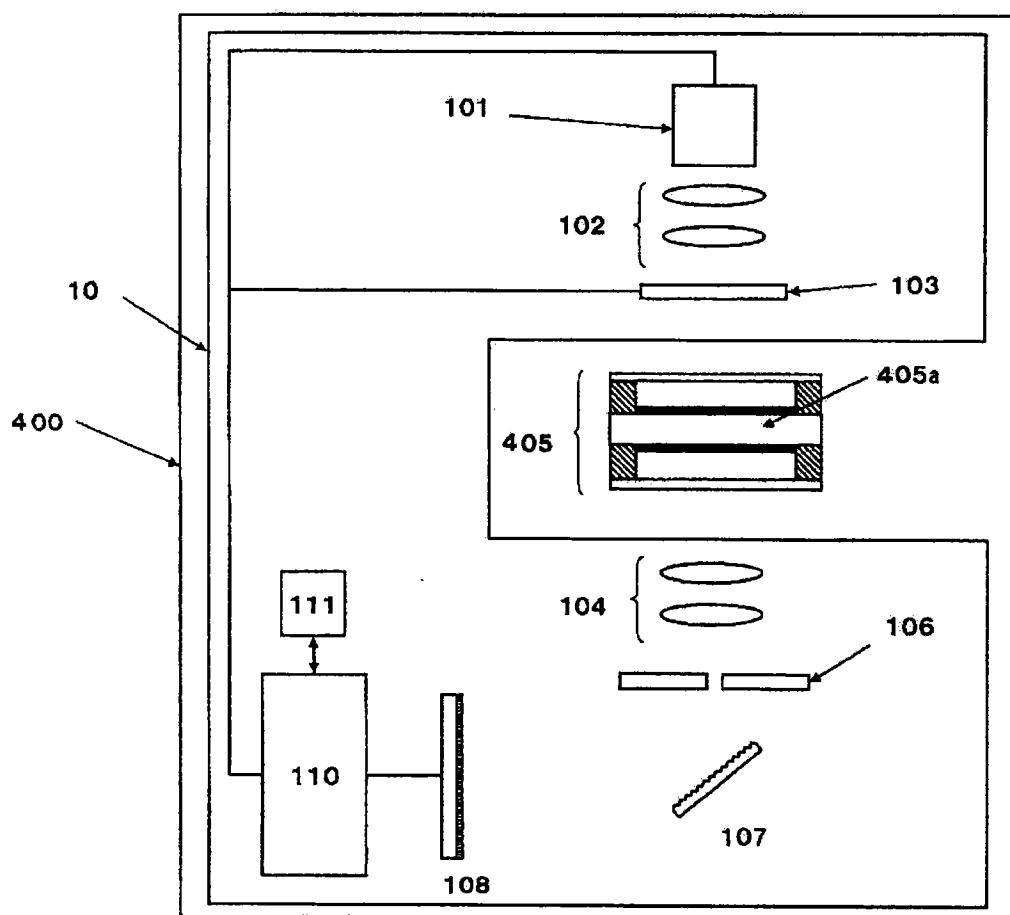


图 15

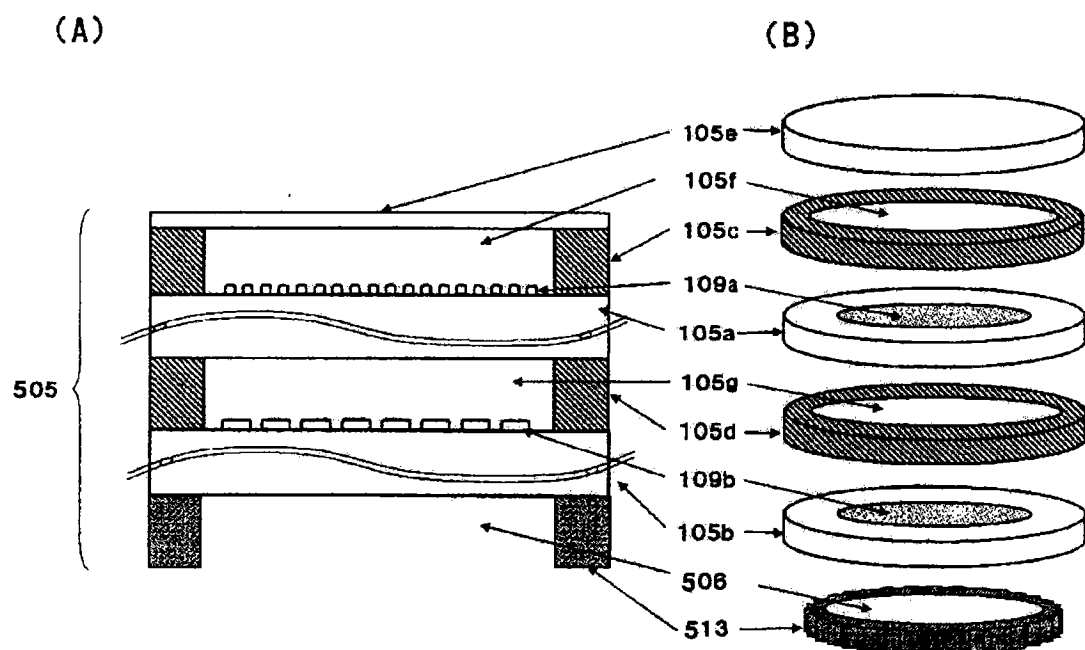


图 16

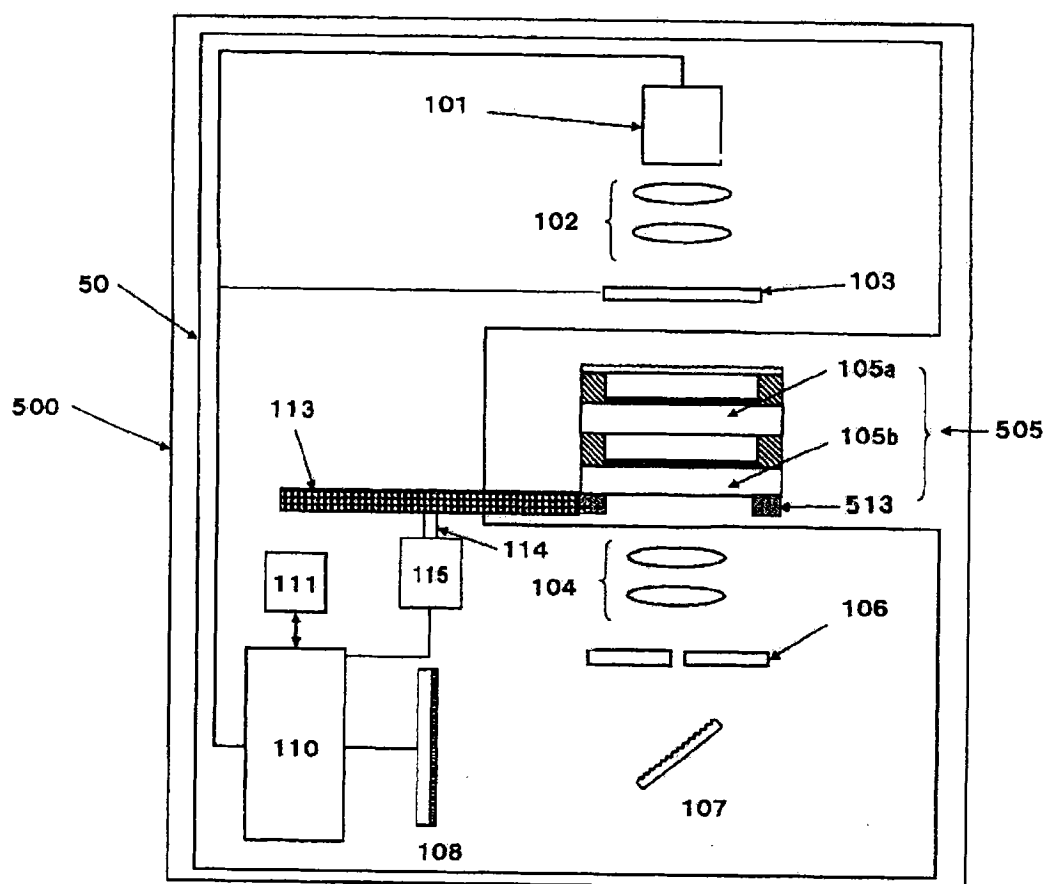


图 17