

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年11月6日(06.11.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/178385 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/05 (2006.01) G01N 33/483 (2006.01)
G01N 21/41 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/061899
- (22) 国際出願日: 2014年4月28日(28.04.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-095947 2013年4月30日(30.04.2013) JP
特願 2013-095953 2013年4月30日(30.04.2013) JP
特願 2013-095974 2013年4月30日(30.04.2013) JP
特願 2014-025826 2014年2月13日(13.02.2014) JP
- (71) 出願人: 日本精工株式会社(NSK LTD.) [JP/JP]; 〒1418560 東京都品川区大崎1丁目6番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 横山 景介(YOKOYAMA, Keisuke); 〒2518501 神奈川県藤沢市鶴沼神明一丁目5番50号 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 古川 秀樹(FURUKAWA, Hideki); 〒2518501 神奈川県藤沢市鶴沼神明一丁目5番50号 日本精工株式

会社内 Kanagawa (JP). 奥谷 暢子(OKUTANI, Nobuko); 〒2518501 神奈川県藤沢市鶴沼神明一丁目5番50号 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 笹尾 邦彦(SASAO, Kunihiko); 〒2518501 神奈川県藤沢市鶴沼神明一丁目5番50号 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 小口 寿明(OGUCHI, Toshiaki); 〒2518501 神奈川県藤沢市鶴沼神明一丁目5番50号 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP).

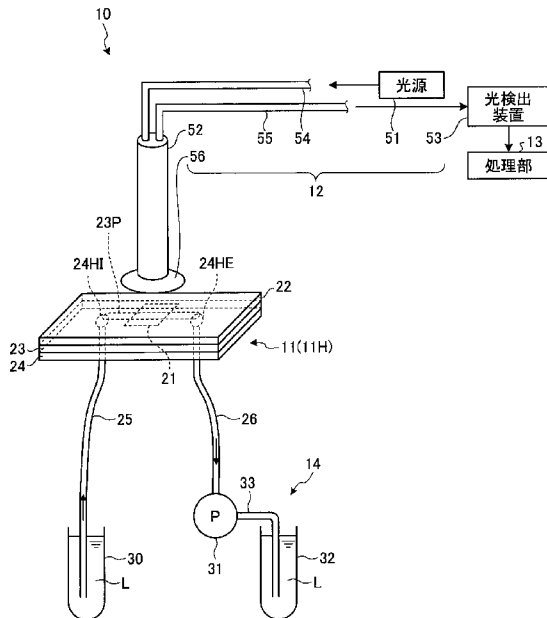
(74) 代理人: 酒井 宏明(SAKAI, Hiroaki); 〒1006020 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 霞が関ビルディング 酒井国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: TARGET SUBSTANCE-CAPTURING DEVICE AND TARGET SUBSTANCE DETECTION DEVICE

(54) 発明の名称: 標的物質捕捉装置及び標的物質検出装置



(57) Abstract: Provided is a target substance-capturing device (10) that comprises: a support member that supports a metal film-coated structure that captures a target substance and that is mounted on the support member, and that comprises at least two holes that open at a part of the support member other than the part on which the metal film-coated structure is mounted; a holding member that is used with the support member to sandwich the metal film-coated structure therebetween and that comprises an opening at which the holes of the support member overlap with the target substance-capturing part of the metal film-coated structure that is mounted on the support member; and a covering member that is translucent and that covers the opening of the holding member.

(57) 要約: 標的物質捕捉装置10は、標的物質を捕捉する金属膜被覆構造体を載置して支持し、前記金属膜被覆構造体が載置される部分とは異なる部分に開口する少なくとも2つの孔を有する支持部材と、前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込み、かつ前記支持部材の前記孔及び前記支持部材に載置された前記金属膜被覆構造体の前記標的物質を捕捉する部分が重なる開口部を有する保持部材と、透光性を有し、前記保持部材の前記開口部を覆う被覆部材と、を含む。

- 13 Processing unit
- 51 Light source
- 53 Light detection device

WO 2014/178385 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 標的物質捕捉装置及び標的物質検出装置

技術分野

[0001] 本発明は、標的物質を検出する標的物質捕捉装置及びこれを備えた標的物質検出装置に関する。

背景技術

[0002] タンパク質、細胞等の標的物質を検出したり濃度を測定したりする手段として、フォトニック結晶を用いたバイオセンサーが知られている（例えば、非特許文献1及び非特許文献2）。非特許文献1及び非特許文献2に記載されているバイオセンサーは、金薄膜を形成したフォトニック結晶基板に光を照射し、フォトニック結晶基板で反射された反射光の波長のピークの変化を測定することにより、標的物質の検出又は標的物質の濃度の計測等を行っている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：「Investigation of Plasmon resonances in metal films with nanohole arrays for biosensing applications」:Takumi Sannomiya, Olivier Scholder, Konstantins Jefimovs, Christian Hafner, and Andreas B. Dahlin, Received 10th December 2010, Revised 1th February 2011

非特許文献2：「Periodic nanohole arrays with shape-enhanced plasmon resonance」:Antoine Lesuffleur, Hyungsoon Im, Nathan C. Lindquist and Sang-Hyun Oh, Received 16 April 2007; accepted 17 May 2007; published online 13 June 2007

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] バイオセンサーを用いて標的物質を検出する場合、検出対象の液体を変更

する等によってバイオセンサーを取り外した後に再度取り付けるような場合、取付け状態が異なる可能性がある。バイオセンサーの取付け状態が異なると、これに起因して標的物質の検出感度が低下する可能性がある。

[0005] また、フォトニック結晶は微細構造を持つため、同一の製造プロセスであっても精密に形状を制御することが難しい。このため、センサ毎にばらつきが存在し、標的物質の測定精度が低下する可能性がある。

[0006] また、非特許文献2には、バイオセンサーを用いたリアルタイム測定を行ったことが記載されている。非特許文献2では、流路の中の溶液に曝されたフォトニック結晶基板に照射された光の反射光を、一定時間毎に観察している。一般的に、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化は、溶液の流速が大きいほど早くなる。しかし、溶液の流速を大きくすると、フォトニック結晶基板と反応せずに通過する溶液の量が多くなり、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量が多くなる。このため、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化を早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる標的物質捕捉装置が望まれる。

[0007] 本発明は、標的物質の検出感度の低下を抑制することと、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化を早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる標的物質捕捉装置を提供することと、の少なくとも一方を実現することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、標的物質を捕捉する金属膜被覆構造体を載置して支持し、前記金属膜被覆構造体が載置される部分とは異なる部分に開口する少なくとも2つの孔を有する支持部材と、前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込み、かつ前記支持部材の前記孔及び前記支持部材に載置された前記金属膜被覆構造体の前記標的物質を捕捉する部分が重なる開口部を有する保持部材と、透光性を有し、前記保持部材の前記開口部を覆う被覆部材と、を含む、標的物質捕捉装置である。このようにすることで、検出対象の液体を変更しても、金属膜被覆構造体を取り外す必要はないので、金属膜被覆構造体

の取付け状態が異なることに起因する標的物質の検出感度の低下を抑制することができる。

- [0009] 前記孔は、前記被覆部材と前記開口部の内面と前記支持部材とで囲まれる空間に前記標的物質を含む液体を供給する供給孔と、前記空間から前記液体を排出する排出孔との2つであることが好ましい。このようにすれば、開口部に液体を供給し、開口部から液体を排出させることができる。
- [0010] 前記保持部材は、前記金属膜被覆構造体と接する部分が少なくともシリコンで形成されることが好ましく、ポリジメチルシロキサンで形成されることがより好ましい。このようにすれば、保持部材から金属膜被覆構造体を容易に取り外すことができる。
- [0011] 前記支持部材は、フッ素樹脂で形成されることが好ましい。このようにすれば、支持部材から金属膜被覆構造体を容易に取り外すことができる。
- [0012] 前記支持部材は、透光性を有することが好ましい。このようにすれば、金属膜被覆構造体に照射された光の反射光のみならず、透過光も観測することができる。
- [0013] 前記支持部材は、前記金属膜被覆構造体を載置する側に、前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込んだ前記保持部材と係り合う複数の爪を有することが好ましい。このようにすれば、保持部材及び被覆部材を容易に支持部材に取り付けたり、支持部材から保持部材及び被覆部材を容易に取り外したりすることができる。
- [0014] 前記被覆部材は、前記保持部材の前記開口部に嵌め込まれることが好ましい。このようにすれば、保持部材及び被覆部材を容易に支持部材に取り付けたり、支持部材から保持部材及び被覆部材を容易に取り外したりすることができる。
- [0015] 本発明は、前述した標的物質捕捉装置と、前記開口部から前記標的物質を捕捉する部分に平行光を照射し、前記標的物質を捕捉する部分で反射された前記平行光の反射光を検出する光検出部と、前記光検出部が検出した前記反射光の極値の波長を求め、かつ求めた前記極値の波長のシフトに基づいて、

少なくとも前記標的物質の有無を検出する処理部と、を含む、標的物質検出装置である。この標的物質検出装置は、前述した標的物質捕捉装置を備えるので、標的物質の検出感度の低下を抑制できる。

[0016] 前記孔を介して前記空間に前記液体を供給し、前記孔を介して前記空間から前記液体を排出する液体送り装置を有することが好ましい。このようにすれば、保持部材の開口部へ液体を容易に供給でき、開口部から液体を容易に排出することができる。

[0017] 前記光検出部は、第1分光器と、前記第1分光器よりも検出可能な光の波長の分解能が高い第2分光器とを備え、前記処理部は、前記第1分光器を用いて前記反射光の極値の波長を求めた後、前記第2分光器を用いて前記第1分光器によって求めた極値の波長の範囲内において、前記反射光の極値の波長を求めることが好ましい。このようにすれば、反射光の極値の波長を迅速に、かつ精度よく求めることができる。

[0018] 前記第1分光器の検出結果及び前記第2分光器の検出結果のうち少なくとも一方の検出結果を関数でフィッティングすることにより、前記反射光の極値の波長を求めることが好ましい。このようにすれば、分光器のピクセル分解能よりも高い分解能が実現できるので、極値における反射光の波長をより正確に求めることができる。

[0019] 前記光検出部を冷却する冷却部を有することが好ましい。このようにすれば、反射光のスペクトルを検出する際に、熱に起因するノイズを低減することができる。

[0020] 本発明は、標的物質を捕捉する金属膜被覆構造体を載置して支持する支持部材と、前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込み、かつ前記金属膜被覆構造体の前記標的物質を捕捉する部分と重なる複数の開口部を有する保持部材と、透光性を有し、前記保持部材の前記開口部を覆う被覆部材と、前記支持部材に設けられ、前記金属膜被覆構造体が前記保持部材と前記支持部材とに挟み込まれた状態で、1つの前記開口部に対して2つがそれぞれの前記開口部に対して開口する孔と、を含む、標的物質捕捉装置である。

この標的物質捕捉装置は、支持部材が有するそれぞれの開口部に液体を導入することができるので、検査と同時に金属膜被覆構造体を校正することができる。その結果、この標的物質捕捉装置は、高精度な測定を実現できる。

[0021] 1つの前記開口部には、前記孔として、前記標的物質を含む液体を前記開口部に供給する供給孔と、前記開口部から前記液体を排出する排出孔とが設けられることが好ましい。このようにすれば、それぞれの開口部に液体を供給し、それぞれの開口部から液体を排出させることができる。

[0022] 前記保持部材は、前記金属膜被覆構造体と接する部分が少なくともシリコンで形成されることが好ましく、ポリジメチルシロキサンで形成されることがより好ましい。このようにすれば、保持部材から金属膜被覆構造体を容易に取り外すことができる。

[0023] 前記支持部材は、フッ素樹脂で形成されることが好ましい。このようにすれば、支持部材から金属膜被覆構造体を容易に取り外すことができる。

[0024] 本発明は、前述した標的物質捕捉装置と、それぞれの前記開口部に対して設けられて、それぞれの前記開口部から前記標的物質を捕捉する部分に平行光を照射し、前記標的物質を捕捉する部分で反射された前記平行光の反射光を検出する光検出部と、前記光検出部が検出した前記反射光の極値の波長を求め、かつ求めた前記極値の波長のシフトに基づいて、少なくとも前記標的物質の有無を検出する処理部と、を含む、標的物質検出装置である。この標的物質検出装置は、前述した標的物質捕捉装置を備えるので、標的物質の検出精度の低下を抑制できる。

[0025] 前記孔を介して前記空間に前記液体を供給し、前記孔を介して前記空間から前記液体を排出する液体送り装置を有することが好ましい。このようにすれば、保持部材が有するそれぞれの開口部へ液体を容易に供給でき、それぞれの開口部から液体を容易に排出することができる。

[0026] 本発明は、標的物質を含む流体が流れる流路と、前記標的物質を捕捉し、照射された光を反射する反射面を有する基板と、を含み、前記基板は、前記流体の一部が少なくとも前記反射面を通過するように前記流路内に配置され

、前記流路を通過した前記流体は、前記流路に反復して導かれることを特徴とする標的物質捕捉装置である。

[0027] 本発明に係る標的物質捕捉装置は、流体を反復して反射面に導く。このようにすることで、フォトニック結晶基板と反応せずに通過した溶液は、フォトニック結晶基板と反応する機会を反復して得ることができる。このため、溶液の流速を大きくしても、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量は増加しない。したがって、本発明に係る標的物質検出装置は、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化を早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な流体の量を少なくできる。

[0028] 本発明において、前記流路は、前記流体が流入する供給口及び前記流体が流出する排出口を含み、前記排出口から排出された前記流体は、前記供給口から前記流路に導かれることが好ましい。このようにすることで、流体を流動させるための動力を流路の外部に設置することができる。流路は非常に小さいため、動力が流路の外部に設置できると、標的物質捕捉装置の組立てが容易となる。したがって、本発明に係る標的物質捕捉装置は、組立てが容易であり、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化をさらに早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる。

[0029] 本発明において、標的物質を含む新たな流体を溜めておく容器をさらに含み、前記新たな流体は、前記供給口から前記流路に導かれることが好ましい。

[0030] 本発明において、板状の台と、前記台の表面に対して垂直方向に前記台の上に重なり、開口部を有する薄板と、前記台の表面に対して垂直方向に前記薄板の上に重なる板状のカバーと、をさらに含み、前記流路は、前記台、前記開口部の内壁及び前記カバーで囲まれる空間であることが好ましい。このようにすることで、流路を薄く形成することができ、反射面に対して垂直な平面を流れる流体の流速を大きくすることができる。これにより、標的物質が迅速に反射面に捕捉される。したがって、本発明に係る標的物質捕捉装置は、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化をさらに早くしな

がら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる。

[0031] 本発明において、前記供給口及び前記排出口は、前記台に設けられた貫通孔であることが好ましい。

発明の効果

[0032] 本発明は、標的物質の検出感度の低下を抑制することと、フォトニック結晶基板に照射された光の反射光の変化を早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる標的物質捕捉装置を提供することと、の少なくとも一方を実現することができる。

図面の簡単な説明

[0033] [図1]図1は、実施形態1に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置を示す図である。

[図2]図2は、実施形態1に係るフォトニック結晶バイオセンサーの側面図である。

[図3]図3は、実施形態1に係るフォトニック結晶バイオセンサーの斜視図である。

[図4]図4は、実施形態1に係るフォトニック結晶バイオセンサーの平面図である。

[図5]図5は、金属膜被覆フォトニック結晶の斜視図である。

[図6]図6は、金属膜被覆フォトニック結晶の平面図である。

[図7]図7は、フォトニック結晶の表面と直交する平面でフォトニック結晶を切ったときの断面を示す図である。

[図8]図8は、凸部である場合の図6におけるA-A断面を示す図である。

[図9]図9は、凹部の壁面の部分拡大図である。

[図10]図10は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。

[図11]図11は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。

[図12]図12は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。

[図13]図13は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図14]図14は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図15]図15は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図16]図16は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図17]図17は、反射光の極値の強度と波長との関係を示す図である。

[図18]図18は、反射光の強度の極値における波長シフト量とフォトニック結晶の反射面にビオチンを用いて固定したアビジンの濃度との関係を示す図である。

[図19]図19は、図1に示す光検出部が有する測定プローブの構造を示す図である。

[図20]図20は、光検出装置が備える分光器のピクセルを示す図である。

[図21]図21は、光検出装置が備える分光器のピクセルを示す図である。

[図22]図22は、図20に示す分光器が検出した反射光のスペクトルの一例を示す図である。

[図23]図23は、図21に示す分光器が検出した反射光のスペクトルの一例を示す図である。

[図24-1]図24-1は、分光器が備える光検出素子を冷却しないときにおける反射光のスペクトルの一例を示す図である。

[図24-2]図24-2は、分光器が備える光検出素子を冷却したときにおける反射光のスペクトルの一例を示す図である。

[図25-1]図25-1は、分光器が備える光検出素子が検出した反射光のスペクトルの一例を示す図である。

[図25-2]図25-2は、図25-1に示した結果をデータフィッティングすることによりピーク位置を求める一例を説明する図である。

[図25-3]図25-3は、光検出装置の検出結果から求めたピーク位置と、光検出装置の検出結果データフィッティングして求めたピーク位置とを示す図

である。

[図25-4]図25-4は、光検出装置の検出結果から求めたピーク位置と、光検出装置の検出結果データフィッティングして求めたピーク位置とを示す図である。

[図25-5]図25-5は、光検出装置の検出結果から求めたピーク波長の時間変化を示す図である。

[図25-6]図25-6は、光検出装置の検出結果をピークフィッティングして求めたピーク波長の時間変化を示す図である。

[図25-7]図25-7は、ピークフィッティングの各処理を示すフローチャートである。

[図26]図26は、液体取扱部の変形例を示す図である。

[図27]図27は、液体取扱部の変形例を示す図である。

[図28]図28は、フォトニック結晶バイオセンサーの第1変形例を示す図である。

[図29]図29は、フォトニック結晶バイオセンサーの第1変形例を示す図である。

[図30]図30は、フォトニック結晶バイオセンサーの第1変形例を示す図である。

[図31]図31は、フォトニック結晶バイオセンサーの第2変形例を示す図である。

[図32]図32は、フォトニック結晶バイオセンサーの第2変形例を示す図である。

[図33]図33は、実施形態2に係るフォトニック結晶バイオセンサーを示す図である。

[図34]図34は、実施形態2に係るフォトニック結晶バイオセンサーを示す図である。

[図35]図35は、実施形態2に係る光検出ユニットを示す斜視図である。

[図36]図36は、実施形態2に係る光検出ユニットの分解図である。

- [図37]図37は、実施形態2に係る光検出ユニットの分解図である。
- [図38]図38は、標的物質検出装置を示す図である。
- [図39]図39は、フォトニック結晶バイオセンサーの説明図である。
- [図40]図40は、流路に溶液を供給する前の状態を示す図である。
- [図41]図41は、溶液を循環させている状態を示す図である。
- [図42]図42は、溶液の循環方法の一例を示すフローチャートである。
- [図43]図43は、他の循環方法の説明図である。
- [図44]図44は、実施例と比較例における、時間に対する反射光の極値の波長の変化を示す図である。
- [図45]図45は、標的物質検出装置の光検出部の評価条件を示す図である。
- [図46]図46は、標的物質検出方法のフローチャートである。
- [図47]図47は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。
- [図48]図48は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。
- [図49]図49は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。
- [図50]図50は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。
- [図51]図51は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

発明を実施するための形態

[0034] 以下、本発明を実施するための形態（以下、実施形態という）を、図面に基づいて詳細に説明する。

[0035] [実施形態1]

<標的物質検出装置>

図1は、実施形態1に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置を示す図である。標的物質検出装置10は、標的物質捕捉装置としてのフォト

ニック結晶バイオセンサー 11 と、光検出部 12 と、処理部 13 と、液体取扱部 14 と、を含む。まず、フォトニック結晶バイオセンサー 11 について説明する。

[0036] [フォトニック結晶バイオセンサー]

図 2 は、実施形態 1 に係るフォトニック結晶バイオセンサーの側面図である。図 3 は、実施形態 1 に係るフォトニック結晶バイオセンサーの斜視図である。図 4 は、実施形態 1 に係るフォトニック結晶バイオセンサーの平面図である。フォトニック結晶バイオセンサー 11 は、保持装置 11H と、金属膜被覆構造体としての金属膜被覆フォトニック結晶 21 とを含む。保持装置 11H は、金属膜被覆フォトニック結晶 21 を保持する。保持装置 11H は、被覆部材 22 と、保持部材 23 と、支持部材 24 とを含む。

[0037] フォトニック結晶バイオセンサー 11 は、保持装置 11H が金属膜被覆フォトニック結晶 21 を保持する。保持装置 11H は、支持部材 24 に載置された金属膜被覆フォトニック結晶 21 を、保持部材 23 が支持部材 24 との間に挟み込んで保持する。被覆部材 22 は、支持部材 24 とは反対側における保持部材 23 の表面を覆う。図 1 及び図 3 に示すように、支持部材 24、保持部材 23 及び被覆部材 22 は、板状の部材である。本実施形態において、支持部材 24、保持部材 23 及び被覆部材 22 の形状は、これらの表面と直交する方向から見た場合、すなわち平面視が長方形（正方形を含む）となっている。支持部材 24、保持部材 23 及び被覆部材 22 の形状は長方形に限定されるものではなく、六角形等の多角形又は円形等であってもよい。支持部材 24、保持部材 23 及び被覆部材 22 の形状を長方形とすることにより、製造がしやすい、図 3 に示す取付治具 27、28 に保持装置 11H を取り付けやすい等の利点がある。

[0038] 支持部材 24 は、金属膜被覆フォトニック結晶 21 を載置して支持する。支持部材 24 は、図 1 から図 4 に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶 21 が載置される部分とは異なる部分に開口する少なくとも 2 つの孔 24H1、24HE を有する。保持部材 23 は、支持部材 24 との間に金属膜被覆

フォトニック結晶 21 を挟み込んでいる。保持部材 23 は、開口部 23 P を有している。開口部 23 P は、図 2 に示すように、板状の部材である保持部材 23 の最も大きい対向する 2 つの平面 23 UP、23 DP 同士を貫通している。開口部 23 P は、図 1、図 3 及び図 4 に示すように、平面視が長方形形状あって、溝状の通路である。開口部 23 P は、図 4 に示すように、支持部材 24 の孔 24 HI、24 HE 及び支持部材 24 に載置された金属膜被覆フォトニック結晶 21 の標的物質を捕捉する部分 21 C と重なる。孔 24 HI は、開口部 23 P 内に、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体を供給する。孔 24 HE は、開口部 23 P から、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体を排出する。以下、孔 24 HI を適宜供給孔 24 HI と呼び、孔 24 HE を排出孔 24 HE と呼ぶ。

[0039] 被覆部材 22 は、図 1 及び図 2 に示すように、保持部材 23 の開口部 23 P を覆う。被覆部材 22 は、透光性を有している。これは、金属膜被覆フォトニック結晶 21 は、被覆部材 22 を介して光の照射を受け、金属膜被覆フォトニック結晶 21 が反射した反射光の波長のピークの変化が測定されることにより、標的物質が検出又は標的物質の濃度が計測されるためである。被覆部材 22 は、例えばガラス板、透明の樹脂の板又は透明の樹脂のフィルム等が用いられる。

[0040] 被覆部材 22 と開口部 23 P の内面と支持部材 24 とで囲まれる空間 23 SP には、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体が供給孔 24 HI から供給され、空間 23 SP に保持される。空間 23 SP に保持された液体は、金属膜被覆フォトニック結晶 21 の標的物質を捕捉する部分 21 C に接触する。空間 23 SP に保持された液体は、標的物質検出装置 10 が標的物質を検出又は標的物質の濃度を計測する間、空間 23 SP に保持される。標的物質検出装置 10 が標的物質を検出等した後、空間 23 SP に保持された液体は、排出孔 24 HE から排出される。空間 23 SP 内にフォトニック結晶バイオセンサー 11 の外部から液体を供給するため、フォトニック結晶バイオセンサー 11 には、液体供給管 25 が接続される。空間 23 SP 内からフォト

ニック結晶バイオセンサー 11 の外部に液体を排出するため、フォトニック結晶バイオセンサー 11 には、液体排出管 26 が接続される。次に、液体供給管 25 及び液体排出管 26 が空間 23 SP に接続される構造の一例を説明する。液体供給管 25 及び液体排出管 26 は、例えば、シリコンゴムの管等を用いることができるが、これに限定されるものではない。

[0041] 図 2 に示すように、供給孔 24 HI を有する支持部材 24 は、金属膜被覆フォトニック結晶 21 が載置される面とは反対側の面に、孔 24 Hsi 及び孔 24 Hse を有している。孔 24 Hsi は、供給孔 24 HI と接続している。24 Hse は、排出孔 24 HE と接続している。本実施形態において、孔 24 Hsi、孔 24 Hse、供給孔 24 HI 及び供給孔 24 HE は、断面が円形である。孔 24 Hsi の直径は、供給孔 24 HI の直径よりも大きい。孔 24 Hse の直径は、排出孔 24 HE の直径よりも大きい。孔 24 Hsi には、供給孔 24 HI と液体供給管 25 とを接続する接続部材 25 S が取り付けられる。孔 24 Hse には、排出孔 24 HE と液体排出管 26 とを接続する接続部材 26 S が取り付けられる。接続部材 25 S、26 S は、例えば、ゴム、樹脂又は金属である。接続部材 25 S、26 S は、それぞれ取付孔 25 SH、26 SH を有している。液体供給管 25 は、取付孔 25 SH に差し込まれて接続部材 25 S に取り付けられる。液体排出管 26 は、取付孔 26 SH に差し込まれて接続部材 26 S に取り付けられる。このような構造により、液体供給管 25 は、接続部材 25 S を介して支持部材 24 の孔 24 Hsi に取り付けられる。また、液体排出管 26 は、接続部材 26 S を介して支持部材 24 の孔 24 Hse に取り付けられる。液体供給管 25 が取り付けられる孔 24 Hsi は供給孔 24 HI に接続し、液体排出管 26 が取り付けられる孔 24 Hse は排出孔 24 HE に接続している。このため、液体供給管 25 は、接続部材 25 S 及び供給孔 24 HI を介して空間 23 SP に接続される。液体排出管 26 は、接続部材 26 S 及び排出孔 24 HE を介して空間 23 SP に接続される。

[0042] フォトニック結晶バイオセンサー 11 は、支持部材 24 と保持部材 23 と

で金属膜被覆フォトニック結晶21を挟持する。取付治具27、28は、金属膜被覆フォトニック結晶21を挟持した支持部材24と保持部材23とを挟み込んだ状態で、図3に示すボルト29によって締結される。このような構造によって、フォトニック結晶バイオセンサー11は、保持部材23に被覆部材22を取り付けた状態で、図3に示す取付治具27、28に挟持されて支持される。取付治具27、28によって、支持部材24と保持部材23と金属膜被覆フォトニック結晶21とを一体とすることができるので、取り扱いが容易になる。また、取付治具27、28同士をボルト29によって締結することにより、フォトニック結晶バイオセンサー11の分解が容易になる。取付治具27、28同士の固定は、ボルト29による締結に限定されるものではない。

[0043] 本実施形態において、保持部材23は、金属膜被覆フォトニック結晶21と接する部分が少なくともシリコン、例えば、ポリジメチルシロキサン（PDMS）で形成される。ポリジメチルシロキサンは、撥液性（撥水性）が高いため、金属膜被覆フォトニック結晶21と保持部材23との吸着を抑制できる。このため、金属膜被覆フォトニック結晶21を取り替える際に金属膜被覆フォトニック結晶21を保持部材23から容易に取り外すことができる。保持部材23の厚みは、100 μ m以上2mm以下が好ましい。このようにすると、金属膜被覆フォトニック結晶21を支持部材24と保持部材23との間に固定する際の取り扱いが容易になる。

[0044] 金属膜被覆フォトニック結晶21に液体を流すため、仮に、間隔保持部を設けてセンサ表面に液体が流れる空間を作ることが考えられる。間隔保持部の厚みはプラズモン共鳴の波長に依存するため、使用する波長帯によって厚みが限定される。このような構造とすると、間隔保持部の厚みは厳密な精度が必要となり、製作時に時間と製造コストとを要してしまう。本実施形態は、間隔保持部が不要になるので、フォトニック結晶バイオセンサー11の製造が簡単になり、時間及び製造コストを抑制できる。また、表面プラズモン（SPR）センサは、センサとプリズムとの固定が重要であり、わずかな隙

間又は撓み等が生じるとセンサとして機能しなくなるという問題があるが、本実施形態の金属膜被覆フォトニック結晶21は、SPRセンサほどの厳密な固定は不要である。

[0045] 本実施形態において、支持部材24は、フッ素樹脂で形成されている。支持部材24の材質は、フッ素樹脂に限定されるものではないが、フッ素樹脂は撥液性（撥水性）が高いため、金属膜被覆フォトニック結晶21と支持部材24との吸着を抑制できる。このため、金属膜被覆フォトニック結晶21を取り替える際に金属膜被覆フォトニック結晶21を保持部材23から容易に取り外すことができる。支持部材24が透光性を有していてもよい。このようにすることで、金属膜被覆フォトニック結晶21に照射された光の透過光を観測することもできる。支持部材24が透光性を有する場合、支持部材24は、例えば、ガラス又は透明な樹脂を用いて製造される。支持部材24にガラスを用いる場合、ガラスの支持部材24とポリジメチルシロキサンの保持部材23との自己吸着、支持部材24と保持部材23との接着又はポリジメチルシロキサンの保持部材23を熱で溶融させることによる熱融着等の接合技術等によって、支持部材24と保持部材23との間に金属膜被覆フォトニック結晶21が固定される。次に、金属膜被覆フォトニック結晶21について説明する。

[0046] [金属膜被覆フォトニック結晶]

図5は、金属膜被覆フォトニック結晶の斜視図である。図6は、金属膜被覆フォトニック結晶の平面図である。図7は、図6のA-A断面を示す図である。図7は、フォトニック結晶の表面と直交する平面でフォトニック結晶を切ったときの断面を示している。後述する図9も同様である。なお、図5から図9は、模式的に示した図であるため、金属膜被覆フォトニック結晶21の各要素の厚み及び大きさ等は実際とは異なる。以下、同様である。金属膜被覆フォトニック結晶21は、標的物質を捕捉する。図5から図7に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶21は、フォトニック結晶65及び金属膜66を含んでいる。金属膜被覆フォトニック結晶21は、フォトニック

結晶 65 の表面 67 に断面が円形の凹部（以下、単に凹部という）68A が周期的に形成された反射面 69 を金属膜 66 が被覆している。

[0047] まず、フォトニック結晶 65 について説明する。フォトニック結晶は、表面に所定深さの凹部又は所定高さの凸部が周期的に形成された反射面を有し、前記反射面に特定波長の光（平行光）を照射すると、その反射光が得られる構造体である。表面に凹部又は凸部が周期的に形成された反射面に光を照射すると、特定波長の反射光が得られる構造体は、一般にフォトニック結晶と呼ばれる。

[0048] フォトニック結晶とは、サブ波長間隔の格子構造を有する構造体である。そして、それは構造体の表面（以後、反射面という）に広領域波長の光を照射すると、フォトニック結晶の表面状態に依存した特定の波長帯の光を、反射又は透過するものである。フォトニック結晶の表面状態は、例えばフォトニック結晶の形状及び材質に依存する。この反射光又は透過光の変化を読み取ることにより、フォトニック結晶の表面状態の変化を定量化することができる。フォトニック結晶の表面状態の変化としては、表面への物質の吸着、構造変化等が挙げられる。表面に金属薄膜が形成されたフォトニック結晶も、光が照射されると、光の反射率又は光の透過率に極値（極大値又は極小値）が現れる。この反射率又は透過率の極値は、金属の種類、金属の膜厚、フォトニック結晶の表面形状に依存するものである。この光の反射率又は光の透過率を読み取ることにより、フォトニック結晶の表面状態の変化を定量化することができる。金属薄膜については後述する。フォトニック結晶の表面状態の変化を反射光又は透過光の変化から定量化するには、次の方法を用いることができる。例えば、極値（極大値又は極小値）での反射率又は透過率の変化量、あるいは反射率又は透過率が極値となる波長のシフト量を求める等である。なお、反射率又は透過率の極値が複数ある場合には、任意の極値に着目する。そして、着目した極値について変化量を求めるか着目した極値となる波長のシフト量を求めることにより、フォトニック結晶の表面状態の変化を定量化することができる。

[0049] 図5から図7に示すように、フォトニック結晶65は、表面67に凹部（非平坦部）68Aが周期的に形成された反射面69を有している。この反射面69に光を照射すると、フォトニック結晶65の形状と材質に依存した特定波長の光が反射される。本実施形態において、凹部68Aは、平面視において、三角形の格子状に配置されている。また、凹部68Aの直径D1は、50nm以上1000nm以下であることが好ましく、より好ましくは、100nm以上500nm以下である。また、凹部68Aの中心間の距離C1は、100nm以上2000nm以下であることが好ましく、より好ましくは、200nm以上1000nm以下である。また、凹部68Aの深さをH1としたとき、凹部68Aのアスペクト比（ $H1/D1$ ）は、0.1以上10以下であることが好ましく、より好ましくは、0.5以上5.0以下である。なお、凹部68Aの寸法は、上記のものに限定されない。

[0050] フォトニック結晶65の形状及び寸法は、図5から図7に示した形状に限定されることはない。例えば、矩形又は多角形の格子状のパターンが表面に形成されたもの、又は平行線状パターンや波形状パターン等が表面に形成されたもの（詳しくは周期的にパターン等が形成されたもの）又はこれらのパターンの組合せであってもよい。フォトニック結晶65の材質としては、合成樹脂等の有機材料、金属・セラミック等の無機材料を使用することができる。

[0051] 合成樹脂としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメチルペンテン、ポリシクロオレフィン、ポリアミド、ポリイミド、アクリル、ポリメタクリル酸エステル、ポリカーボネート、ポリアセタール、ポリテトラフルオロエチレン、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリフェニレンサルファイド、ポリエーテルサルフォン、ポリエーテルエーテルケトン等の熱可塑性樹脂、フェノール樹脂、ユリア樹脂、エポキシ樹脂等の熱硬化性樹脂が使用することができる。

[0052] セラミックとしては、シリカ、アルミナ、ジルコニア、チタニア、イット

リア等のセラミックを好適に使用することができる。金属としては、鉄鋼材料をはじめとして各種合金が使用可能である。具体的には、ステンレス鋼、チタン又はチタン合金等を好適に使用することができる。

[0053] 上記した各種材料の中でも、光学特性、加工性、標的物質（ターゲットとなる物質）を含有する溶液に対する耐性、標的物質捕捉物質（特異的結合物質）の吸着性及び洗浄剤に対する耐性等を考慮すると、ポリシクロオレフィン系合成樹脂又はシリカ系のセラミックがより好ましい。この中でも、ポリシクロオレフィン系合成樹脂は、加工性に優れており最も好適である。

[0054] フォトニック結晶65は、前述した材料基板の表面に微細な加工を施すことにより作製される。加工方法としては、レーザー加工、熱ナノインプリント、光ナノインプリント、フォトマスクとエッチングの組合せ等が使用できる。特に、ポリシクロオレフィン系合成樹脂等の熱可塑性樹脂を材料とする場合には、熱ナノインプリントによる方法が好適である。

[0055] 次に、金属膜66について説明する。本実施形態において、図7に示すように、フォトニック結晶65は、その反射面69が金属膜66で被覆されている。金属膜66は、金（Au）、銀（Ag）、白金（Pt）又はアルミニウム（Al）のうちのいずれか1種類以上を用いて形成されることが好ましい。本実施形態において、金属膜66はAuで形成されている。Auは、安定性に優れるため、反射面69として好ましい。金属膜66に銀（Ag）又はアルミニウム（Al）のうちのいずれか1種類以上を用いる場合、金で表面を被覆することが好ましい。このようにすることで、金の使用量を低減してフォトニック結晶65の製造コストを抑制することができる。また、Ag、Alの酸化による機能の低下を抑制することができる。

[0056] 金属膜66の膜厚が小さいと、フォトニック結晶65への入射光の一部は金属膜66を透過することがある。その結果、反射光から得られる情報量の低下、回折光又はフォトニック結晶65の裏面からの反射光等、フォトニック結晶65からの反射光には不要な情報が多く含まれる可能性がある。金属膜66の膜厚を適度に大きくすることにより、フォトニック結晶65からの

反射光に含まれる不要な情報を低減して、標的物質の検出精度及び濃度の計測精度を向上させることができる。また、金属膜66の膜厚が適度に小さいと、フォトニック結晶65の表面67に詳細なパターン形状を作製することが容易であるので好ましい。例えば、パターンの角がシャープになって、パターンの寸法を確保することが容易となる。このような観点から、本実施形態において、金属膜66の膜厚は、好ましくは30nm以上1000nm以下であり、より好ましくは150nm以上500nm以下であり、さらに好ましくは200nm以上400nm以下である。波長に対する反射率の変化は、金属膜66の膜厚が200nmを超えるとほぼ同様になるためである。

[0057] 金属膜66は、スパッタリング又は蒸着装置等によってフォトニック結晶65の反射面69に形成することができる。金属膜66の最表面は、Auとすることが好ましい。金属膜66にAg、Pt、Alを用いた場合、それぞれの極値における反射光の波長は、Auを金属膜66として用いた場合に対して1.5倍となる。このように、Ag、Pt、Alは、Auよりも1.5倍の感度を有する。なお、Agは酸化されやすいので、フォトニック結晶65の反射面69にAgを形成した後、酸化されにくいAu又はSiO₂等の酸化物薄膜を形成することが好ましい。この場合、200nmの厚みを有するAgの膜の表面に、5nmの厚みを有するAuの膜を形成することができる。200nmの厚みを有するAgの膜の表面に5nmの厚みを有するAuの膜を形成した場合、200nmの厚みを有するAuの膜に比べて、感度が1.5倍になる。また、5nmのAuの膜の有無で、感度の変化は見られなかった。AlもAgと同様に酸化されやすいので、フォトニック結晶65の表面67にAlの膜を形成した後、酸化されにくいAu又はSiO₂等の酸化物薄膜を形成することが好ましい。抗体等で修飾するために、Ptも、Au又はSiO₂等の酸化物薄膜を形成することが好ましい。

[0058] また、フォトニック結晶65の反射面69は、3-triethoxysilylpropylamine (APTES) 等を用いて改質されることが好ましい。フォトニック結晶65の反射面69に、Au又はAgの金属膜66を形成させた場合には、A

P T E Sではなく、一端にチオール基を有し、他端にアミノ基やカルボキシル基等の官能基を有する炭素鎖を用いてフォトニック結晶65の反射面69を改質することが好ましい。Au又はAg以外の金属膜66をフォトニック結晶65の反射面69に形成させた場合は、一端に官能基を有するシラン系カップリング剤、例えばA P T E Sを使用して、フォトニック結晶65の反射面69を改質することが好ましい。

[0059] 金属膜被覆フォトニック結晶21は、フォトニック結晶65の反射面69を金属膜66で被覆したものであるため、フォトニック結晶65の凹部68Aに対応して反射面69に金属膜被覆フォトニック結晶21の凹部（非平坦部）68Bが周期的に形成されている。凹部68Bは、凹部68Aと同様、三角形の格子状に配置されている。また、凹部68Bの直径D2は、金属膜66の厚みにもよるが、50nm以上1000nm以下であることが好ましく、より好ましくは、100nm以上500nm以下である。また、凹部68Bの中心間の距離C2は、凹部68Aの中心間の距離C1と同様、100nm以上2000nm以下であることが好ましく、より好ましくは、200nm以上1000nm以下である。また、凹部68Bの深さをH2としたとき、凹部68Bのアスペクト比（H2/D2）は、0.1以上10以下であることが好ましく、より好ましくは、0.5以上5.0以下である。なお、凹部68Bの寸法は、上記のものに限定されない。

[0060] 図8は、凸部である場合の図6におけるA-A断面を示す図である。上記の説明において、実施形態1において、図7で示したような凹部68A、68Bを非平坦部としたが、図8に示すように凸部68A'、68B'を非平坦部としてもよい。このとき凸部68A'、68B'は、表面67に対して突出した円柱状の凸部である。

[0061] 図9は、凹部の壁面の部分拡大図である。凹部68Bは、凹部68Bの壁面68Aが凹部68Bの底面68bに所定の角度を有して形成されている。なお、図9では、説明の便宜上、フォトニック結晶65の表面67に設けられる金属膜66は省略する。図6に示すように、凹部68Bの壁面68Aは

、凹部 68B の平坦となる底面 68b に所定の角度を有している。凹部 68B の底面 68b の重心を通る断面において、凹部 68B の壁面 68A と底面 68b との境界を第 1 境界部 71 とする。表面 67 と凹部 68B の壁面 68A との境界を第 2 境界部 72 とする。底面 68b に対して垂直方向に第 1 境界部 71 を通る直線と、底面 68b に対して水平方向に第 2 境界部 72 を通る直線との交点を交点 A とする。第 1 境界部 71 と第 2 境界部 72 とを直線で結ぶ距離を L1 とする。第 1 境界部 71 と交点 A とを直線で結ぶ距離を L2 とする。第 2 境界部 72 と交点 A とを直線で結ぶ距離を L3 とする。L1 と L2 とが成す角度を θ とする。このとき、凹部 68B は、下記の式 (1) 及び式 (2) を満たすように L1 と L2 とが成す角度 θ が形成されている。

$$\tan \theta = L3 / L2 \dots (1)$$

$$0 \leq \tan \theta \leq 1.0 \dots (2)$$

[0062] 凹状の穴（ホール）が周期的に配列して設けられた構造を有する金属の表面に光を照射したとき、反射光の波長スペクトルにピークが観察される。反射光の波長に対する反射率が最大となる波長（ピーク波長）は、一般的に下記の式 (3) で求めることができる。式 (3) 中、 λ_{peak} は、ピーク波長であり、 a_0 は、ホールの周期であり、 i 、 j は、回折次数であり、 ϵ_n は、金属の誘電率であり、 ϵ_d は、環境の誘電率である。

[0063] [数1]

$$\lambda_{\text{peak}} = a_0 \left[\frac{4}{3} (i^2 + ij + j^2) \right]^{-1/2} \left(\frac{\epsilon_d \epsilon_m}{\epsilon_d + \epsilon_m} \right)^{1/2} \dots (3)$$

[0064] 前述した式 (3) によれば、凹部 68B が配置される周期を与えられればピーク波長が求まる。ピーク波長のスペクトルを観察する場合、ピーク波長のスペクトルの幅が小さい方が容易にピーク波長の位置を特定することができる。よって、凹部 68B の配置される周期が明確に与えられることで、ピーク波長のスペクトルの幅は小さくなり、ピーク波長の位置が特定し易くなる。

[0065] 金属膜被覆フォトニック結晶 21 は、凹部 68B が反射面 69 に周期的に

形成された周期構造を有するものである。凹部68Bの壁面68Aが、前述した式(1)及び式(2)を満たすように反射面69に形成されることにより、反射光の波長スペクトルの形状は幅が狭くなり、反射光のピーク波長を容易に特定することができる。すると、標的物質を精度よく検出することができる。この結果、フォトニック結晶バイオセンサー11のセンサ感度を向上させることができる。なお、反射光の波長スペクトルの形状の幅は、半値幅等である。

[0066] 凹部68Bは、下記の式(2)'を満たすように形成されていることが好ましい。凹部68Bの壁面68Aが、前述した式(1)及び下記の式(2)'を満たすように形成されることにより、反射光の波長スペクトルの形状はさらに幅が狭くなり、反射光のピーク波長をさらに容易に特定することができる。この結果、標的物質をさらに精度よく検出することができる。

$$0 \leq \tan \theta \leq 0.7 \dots (2)'$$

[0067] 式(2)及び(2)'から、 θ は0度以上となる。 $\theta = 0$ 度である場合、金属被膜フォトニック結晶21の表面67と凹部68Bの壁面68Aとの接続部分Kが略90度になる。接続部分Kが略90度になると、金属膜被覆フォトニック結晶21の形状の制御、特に凹部68Bの形状の制御が難しくなる。すなわち、凹部68Bの所期の形状を得ることが難しくなる。 $\tan \theta > 0$ 、すなわち θ を0よりも大きくすることにより、特に凹部68Bの所期の形状を得やすくなるので好ましい。また、金属膜被覆フォトニック結晶21は、比較的圧力の高い水で洗浄されるが、接続部分Kの角度が略90度になると、角が取れやすくなる。その結果、凹部68Bは所期の形状を有さなくなる可能性がある。 $\tan \theta > 0$ 、すなわち θ を0よりも大きくすることにより、接続部分Kの角が取れる可能性を低減できるので、凹部68Bは、洗浄後においても所期の形状を有するようになるので好ましい。さらに、 $\tan \theta > 0$ 、すなわち θ を0よりも大きくすることにより、凹部68B内に水が入りやすくなるので、標的物質を確実に凹部29Bに捕捉することができる。

[0068] [フォトニック結晶の作製方法]

図10、図11及び図12は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。これらの図を参照して、熱ナノインプリントにより金属膜被覆フォトニック結晶21を作製する工程の一例を説明する。図10に示すように、熱ナノインプリントでは、ナノメートルレベルの微細構造、又はナノメートルレベルの周期構造のパターンを有する金型D1を用いる。そして、図11に示すように、加熱した金型D1をシート状の樹脂Pに押し付けて、所定圧力で所定時間押圧し、金型D1の表面温度が所定温度になったところで離型し、微細構造及び周期構造をシート状の樹脂Pに転写する。これにより、フォトニック結晶65が得られる。

[0069] 樹脂Pがシクロオレフィン系ポリマーの場合には、金型D1を160℃程度まで加熱し、約12MPaの圧力で所定時間押圧し、金型D1の表面温度が60℃程度になったところで離型することが好ましい。フォトニック結晶65が作製された後、図12に示すように、金型D1と接していた表面に、スパッタリング又は蒸着装置等によって金属膜66を形成して、金属膜被覆フォトニック結晶21が完成する。

[0070] [標的物質捕捉物質]

次に、標的物質を捕捉する標的物質捕捉物質について説明する。標的物質とは、標的物質検出装置10が検出する対象物であって、タンパク質等の高分子、オリゴマー、低分子のいずれであってもよい。標的物質は、単分子に限定されず、複数の分子からなる複合体であってもよい。標的物質として、例えば、大気中の汚染物質、水中の有害物質、人体内のバイオマーカー (Bio marker) 等が挙げられる。中でも、コルチゾール等が好ましい。コルチゾールは、分子量362g/molの低分子物質である。コルチゾールは、人間がストレスを感じると唾液中のコルチゾール濃度が増加するため、人間が感じているストレスの度合いを評価する物質として注目されている。コルチゾールを標的物質としてその濃度を測定すれば、例えば、ヒトの唾液中に含まれるコルチゾールの濃度を測定することで、ストレスの度合いを評価するこ

とができる。ストレスの度合いを評価すれば、被測定者がうつ病等の精神疾患につながるレベルのストレス状態にあるか否かを判断することができる。

[0071] 標的物質捕捉物質とは、標的物質と結合し、標的物質を捕捉する物質である。ここで、結合するとは、化学的に結合する場合の他、例えば物理吸着、ファンデルワールス力による結合のように、化学的結合によらない結合であってもよい。好ましくは、標的物質捕捉物質は、標的物質と特異的に反応して標的物質を捕捉するものであり、標的物質を抗原とした抗体であることが好ましい。特異的に反応するとは、選択的に標的物質と可逆的又は不可逆的な結合をして複合体を形成することを意味し、化学反応に限定されない。また、特異的に反応する物質が標的物質以外に存在していても構わない。試料中に標的物質の他に標的物質捕捉物質と反応する物質があっても、その親和性が標的物質と比較して非常に小さい場合は、標的物質を定量することができる。標的物質捕捉物質は、標的物質を抗原とした抗体、人工的に作製した抗体、アデニン、チミン、グアニン、シトシン等のDNAを構成する物質から構成される分子、ペプチド等を用いることができる。標的物質がコルチゾールである場合は、標的物質捕捉物質は、コルチゾール抗体であることが好ましい。

[0072] 標的物質捕捉物質を作製するには公知の方法を採用することができる。例えば、抗体は、血清法、ハイブリドーマ法、ファージディスプレイ法によって作製できる。DNAを構成する物質から構成される分子は、例えばSELEX法 (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment:試験管内人工進化法) により作製できる。ペプチドは、例えばファージディスプレイ法により作製できる。標的物質捕捉物質は、何らかの酵素・同位体により標識されている必要はない。しかし、酵素・同位体によって標識されていてもよい。

[0073] 本実施形態において、標的物質捕捉物質は、図7に示す金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に固定される。標的物質捕捉物質を金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に固定する手段として、共有結合、化学

吸着、物理吸着等の化学的結合、物理的結合方法が挙げられる。これらの手段を、標的物質捕捉物質の性質に応じて適宜選択することができる。例えば、固定する手段として吸着を選択した場合、吸着の操作は以下のようなものである。例えば、標的物質捕捉物質を含んだ溶液を、金属膜被覆フォトニック結晶 21 の反射面 69 に滴下し、金属膜被覆フォトニック結晶 21 を、所定の時間、室温で、又は必要に応じて冷却・加温して、標的物質捕捉物質を反射面 69 に吸着させる。

[0074] フォトニック結晶バイオセンサー 11 は、特定の抗原（例えばコルチゾール）とのみ結合する抗体（例えばコルチゾール抗体）を金属膜被覆フォトニック結晶 21 の反射面 69 の表面に予め吸着（固定）させておく。これにより、フォトニック結晶バイオセンサー 11 は、特定の抗原を検出することができる。これは、フォトニック結晶 65 の光学的特性と、フォトニック結晶 65 の表面又は表面近傍で起こる各種の生体・化学反応、例えば特定の抗原は特定の抗体とのみ反応するという抗原抗体反応とを利用するものである。

[0075] フォトニック結晶バイオセンサー 11 は、標的物質捕捉物質である抗体が固定された反射面 69 に、ブロッキング剤（保護物質）が固定されたものであってもよい。ブロッキング剤は、標的物質がフォトニック結晶バイオセンサー 11 に接触させられる前に固定される。フォトニック結晶 65 の反射面 69 の表面は、一般的に超疎水性である。このため、疎水性相互作用によって標的物質捕捉物質である抗体以外の不純物が、反射面 69 に吸着してしまうおそれがある。さらに、フォトニック結晶 65 の光学特性は表面状態に大きく影響されるので、フォトニック結晶 65 の反射面 69 には、不純物が吸着されていないことが好ましい。フォトニック結晶 65 の反射面 69 にブロッキング剤が固定されることで、反射光の検出精度を向上させることができる。

[0076] したがって、標的物質捕捉物質である抗体がフォトニック結晶 65 の反射面 69 に吸着（固定）された部分以外の箇所には、不純物等が固定されないように、いわゆるブロッキング剤を予め固定させておくことが好ましい。ブ

ロッキング剤を予め吸着させておくには、ブロッキング剤を、フォトニック結晶65の表面に接触させる。ブロッキング剤として、スキムミルク又はウシ血清アルブミン（BSA）等を使用することができる。

[0077] 図13から図16は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。これらの図を参照して、フォトニック結晶バイオセンサー11が標的物質である抗原及びその濃度を検出する基本的な原理を説明する。この原理は、後述する実施形態2及び実施形態3においても適用できる。一般的に、フォトニック結晶バイオセンサー11は、フォトニック結晶65の光学的特性と、フォトニック結晶65の表面又は表面近傍で起こる各種生体・化学反応、例えば、特定の抗原は特定の抗体とのみ反応するという抗原抗体反応とを利用して、微量のタンパク質又は低分子物質を検出するものである。そして、フォトニック結晶バイオセンサー11は、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に特定波長の光を照射したときの表面プラズモン共鳴現象及び／又は局在表面プラズモン共鳴現象による反射光の波長の極値がシフトする現象を利用する。

[0078] 図13に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69の表面には、抗体（標的物質捕捉物質）74が吸着により固定されている。次に、図14に示すように、反射面69の抗体74が吸着した部分以外の箇所、すなわち、抗体74が吸着した部分以外の反射面69に、ブロッキング剤（保護物質）75を予め吸着させる。これにより、反射面69の抗体74が吸着した部分以外の箇所に不純物等が吸着しないようにする。次に、図15に示すように、抗体74とブロッキング剤75とが吸着されているフォトニック結晶バイオセンサー11に抗原（標的物質）76を接触させ、抗原抗体反応を行う。抗体74に抗原76が捕捉された複合体77が、反射面69に固定される。

[0079] 次に、図1に示す光検出部12は、図16に示すように、抗原76がフォトニック結晶65の反射面69に捕捉されている状態で特定波長の光（入射光）L1を平行光で金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に照射す

る。そして、図1に示す光検出部12は、反射面69で反射された反射光LRを検出し、反射光LRの極値の波長を求める。そして、図1に示す処理部13は、反射光LRの強度の極値における波長及び強度の極値における波長のシフト量を求めて、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に捕捉された抗原76の有無を検出したり、抗原76の濃度を求めたりする。フォトニック結晶バイオセンサー11は、このような原理に基づき、抗体74及び抗原76の組合せの種類を変えることにより、検出対象の物質であるタンパク質等の各種生体物質又は低分子量物質の種類を変えることができる。

[0080] フォトニック結晶バイオセンサー11では、反射面69に固定された抗体74に抗原76が捕捉されることにより、反射面69の状態が変化し、反射光LRに変化が生じる。フォトニック結晶バイオセンサー11は、光学的な物理量を出力する。この物理量は、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69における表面状態の変化に相関し、反射面69に固定された抗体74に抗原76が捕捉されて形成される複合体77の量と相関する。光学的な物理量は、例えば、反射光LRの強度が極値となる波長のシフト量、光の反射率の変化量、光の反射率が極値となる波長のシフト量、反射光LRの強度又は反射光LRの強度の極値の変化量等である。本実施形態では、反射光LRの強度又は光の反射率が極値となる波長のシフト量を用いる。

[0081] 光学的な物理量を出力させるには、例えば次のようにして行う。金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に対して垂直に光を入射し、反射光LRを検出する。金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69の垂線に対して角度をつけて光を入射し、反射光LRを検出することもできる。反射光LRを検出することにより、図1に示す標的物質検出装置10をコンパクトにすることができる。垂直に入射され、垂直に反射された光を検出する場合には、二股の光ファイバーを用いて光を入射し、反射光LRを検出することが好ましい。この構造については後述する。

[0082] 図17は、反射光の極値の強度と波長との関係を示す図である。図17は、反射光の波長（スペクトル）に対する反射光強度を示している。図17の

Bは、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69が金属膜66に抗体74のみが吸着されている場合における反射光強度と波長との関係を示している。図17のAは、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に固定された抗体74に抗原76が捕捉された場合における反射光強度と波長との関係を示している。いずれも、波長が500nmから550nmの間に反射光強度の極値（極小値） P_a 、 P_b をとる。そのときの波長は、 λ_b 、 λ_a （ $\lambda_b < \lambda_a$ ）である。図15に示すように、反射面69を形成する金属膜66の表面に固定された抗体74に抗原76が捕捉されると、金属膜66に抗体74のみが吸着されている場合よりも極値（極小値） P_a の波長はより大きい λ_a にシフトする。本実施形態では、この波長のシフト量（波長シフト量） $\Delta\lambda$ （ $\lambda_a - \lambda_b$ ）を用いて、標的物質を検出する。

[0083] 図18は、反射光の強度の極値における波長シフト量とフォトニック結晶の反射面にビオチンを用いて固定したアビジンの濃度との関係を示す図である。図18に示す結果は、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69にビオチンを標的物質捕捉物質として固定し、濃度の異なるアビジンを標的物質として滴下したときの反射光強度の極値（極小値）における波長シフト量 $\Delta\lambda$ を求めた。波長シフト量 $\Delta\lambda$ は、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69が金属膜66のみであるときの反射光強度の極値（極小値）における波長からの変化量（増加量）である。図18に示すように、標的物質としてのアビジンの濃度 D_N が増加するとともに、波長シフト量 $\Delta\lambda$ も増加する。このように、波長シフト量 $\Delta\lambda$ と、滴下する標的物質の濃度 D_N とは相関があることが分かる。両者の関係は、 $\Delta\lambda = a \times D_N + b$ （ a 、 b は定数）の一次式で近似できる。本実施形態では、波長シフト量 $\Delta\lambda$ を求めることにより、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に捕捉された標的物質の濃度を求める。上述した例は、ビオチンを標的物質捕捉物質とし、アビジンを標的物質とした場合であるが、標的物質としてコルチゾールを用い、標的物質捕捉物質としてコルチゾール抗体を用いた場合も同様の結果である。

[0084] [光検出部]

次に、図1に示す光検出部12について説明する。図1に示す光検出部12は、光源51と、測定プローブ52と、光検出装置53と、第1光ファイバー54と、第2光ファイバー55と、コリメートレンズ56とを含む。光源51と測定プローブ52とは、第1光ファイバー54により光学的に接続されている。測定プローブ52と光検出装置53とは、第2光ファイバー55により光学的に接続されている。必要に応じて、光源51及び光検出装置53等に接続され、光源51の制御及び光検出装置53からの信号を処理する制御装置を設けてもよい。

[0085] 図16に示すように、図1に示す第1光ファイバー54は、図1に示す光源51からの光を測定プローブ52に導き、測定プローブ52からフォトニック結晶バイオセンサー11が有する金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69へ照射する。コリメートレンズ56は、第1光ファイバー54から出射し、測定プローブ52から照射された光を平行光にしてから、フォトニック結晶65の反射面69へ入射光L1として照射する。第2光ファイバー55は、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69で反射した光を反射光LRとして受光し、図1に示す光検出装置53へ導く。コリメートレンズ56の種類は特に限定されないが、例えば、ナノストラクチャーを持つ反射防止フィルムを用いることができる。光検出装置53は、例えば、フォトトランジスタ又はCCD (Charge Coupled Device) 等の受光素子を備えた、光を検出するための装置である。

[0086] 図19は、図1に示す光検出部が有する測定プローブの構造を示す図である。測定プローブ52は、第1光ファイバー54と第2光ファイバー55とが接合される。そして、測定プローブ52は、第1光ファイバー54の光の出射面54Pと、第2光ファイバー55の反射光LRの入射面55Pとが同一の面(入出射面)52P上に配置される。このように、測定プローブ52は、第1光ファイバー54と第2光ファイバー55とが、第1光ファイバー54の出射側(出射面54P側)と第2光ファイバー55の入射側(入射面55P側)とで一体となっている。そして、測定プローブ52は、第1光フ

ファイバー 54 と第 2 光ファイバー 55 とを用いて光を入射し、反射光 L R を検出する。

[0087] 測定プローブ 52 は、このような構造としているため、フォトニック結晶 65 の反射面 69 に照射する入射光 L1 と、反射面 69 からの反射光 L R とを略同一の位置から出射し、入射させることができる。測定プローブ 52 を前述したような構造にするとともに、コリメートレンズ 56 を用いて測定プローブ 52 からの光を平行光にすることで、光検出部 12 は、反射面 69 に平行光の入射光 L1 を垂直に入射することができる。それとともに、反射面 69 から垂直に反射した反射光 L R を受光することができる。このようにすることで、測定プローブ 52 は、反射光強度の低下を最小限に抑えることができるとともに、主として反射光 L R の 0 次光成分を検出することができる。その結果、処理部 13 は、金属膜被覆フォトニック結晶 21 の反射面 69 の正確な情報を得ることができるため、標的物質の検出精度及び濃度の計測精度が向上する。反射光 L R を検出する手法は、上述したような測定プローブ 52 に限定されない。例えば、コリメートレンズ 56 と反射面 69 との間にハーフミラーを配置し、ハーフミラーによって反射光 L R を分離して第 2 光ファイバー 55 から光検出装置 53 に導いてもよい。コリメートレンズ 56 は反射防止膜付きでもよい。このようにすることで、コリメートレンズ 56 からの反射光の影響が低減されるので、測定時に発生するノイズを低減することができる。

[0088] 図 1 に示す光検出装置 53 は、反射光 L R の光スペクトルを検出する分光器を備える。分光器は、モノクロメータ又はマルチチャンネル分光器等がある。本実施形態においては、検出速度が速いという観点からマルチチャンネル分光器を採用している。マルチチャンネル分光器とは、入射した光をプリズム、グレーティング等を用いて複数の異なる波長領域に分散させ、アレイ状に配列された光検出素子によってスペクトルを検出する装置である。マルチチャンネル分光器は、アレイ状に配列された光検出素子のピクセル毎に特定の波長幅のピッチをもって測定結果を得ることができる。1 個の分光器の

測定レンジをピクセル数で除算したものをピクセル分解能というものとする。ピクセル分解能は、分光器が検出可能な光の波長の分解能である。

[0089] 光検出素子がアレイ状に配列されている分光器において、アレイ状に配列された光電検出素子から信号を読み出す方法は、CCD (Charge Coupled Device) 方式とCMOS (Complimentary Metal Organic Semiconductor) 方式とがある。本実施形態では、いずれの方式でもよい。光検出素子は、フォトダイオード、アバランシェフォトダイオード又は光電子倍增管等をアレイ状に配列してもよい。

[0090] 図20及び図21は、光検出装置が備える分光器のピクセルを示す図である。図20に示す分光器53SAは、5個のピクセルD1、D2、D3、D4、D5を有する。図21に示す分光器53SBも、5個のピクセルD11、D12、D13、D14、D15を有する。分光器53SAのピクセルD1、D2、D3、D4、D5は、それぞれ波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 、 λ_4 、 λ_5 ($\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 < \lambda_4 < \lambda_5$) の光を検出する。分光器53SBのピクセルD11、D12、D13、D14、D15は、それぞれ波長 λ_{11} 、 λ_{12} 、 λ_{13} 、 λ_{14} 、 λ_{15} ($\lambda_{11} < \lambda_{12} < \lambda_{13} < \lambda_{14} < \lambda_{15}$) の光を検出する。

[0091] 波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 、 λ_4 、 λ_5 は、この順に $1\mu\text{m}$ ずつ大きくなっており、波長 λ_{11} 、 λ_{12} 、 λ_{13} 、 λ_{14} 、 λ_{15} この順に $0.1\mu\text{m}$ ずつ大きくなっている。したがって、分光器53SAのピクセル分解能P1は 1nm であり、分光器53SAのピクセル分解能P2は 0.1nm である。分光器53SAと分光器53SBとで、ピクセルの数(ピクセル数)が同一である場合(図20及び図21に示す例ではピクセル数はいずれも5個で同一)、スペクトルのピーク位置を算出するためにはピクセル分解能P1、P2が 0.1nm である高い分光器53SBの方が、スペクトルピークの形状を正確により計測できるので好ましい。したがって、ピクセル分解能は数値の小さい方が、分解能が高いと定義する。

[0092] 図22は、図20に示す分光器が検出した反射光のスペクトルの一例を示

す図である。図23は、図21に示す分光器が検出した反射光のスペクトルの一例を示す図である。図22及び図23は、横軸が波長 λ であり、縦軸が反射光強度である。図1に示す光検出装置53は、異なるピクセル分解能の分光器53SA、53SBを備えるか又はピクセル分解能が可変の分光器を備えてもよい。このようにすることで、広い測定レンジ（ピクセル分解能が低い）によっておおよそのピーク位置を割り出し、狭い測定レンジ（ピクセル分解能が高い）によって正確なピーク位置を検出する。光検出装置53が分光器53SAと分光器53SBとを備える場合、広い測定レンジ、すなわち相対的に低いピクセル分解能P1の分光器53SAによって、図22に示すようなおおよそのピーク位置を割り出す。狭い測定レンジ、すなわち相対的に高いピクセル分解能P2の分光器53SBによって、図23に示すような正確なピーク位置を検出する。図1に示す標的物質検出装置10では、処理部13は、第1分光器としての分光器53SAを用いて反射光の極値の波長を求めた後、第2分光器としての分光器53SBを用いて分光器53SAによって求めた極値の波長の範囲内において、反射光の極値の波長を求める。このようにすることで、広い測定レンジと正確なピーク位置検出とを両立することができる。

[0093] 図24-1は、分光器が備える光検出素子を冷却しないときにおける反射光のスペクトルの一例を示す図である。図24-2は、分光器が備える光検出素子を冷却したときにおける反射光のスペクトルの一例を示す図である。図24-1及び図24-2は、横軸が波長 λ であり、縦軸が反射光強度である。いずれの図も、点線STが実際の反射光のスペクトルであり、実線SGが分光器によって検出された反射光のスペクトルの検出結果である。分光器が備える光検出素子が発熱すると、図23の実線で示す検出結果SGのように、熱に起因するノイズが発生する。このノイズ除去するために、光検出素子を冷却することが好ましい。光検出素子を冷却することにより、図24の実線で示す検出結果SGのように、熱に起因するノイズを低減することができる。光検出素子を冷却するためには、例えば、ペルチェ素子等を用いるこ

とができる。

[0094] 図25-1は、分光器が備える光検出素子が検出した反射光のスペクトルの一例を示す図である。図25-2は、図25-1に示した結果をデータフィッティングすることによりピーク位置を求める一例を説明する図である。図25-1及び図25-2は、いずれも縦軸が反射率、横軸が波長 λ である。図25-1に示すように、光検出装置53が反射光のピーク位置PKを検出する場合、図20、図21に示す分光器53SA、53SB等のピクセル分解能よりも分解能を高くすることはできない。このため、図25-2の点線に示すように、光検出装置53の検出結果に対して、任意の関数を用いたデータフィッティングを行うことにより、分光器53SA、53SB等のピクセル分解能よりも高い分解能でピーク位置PKを得ることができる。ピーク位置PKにおける反射光の波長が、極値における反射光の波長に相当する。すなわち、ピーク位置PKが極値の位置になる。ピーク位置PKを正確に求めることができれば、極値における反射光の波長も正確に求めることができる。任意の関数には、 n 次関数（ n は2以上の自然数）、ローレンツ関数、ガウス関数、フォークト関数、ベータ関数等又はこれらの関数を複数組み合わせ関数を用いることができる。

[0095] 図25-3及び図25-4は、光検出装置の検出結果から求めたピーク位置と、光検出装置の検出結果データフィッティングして求めたピーク位置とを示す図である。光検出装置53の検出結果は、図25-3及び図25-4の黒点で示してある。図25-3に示す例において、光検出装置53の検出結果から求めたピーク位置を求めると、位置PK r_1 となる。しかし、図25-3に示す例では、検出結果の変化から、位置PK r_1 と位置PK r_2 との間にピーク位置があると推測される。光検出装置53、本実施形態では分光器53SA、53SBの検出結果をフィッティング、本実施形態ではピークフィッティングすることによって得られたピーク位置PK f は、位置PK r_1 と位置PK r_2 との間に存在する。このように、検出結果をデータフィッティングすることにより、分光器53SA、53SB等のピクセル分解能

よりも高い分解能が実現できるので、より確からしいピーク位置 PK_f 、すなわち極値における反射光の波長を求めることができる。本実施形態においては、第1分光器としての分光器53SAの検出結果及び第2分光器分光器53SBの検出結果のうち少なくとも一方の検出結果を関数でフィッティングすることにより、反射光の極値の波長を求めればよい。

[0096] 図25-4に示す例において、光検出装置53の検出結果から求めたピーク位置を求めると、位置 PK_r となる。しかし、図25-4に示す例では、検出結果の変化から、位置 PK_r は誤差を含んでいる可能性がある。検出結果をデータフィッティングすることにより、分光器53SA、53SB等のピクセル分解能よりも高い分解能が実現できるので、より確からしいピーク位置 PK_f 、すなわち極値における反射光の波長を求めることができる。

[0097] 図25-5は、光検出装置の検出結果から求めたピーク波長の時間変化を示す図である。図25-6は、光検出装置の検出結果をピークフィッティングして求めたピーク波長の時間変化を示す図である。これらの図に示すように、ピークフィッティングによって得られたピーク波長 λ_p の時間変化は、光検出装置53の検出結果から求めたピーク波長 λ_p の時間変化よりも滑らかになることが分かる。

[0098] 図25-7は、ピークフィッティングの各処理を示すフローチャートである。ピークフィッティングは、図1に示す標的物質検出装置10の処理部13が実行する。ステップS1において、処理部13は、光検出装置53の検出結果を取得し、ボトムピーク周辺の検出結果群から最小値をとる検出結果を抽出する。次に、ステップS2において、処理部13は、最小値をとる検出結果を基準として、 $\pm n$ 番目までの検出結果を抽出する。 n は、1より大きい整数である。

[0099] ステップS3において、処理部13は、 $2 \times n + 1$ 個の検出結果を用いてピークフィッティングする。ピークフィッティングには、前述した任意の関数が用いられる。ステップS4に進み、処理部13は、ピークフィッティングによって得られた曲線と、光検出装置53の検出結果との残差を計算し、

計算された残差が予め定められた設定値よりも小さい場合には（ステップS 4、Y e s）、処理をステップS 5に進める。ステップS 5において、処理部1 3は、フィッティング関数、すなわちピークフィッティングに用いられた関数から、ピーク位置を推定する。ステップS 4において、計算された残差が予め定められた設定値以上である場合には（ステップS 4、N o）、処理がステップS 6に進む。ステップS 6において、処理部1 3は、フィッティング関数又は初期パラメータの少なくとも一方を変更して、ステップS 3及びステップS 4を実行する。フィッティング関数として例示した前述のn次関数（nは2以上の自然数）、ローレンツ関数、ガウス関数、フォークト関数、ベータ関数等に優劣はない。ピークフィッティングする対象の検出結果群に最も近い形状の関数、すなわち残差が最も少なくなる形状の関数が、そのケースにおいて最も適した関数となる。

[0100] [液体取扱部]

次に、図1に示す液体取扱部1 4について説明する。図1に示す液体取扱部1 4は、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体Lを保持しておく第1容器3 0と、液体送り装置としてのポンプ3 1と、フォトニック結晶バイオセンサー1 1から排出された液体Lを溜めておく第2容器3 2とを含む。ポンプ3 1は、図1に示す処理部1 3によって制御される。第1容器3 0には、液体供給管2 5が差し込まれている。液体排出管2 6は、ポンプ3 1の入口に接続されている。ポンプ3 1の出口に接続された排出管3 3は、第2容器3 2に差し込まれている。ポンプ3 1は、液体排出管2 6から液体Lを吸引することにより、第1容器3 0内の液体Lをフォトニック結晶バイオセンサー1 1の開口部2 3 P内に供給する。計測が終了したら、ポンプ3 1は、フォトニック結晶バイオセンサー1 1の開口部2 3 P内の液体Lを吸引して、排出管3 3から第2容器3 2に排出する。このように、液体取扱部1 4は、ポンプ3 1によって、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体Lを、フォトニック結晶バイオセンサー1 1の開口部2 3 P内に供給する。

[0101] 図2 6及び図2 7は、液体取扱部の変形例を示す図である。図2 6に示す

液体取扱部 14 a は、第 1 容器 30 A と、ポンプ 31 と、第 2 容器 32 と、三方弁 34 と、第 3 容器 31 B とを含む。三方弁 34 の 2 つの入口である第 1 入口 34 1 と第 2 入口 34 1 2 とには、それぞれ第 1 液体供給管 25 A と第 2 液体供給管 25 B とが接続されている。第 1 液体供給管 25 A は第 1 容器 30 A 内に、第 2 液体供給管 25 B は第 2 容器 30 B 内に差し込まれている。三方弁 34 の出口 34 E には、液体供給管 25 が接続されている。三方弁 34 は、第 1 入口 34 1 1 と出口 34 E とを接続する第 1 の状態と、第 2 入口 34 1 2 と出口 34 E とを接続する第 2 の状態とを切り替えることができる。本実施形態においては、図 1 に示す制御装置 13 が三方弁 34 を制御して、第 1 の状態と第 2 の状態とを切り替える。三方弁 34 が第 1 の状態でポンプ 31 が駆動されると、第 1 容器 30 A 内の液体 L がフォトニック結晶バイオセンサー 11 の開口部 23 P 内に供給される。三方弁 34 が第 2 の状態でポンプ 31 が駆動されると、第 2 容器 30 A 内の液体 L がフォトニック結晶バイオセンサー 11 の開口部 23 P 内に供給される。第 1 容器 30 A と第 3 容器 30 B とにそれぞれ異なる種類の液体 L を保持させておけば、三方弁 34 が切り替えられることにより、異なる液体 L をフォトニック結晶バイオセンサー 11 の開口部 23 P 内に供給することができる。このように、液体取扱部 14 a は、複数の液体 L をフォトニック結晶バイオセンサー 11 の開口部 23 P 内に供給する作業を簡単にすることができる。

[0102] 図 27 に示す液体取扱部 14 b は、図 1 に示す液体取扱部 14 と同様であるが、液体取扱部 14 が負圧（陰圧）によって液体 L をフォトニック結晶バイオセンサー 11 の開口部 23 P 内に供給しているのに対し、正圧（陽圧）によって供給する点異なる。このため、ポンプ 31 の入口に接続されている吸引管 35 が第 1 容器 30 A 内に差し込まれ、ポンプ 31 の出口に液体供給管 25 が接続されている。液体排出管 26 は、第 2 容器 30 B 内に差し込まれている。ポンプ 31 が駆動されると、ポンプ 31 が第 1 容器 30 A 内から吸引した液体 L は、ポンプ 31 の出口から吐出された後、液体供給管 25 を通ってフォトニック結晶バイオセンサー 11 の開口部 23 P 内に供給され

る。

[0103] [フォトニック結晶バイオセンサーの変形例]

図28、図29及び図30は、フォトニック結晶バイオセンサーの第1変形例を示す図である。フォトニック結晶バイオセンサー11Aは、前述したフォトニック結晶バイオセンサー11と同様の構造であるが、支持部材24Aが、金属膜被覆フォトニック結晶21を載置する側に、支持部材24Aとの間に金属膜被覆フォトニック結晶21を挟み込んだ保持部材23と係り合う複数の爪41を有する点が異なる。他の構造は、前述したフォトニック結晶バイオセンサー11と同様である。図28及び図30に示すように、複数の爪41は、支持部材24Aの金属膜被覆フォトニック結晶21を載置する面、かつその外縁部に設けられた支持体40の先端部に設けられている。爪41は、図30に示すように、断面が三角形形状である。フォトニック結晶バイオセンサー11Aは、金属膜被覆フォトニック結晶21を支持部材24Aに載置した後、保持部材23及び被覆部材22をこの順で複数の爪41の間に嵌め込む。爪41は、被覆部材22の表面に係り合うことにより、被覆部材22及び保持部材23を介して、金属膜被覆フォトニック結晶21を保持部材23と支持部材24との間に挟み込む。フォトニック結晶バイオセンサー11Aは、図3に示す取付治具27、28を用いなくて金属膜被覆フォトニック結晶21を固定できる。爪41は、図30に示すように、支持部材24Aから遠ざかるにしたがって、対向する爪41の間隔が大きくなっている。このようにすることで、金属膜被覆フォトニック結晶21が載置された支持部材24Aに、保持部材23及び被覆部材22を嵌め込みやすくなる。

[0104] 図31及び図32は、フォトニック結晶バイオセンサーの第2変形例を示す図である。フォトニック結晶バイオセンサー11Bは、前述したフォトニック結晶バイオセンサー11と同様の構造であるが、支持部材24Bが、金属膜被覆フォトニック結晶21を載置する側に、保持部材23を保持し、かつ保持部材23を覆った被覆部材22とを嵌め込む部分を備える点が異なる。他の構造は、前述したフォトニック結晶バイオセンサー11と同様である。

。図31及び図32に示すように、支持部材24Aの金属膜被覆フォトニック結晶21を載置する面24P、かつその外縁部には、保持部材23を保持し、かつ被覆部材22が嵌め込まれる壁42が設けられる。壁42は、面24Pの外縁部から支持部材24の厚み方向に向かって立ち上がっている。壁24は、支持部材24Aの金属膜被覆フォトニック結晶21を載置する面24Pを取り囲んでいる。壁42によって囲まれる部分に、金属膜被覆フォトニック結晶21が載置される。壁24によって囲まれる部分に保持部材23が取り付けられることにより、保持部材23と支持部材24Bとの間に金属膜被覆フォトニック結晶21が挟み込まれる。この状態で、保持部材23の表面に被覆部材22を取り付ける。壁42によって囲まれる部分の寸法は、被覆部材22の外縁の寸法よりも小さくなっている。このため、被覆部材は、壁42に嵌め込まれることによって壁42に固定される。フォトニック結晶バイオセンサー11Bは、図3に示す取付治具27、28を用いずに金属膜被覆フォトニック結晶21を固定できる。

[0105] 本実施形態及びその変形例は、フォトニック結晶バイオセンサー11等の保持部材23が有する開口部23Pに液体を導入する。このようにすることで、金属膜被覆フォトニック結晶21を支持部材24と保持部材23との間に挟持した状態で開口部23P内の液体を置換することができる。その結果、金属膜被覆フォトニック結晶21を取り付ける際の誤差に起因した測定ノイズを低減することができる。その結果、標的物質の検出感度が向上する。本実施形態及びその変形例の構成は、以下の実施形態においても適宜適用したり、組み合わせたりすることが可能である。

[0106] [実施形態2]

図33及び図34は、実施形態2に係るフォトニック結晶バイオセンサーを示す図である。実施形態2は、保持部材が複数の開口部を備える点が実施形態1及びその変形例とは異なる。他の構造は、実施形態1及びその変形例と同様であるので、同様の部分については必要に応じて説明を省略する。フォトニック結晶バイオセンサー11Cは、支持部材24Cと、保持部材23

Cと、被覆部材22とを含む。保持部材23Cは、支持部材24Cに載置された金属膜被覆フォトニック結晶21の標的物質を捕捉する部分21Cと重なる複数の開口部23P1、23P2、23P3を有する。開口部23P1、23P2、23P3は、図34に示すように、板状の部材である保持部材23Cの最も大きい対向する2つの平面同士を貫通している。開口部23P1、23P2、23P3は、図34に示すように溝状となっており、金属膜被覆フォトニック結晶21の標的物質を捕捉する部分21Cに重なって開口している。複数の開口部23P1、23P2、23P3は、互いに交差していない。本実施形態において、それぞれの開口部23P1、23P2、23P3は、金属膜被覆フォトニック結晶21の標的物質を捕捉する部分21Cに並列して配置される。複数の開口部23P1、23P2、23P3は、互いに平行になっている必要はない。

[0107] 金属膜被覆フォトニック結晶21を載置する支持部材24Cは、複数の孔24I1、24I2、24I3、24E1、24E2、24E3を有する。開口部23P1、23P2、23P3は、支持部材24Cの孔24I1、24I2、24I3、24E1、24E2、24E3とも重なっている。孔24I1、24I2、24I3、24E1、24E2、24E3は、金属膜被覆フォトニック結晶21が保持部材23と支持部材24とに挟み込まれた状態で、複数の開口部23P1、23P2、23P3のうちの1つに対して2つがそれぞれの開口部23P1、23P2、23P3に対して開口する。具体的には、孔24I1と孔24E1とが開口部23P1に開口し、孔24I2と孔24E2とが開口部23P2に開口し、孔24I3と孔24E3とが開口部23P3に開口する。孔24I1は開口部23P1内に、孔24I2は開口部23P2内に、孔24I3は開口部23P3内に、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体を供給する。孔24E1は開口部23P1内から、孔24E2は開口部23P2内から、孔24E3は開口部23P3内から、標的物質捕捉物質を含んだ溶液等の液体を排出する。以下、孔24I1、24I2、24I3を適宜液体供給孔24I1、24I2、24I3と呼び、

孔 24E1、24E2、24E3 を液体排出孔 24E1、24E2、24E3 と呼ぶ。このような構造により、フォトニック結晶バイオセンサー 11C は、それぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 に液体を導入することができるので、1つの金属膜被覆フォトニック結晶 21 で異なる種類の液体を評価することもできる。

[0108] それぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 に液体を導入するにあたり、液体排出孔 24E1、24E2、24E3 をポンプの入口に接続し、陰圧を利用して開口部 23P1、23P2、23P3 に液体を導入してもよい。この場合、ポンプはそれぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 に対応して設けられてもよいし、1台のポンプでそれぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 に液体を供給し、それぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 から液体を排出させてもよい。また、液体供給孔 24I1、24I2、24I3 にポンプの出口を接続し、陽圧を利用して開口部 23P1、23P2、23P3 に液体を導入してもよい。この場合、ポンプはそれぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 に対応して設けられる。

[0109] 金属膜被覆フォトニック結晶 21 は微細構造を有するため、同一の製造プロセスで製造しても、形状を精密に制御することが難しい。このため、金属膜被覆フォトニック結晶 21 毎にばらつきが存在する。フォトニック結晶バイオセンサー 11C は、それぞれの開口部 23P1、23P2、23P3 に液体を導入することができるので、検査と同時に金属膜被覆フォトニック結晶 21 を校正することができる。その結果、フォトニック結晶バイオセンサー 11C は、高精度な測定を実現できる。例えば、検査対象の溶液と性状（例えば濃度等）が既知の標準溶液とを同時に金属膜被覆フォトニック結晶 21 の標的物質を捕捉する部分 21C に導入する。標準溶液の濃度は予め分かっているため、標準溶液の検出結果と検査対象の溶液の検出結果とから検量線を求めることにより、検査と同時に金属膜被覆フォトニック結晶 21 を校正することができる。その結果、フォトニック結晶バイオセンサー 11C は、検査対象の溶液中に含まれる標的物質の濃度等を高精度に測定することが

できる。また、それぞれの開口部 23P1、23P2、23P3と、支持部材 24Cと被覆部材 22とで囲まれる空間の体積は、実施形態 1 における開口部 23Pと支持部材 24と被覆部材 22とで囲まれる空間の体積よりも小さいので、開口部 23P1、23P2、23P3に供給する液体の量は少なくて済む。このため、高価な液体を用いる場合は特に好ましい。

[0110] 保持部材 23Cが2以上の開口部を有していれば、金属膜被覆フォトニック結晶 21を校正することができる。このため、保持部材 23Cは、2以上の開口部を有することが好ましい。また、金属膜被覆フォトニック結晶 21をより正確に校正するためには、検査対象の溶液に加えて、標準溶液を複数導入することが好ましい。このため、保持部材 23Cは、3以上の開口部を有するとより好ましい。

[0111] 図 35は、実施形態 2に係る光検出ユニットを示す斜視図である。図 36及び図 37は、実施形態 2に係る光検出ユニットの分解図である。光検出ユニット 50は、フォトニック結晶バイオセンサー 11Cの保持部 23Cが備える複数（本実施形態では3つ）の開口部 23P1、23P2、23P3から金属膜被覆フォトニック結晶 21の標的物質を捕捉する部分 21Cに光を照射し、反射光を受光する。このため、光検出ユニット 50は、図 35及び図 36に示すように、複数の測定プローブ 52Cを備えている。

[0112] 光検出ユニット 50は、図 35に示すように、筐体 43内に、複数の測定プローブ 52Cが格納される。筐体 43は、第1筐体 43Aと第2筐体 43Bとに分割されている。図 36に示すように、筐体 43の内部には、複数の測定プローブ 52Cを収納し、保持した保持ユニット 44が取り付けられる。保持ユニット 44は、第1部材 44Aと第2部材 44Bとに二分割されている。図 36及び図 37に示すように、第1部材 44Aと第2部材 44Bとの間に、複数の測定プローブ 52Cが配置される。保持ユニット 44の一端部には、金属膜被覆フォトニック結晶 21の標的物質を捕捉する部分 21Cに光を照射し、反射光を受光するための複数（本実施形態では3個）の開口 46が設けられている。複数の開口 46の間隔は、金属膜被覆フォトニック

結晶 2 1 の標的物質を捕捉する部分 2 1 C における複数の開口部 2 3 P 1、2 3 P 2、2 3 P 3 の間隔と同一である。測定プローブ 5 2 C は、図 1 5 に示す測定プローブ 5 2 と同様に、第 1 光ファイバー 5 4 と第 2 光ファイバー 5 5 とが接合され、第 1 光ファイバー 5 4 の光の出射面と、第 2 光ファイバー 5 5 の入射面とが同一の入出射面 5 2 P に配置される。

[0113] 図 3 7 に示すように、測定プローブ 5 2 の入出射面 5 2 P と開口 4 6 との間には、コリメートレンズ 5 6 C が配置される。開口 4 6 は、第 1 部材 4 4 A の一端部に形成された切り欠き 4 6 A と第 2 部材 4 4 B の一端部に形成された切り欠き 4 6 B とが組み合わされたものである。図 3 7 に示すように、第 2 部材 4 4 B は、測定プローブ 5 2 C を保持するための複数の溝 4 5 を有している。第 1 部材 4 4 A も、第 2 部材 4 4 B と同様に複数の溝 4 5 を有している。測定プローブ 5 2 C は、第 1 部材 4 4 A 及び第 2 部材 4 4 B の溝 4 5 に挟み込まれて保持される。

[0114] コリメートレンズ 5 6 C は、球形のレンズである。図 3 7 に示すように、第 2 部材 4 4 B は、コリメートレンズ 5 6 C を保持するための複数の凹部 4 7 を有している。第 1 部材 4 4 A も、第 2 部材 4 4 B と同様に複数の凹部 4 7 を有している。測定プローブ 5 2 C は、第 1 部材 4 4 A 及び第 2 部材 4 4 B の凹部 4 7 に挟み込まれて保持される。このような構造により、光検出ユニット 5 0 は、近接して隣り合った開口部 2 3 P 1、2 3 P 2、2 3 P 3 を介して、金属膜被覆フォトニック結晶 2 1 の標的物質を捕捉する部分 2 1 C に光を照射し、反射光を受光することができる。

[0115] 以上、本実施形態は、フォトニック結晶バイオセンサー 1 1 C が備えるそれぞれの開口部 2 3 P 1、2 3 P 2、2 3 P 3 に液体を導入することができるので、検査と同時に金属膜被覆フォトニック結晶 2 1 を校正することができる。その結果、本実施形態は、高精度な測定を実現できる。また、それぞれの開口部 2 3 P 1、2 3 P 2、2 3 P 3 と、支持部材 2 4 C と被覆部材 2 2 とで囲まれる空間の体積は小さいので、開口部 2 3 P 1、2 3 P 2、2 3 P 3 に供給する液体の量は少なく済む。

[0116] [実施形態3]

＜標的物質検出装置＞

図38は、標的物質検出装置を示す図である。実施形態3に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説明する。標的物質検出装置10cは、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー（標的物質捕捉装置）11と、光検出部12と、制御部13cとを含む。

[0117] (フォトニック結晶バイオセンサー)

まず、フォトニック結晶バイオセンサー11cについて説明する。フォトニック結晶バイオセンサー11cは、金属膜被覆フォトニック結晶21と、台83と、薄板84と、カバー82とを含む。実施形態3においては、フォトニック結晶バイオセンサー11cは、台83と薄板84とカバー82とによって形成される流路84f内に金属膜被覆フォトニック結晶21を配置した構造である。金属膜被覆フォトニック結晶21は、実施形態1と同様なので、説明を省略する。

[0118] (フォトニック結晶バイオセンサーの作製方法)

次に、図1に示すフォトニック結晶バイオセンサー11cの作製の一例について説明する。図39は、フォトニック結晶バイオセンサー11cの説明図である。フォトニック結晶バイオセンサー11cは、金属膜被覆フォトニック結晶21と、2つの貫通孔83hを有する台83と、開口部84hを有する薄板84と、カバー82とを含む。金属膜被覆フォトニック結晶21は、台83の表面に設置される。その後、薄板84を台83の上に設置する。例えば、実施形態3において、金属膜被覆フォトニック結晶21の幅は、開口部84hの幅よりも小さい。このため、金属膜被覆フォトニック結晶21は、台83と薄板84とにより挟まれ固定される。カバー82は、薄板84の上に設置される。上記の構成により、フォトニック結晶バイオセンサー11cは、台83、薄板84の開口部84h側の内壁及びカバー82で囲まれて形成される流路84fを有する。開口部84h側の内壁とは、薄板84と開口部84hとの境界面である、薄板84の内壁をいう。これにより、金属

膜被覆フォトニック結晶21は、流路84f内に配置される。標的物質を含む溶液は、流路84fの内部を流れることで、反射面69が標的物質を捕捉する。なお、流路84fは上記のように形成されなくてもよい。例えば、流路84fは、台83の表面の一部を窪ませて形成されていてもよい。

[0119] フォトニック結晶バイオセンサー11cは、供給管96と、排出管97とを含む。溶液は、供給管96から流路84fに供給される。溶液は、排出管97を通じて流路84fから排出される。

[0120] 台83およびカバー82の材質などは、特に限定されない。ただし、カバー82および台83の表面の清浄度を考慮すると、ステンレス鋼、ポリシクロオレフィン系樹脂、シリカなどを用いて形成されることが好ましい。

[0121] 2つの貫通孔83hのうち一方は、流路84fに溶液を流入させる供給口である。2つの貫通孔83hのうち他方は、流路84fから溶液を流出させる排出口である。先端にコネクタ79を有する供給管96は、2つの貫通孔83hのうち一方に接続される。先端にコネクタ79を有する排出管97は、2つの貫通孔83hのうち他方に接続される。溶液は、供給管96を介して流路84fに流入し、排出管97を介して流路84fから流出する。また、コネクタ79は、2つの貫通孔83hを塞ぐ。このため、コネクタ79は、溶液が流路84fから漏出する可能性を低減する。なお、貫通孔83h、供給管96及び排出管97はなくてもよい。貫通孔83h、供給管96及び排出管97がない場合でも、例えば、流路84fが円環状に形成されていれば、溶液は流路84fを循環する。また、貫通孔83hは3つ以上あってもよい。

[0122] フォトニック結晶バイオセンサー11cは、熱ナノインプリントなどにより均一に作製されている。標的物質検出装置10cがより正確に反射光の検出ができるようにするため、フォトニック結晶バイオセンサー11cに照射される光の入射部位、反射部位を正確に位置決めすることが好ましい。

[0123] すなわち、フォトニック結晶バイオセンサー11cと後で説明する測定プローブとの測定時の位置関係は、抗原抗体反応の前後で同一であることが好

ましく、同一の部分測定することが好ましい。したがって、測定プローブとフォトニック結晶バイオセンサー11cの反射面69との距離は、抗原抗体反応の前後で同一であることが好ましく、50 μ m~500 μ mに固定することが好ましい。フォトニック結晶バイオセンサー11cは、カバー82を含むことで、カバー82がスペーサとして機能し、測定プローブとフォトニック結晶バイオセンサー11cの反射面69との距離を一定にすることができる。

[0124] また、フォトニック結晶バイオセンサー11cに、反射面69における特定の位置を表示する、位置決め用のマーカーによってマークを付けるようにしてもよい。マーカーは、フォトリソグラフィ、スパッタリング、蒸着、これらを利用したリフトオフプロセス、インクなどによる印刷またはインプリントによるパターン形成などによって付けることができる。マーカーは、その位置を読み取ることができればフォトニック結晶バイオセンサー11cの表面（反射面69側）または裏面（反射面69の反対側）のどちらに付けてもよい。また、フォトニック結晶65の測定部分を外してフォトニック結晶65自体にマーカーを付けてもよい。さらに、マーカーをカバー82、台83に付けてもよい。

[0125] （溶液の循環方法）

図40は、流路84fに溶液を供給する前の状態を示す図である。図41は、溶液を循環させている状態を示す図である。フォトニック結晶バイオセンサー11cは、ポンプ91と、弁94と、供給管95と、排出管98と、容器92と新たな溶液93を含む。図40に示すように、供給管96は、弁94の内部の通路94aを介して供給管95と接続されている。供給管95の端部95eは、容器92に溜められた新たな溶液93に浸されている。排出管97は、弁94の内部の通路94bを介して排出管98に接続されている。制御部13cは、弁94に接続されており、溶液を導く方向を切り替えることができる。また、実施形態3においては、ポンプ91は、排出管97に設けられている。ポンプ91は、流路84fに負圧をかける機能を発揮す

る。なお、ポンプ91は、供給管96に設けられていてもよい。ポンプ91が供給管96に設けられる場合、ポンプ91は、流路84fに正圧をかける機能を発揮する。

[0126] 図42は、実施形態3に係る溶液の循環方法の一例を示すフローチャートである。以下、溶液の循環方法について説明する。まず、ステップS11では、ポンプ91で容器92に溜められた溶液を流路84fに送る。ポンプ91が作動すると、流路84fに負圧がかかる。このため、流路84fと接続されている供給管96、95にも圧力が伝わり、容器92に溜められた新たな溶液93は、供給管95の端部95eから吸い上げられる。その結果、流路84fに溶液が流入する。その後、溶液は、反射面69の上部の空間21uを通過し、排出管97を介して通路94bに達する。

[0127] 次に、ステップS12では、弁94を切り替えて溶液を循環させる。通路94bが溶液で満たされると、制御部13cは、弁94を切り替える。これにより、図41に示すように、供給管96と排出管97とは、通路94bを介して接続される。溶液は、供給管96、流路84f及び排出管97を通過して循環する。流路84fを通過した溶液は、流路84fに反復して導かれる。これにより、反射面69の上部の空間21uを通過した溶液は、反射面69の上部の空間21uに反復して導かれる。溶液が反射面69の上部の空間21uを通過すると、溶液に含まれる標的物質の一部は、反射面69に捕捉される。しかし、反射面69に捕捉されずに反射面69の上部の空間21uを通過する標的物質も存在する。溶液を循環させることにより、反射面69は、捕捉されずに反射面69の上部の空間21uを通過した標的物質を捕捉する機会を反復して得ることができる。

[0128] 次に、ステップS13では、反射光の測定終了後に、供給管95の端部95eを容器92に溜められた新たな溶液93から引き揚げ、弁94を切り替える。弁94を切り替えると、排出管97は、通路94bを介して排出管98に接続される。これにより、流路84f、供給管96及び排出管97の内部の溶液は、排出管98の端部98eから排出される。また、溶液の循環方

法は、上記の方法でなくてもよい。

[0129] 図43は、他の循環方法の説明図である。例えば、溶液の循環方法は、図43に示す構成を用いた方法でもよい。図43に示すように、供給管96の端部96e及び排出管97の端部97eは、容器92に溜められた新たな溶液93に浸されている。この状態でポンプ91を作動させると、流路84fに負圧がかかる。このため、流路84fと接続されている供給管96にも圧力が伝わり、容器92に溜められた新たな溶液93は、供給管96の端部96eから吸い上げられる。その結果、流路84fに溶液が流入する。その後、溶液は、排出管97の端部97eから排出され容器92の中に流入する。なお、ポンプ91は、供給管96に設けられていてもよい。この場合は、ポンプ91は、流路84fに正圧をかける機能を発揮する。

[0130] 実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cにおいて、反射面69の上部の空間21uを通過した溶液は、反射面69の上部の空間21uに反復して導かれる。このようにすることで、金属膜被覆フォトニック結晶21と反応せずに反射面69の上部の空間21u通過した溶液は、金属膜被覆フォトニック結晶21と反応する機会を反復して得ることができる。このため、溶液の流速を大きくしても、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量は増加しない。したがって、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cは、金属膜被覆フォトニック結晶21に照射された光の反射光の変化を早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる。

[0131] また、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cにおいて、溶液は、供給管96から流路84fに供給される。溶液は、排出管97を通じて流路84fから排出する。このようにすることで、溶液を運動させるためのポンプ91を流路84fの外部に設置することができる。流路84fは非常に小さいため、ポンプ91が流路84fの外部に設置できると、フォトニック結晶バイオセンサー11cの組立てが容易となる。したがって、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cは、組立てが容易で

あり、金属膜被覆フォトニック結晶21に照射された光の反射光の変化をさらに早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる。

[0132] また、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cは、台83、薄板84の開口部84h側の内壁及びカバー82で囲まれて形成される流路84fを有する。このようにすることで、流路84fを薄く形成することができ、反射面69の上部の空間21uを通過する溶液の流速を大きくすることができる。これにより、標的物質が迅速に反射面69に捕捉される。したがって、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cは、金属膜被覆フォトニック結晶21に照射された光の反射光の変化をさらに早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる。

[0133] 次に、図38に示す標的物質検出装置を用いた実験結果を説明する。実施例は、上述した循環方法を用いて、反射光のリアルタイム測定を行った実験の結果である。実施例は、単位時間あたりに流す量が $300\mu\text{l}/\text{min}$ 、レイノルズ数が4.0となるように、流路84fに溶液を循環させた実験の結果である。実施例において、流路84fに流すために使用した溶液の量は1.5mlである。また、比較例は、溶液を流さずに静置させた状態で、反射光のリアルタイム測定を行った実験の結果である。実施例及び比較例はともに、反射面69にビオチンを固定し、100nMのアビジンを反応させた。

[0134] 図44は、実施例と比較例における、時間に対する反射光の極値の波長の変化を示す図である。溶液は、時間 T_s から反射面69に接触し始める。実施例と比較例を比較すると、実施例の方が迅速に反応していることがわかる。したがって、実施形態3に係るフォトニック結晶バイオセンサー11cは、金属膜被覆フォトニック結晶21に照射された光の反射光の変化を早くしながら、平衡状態に達するまでに必要な溶液の量を少なくできる。

[0135] また、溶液の流速と流路84fの断面形状の関係は、レイノルズ数が0.01以上2000以下となる関係であることが好ましい。レイノルズ数が2

000以下である場合、乱流成分が発生しにくいため、反射光の測定結果にノイズが発生する可能性が低くなるためである。また、レイノルズ数が2000以下である場合、流路84fに大きな圧力が加わりにくいため、溶液が流路84fから漏れる可能性が低くなるためである。さらに、溶液の流速と流路84fの断面形状の関係は、レイノルズ数が0.01以上1000以下となる関係であることが好ましい。レイノルズ数が1000以下である場合、安定した層流になりやすいため、反射光の測定結果にノイズが発生する可能性がさらに低くなるためである。

[0136] 図45は、実施形態3に係る標的物質検出装置10cの光検出部12の評価条件を示す図である。次に、光検出部12の評価条件を説明する。図45に示すように、光検出部12は、測定プローブ52の入出射面63と金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69との間にコリメートレンズ56を配置する。コリメートレンズ56と反射面69との距離（計測距離）を h 、コリメートレンズ56から出射した平行光の反射面69における直径を d_1 、フォトニック結晶65の反射面69が露出する部分の直径を d_2 とする。本評価では、 h を15mmまたは40mmとし、 d_1 を3.5mm、 d_2 を5mmとした。反射面69に照射される光の光軸ZL及び反射面69で反射された反射光の光軸ZLは、いずれも反射面69に対して直交している。測定プローブ52の直径は200 μ mである。照射する光は白色光を用いた。反射率は、標準物質（アルミニウム板）の反射光強度に対する比率である。

[0137] （制御部13c）

次に、図1に示す制御部13cについて説明する。制御部13cは、光検出部12が検出した反射光の極値の波長を求める。制御部13cは、それとともに、求めた極値の波長のシフト（波長シフト量）に基づいて、少なくとも標的物質（例えば、図11、図12などに示す抗原76）の有無を検出する。制御部13cは、例えば、マイクロコンピュータである。波長シフト量と金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に捕捉された標的物質の濃度とは相関がある。このため、制御部13cは、波長シフト量から反射面6

9に捕捉された標的物質の濃度を求めることができる。また、制御部13cは、弁94に接続されている。制御部13cは、弁94の内部の通路94bの状態に基づいて、弁94を切り替える。

[0138] (標的物質を検出する方法)

次に、図1に示す標的物質検出装置10及び図38に示す標的物質検出装置10cを用いて標的物質を検出する方法(標的物質検出方法)を説明する。この例においては、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69にコルチゾール抗体を吸着させて、唾液中のコルチゾールを検出対象の標的物質として、検出・測定する場合を説明する。フォトニック結晶65としては、熱ナノインプリントにより所定の微細構造を表面に形成したシクロオレフィン系ポリマーのシートを所定の大きさに切断したものをを用いている。

[0139] 図46は、実施形態3に係る標的物質検出方法の一例を示すフローチャートである。まず、ステップS101では、コルチゾール抗体溶液(コルチゾール抗体濃度 $1\mu\text{g}/\text{ml}\sim 1000\mu\text{g}/\text{ml}$)を金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に接触させる。そして、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69は、所定の時間または必要であれば、所定の温度で所定の時間、コルチゾール抗体溶液に曝される。このようにして、コルチゾール抗体を金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に吸着させる。

[0140] 次に、ステップS102では、リン酸緩衝液(PBS: Phosphate buffered saline)を金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に接触させる。その後、遠心力などにより除去するリンス処理を複数回行う。

[0141] 次に、ステップS103では、ブロッキング剤75としてスキムミルクを金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に接触させる。金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69は、所定の時間または必要であれば所定の温度で所定の時間、スキムミルクに曝される。このようにして、スキムミルクを金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69におけるコルチゾール抗体の非吸着部に吸着させる。

[0142] その後、ステップS104では、リンス処理(ステップS102)と同様

に、リン酸緩衝液によりリンス処理を複数回行う。上述した操作により、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に所定の処理がなされ、フォトニック結晶バイオセンサー11cが形成される。

[0143] 次に、ステップS105では、光検出部12は、フォトニック結晶65の反射面69に光を照射したときの反射面69からの反射光LRを検出し、制御部13cは、反射光LRを計測する。制御部13cは、例えば、反射光LRの反射光強度のスペクトルを計測する。反射面69に照射する光（入射光L1）の波長は、例えば300nm以上2000nm以下である。

[0144] 次に、ステップS106では、まず、コルチゾールを含む溶液としての唾液の準備をする。唾液のサンプリング及び不純物の除去などの前処理は、例えば、市販の唾液採取キットを用いて行う。唾液の準備は、フォトニック結晶バイオセンサー11cに唾液を接触させる前であればいつ行ってもよい。例えば、フォトニック結晶バイオセンサー11cを形成する前に行ってもよく、フォトニック結晶バイオセンサー11cを形成するのと並行して行ってもよく、反射光強度を計測した後に行ってもよい。サンプリング及び前処理の終了した唾液10 μ L～50 μ Lをフォトニック結晶バイオセンサー11cに接触させる。

[0145] 次に、ステップS107では、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69は、所定の時間、また必要であれば所定の温度で所定の時間、コルチゾールを含む溶液に曝される。このようにして、抗原抗体反応が行われる。ステップ17の抗原抗体反応は、図42のステップS2で溶液を循環させているときに行われる。

[0146] その後、ステップS108では、リンス処理（ステップS104）と同様に、リン酸緩衝液によりリンス処理を複数回行う。

[0147] 次に、ステップS109では、標的物質検出装置10cを用いて、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に光を照射する。このときに照射する光は、ステップS15で反射面69に照射した光と同一である。そして、標的物質検出装置10cは、反射面69からの反射光LR、例えば、反射光

強度のスペクトルを計測する。

[0148] フォトニック結晶バイオセンサー 11c の反射光強度の極値における波長は、反射面 69 または反射面 69 の近傍での抗原抗体反応などにより影響を受けて変化する。このため、反応前後の反射光強度の極値における波長の差、すなわち波長シフト量から、唾液中のコルチゾールを検出できる。また、波長シフト量から唾液中のコルチゾールの濃度を求めることができる。

[0149] ステップ S 110 では、制御部 13c は、ステップ S 109 で計測した反射光強度（または反射率）の極値（極小値）における波長のシフト（波長シフト量）を求める。波長シフト量は、例えば、反射面 69 に標的物質が捕捉された後における波長 λ_2 と、反射面 69 に標的物質が捕捉されていないときにおける反射光強度（または反射率）の極値（最小値）に対応する波長 λ_1 との差分 $\lambda_2 - \lambda_1$ である。

[0150] ステップ S 111 で、制御部 13c は、例えば、所定量以上の波長シフト量がある場合、唾液中にコルチゾールが存在すると判定する。また、制御部 13c は、波長シフト量に基づき、例えば、波長シフト量とコルチゾールの濃度との関係式を用いてコルチゾールの濃度を決定する。このとき、前記関係式は予め求めておき、制御部 13c の記憶部に保存しておく。

[0151] 上述した例では、標的物質が捕捉されていない状態の反射面 69 における反射光強度の極値の波長を用いて波長シフト量を求めたが、これに限定されるものではない。また、ステップ S 15、ステップ S 19 において、極値が複数ある場合には、着目する極値を適宜選定する。そして、選定された極値について、波長 λ_1 及び波長 λ_2 を求める。

[0152] なお、実施形態 3 では、金属膜被覆フォトニック結晶 21 は、反射面 69 に抗体 74 を固定しているが、これに限定されるものではなく、金属膜被覆フォトニック結晶 21 は、反射面 69 に抗体 74 を固定しないで用いてもよい。

[0153] [実施形態 4]

実施形態 4 に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説

明する。実施形態4に係る標的物質捕捉装置は、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に固定するものを抗原（標的物質）76とし、この抗原76に抗体74を吸着させることに変更したこと以外は実施形態3と同様であるため、重複した説明は省略する。

[0154] 図47～図51は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。抗体74と、抗原76との特異的反応として、実施形態4では、抗原76としてコルチゾールと、抗体74として抗コルチゾール抗体とを用いて説明する。

[0155] まず、図47に示すように、フォトニック結晶バイオセンサー11cは、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に抗原76を固定する手段として、抗体74を反射面69に固定する手段と同様に行うことができる。抗原76を反射面69に固定する手段としては、例えば、共有結合、化学吸着、物理吸着などの、化学的結合、物理的結合方法が挙げられる。これらの手段は、抗原76の性質に応じて適宜選択することができる。

[0156] 金属膜被覆フォトニック結晶21に固定される抗原76の量は、一定量である。これにより、金属膜被覆フォトニック結晶21に固定される抗原76に抗体74が吸着して複合体65（図49、図50参照）が形成された場合に、形成された複合体77の量と相関する物理量を、フォトニック結晶バイオセンサー11cが出力できる。固定される抗原76の一定量は、適宜変更してもよく、例えば、試料Sに含まれる抗原76の量の範囲によって最適な量に設定することができる。

[0157] その後、図48に示すように、ブロッキング剤75を反射面69の抗原76の付着していない箇所固定させる。

[0158] 次に、フォトニック結晶65の反射面69に、例えば300nm以上900nm以下の光（入射光）L1を平行光で、かつ光軸が反射面69と直交するように照射する。このときの反射光LRの強度または反射率が極値（この例では極小値）となる波長を λ_1 とする。

[0159] 次に、図49に示すように、抗原76と抗体74との複合体77と、抗体

74 とを含む混合物Mを準備する。混合物Mは、抗原76を含む試料Sと既知量の抗体74を含む溶液Gとを混合することで得られる。複合体77は、抗原76を含む試料Sと既知量の抗体74を含む溶液Gとを混合することで、抗体74と抗原76とが反応して得られる。混合に際しては、溶液Gに含まれる抗体74が有する抗原76との結合部位の総量が試料Sに含まれる抗原76の総量よりも多くなるよう、溶液Gの濃度を予め調整する。これにより、混合物Mに含まれる抗体74の一部は、その結合部位が抗原76と結合せずに残る。混合物Mを、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に接触させる。これにより、図50に示すように、反射面69に固定された抗原76と抗体74とで複合体77を反射面69に形成させる。その後、図51に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に、例えば300nm以上2000nm以下の光（入射光）L1を平行光で、かつ光軸が反射面69と直交するように照射する。このときの、反射光LRの反射光強度または反射率が極値（この例では極小値）となる波長を $\lambda 2$ とする。

[0160] 光の反射率が極値となる波長の波長シフト量は、 $\lambda 2 - \lambda 1$ である。金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69における表面状態の変化に応じて、波長シフト量は変化する。この波長シフト量に基づいて、抗原76の検出及び定量を行う。フォトニック結晶バイオセンサー11cは、光学的な物理量を出力する。この物理量は、反射面69における表面状態の変化に相関し、反射面69に固定された抗原76と抗体74とで形成される複合体77の量と相関する。

[0161] 実施形態4は、金属膜被覆フォトニック結晶21に抗原76であるコルチゾールを固定させて、抗体74である抗コルチゾール抗体を反応させている。上記実施形態3のように、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69に抗体74を固定させた後、抗体74に抗原76を反応させる場合と比較して、実施形態4のように、金属膜被覆フォトニック結晶21の反射面69にコルチゾールを固定させた後、コルチゾールに抗コルチゾール抗体を反応させる場合の方が、金属膜被覆フォトニック結晶21の表面状態の変化が大き

くなり、フォトニック結晶バイオセンサー 11c の感度が向上する。

[0162] 次に、抗原 76 の濃度の測定方法を説明する。試料 S に含まれる抗原 76 の結合する部位の量を X、混合物 M 中の抗体 74 の既知量を C とする。このとき、X と C との関係は、X を C よりも少なくする ($X < C$)。混合物 M 中において、抗原 76 と抗体 74 とが抗原抗体反応して、複合体 77 が形成される。X は C よりも少ない ($X < C$) ので、混合物 M 中の抗体 74 の量は、 $C - X$ となる。そして、混合物 M を、一定量の抗原 76 が固定された反射面 69 に接触させると、混合物 M 中の抗体 74 が反射面 69 の抗原 76 と抗原抗体反応して、複合体 77 が形成される。反射面 69 に固定されている抗原 76 の量は、混合物 M 中の抗体 74 の量 $C - X$ 以上である。

[0163] 混合物 M 中のすべての抗体 74 が反射面 69 の抗原 76 と抗原抗体反応すると、複合体 77 の量は $C - X$ になる。混合物 M を反射面 69 に接触させる前後において計測した波長 λ_1 、 λ_2 から求めた波長シフト量 $\Delta\lambda$ は、反射面 69 に固定された複合体 77 の量に相当する。したがって、 $\Delta\lambda = k \times (C - X)$ となる。k は、波長シフト量 $\Delta\lambda$ を複合体 77 の量に変換するための定数である。反射面 69 に固定された複合体 77 の量と波長シフト量 $\Delta\lambda$ との関係は、予め求めておく。上記関係式から、抗原 76 の量 X は、 $C - \Delta\lambda / k$ で求めることができる。抗原 76 の濃度は、抗原 76 の量 X に基づいて求めることができる。

[0164] また、実施形態 4 では、フォトニック結晶バイオセンサー 11c は、例えば、複合体 65 と特異的に反応する二次抗体を、複合体結合物質として、金属膜被覆フォトニック結晶 21 の反射面 69 に固定された複合体 65 と反応させるようにしてもよい。二次抗体は第 1 複合体 (複合体) 77 よりも過剰な量を、金属膜被覆フォトニック結晶 21 の反射面 69 に接触させる。そして、全ての複合体 77 に二次抗体を付加させて第二複合体とする。このようにすることで、金属膜被覆フォトニック結晶 21 の表面状態の変化が更に大きくなる。この結果、フォトニック結晶バイオセンサー 11c の感度が更に上昇する。二次抗体は、そのまま使用することもできるし、他の物質を付加

して使用してもよい。二次抗体が大きいほど金属膜被覆フォトニック結晶21の表面状態の変化が大きくなるため、二次抗体に他の物質を付加した後、複合体77と反応させることで、フォトニック結晶バイオセンサー11cの感度が更に大きくなる。

[0165] 反射面69に、第二複合体を形成させる場合は、第二複合体を形成させた後の反射面69に光を照射する。その結果得られる反射光強度または反射率が極値（この例では極小値）となる波長を λ_2 とする。極値が複数ある場合には、着目する極値を適宜選定する。選定された任意の極値について、波長 λ_1 及び波長 λ_2 を求める。フォトニック結晶バイオセンサー11cは、光学的な物理量を出力する。この物理量は、反射面69における表面状態の変化に相関し、反射面69に固定された第2複合体の量と相関する。これにより、第2複合体を検出及び定量する。第2複合体の量は、複合体77の量と同一であるから、複合体77を定量することができる。

[0166] 前述した実施形態1、実施形態2及び実施形態3の構成要素には、当業者が容易に想定できるもの、実質的に同一のもの、いわゆる均等の範囲のものが含まれる。さらに、上述した構成要素は適宜組み合わせることが可能である。また、本実施形態の要旨を逸脱しない範囲で構成要素の種々の省略、置換及び変更を行うことができる。

符号の説明

- [0167] 10 標的物質検出装置
- 11 フォトニック結晶バイオセンサー（標的物質捕捉装置）
 - 12 光検出部
 - 13 処理部
 - 13c 制御部
 - L1 入射光
 - LR 反射光

請求の範囲

- [請求項1] 標的物質を捕捉する金属膜被覆構造体を載置して支持し、前記金属膜被覆構造体が載置される部分とは異なる部分に開口する少なくとも2つの孔を有する支持部材と、
- 前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込み、かつ前記支持部材の前記孔及び前記支持部材に載置された前記金属膜被覆構造体の前記標的物質を捕捉する部分が重なる開口部を有する保持部材と、
- 透光性を有し、前記保持部材の前記開口部を覆う被覆部材と、
- を含む、標的物質捕捉装置。
- [請求項2] 前記孔は、前記被覆部材と前記開口部の内面と前記支持部材とで囲まれる空間に前記標的物質を含む液体を供給する供給孔と、前記空間から前記液体を排出する排出孔との2つである、請求項1に記載の標的物質捕捉装置。
- [請求項3] 前記保持部材は、前記金属膜被覆構造体と接する部分が少なくともシリコンで形成される、請求項1又は請求項2に記載の標的物質捕捉装置。
- [請求項4] 前記保持部材は、前記金属膜被覆構造体と接する部分が少なくともポリジメチルシロキサンで形成される、請求項3に記載の標的物質捕捉装置。
- [請求項5] 前記支持部材は、フッ素樹脂で形成される、請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置。
- [請求項6] 前記支持部材は、透光性を有する、請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置。
- [請求項7] 前記支持部材は、前記金属膜被覆構造体を載置する側に、前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込んだ前記保持部材と係り合う複数の爪を有する、請求項1から請求項6のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置。

- [請求項8] 前記被覆部材は、前記保持部材の前記開口部に嵌め込まれる、請求項1から請求項6のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置。
- [請求項9] 請求項1から請求項8のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置と、
、
前記開口部から前記標的物質を捕捉する部分に平行光を照射し、前記標的物質を捕捉する部分で反射された前記平行光の反射光を検出する光検出部と、
前記光検出部が検出した前記反射光の極値の波長を求め、かつ求めた前記極値の波長のシフトに基づいて、少なくとも前記標的物質の有無を検出する処理部と、
を含む、標的物質検出装置。
- [請求項10] 前記孔を介して前記空間に前記液体を供給し、前記孔を介して前記空間から前記液体を排出する液体送り装置を有する、請求項9に記載の標的物質検出装置。
- [請求項11] 前記光検出部は、第1分光器と、前記第1分光器よりも検出可能な光の波長の分解能が高い第2分光器とを備え、
前記処理部は、前記第1分光器を用いて前記反射光の極値の波長を求めた後、前記第2分光器を用いて前記第1分光器によって求めた極値の波長の範囲内において、前記反射光の極値の波長を求める請求項9又は請求項10に記載の標的物質検出装置。
- [請求項12] 前記第1分光器の検出結果及び前記第2分光器の検出結果のうち少なくとも一方の検出結果を関数でフィッティングすることにより、前記反射光の極値の波長を求める、請求項11に記載の標的物質検出装置。
- [請求項13] 前記光検出部を冷却する冷却部を有する、請求項9から請求項12のいずれか1項に記載の標的物質検出装置。
- [請求項14] 標的物質を捕捉する金属膜被覆構造体を載置して支持する支持部材と、

前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込み、かつ前記金属膜被覆構造体の前記標的物質を捕捉する部分と重なる複数の開口部を有する保持部材と、

透光性を有し、前記保持部材の前記開口部を覆う被覆部材と、

前記支持部材に設けられ、前記金属膜被覆構造体が前記保持部材と前記支持部材とに挟み込まれた状態で、1つの前記開口部に対して2つがそれぞれの前記開口部に対して開口する孔と、

を含む、標的物質捕捉装置。

[請求項15] 1つの前記開口部には、前記孔として、前記標的物質を含む液体を前記開口部に供給する供給孔と、前記開口部から前記液体を排出する排出孔とが設けられる、請求項14に記載の標的物質捕捉装置。

[請求項16] 前記保持部材は、前記金属膜被覆構造体と接する部分が少なくともシリコンで形成される、請求項14又は請求項15に記載の標的物質捕捉装置。

[請求項17] 前記保持部材は、前記金属膜被覆構造体と接する部分が少なくともポリジメチルシロキサンで形成される、請求項16に記載の標的物質捕捉装置。

[請求項18] 前記支持部材は、フッ素樹脂で形成される、請求項14から請求項17のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置。

[請求項19] 請求項14から請求項18のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置と、

それぞれの前記開口部に対して設けられて、それぞれの前記開口部から前記標的物質を捕捉する部分に平行光を照射し、前記標的物質を捕捉する部分で反射された前記平行光の反射光を検出する光検出部と、

前記光検出部が検出した前記反射光の極値の波長を求め、かつ求めた前記極値の波長のシフトに基づいて、少なくとも前記標的物質の有無を検出する処理部と、

を含む、標的物質検出装置。

[請求項20] 前記孔を介して前記空間に前記液体を供給し、前記孔を介して前記空間から前記液体を排出する液体送り装置を有する、請求項19に記載の標的物質検出装置。

[請求項21] 標的物質を含む流体が流れる流路と、
前記標的物質を捕捉し、照射された光を反射する反射面を有する基板と、を含み、
前記基板は、前記流体の一部が少なくとも前記反射面を通過するように前記流路内に配置され、
前記流路を通過した前記流体は、前記流路に反復して導かれることを特徴とする標的物質捕捉装置。

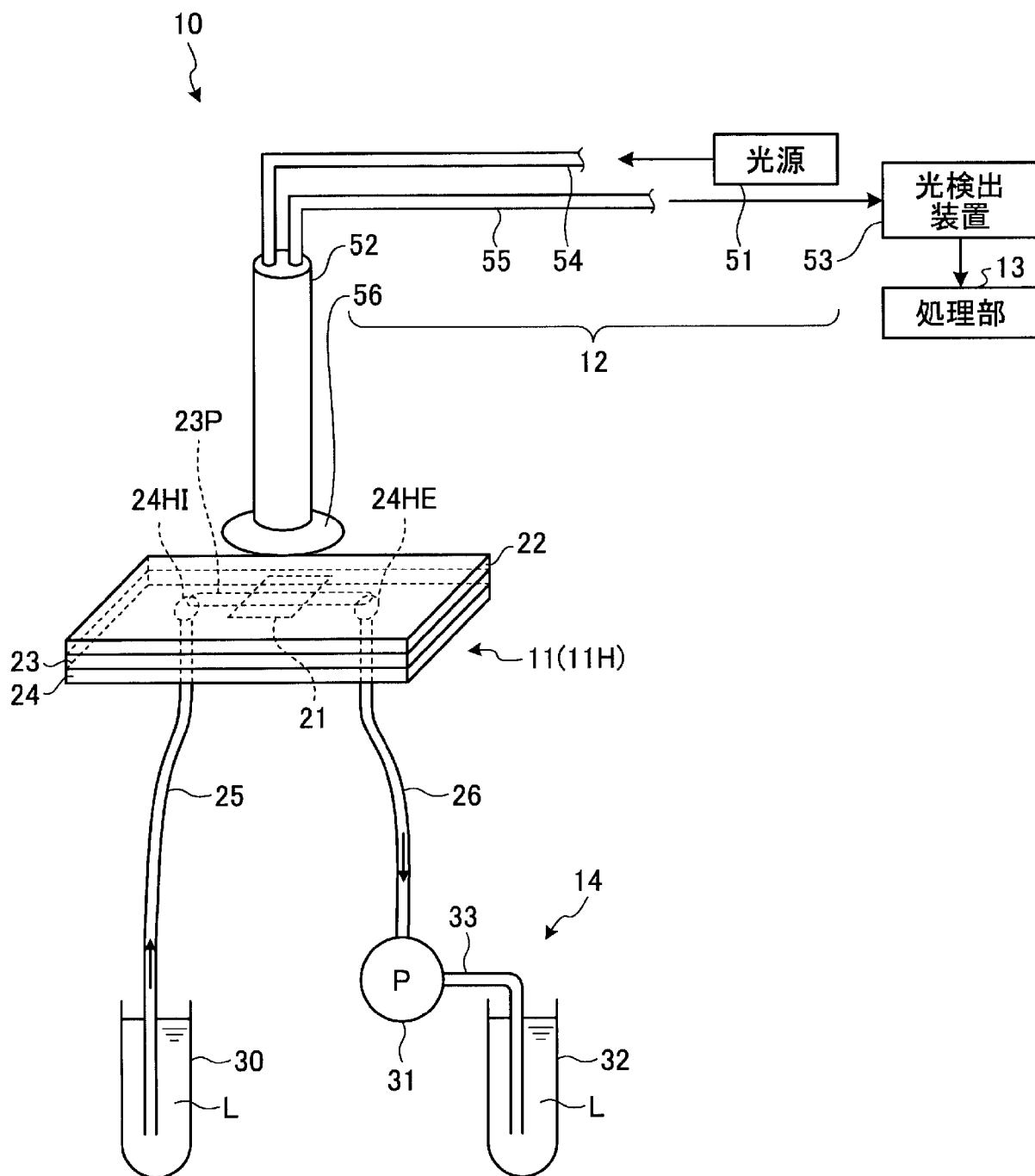
[請求項22] 前記流路は、前記流体が流入する供給口及び前記流体が流出する排出口を含み、
前記排出口から排出された前記流体は、前記供給口から前記流路に導かれることを特徴とする請求項21に記載の標的物質捕捉装置。

[請求項23] 標的物質を含む新たな流体を溜めておく容器をさらに含み、
前記新たな流体は、前記供給口から前記流路に導かれることを特徴とする請求項22に記載の標的物質捕捉装置。

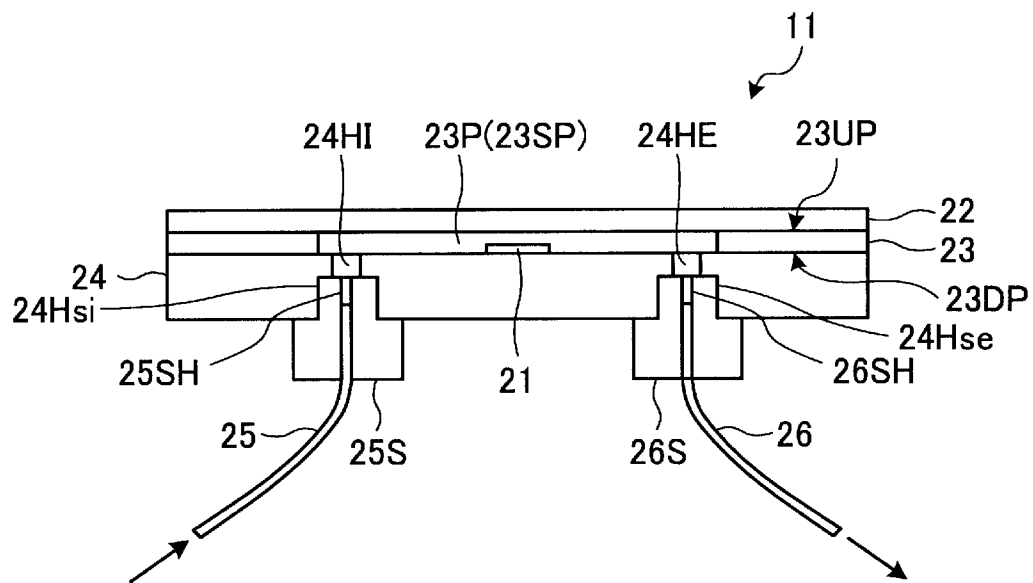
[請求項24] 板状の台と、
前記台の表面に対して垂直方向に前記台の上に重なり、開口部を有する薄板と、
前記台の表面に対して垂直方向に前記薄板の上に重なる板状のカバーと、をさらに含み、
前記流路は、前記台、前記開口部の内壁及び前記カバーで囲まれる空間であることを特徴とする請求項21から請求項23のいずれか1項に記載の標的物質捕捉装置。

[請求項25] 前記供給口及び前記排出口は、前記台に設けられた貫通孔であることを特徴とする請求項24に記載の標的物質捕捉装置。

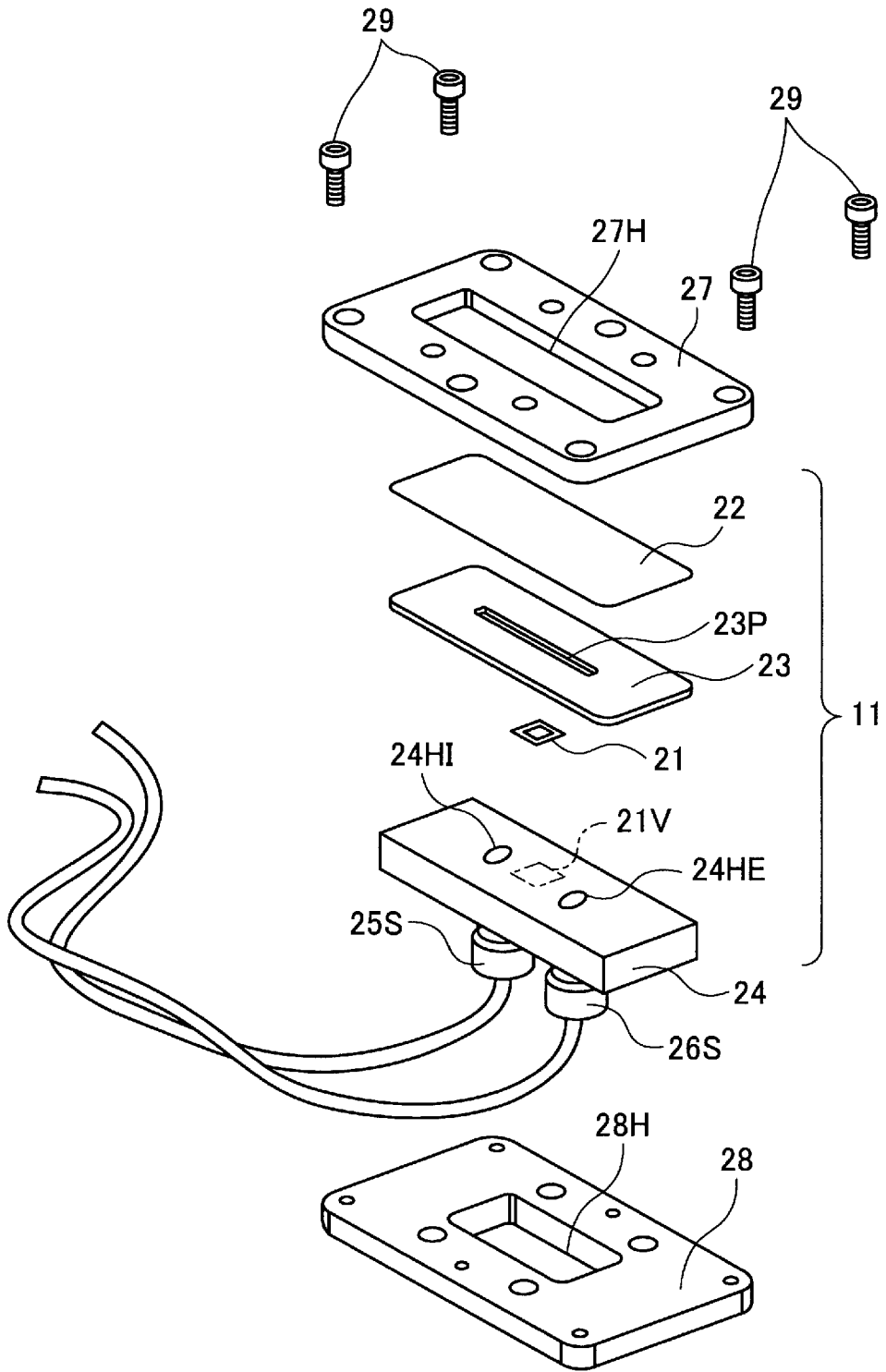
[図1]



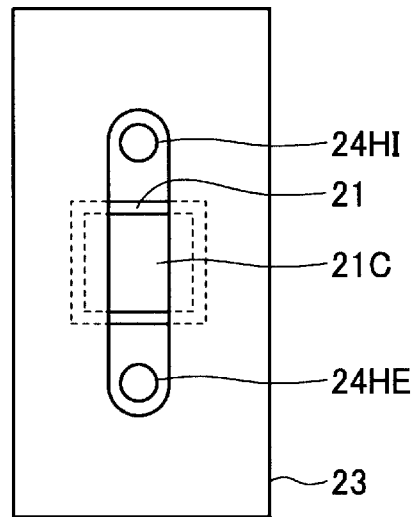
[図2]



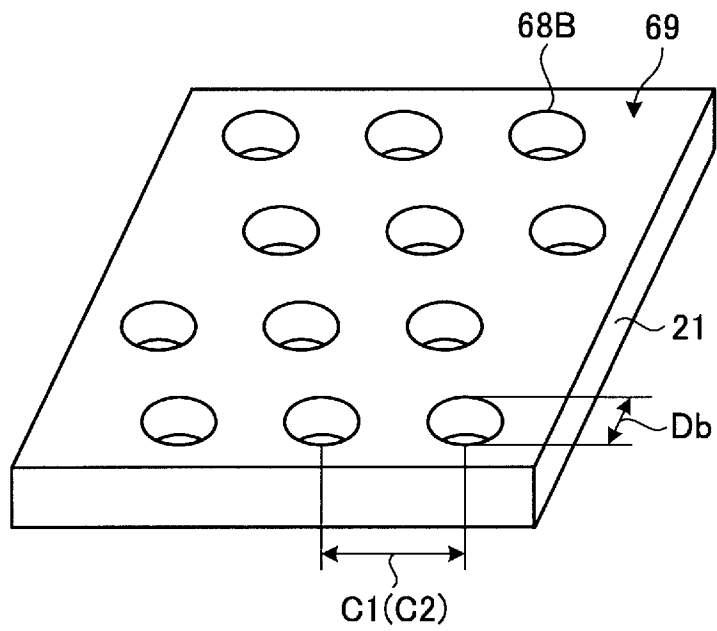
[図3]



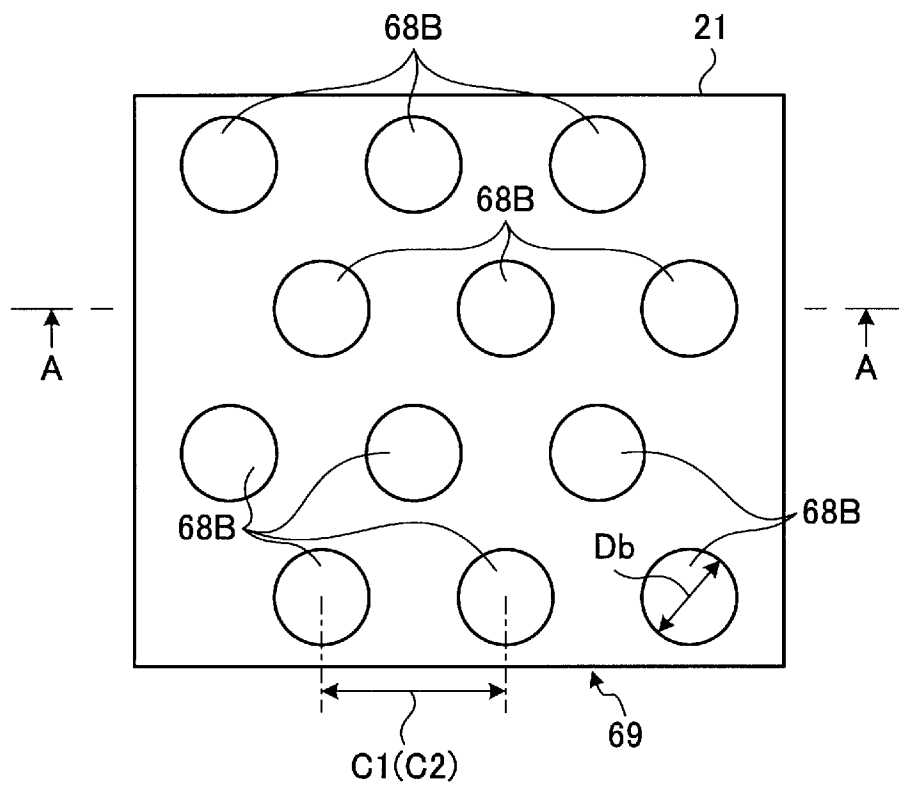
[図4]



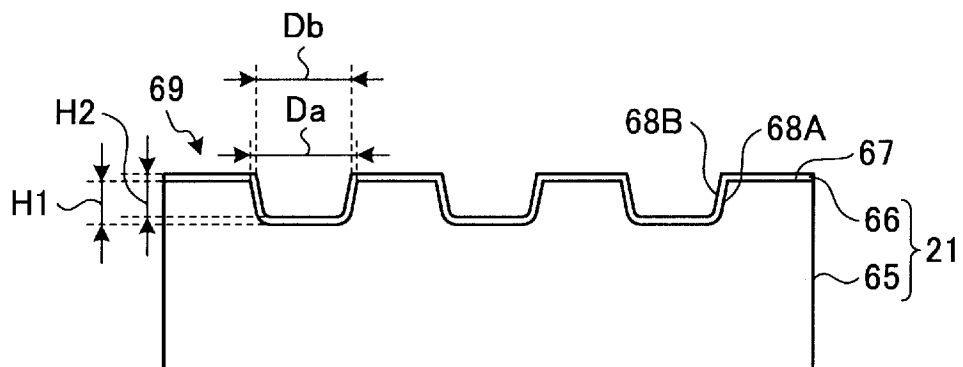
[図5]



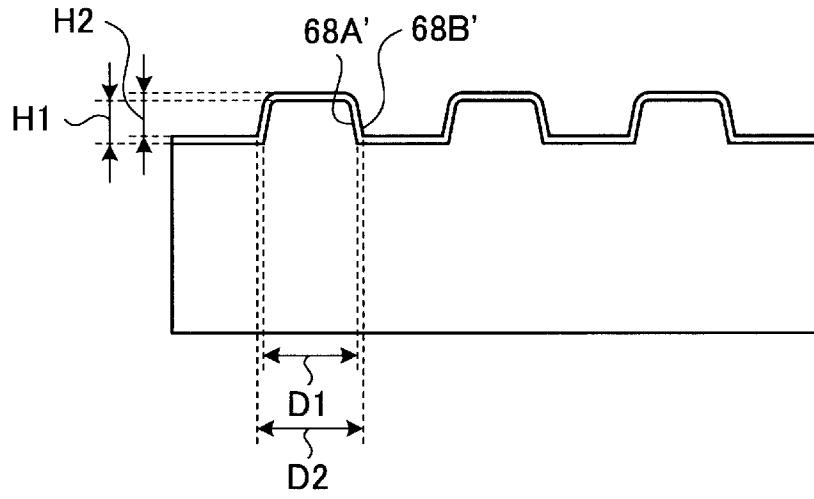
[図6]



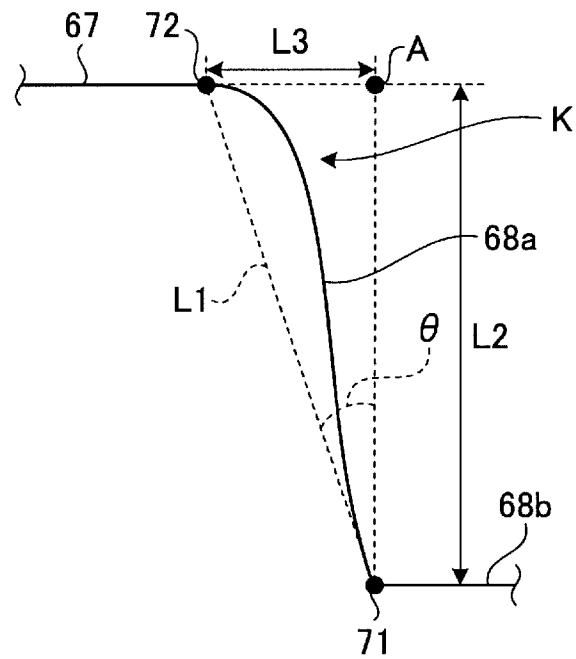
[図7]



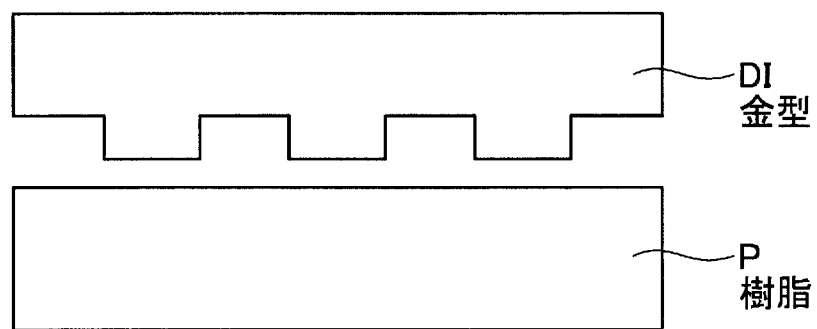
[図8]



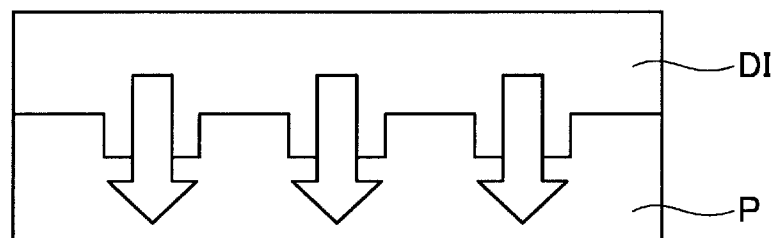
[図9]



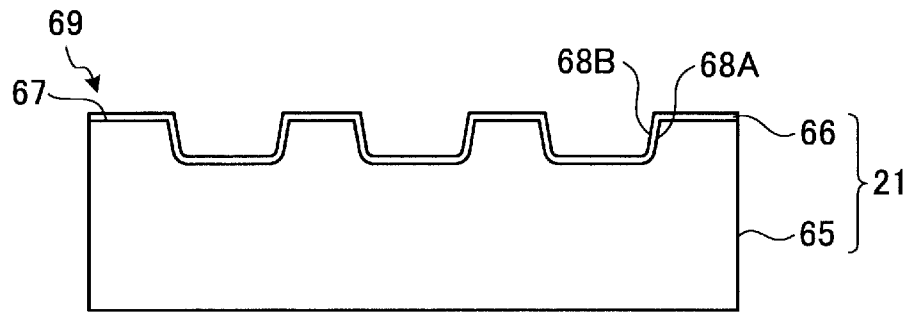
[図10]



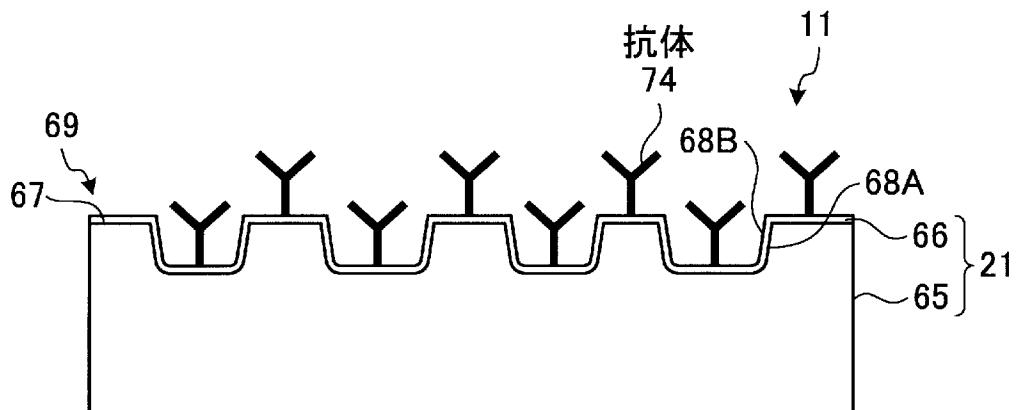
[図11]



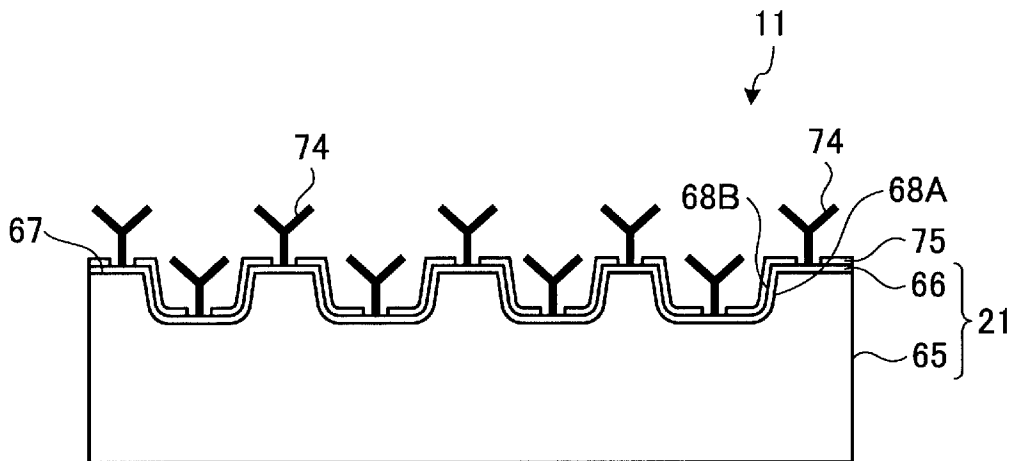
[圖12]



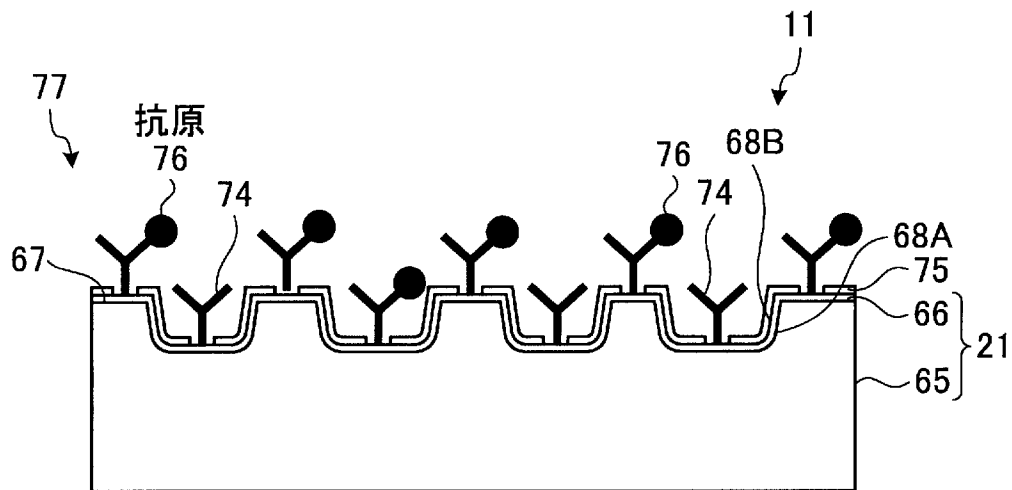
[圖13]



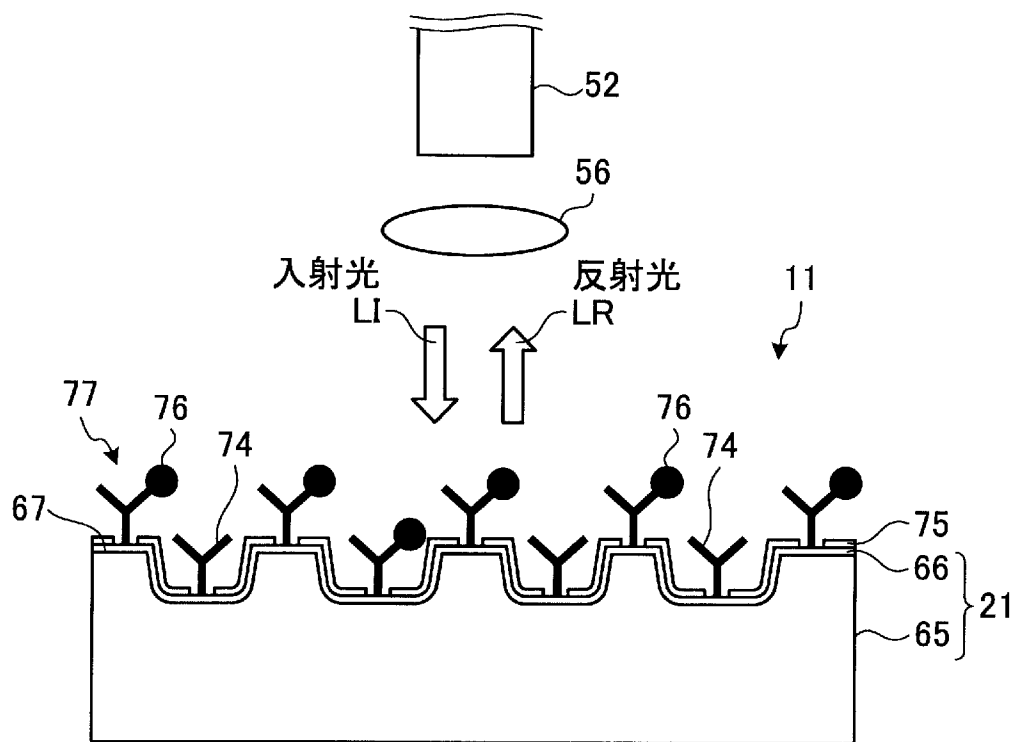
[図14]



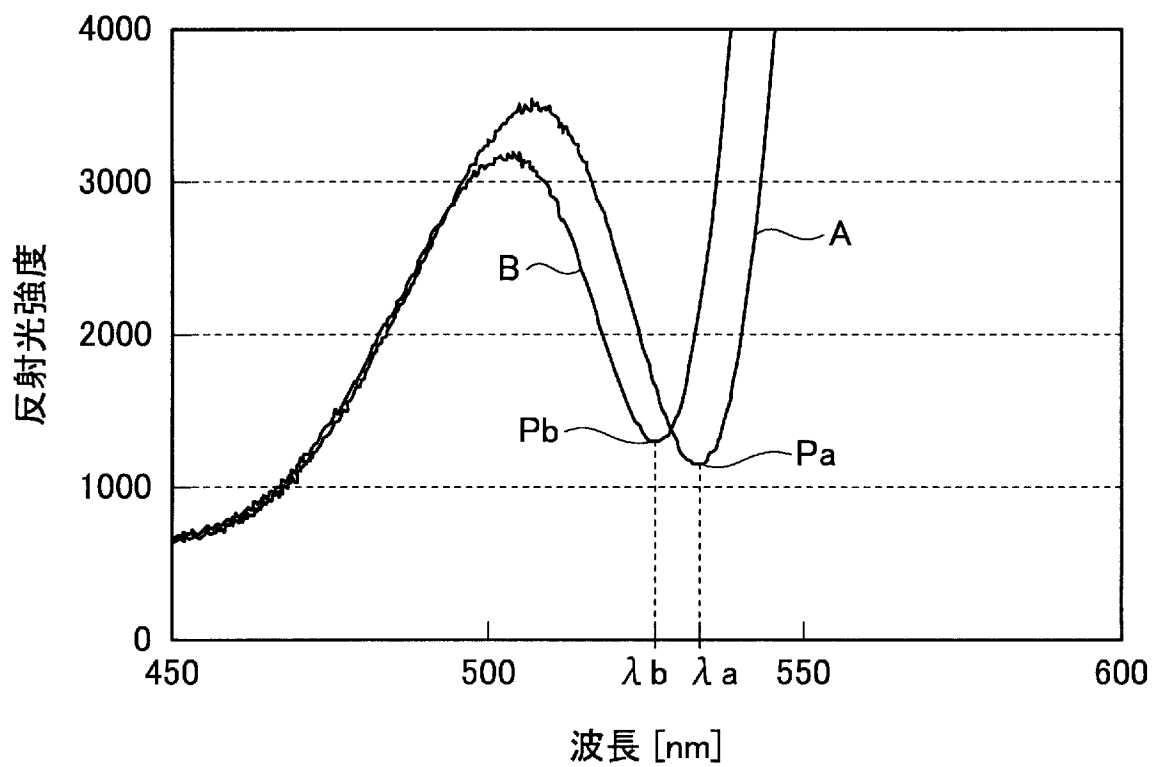
[図15]



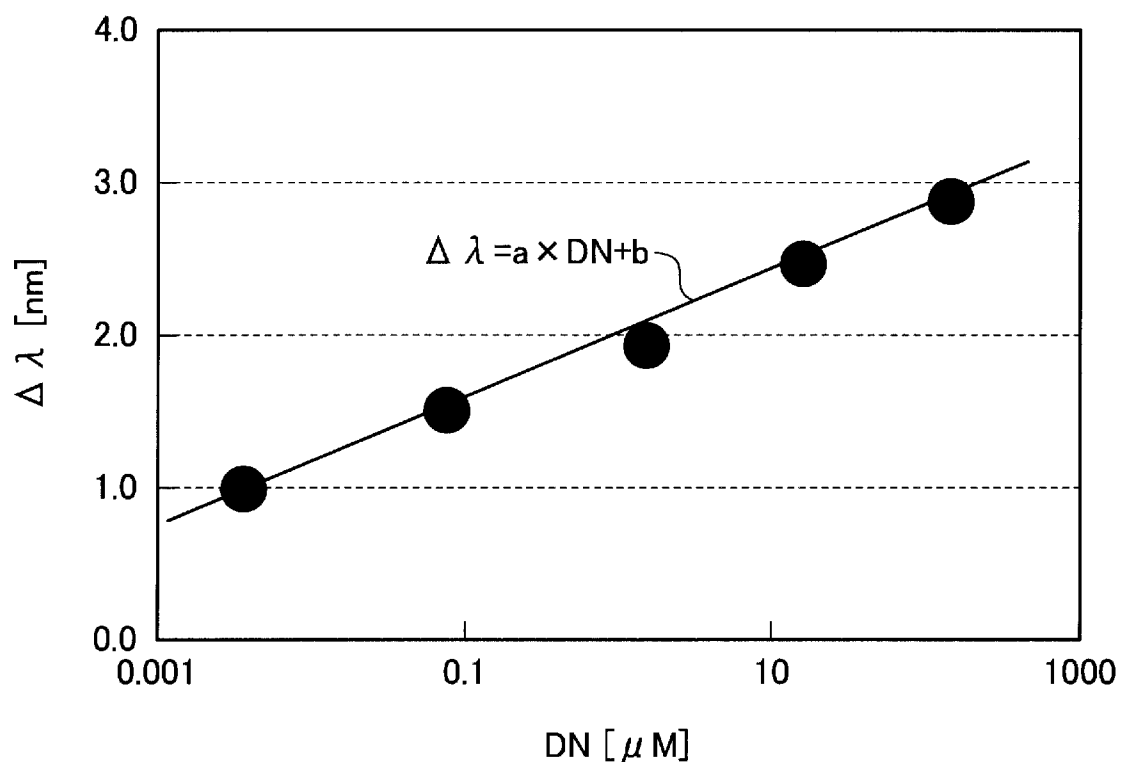
[図16]



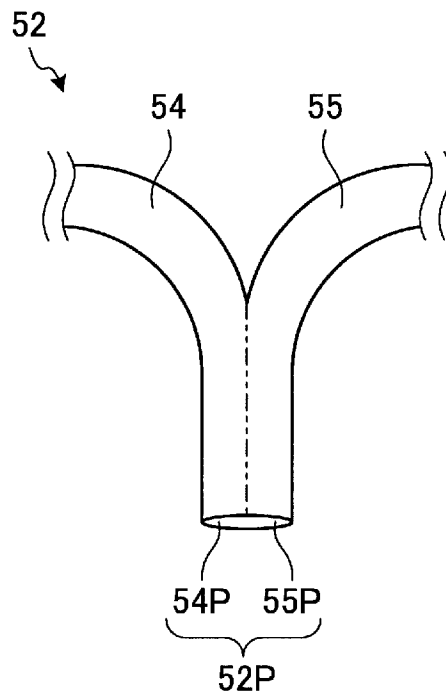
[図17]



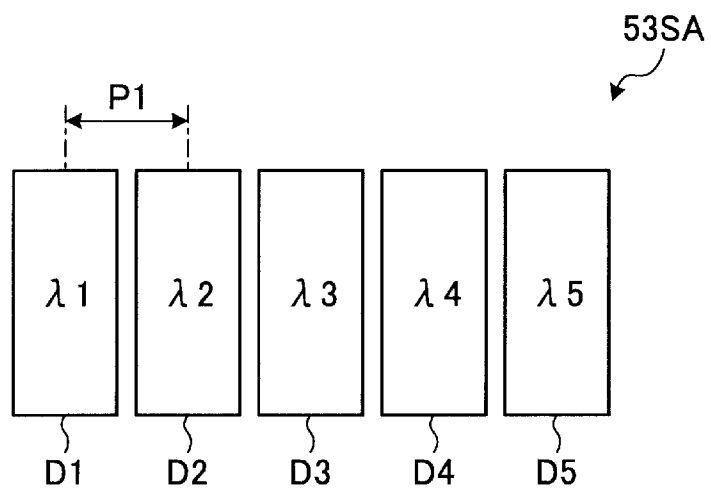
[図18]



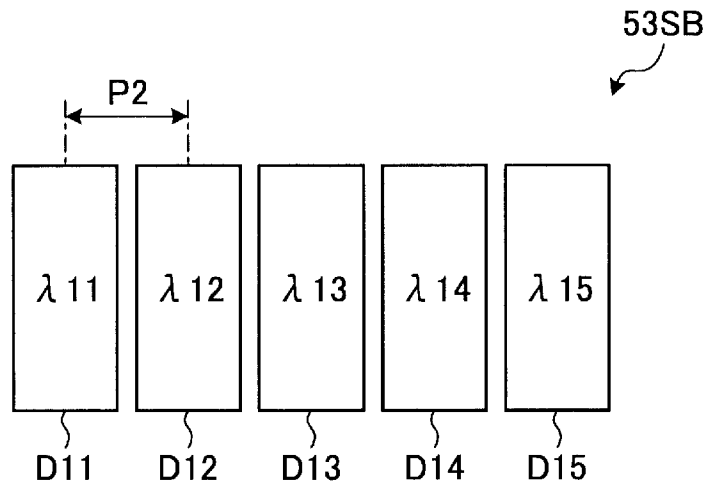
[図19]



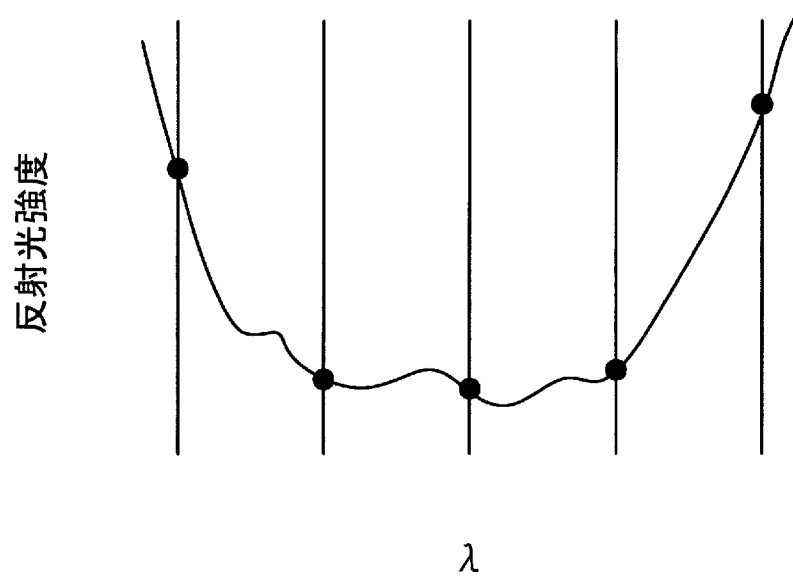
[図20]



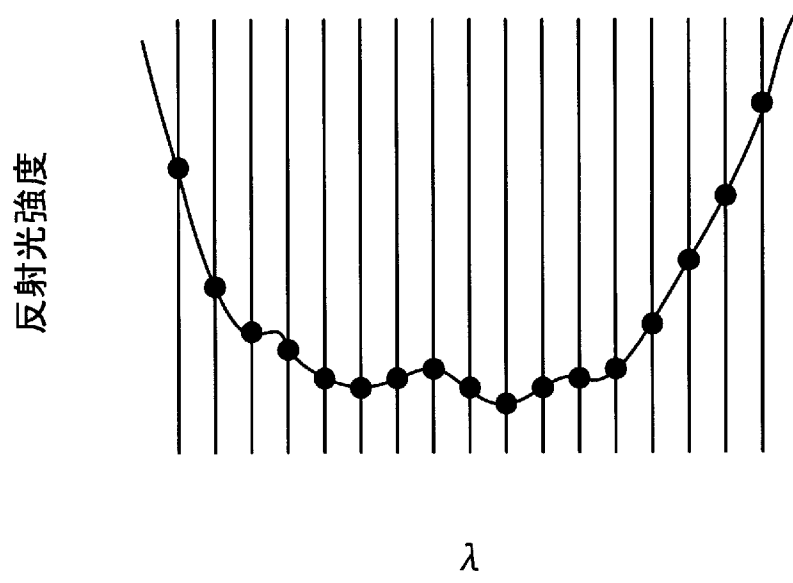
[図21]



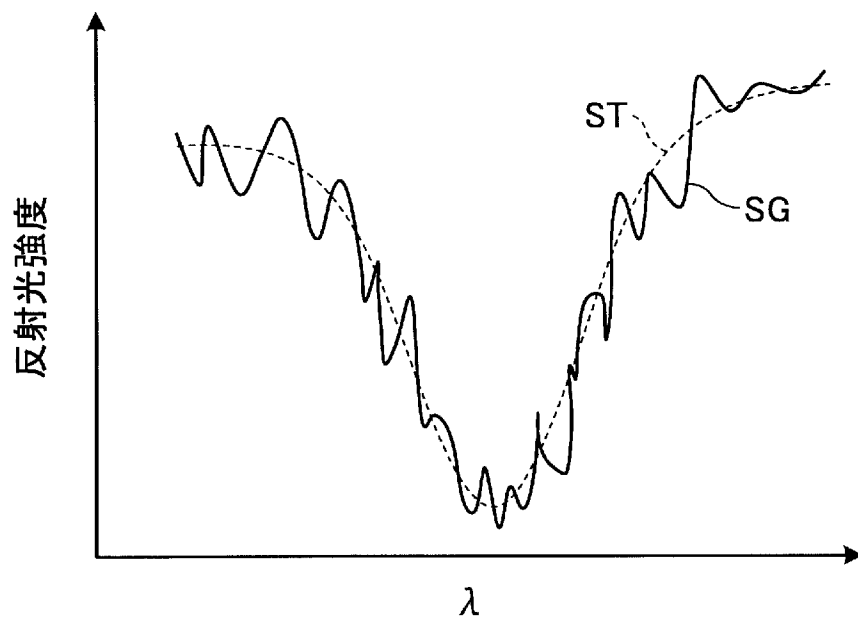
[図22]



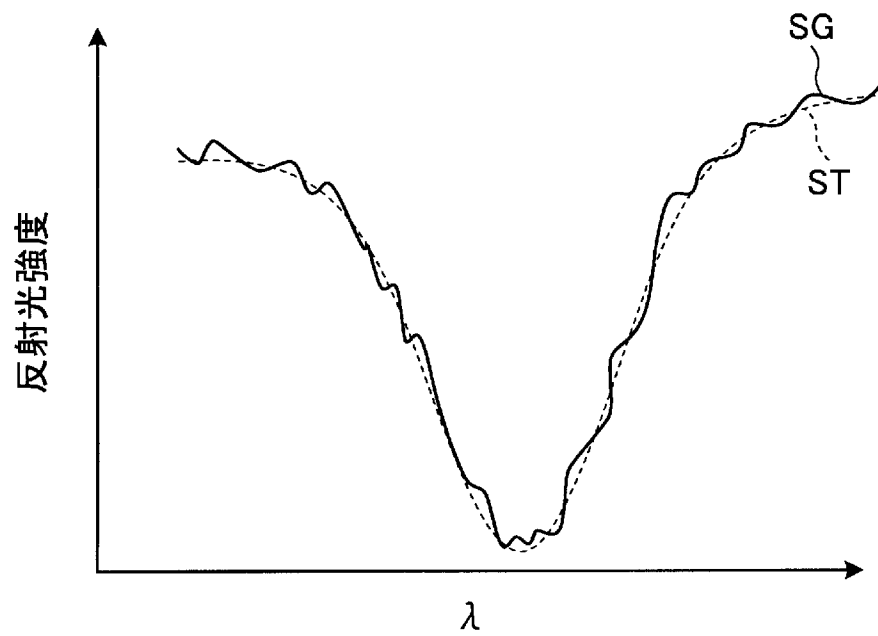
[図23]



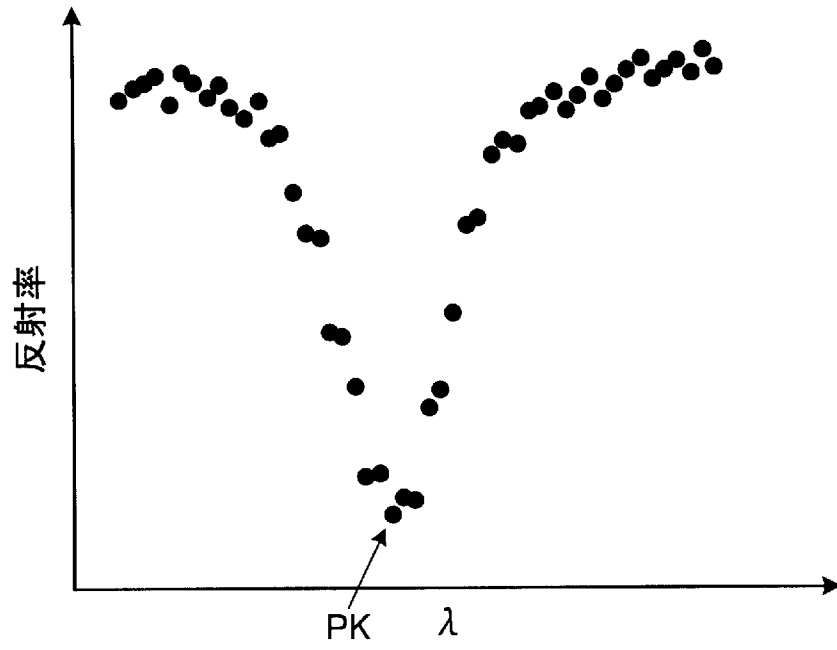
[図24-1]



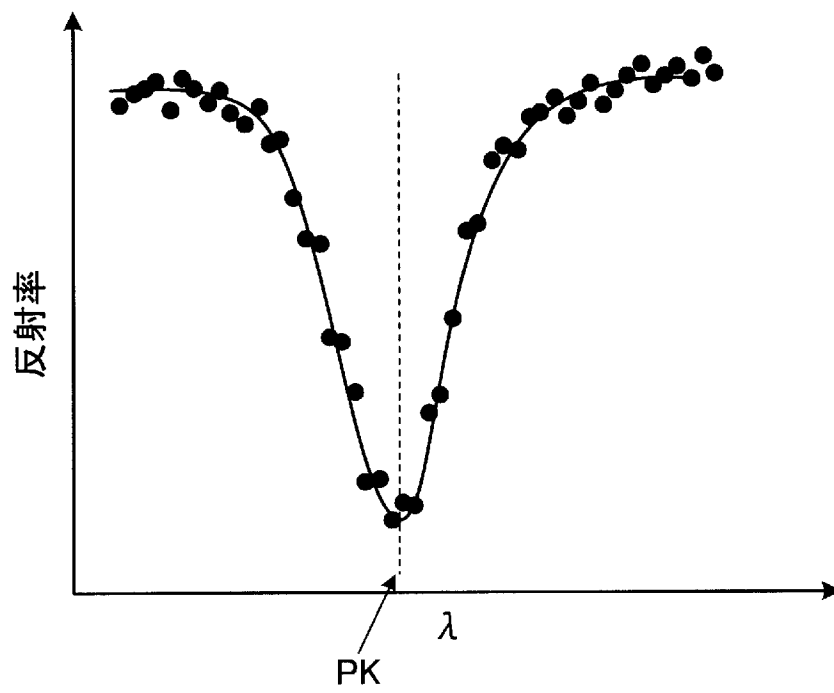
[図24-2]



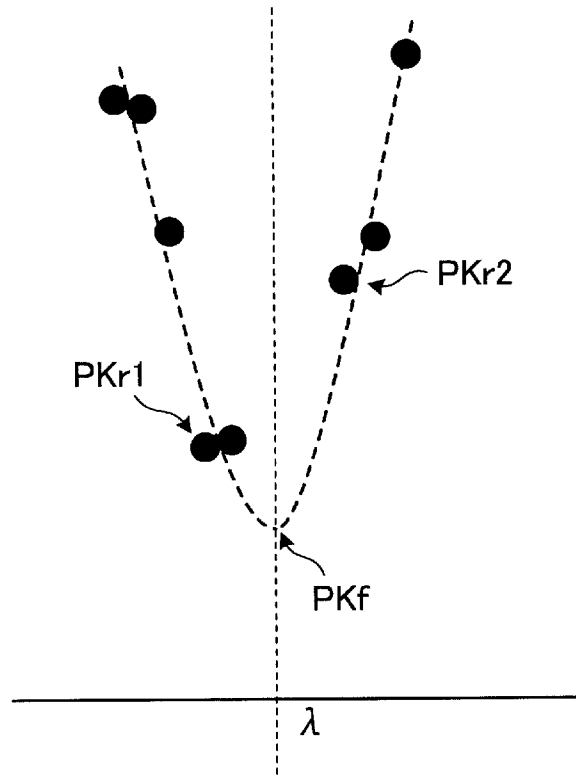
[図25-1]



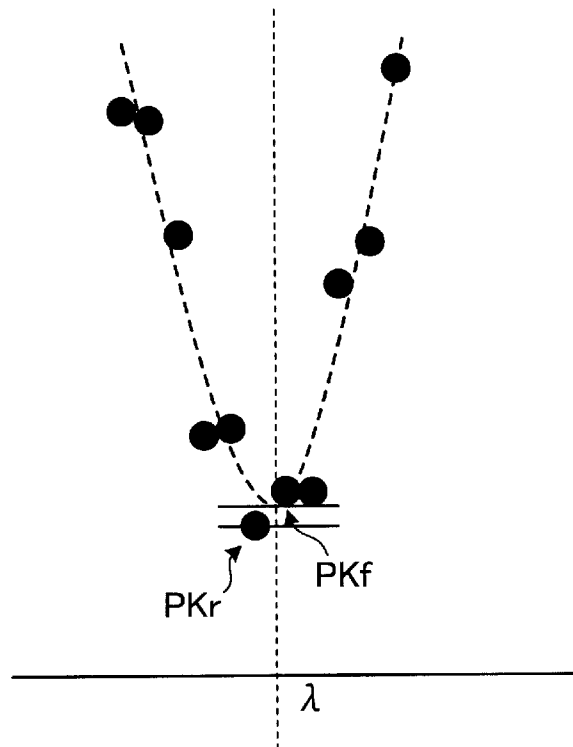
[図25-2]



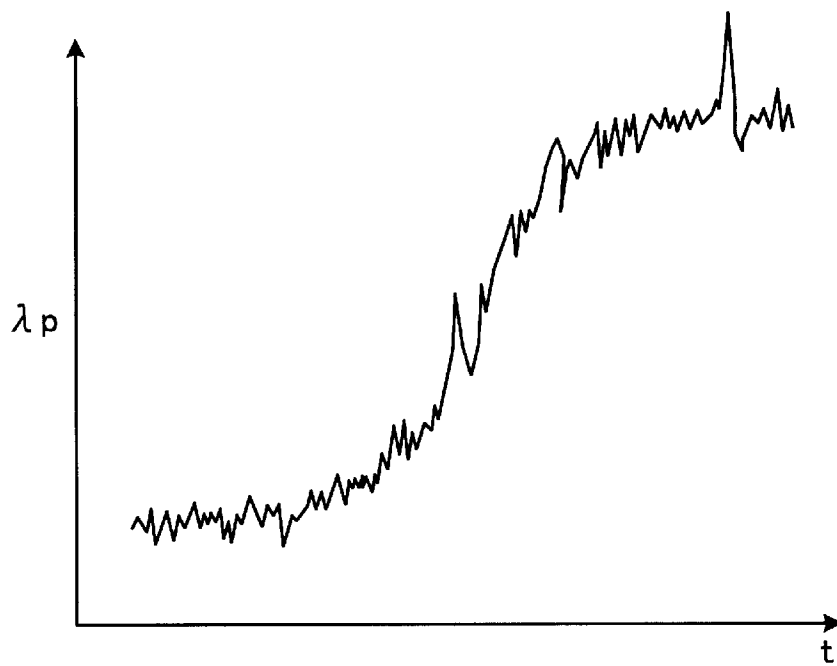
[図25-3]



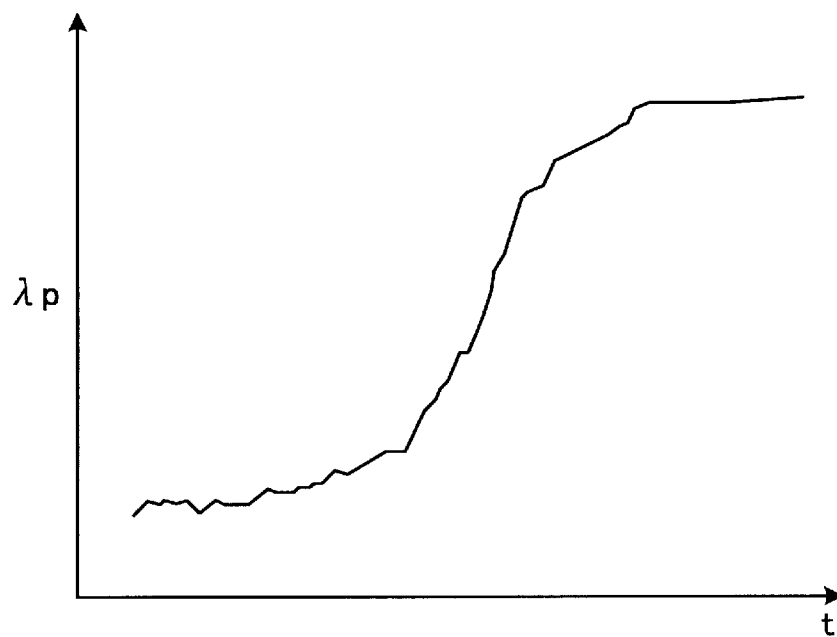
[図25-4]



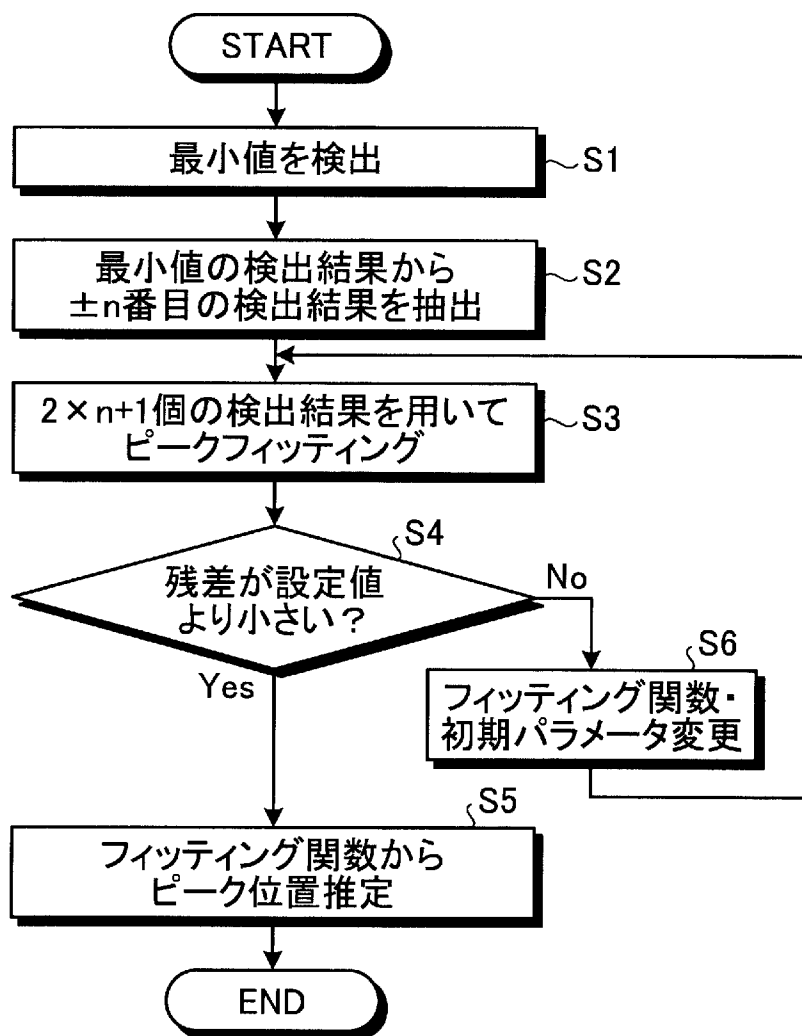
[図25-5]



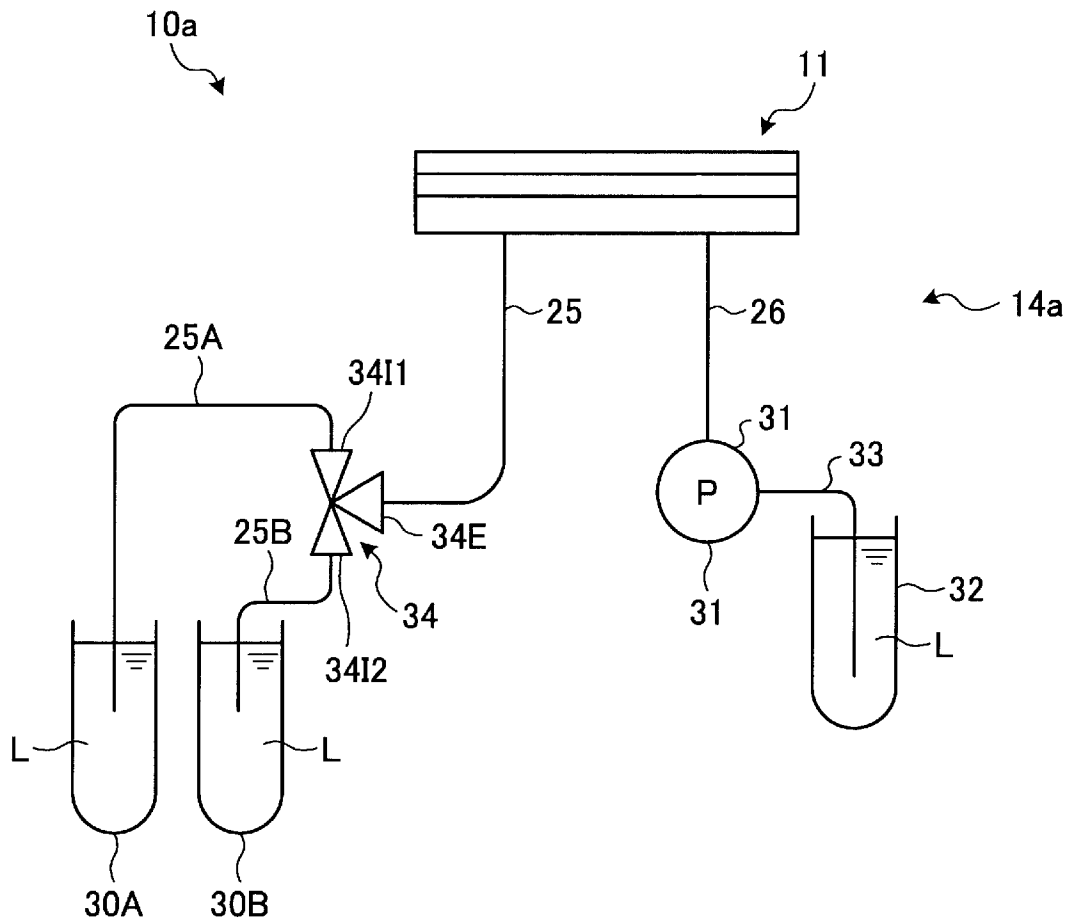
[図25-6]



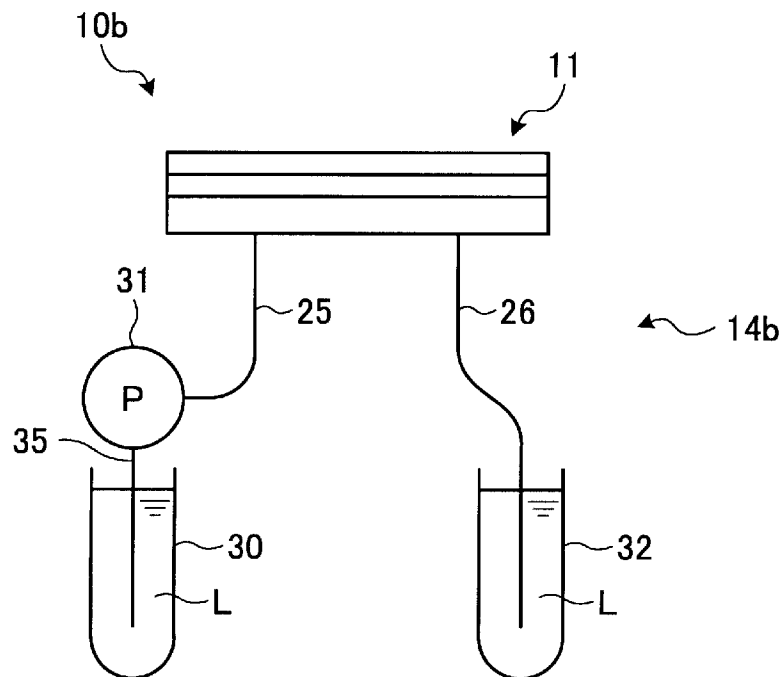
[図25-7]



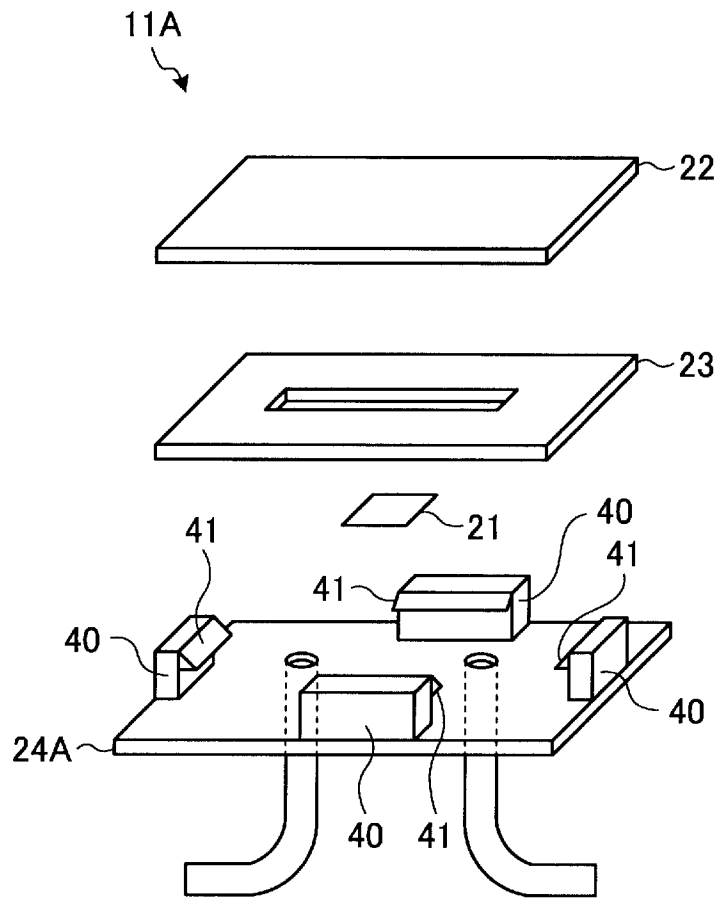
[図26]



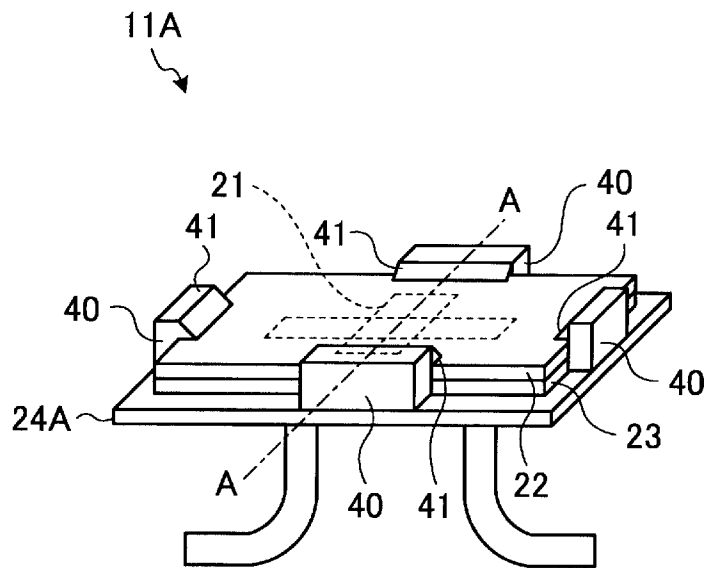
[図27]



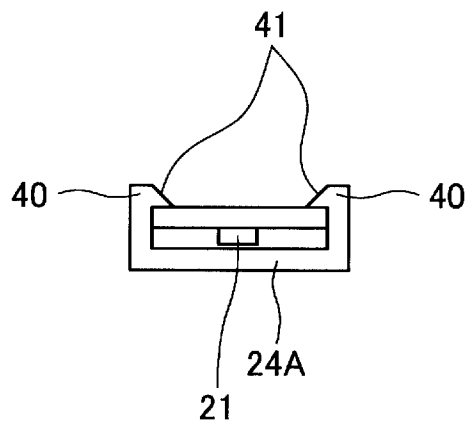
[図28]



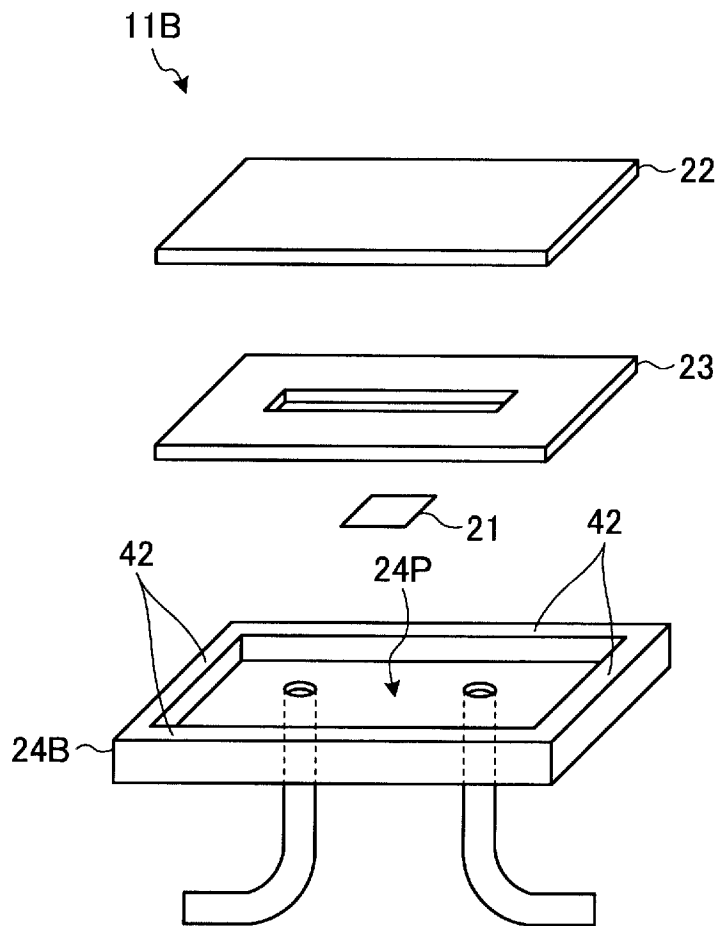
[図29]



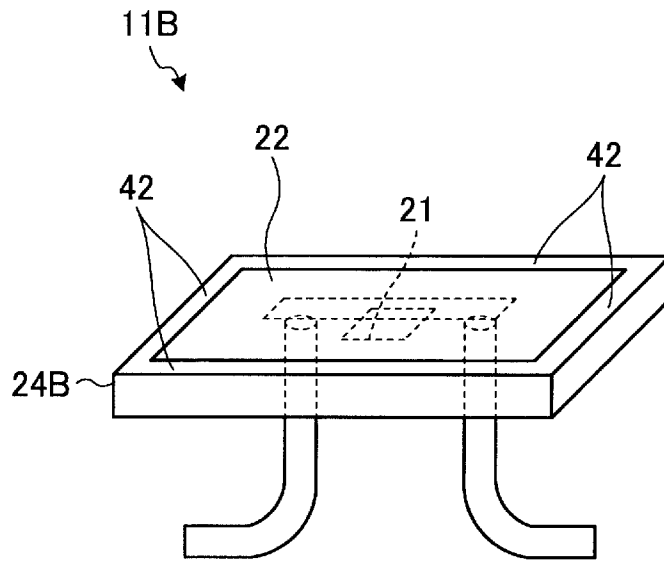
[図30]



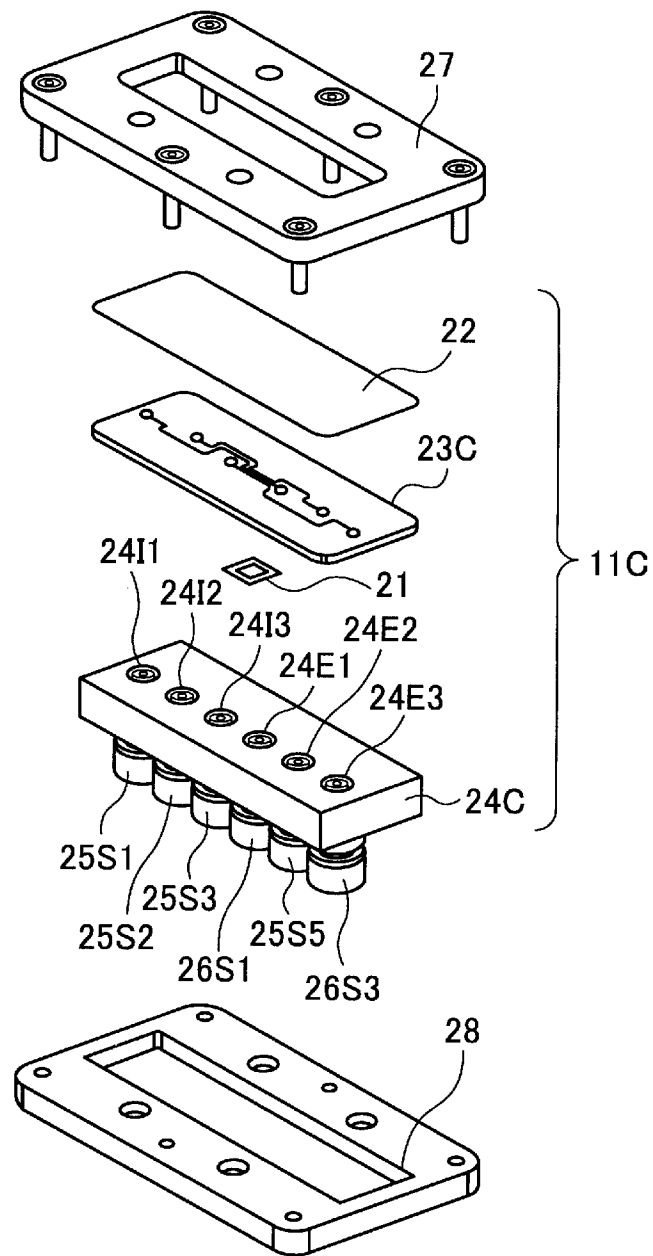
[図31]



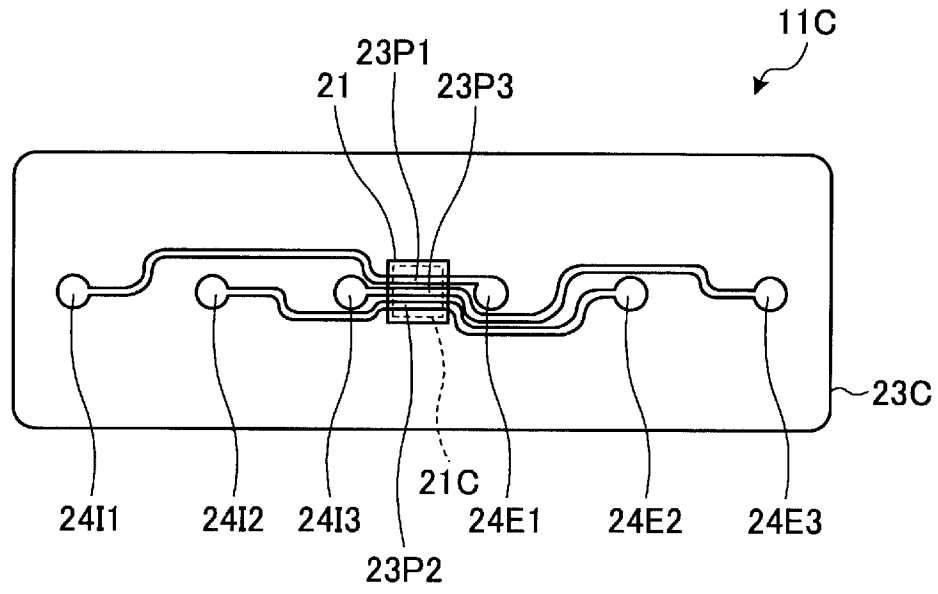
[図32]



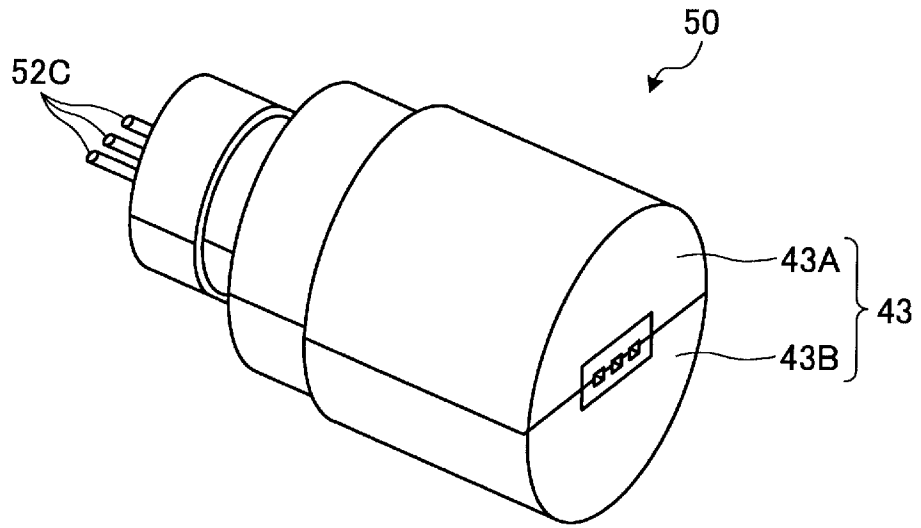
[図33]



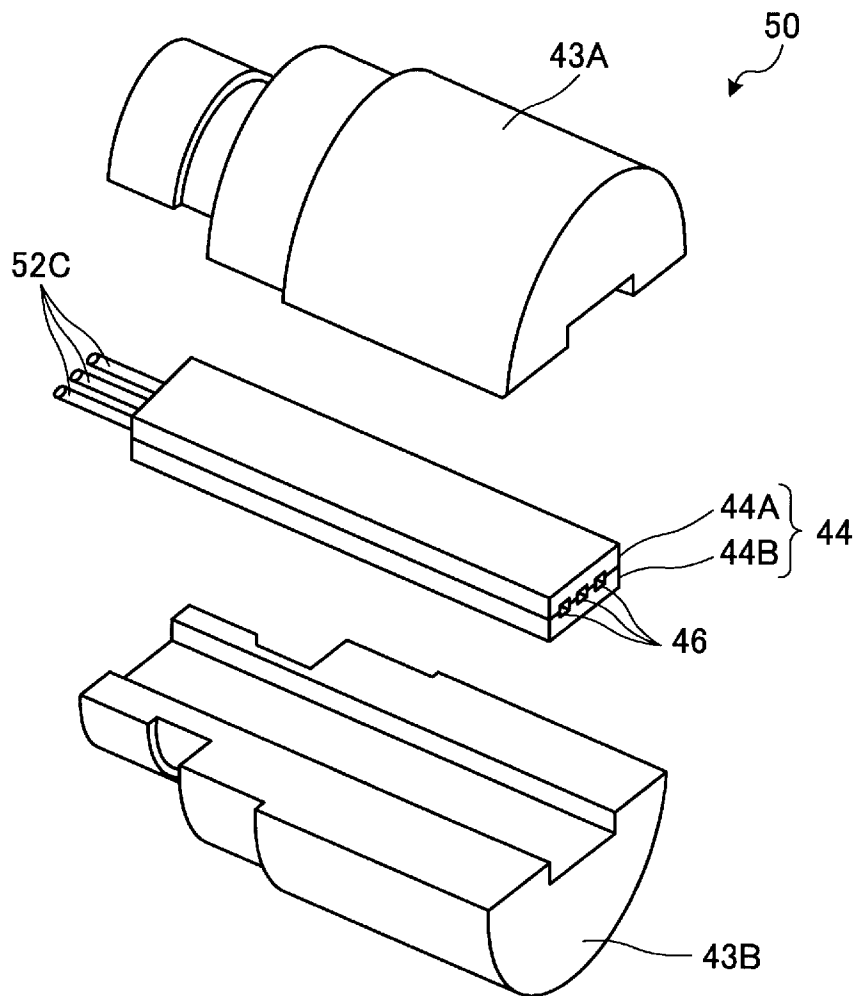
[図34]



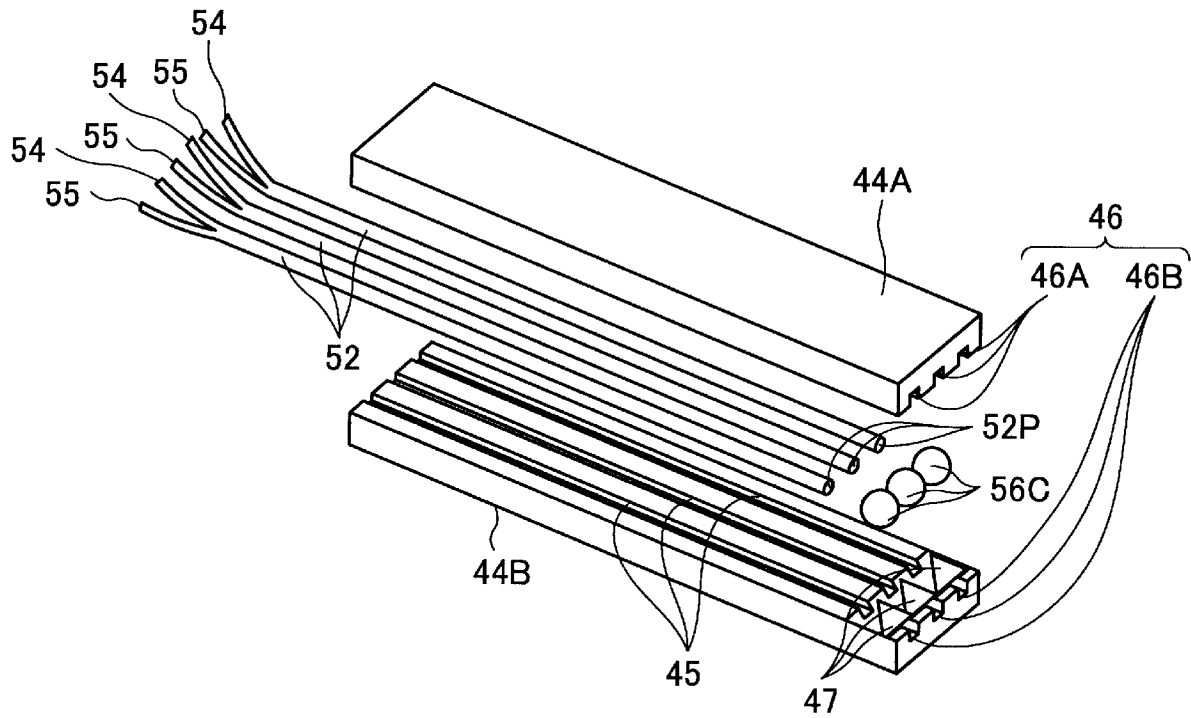
[図35]



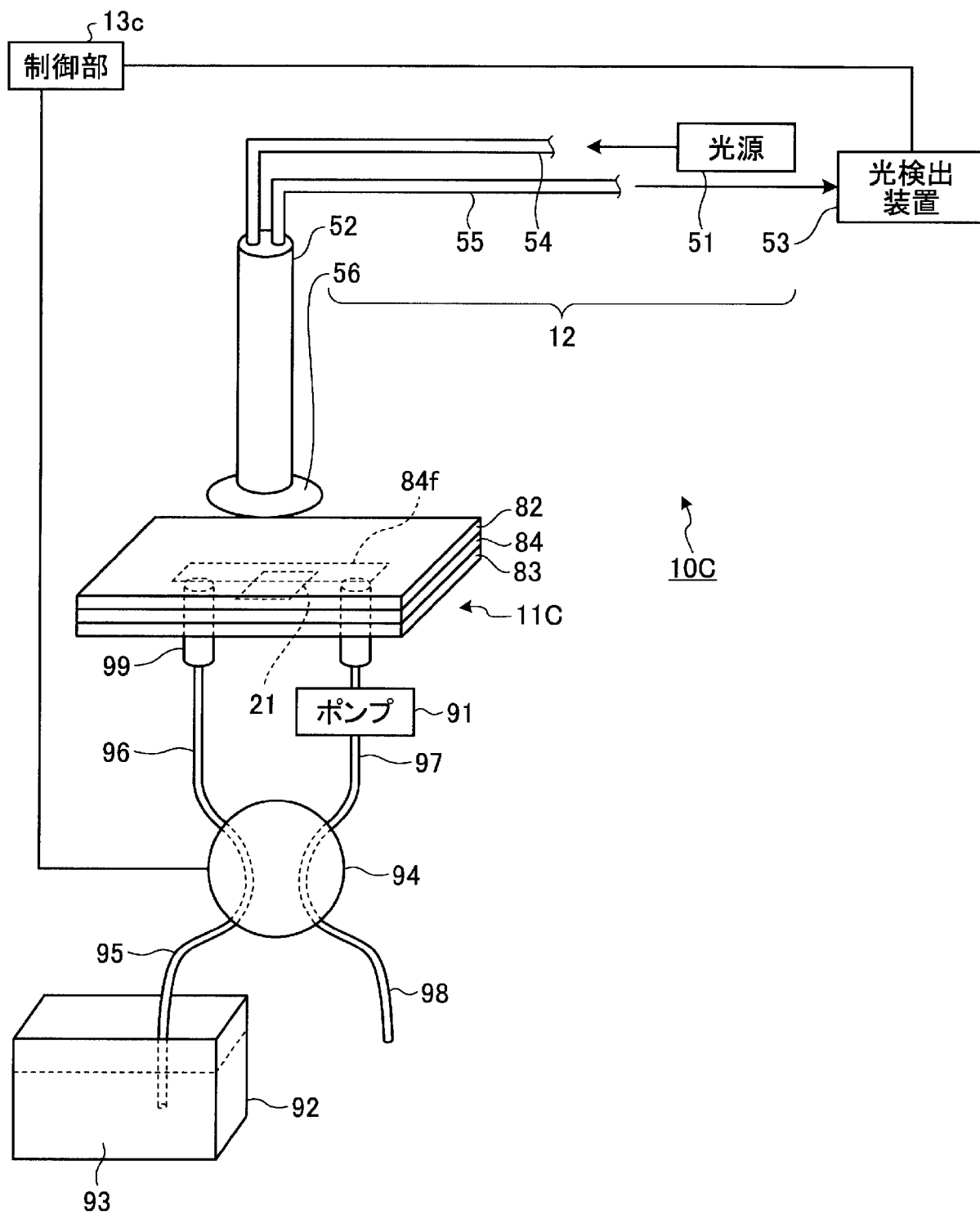
[図36]



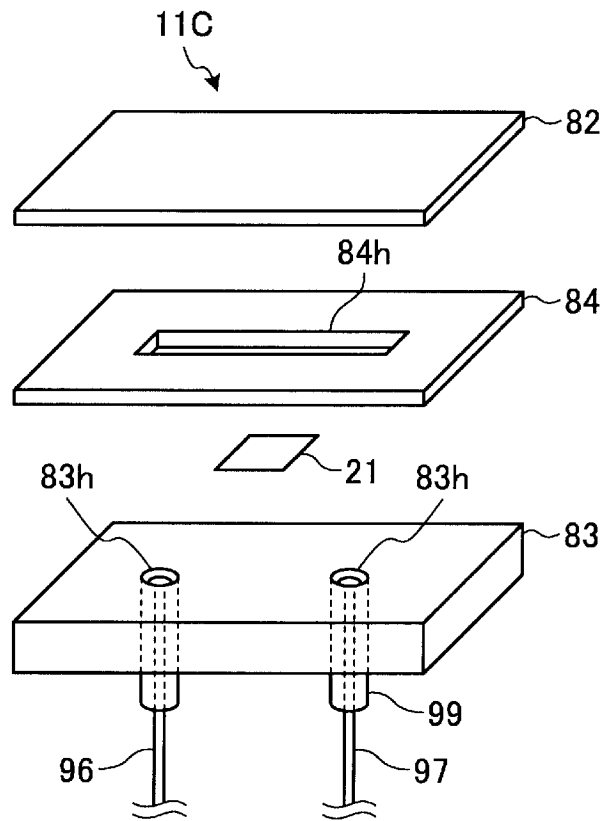
[図37]



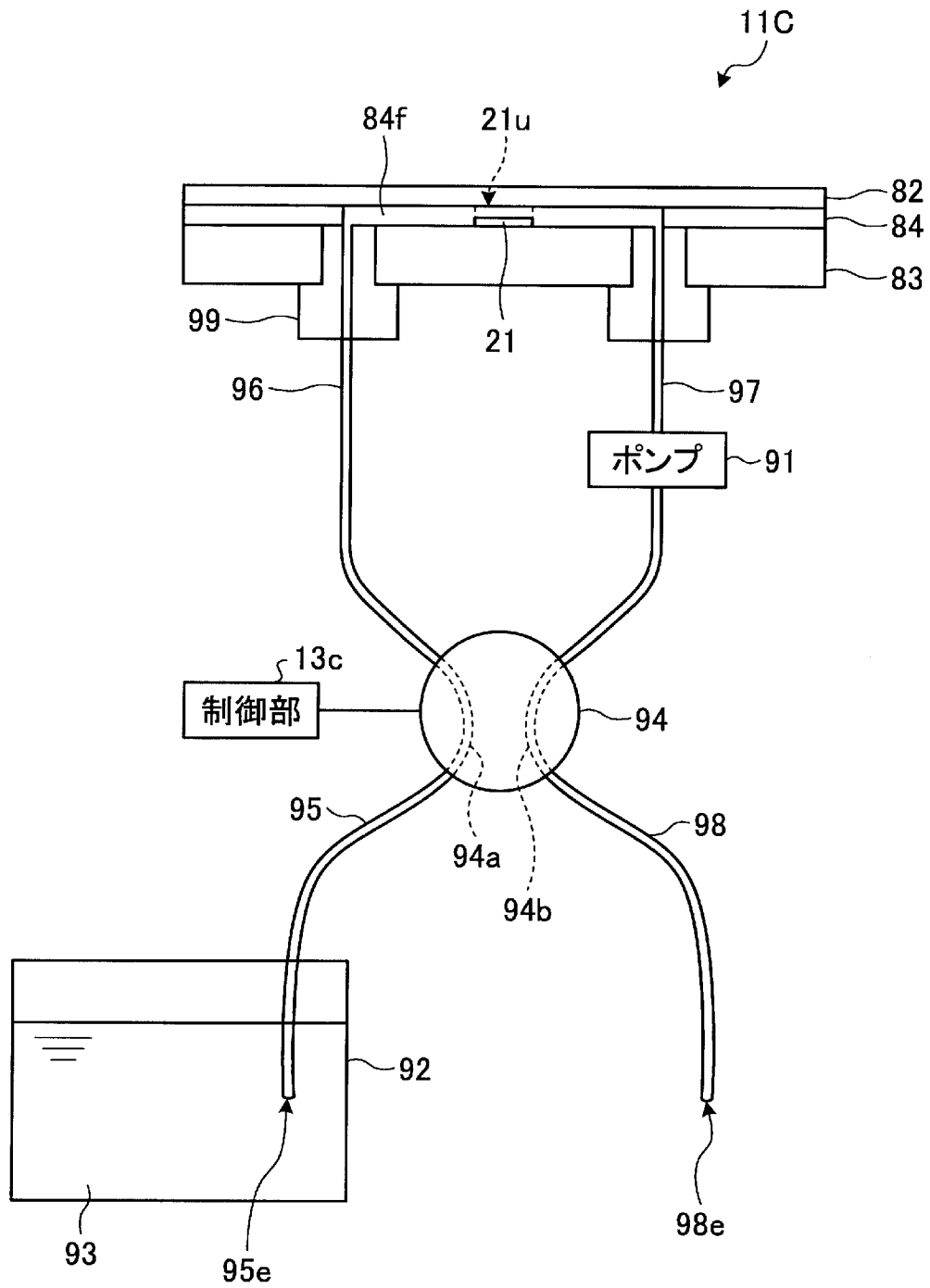
[図38]



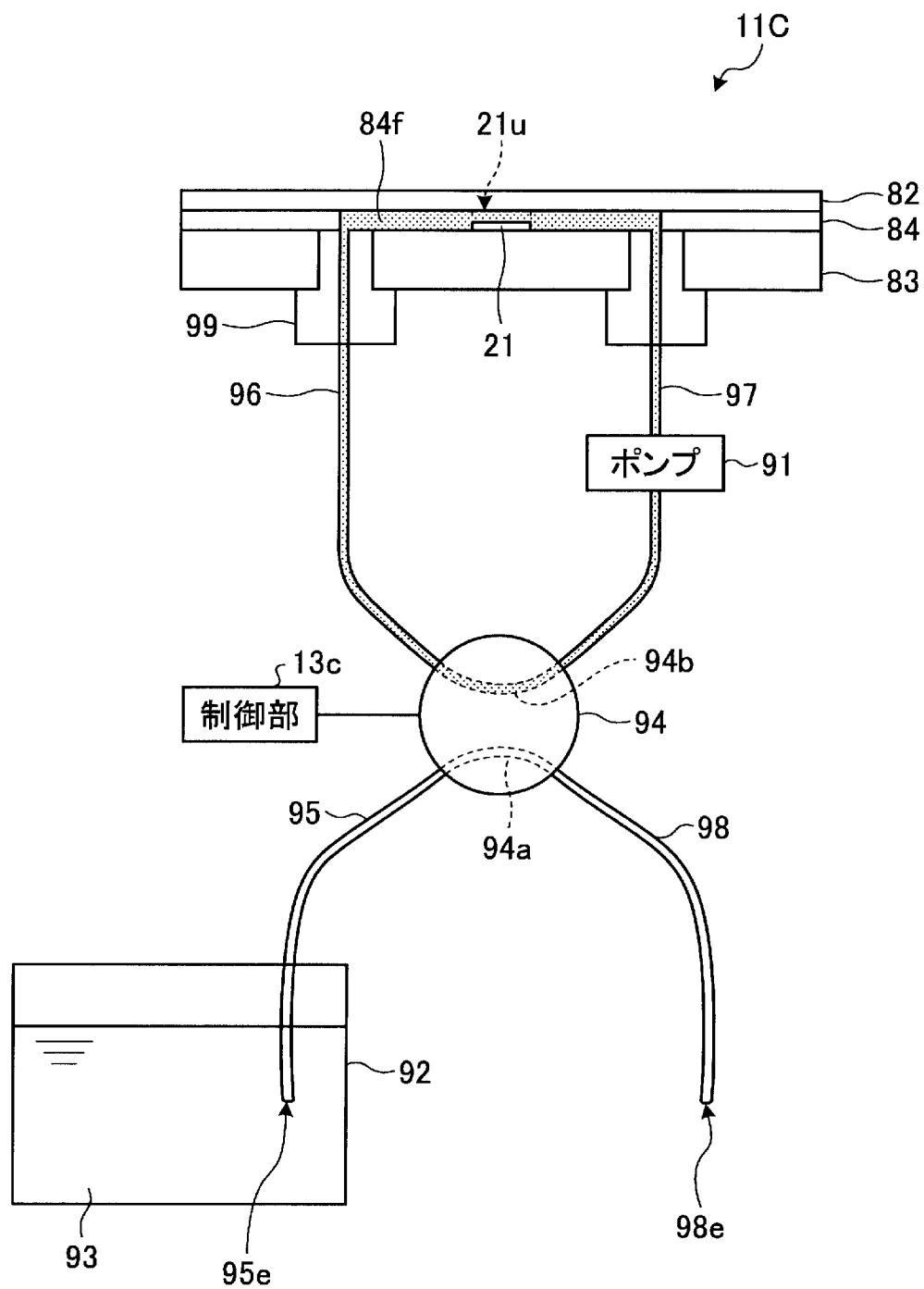
[図39]



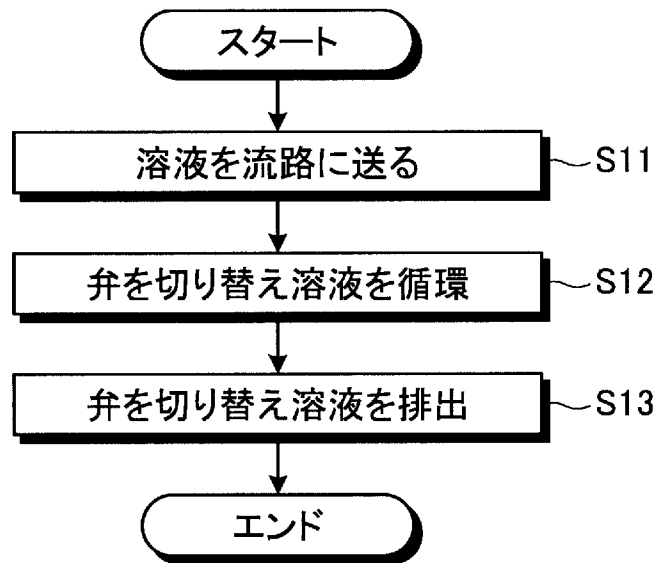
[図40]



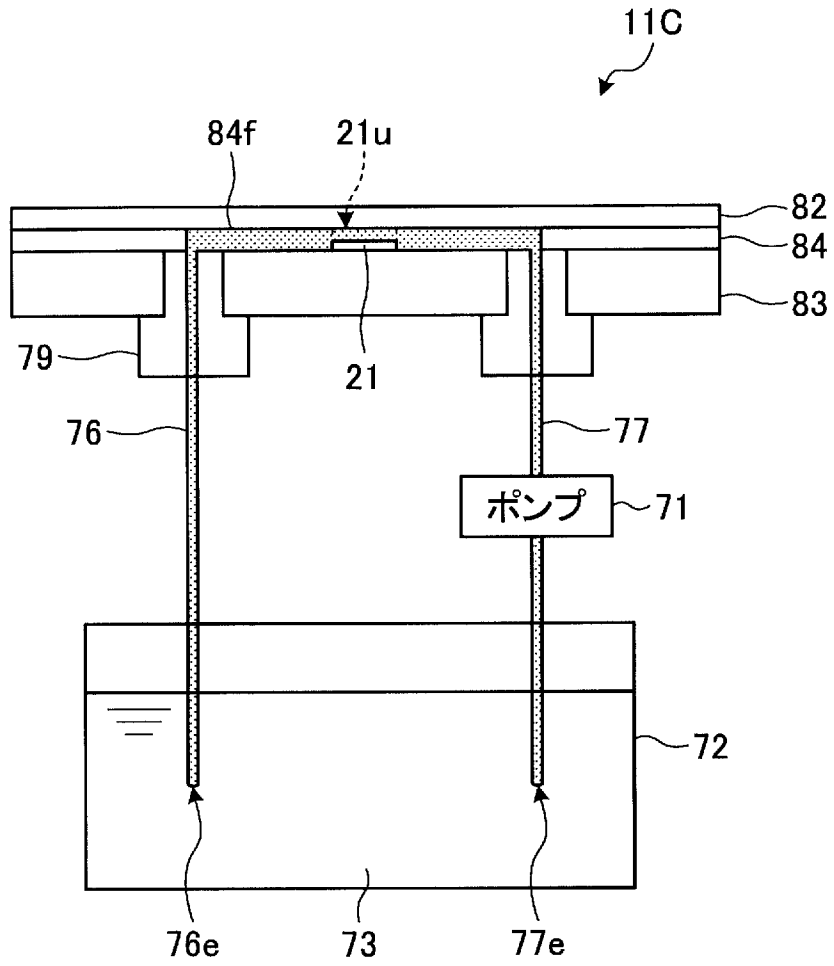
[図41]



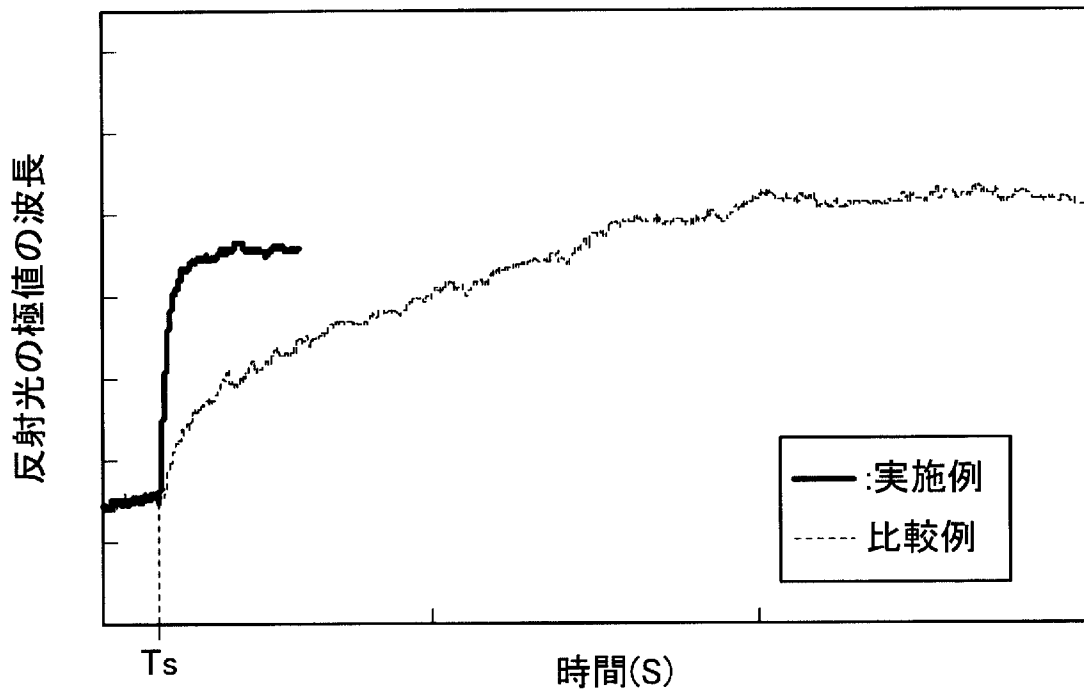
[図42]



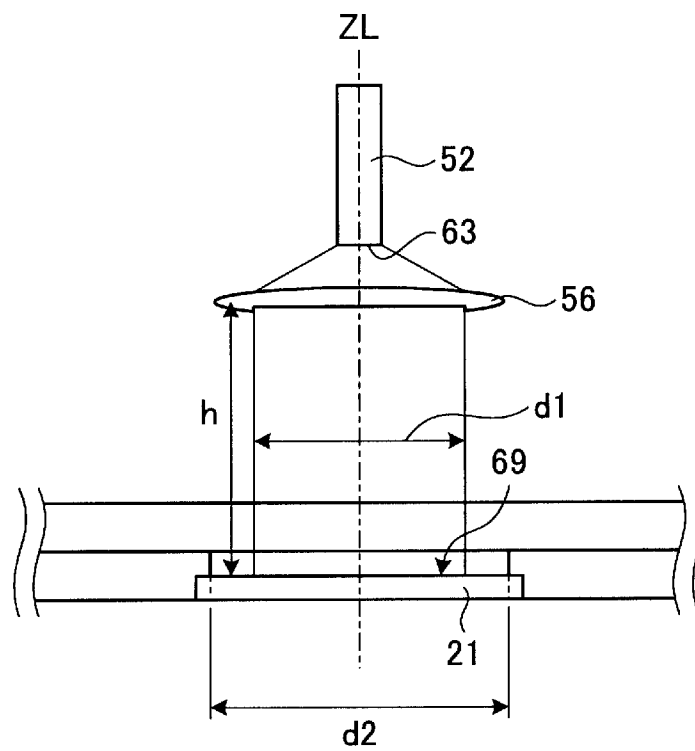
[図43]



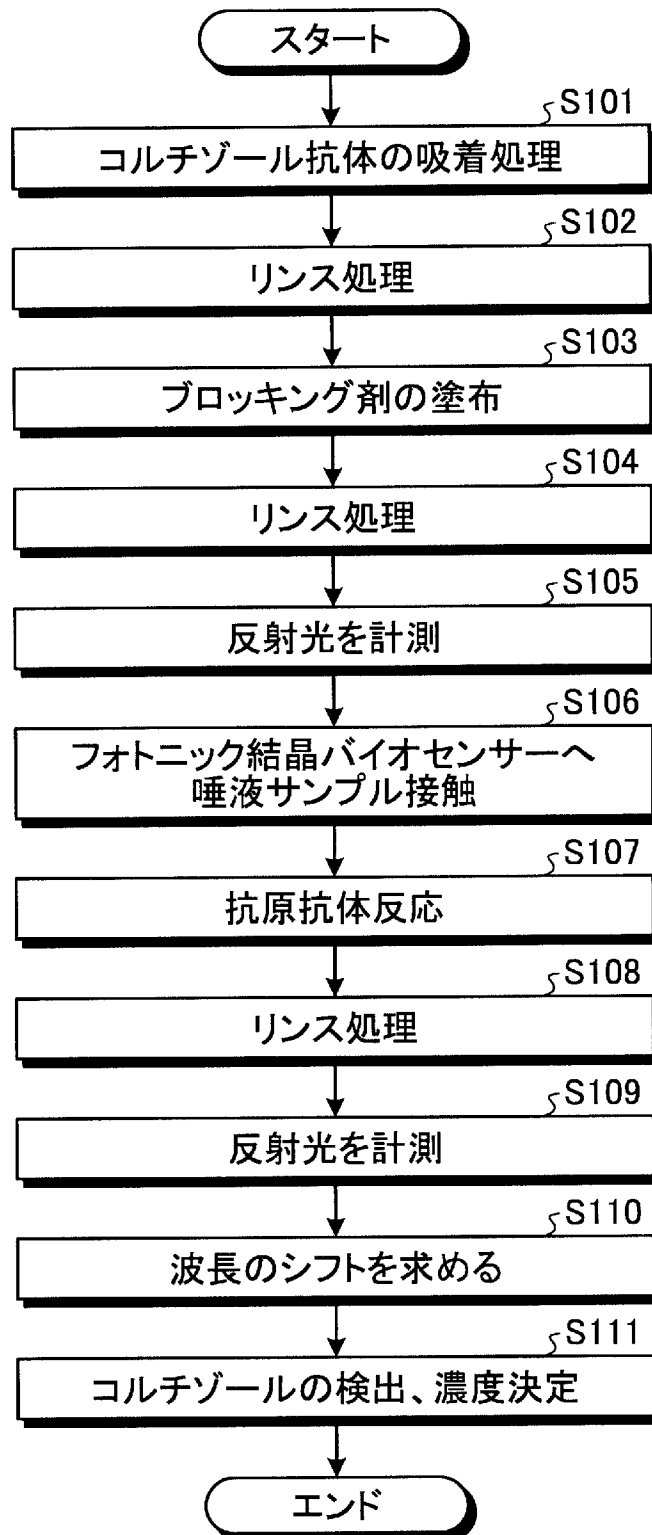
[図44]



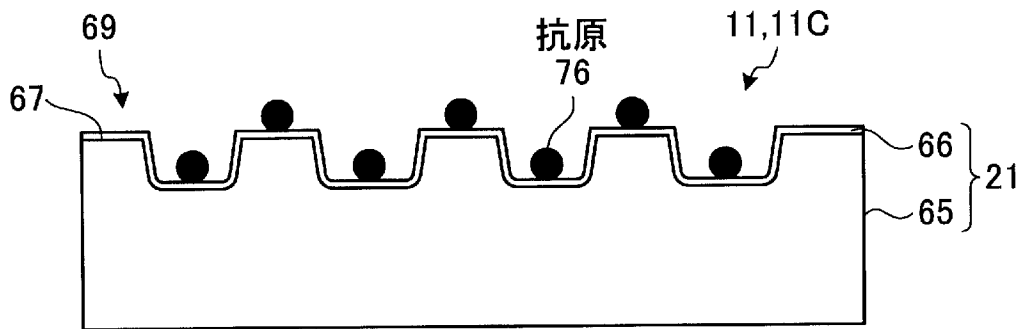
[図45]



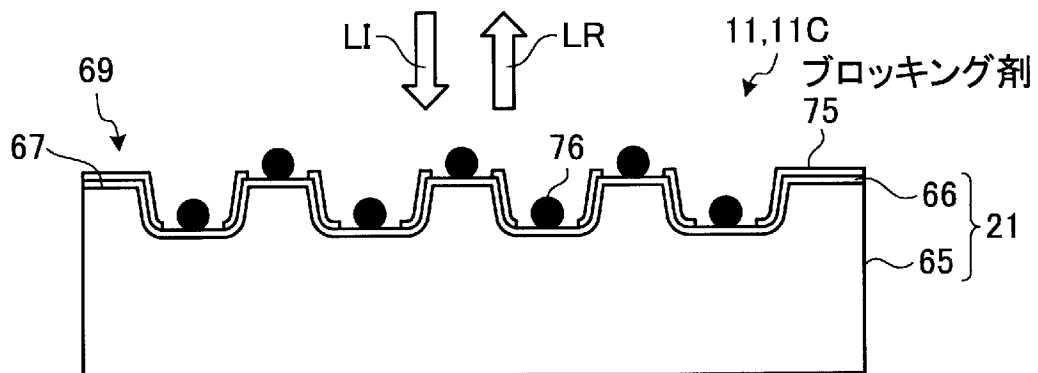
[図46]



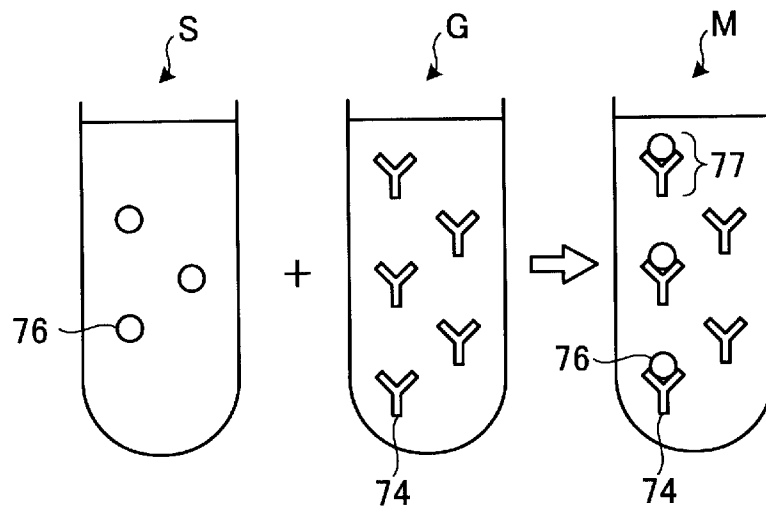
[図47]



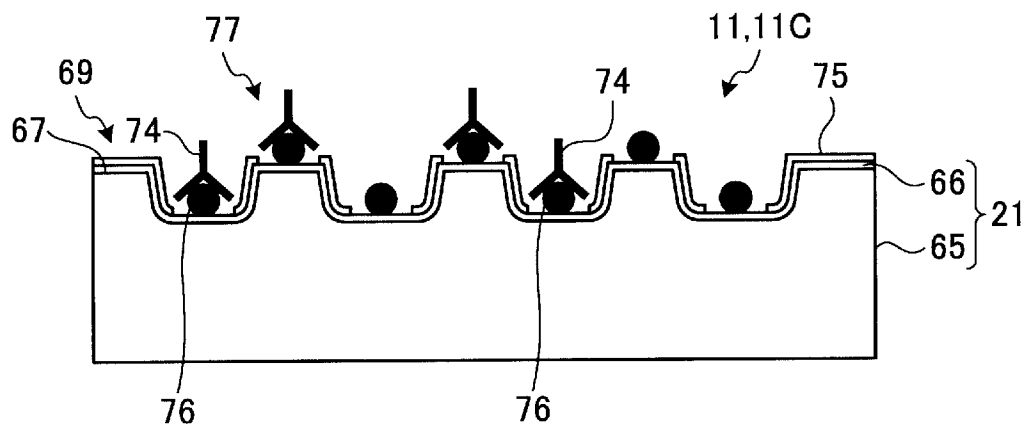
[図48]



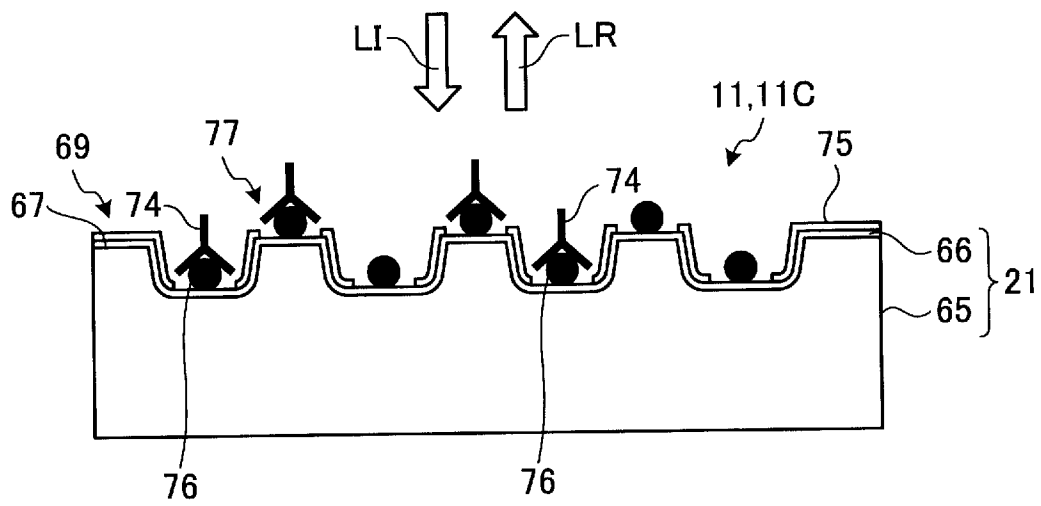
[図49]



[図50]



[図51]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/05(2006.01)i, G01N21/41(2006.01)i, G01N33/483(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N21/00-G01N21/83, G01N33/483

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-216055 A (Omron Corp.), 18 September 2008 (18.09.2008), paragraphs [0063] to [0072], [0076], [0145] to [0148]; fig. 10	1-25
Y	JP 2011-220996 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 04 November 2011 (04.11.2011), paragraphs [0017] to [0019], [0120] to [0128], [0131], [0158] to [0164], [0176] to [0179]; fig. 9A to 9D, 12A to 14B	1-25
Y	JP 2007-192806 A (Canon Inc.), 02 August 2007 (02.08.2007), paragraphs [0009], [0035] to [0036]	5, 18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 July, 2014 (08.07.14)

Date of mailing of the international search report
22 July, 2014 (22.07.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061899

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-502435 A (APPLERA CORP.), 08 February 2007 (08.02.2007), paragraph [0032]; fig. 3 to 4	7
Y	JP 11-326193 A (Hitachi, Ltd.), 26 November 1999 (26.11.1999), paragraphs [0007], [0014] to [0016]; fig. 10	9-12, 19-20
Y	JP 2012-230074 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 22 November 2012 (22.11.2012), paragraphs [0037], [0056] to [0060]; fig. 4 to 5	11-12
Y	JP 2007-327947 A (Canon Inc.), 20 December 2007 (20.12.2007), paragraphs [0061], [0086] to [0087]	12
Y	JP 2006-242912 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 14 September 2006 (14.09.2006), paragraphs [0019], [0022] to [0025], [0033] to [0035], [0049], [0058]; fig. 1 to 2, 5	21-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061899

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061899

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Found as "a special technical feature [STF] of claim 1 is a target substance capturing device that includes: a support which allows a metal film coated structure... to be placed and supported thereon and has at least two holes...; a retainer which sandwiches the metal film coated structure between the support and the retainer and has an opening...; and..."

Accordingly, claim 1, and claims 2-20 which have STF same as or corresponding to the found STF are deemed to be subjects which should be searched as parts concerning a main invention group.

On the other hand, claims 21-25 do not have STF which is same or corresponding to the found STF said above.

Further, there is no reason for that it is efficient to carry out a search on claims 1-20 and claims 21-25 altogether.

Therefore, claims 21-25 cannot be the parts concerning a main invention group.

On the other hand, found as an STF in claim 21 is "a target substance capturing device that includes: a flow path through which a target substance flows; and a substrate which captures the target substance and has a reflective surface..., the target substance capturing device being adapted such that the substrate is disposed in the flow path..., and the fluid having passed through the flow path is repeatedly directed to the flow path."

Consequently, claim 21, and claims 22-25 which have STF same as or corresponding to the above-said STF are classified as the parts concerning the second invention group which are relevant to the next "one invention".

In conclusion, the number of inventions set forth in the whole of scope of claims is two.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2014/061899

JP 2008-216055 A	2008.09.18	JP 5397577 B2	2014.01.22
		CN 101261227 A	2008.09.10
		CN 101261227 B	2012.02.22
		EP 1967844 A1	2008.09.10
		US 2008/218761 A1	2008.09.11
		US 7839508 B2	2010.11.23
JP 2011-220996 A	2011.11.04	WO 2011/118331 A1	2011.09.29
		US 2012/315191 A1	2012.12.13
JP 2007-192806 A	2007.08.02	WO 2007/072986 A1	2007.06.28
		US 2009/117669 A1	2009.05.07
		US 7915053 B2	2011.03.29
JP 2007-502435 A	2007.02.08	EP 1628753 A1	2006.03.01
		KR 20060026859 A	2006.03.24
		KR 100706464 B1	2007.04.10
		US 2004/241659 A1	2004.12.02
		US 2004/241660 A1	2004.12.02
		WO 2004/108268 A1	2004.12.16
JP H11-326193 A	1999.11.26	JP 3380744 B2	2003.02.24
		DE 69932289 T2	2007.02.15
		EP 965835 A2	1999.12.22
		EP 965835 A3	2000.07.26
		EP 965835 B1	2006.07.12
		US 6331276 B1	2001.12.18
JP 2012-230074 A	2012.11.22	WO 2012/147551 A1	2012.11.01
JP 2007-327947 A	2007.12.20	JP 5178049 B2	2013.04.10
		WO 2007/132924 A1	2007.11.22
		US 2009/104716 A1	2009.04.23
		US 8148140 B2	2012.04.03
JP 2006-242912 A	2006.09.14	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. G01N21/05(2006.01)i, G01N21/41(2006.01)i, G01N33/483(2006.01)n

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. G01N 21/00 - G01N 21/83, G01N33/483

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2014年
 日本国実用新案登録公報 1996-2014年
 日本国登録実用新案公報 1994-2014年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2008-216055 A（オムロン株式会社）2008.09.18 [0063]-[0072], [0076], [0145]-[0148], 図 10	1-25
Y	JP 2011-220996 A（株式会社日立ハイテクノロジーズ）2011.11.04 [0017]-[0019], [0120]-[0128], [0131], [0158]-[0164], [0176]-[0179], 図 9A-9D, 12A-14B	1-20

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 08.07.2014	国際調査報告の発送日 22.07.2014
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 高場 正光 電話番号 03-3581-1101 内線 3250	2W	2910
--	---	----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-192806 A (キヤノン株式会社) 2007. 08. 02 [0009], [0035]-[0036]	5, 18
Y	JP 2007-502435 A (APPLERA CORPORATION) 2007. 02. 08 [0032], 図 3-4	7
Y	JP 11-326193 A (株式会社日立製作所) 1999. 11. 26 [0007], [0014]-[0016], 図 10	9-12, 19-20
Y	JP 2012-230074 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2012. 11. 22 [0037], [0056]-[0060], 図 4-5	11-12
Y	JP 2007-327947 A (キヤノン株式会社) 2007. 12. 20 [0061], [0086]-[0087]	12
Y	JP 2006-242912 A (富士写真フイルム株式会社) 2006. 09. 14 [0019], [0022]-[0025], [0033]-[0035], [0049], [0058], 図 1-2, 5	21-25

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求項 1 の特別な技術的特徴[STF]として「…金属膜被覆構造体を戴置して支持し、…少なくとも 2 つの孔を有する支持部材と、前記支持部材との間に前記金属膜被覆構造体を挟み込み…開口部を有する保持部材と…を含む、標的物質捕捉装置」が発見された。したがって、請求項 1 と、発見された STF と同一の又は対応する STF を有する請求項 2-20 とは、主発明に係る部分として調査対象となる。

一方、請求項 21-25 は、発見された上記の STF と同一の又は対応する STF を有しない。また、請求項 1-20 と請求項 21-25 とをまとめて調査することが効率的である理由もない。したがって、請求項 21-25 は、主発明に係る部分とはならない。

そして、請求項 21 には「標的物質が流れる流路と、前記標的物質を捕捉し…反射面を有する基板と、を含み、前記基板は…前記流路内に配置され、前記流路を通過した前記流体は、前記流路に反復して導かれる、標的物質捕捉装置」が STF として発見された。したがって、請求項 21 と、当該 STF と同一の又は対応する STF を有する請求項 22-25 とが、次の「一発明」である第 2 発明に係る部分として区分される。

したがって、請求の範囲全体に記載されている発明の数は 2 である。

JP 2008-216055 A	2008. 09. 18	JP 5397577 B2 CN 101261227 A CN 101261227 B EP 1967844 A1 US 2008/218761 A1 US 7839508 B2	2014. 01. 22 2008. 09. 10 2012. 02. 22 2008. 09. 10 2008. 09. 11 2010. 11. 23
JP 2011-220996 A	2011. 11. 04	WO 2011/118331 A1 US 2012/315191 A1	2011. 09. 29 2012. 12. 13
JP 2007-192806 A	2007. 08. 02	WO 2007/072986 A1 US 2009/117669 A1 US 7915053 B2	2007. 06. 28 2009. 05. 07 2011. 03. 29
JP 2007-502435 A	2007. 02. 08	EP 1628753 A1 KR 20060026859 A KR 100706464 B1 US 2004/241659 A1 US 2004/241660 A1 WO 2004/108268 A1	2006. 03. 01 2006. 03. 24 2007. 04. 10 2004. 12. 02 2004. 12. 02 2004. 12. 16
JP H11-326193 A	1999. 11. 26	JP 3380744 B2 DE 69932289 T2 EP 965835 A2 EP 965835 A3 EP 965835 B1 US 6331276 B1	2003. 02. 24 2007. 02. 15 1999. 12. 22 2000. 07. 26 2006. 07. 12 2001. 12. 18
JP 2012-230074 A	2012. 11. 22	WO 2012/147551 A1	2012. 11. 01
JP 2007-327947 A	2007. 12. 20	JP 5178049 B2 WO 2007/132924 A1 US 2009/104716 A1 US 8148140 B2	2013. 04. 10 2007. 11. 22 2009. 04. 23 2012. 04. 03
JP 2006-242912 A	2006. 09. 14	(ファミリーなし)	