

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2011년 9월 1일 (01.09.2011)



(10) 국제공개번호
WO 2011/105692 A2

- (51) 국제특허분류:
G01N 21/27 (2006.01) *G02B 21/06* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2010/009519
- (22) 국제출원일: 2010년 12월 29일 (29.12.2010)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0017210 2010년 2월 25일 (25.02.2010) KR
10-2010-0084735 2010년 8월 31일 (31.08.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC CO-OPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교, 120-749 Seoul (KR).
- (72) 발명자: 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김동현 (KIM, Dong-Hyun) [KR/KR]; 서울시 서대문구 신촌동 연세대학교 전기전자공학부 제 3 공학관 C723 호, 120-749 Seoul (KR). 김규정 (KIM, Kyu-Jung) [KR/KR]; 서울시 동작구 사당동 우성아파트 302 동 1506 호, 156-773 Seoul (KR). 최종률 (CHOI, Jong-Ryul) [KR/KR]; 서울시 서대문구 신촌동 연세대학교 전기전자공학부 제 3 공학관 C731 호, 120-749 Seoul (KR). 이원주 (LEE, Won-

Ju) [KR/KR]; 경기도 안산시 본오 2 동 신안 1 차아파트 105 동 603 호, 426-729 Gyeonggi-do (KR). 오영진 (OH, Young-Jin) [KR/KR]; 서울시 서대문구 신촌동 연세대학교 전기전자공학부 제 3 공학관 C731 호, 120-749 Seoul (KR).

(74) 대리인: 송인호 (SONG, In-Ho); 서울시 강남구 역삼동 837-11 유니온센타 1105, 135-754 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.

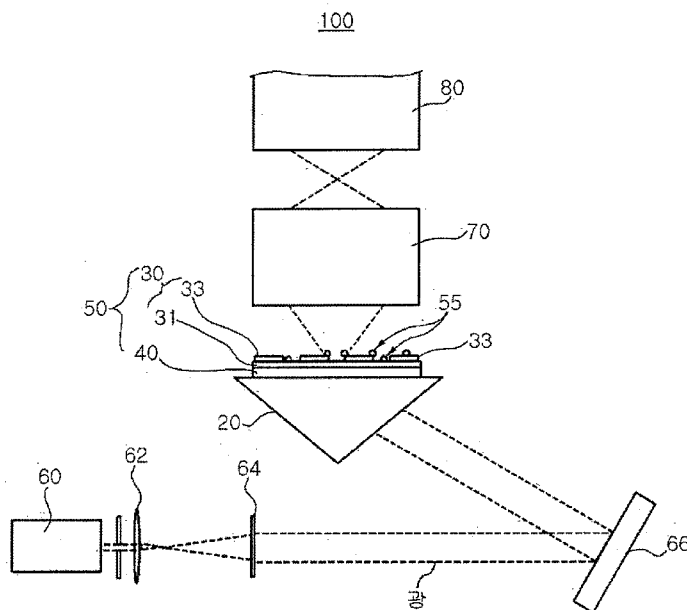
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: LOCALIZED SURFACE PLASMON RESONANCE-BASED ULTRA HIGH RESOLUTION TOTAL INTERNAL REFLECTION FLUORESCENCE IMAGING DEVICE, AND DETECTION MODULE FOR SAME

(54) 발명의 명칭: 국소 표면 플라즈몬 공명 기반의 초고해상도 전반사 형광 영상 장치 및 이를 위한 검출 모듈

FIG. 1



(57) Abstract: According to one embodiment of the present invention, a total internal reflection fluorescence imaging device comprises: a metal nanostructure layer including a metal thin film and a nanostructure formed on the metal thin film; a light source unit for providing incident light which is totally internally reflected from the metal nanostructure so as to produce an evanescent wave localized in a horizontal direction between the metal nanostructure and a specimen disposed on the metal nanostructure; and a fluorescence image extraction unit which extracts a fluorescence signal generated from the specimen by means of the evanescent wave located in the horizontal direction, and obtaining an image from the extracted fluorescence signal.

(57) 요약서: 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 영상 장치는 금속 박막과 상기 금속 박막 상에 형성된 나노구조를 포함하는 금속 나노구조층; 상기 금속 나노구조층에서 전반사되어 상기 금속 나노구조층과 그 위에 배치된 시료와의 사이에서 수평 방향으로 국소화된 소실파를 일으키는 입사광을 제공하는 광원부; 및 상기 수평 방향으로 국소화된 소실파에 의해 상기 시료에서 발생하는 형광 신호를 추출하고 영상화하는 형광 영상 추출부를 포함한다.



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

— 공개:
국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를
별도 공개함 (규칙 48.2(g))

【발명의 명칭】

국소 표면 플라즈몬 공명 기반의 초고해상도 전반사 형광 영상 장치 및 이를 위한 검출 모듈

【기술분야】

5 본 발명은 세포 등 생물 시료에서 일어나는 현상을 분석하기 위한 광학적 측정 장치로 사용되는 전반사 형광 영상 장치에 관한 것으로, 보다 상세하게는 시료의 깊이 방향뿐만 아니라 수평 방향으로도 높은 분해능을 갖는 초고해상도의 전반사 형광 영상 장치, 및 이를 위한 검출 모듈에 관한 것이다.

【배경기술】

10 전반사 형광 현미경(total internal reflection fluorescence microscope: TIRF 현미경)은, 입사광의 전반사로부터 발생하는 소실파를 이용하여 형광 물질로 염색된 시료의 수직 방향으로의 국소 영역에 대한 형광 신호를 검출하고 이를 영상화한 정보를 얻을 수 있다. 전반사 형광 현미경은, 세포 생물학, 분자 생물학, 의학 분야의 연구에서 많이 사용되며, 특히 세포의 표면에서 일어나는 다양한
15 단백질 반응이나 약물에 의한 세포 표면 변화 연구에 직접적으로 이용되고 있다.

 기존의 전반사 형광 현미경은, 시료와 기관 사이의 계면에서 입사광을 전반사시켜 발생하는, 깊이 방향으로 국소화된 소실파로 시료에 염색된 형광 분자를 여기(excitation) 시키고 여기된 형광 분자에서 방출된 형광 신호를 검출하고 영상화하는 기본적인 구성을 가지고 있다. 그러나 아베(Abbe)의 회절
20 방정식에 의해 계산될 수 있는 수평 방향으로의 분해능 한계보다 작은 분자 또는 분자의 이동 경로 등을 기존의 전반사 형광 현미경으로는 검출하기가 불가능하거나 어렵다. 따라서 깊이 방향으로의 높은 분해능뿐만 아니라, 수평 방향으로의 높은 분해능을 갖는 전반사 형광 현미경이 필요하다.

【발명의 상세한 설명】

25 **【기술적 과제】**

본 발명의 실시예는 깊이 방향으로의 높은 분해능뿐만 아니라, 수평 방향으로도 아베(Abbe)의 회절 방정식에 의해 계산된 분해능 한계 이상의 높은 분해능을 제공할 수 있는 고해상도의 전반사 형광 현미경을 제공한다.

본 발명의 다른 실시예는 깊이 방향으로의 높은 분해능뿐만 아니라, 수평 방향으로도 아베(Abbe)의 회절 방정식에 의해 계산된 분해능 한계 이상의 높은 분해능을 제공할 수 있는 고해상도의 전반사 형광 현미경에 사용되는 전반사 형광 현미경용 검출 모듈을 제공한다.

【기술적 해결방법】

본 발명의 바람직한 일 실시예에 따르면, 금속 박막과 상기 금속 박막 상에 형성된 나노구조를 포함하는 금속 나노구조층; 상기 금속 나노구조층에서 전반사되어 상기 금속 나노구조층과 그 위에 배치된 시료와의 사이에서 수평 방향으로 국소화된 소실파를 일으키는 입사광을 제공하는 광원부; 및 상기 수평 방향으로 국소화된 소실파에 의해 상기 시료에서 발생하는 형광 신호를 추출하고 영상화하는 형광 영상 추출부를 포함하는 전반사 형광 영상 장치가 제공된다.

본 발명에 따른 전반사 형광 영상 장치는 상기 입사광의 특성을 변경하는 입사광 변경부를 더 포함하며, 상기 입사광의 특성은 상기 입사광의 입사방향, 입사각 및 파장 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

상기 입사광 변경부는 미리 설정된 시간 간격으로 서로 다른 특성을 갖는 입사광이 상기 금속 나노구조층에 입사되도록 할 수 있다.

상기 입사광 변경부는, 상기 광원부에서 출사된 입사광을 반사하는 제 1 미러; 회전을 통해 상기 제 1 미러에서 반사되는 입사광을 제 1 방향 또는 제 2 방향으로 반사하는 회전 미러; 상기 제 1 방향에 위치하며 상기 회전 미러에서 반사된 입사광을 상기 금속 나노구조층으로 반사하는 제 2 미러; 및 상기 제 2

50 방향에 위치하며 상기 회전 미러에서 반사된 입사광을 상기 금속 나노구조층으로 반사하는 제 3 미러를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 전반사 형광 영상 장치는 상기 금속 박막 아래에 배치되는 투명 기관; 및 상기 투명 기관 아래에 배치된 프리즘을 더 포함할 수 있다.

상기 나노구조는, 상기 금속 박막 상에 불규칙하게 배열된 다수의 나노선, 나노섬, 나노기둥 또는 나노홀 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

55 상기 나노구조는, 상기 금속 박막 상에 일정한 주기를 갖고 규칙적으로 배열된 다수의 나노선, 나노섬, 나노기둥 또는 나노홀 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

상기 금속 나노구조층은 은(Ag), 금(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로 이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성될 수 있다.

60 상기 나노구조와 상기 금속 박막은 동일한 금속 물질로 형성될 수 있다.

상기 금속 나노구조층은, 상기 금속 박막상에 형성되는 금속 격자를 더 구비하고, 상기 금속 격자상에 복수의 나노구조가 형성될 수 있다.

상기 금속 격자는 상기 금속 박막 상에 서로 평행하게 배열된 복수의 스트라이프 형상의 격자 구조를 가질 수 있다.

65 상기 금속 격자는 은(Ag), 금속(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로 이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성될 수 있다.

상기 복수의 나노구조와 상기 금속 격자는 동일한 금속 물질로 형성될 수 있다.

본 발명의 다른 측면에 따르면, 금속 박막과 상기 금속 박막 상에 형성된
70 나노구조를 구비하는 금속 나노구조층을 포함하며, 상기 금속 나노구조층에서 입사광이 전반사되어 상기 금속 나노구조층과 그 위에 배치된 시료와의 사이에서

수평 방향으로 국소화된 소실파를 일으키는 것을 특징으로 하는 검출 모듈이 제공된다.

75 【유리한 효과】

본 발명의 실시예에 따르면, 전반사를 일으키는 입사광에 의해 소실파를 시료의 수직 방향으로 국소화할 수 있을 뿐만 아니라 국소 표면 플라즈몬 공명 현상을 이용하여 소실파를 수평 방향으로 국소화할 수 있고, 수직 방향 및 수평 방향으로 국소화된 시료 영역에서 형광 분자를 여기하여 형광 신호를 검출할 수
80 있다. 따라서 본 발명의 실시예의 전반사 형광 현미경은 기존의 전반사 형광 현미경이 갖는 수직 방향으로의 높은 분해능 특성을 유지함과 동시에, 수평 방향으로의 높은 분해능 특성까지 갖게 된다. 이에 따라, 본 발명의 실시예의 전반사 형광 현미경은 분자 생물학적인 관점과 의학적 관점에서 암세포 등의 질병 원인 분석과 치료를 위한 수십 나노 크기의 단백질의 움직임을 효과적으로 관찰할
85 수 있으며 기존에는 분석하기 힘들었던 매우 작은 크기(예를 들어, 100 나노미터 이내)의 생체 내 바이러스 등 생체 물질의 분포 및 이동 경로의 연구 등을 효과적으로 진행할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경을 개략적으로 나타낸
90 도면이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 금속 나노구조를 포함하는 광학 배치 구조로서, 표면 플라즈몬 공명을 발생시키기 위한 광학 배치 구조를 나타낸 도면이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 불규칙하게 배열된 나노섬을 이용한 이미징을 개략적으로 보여주는 도면이다.
95

도 4 는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 규칙적으로 배열된 금속 나노홀을 나타내는 SEM(Scanning Electron Microscopy) 사진이다.

도 5 는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 불규칙하게 배열된 금속 나노섬을 나타내는 SEM 사진이다.

도 6 은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 불규칙하게 배열된 금속 나노홀을 나타낸 SEM 사진이다.

도 7 은 본 발명의 실시예에 적용될 수 있는 도 4 에 도시된 규칙적인 다수의 나노홀 구조 상에서 표면 플라즈몬 공명 현상이 발생할 때 형성되는 소실파의 자기장 세기를 보여주는 도면이다.

도 8 은 본 발명의 실시예에 적용될 수 있는 불규칙적인 다수의 나노섬 구조 상에서 표면 플라즈몬 공명 현상이 발생할 때 형성되는 소실파의 자기장 세기를 보여주는 도면이다.

도 9 는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경을 사용하여 얻은 마이크로 튜블의 이미지를 나타낸다.

도 10 은 금속 나노구조가 없는 전반사 형광 현미경을 사용하여 얻은, A549 폐암세포에 적용된 바이러스의 이미지를 나타낸다.

도 11 은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경을 사용하여 얻은, A549 폐암세포에 적용된 바이러스의 이미지를 나타낸다.

도 12 는 도 10 및 도 11 의 이미지에서 특정 수평방향 영역에서의 형광 신호의 세기를 정량적인 수치로 환산하여 나타낸 그래프이다.

도 13 은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경용 검출 모듈의 단면도이다.

도 14 는 도 13 의 검출 모듈의 평면도이다.

120 도 15는 본 발명의 다른 실시예에 따른 전반사 형광 현미경용 검출 모듈의 단면도이다.

 도 16은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 금속 격자 상에서 불규칙하게 배열된 금속 나노섬을 나타내는 SEM 사진이다.

 도 17은 본 발명의 다른 실시예에 따른 형광 영상 장치의 블록도이다.

125 도 18은 일반적인 전반사 형광 현미경의 원리를 설명하기 위한 도면이다.

 도 19는 본 발명의 다른 실시예에 따른 입사각이 서로 다른 입사광이 제공되는 경우의 국소 표면 플라즈몬 공명을 도시한 도면이다.

 도 20은 본 발명의 다른 실시예에 따른 형광 영상 장치의 상세 구조를 도시한 도면이다.

130 도 21은 본 발명의 다른 실시예에 따른 전반사 형광 영상 장치를 이용하여 검출된 형광 영상을 도시한 도면이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 영상 장치는 수평 방향으로의 높은 분해능을 얻기 위해 표면 플라즈몬 공명 현상이 일어날 수 있는 광학 배치 구조를 가지며, 이 광학 배치 구조는 전반사가 일어나는 조건의 입사광에 의해 발생하는 소실파를 수직 방향 및 수평 방향의 국소 영역에서 발생시킨다. 이 광학 배치 구조는 유리 기판과 같은 투명 기판과, 그 위에 형성된 금속 박막, 그리고 금속 박막 위에 불규칙하게 배열되거나 또는 규칙적으로 일정한 주기를 갖고 배열된 금속 나노구조(예컨대, 나노선, 나노섬, 나노홀, 나노기둥 등)를 포함한다.

140 본 발명에 따른 전반사 형광 영상 장치는 전반사 형광 현미경일 수 있으며, 하기에서는 본 발명에 따른 장치가 전반사 형광 현미경인 것으로 설명할 것이나, 이에 한정됨이 없이 표면 플라즈몬 공명을 기반으로 하는 장치라면, 센서 장치 등도 본 발명의 범주에 포함될 수 있을 것이다.

광학 배치 구조에 사용되는 금속의 종류, 광원의 파장 및 입사광의
 145 입사각에 따라, 소실파의 수직 방향 및 수평 방향으로의 국소화에 최적화된 금속
 나노구조의 조건들이 결정될 수 있다. 이러한 금속 나노구조의 조건들은
 RCWA(rigorous coupled wave analysis) 또는 FDTD(finite difference time
 domain)을 통한 계산에 의해 구할 수 있다. 금속 박막 상에 금속 나노구조를
 형성하는 방법으로는 전자빔 리소그래피(E-beam lithography) 등의 반도체 집적에
 150 사용되는 공정들이 적용될 수 있다.

이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 설명한다. 그러나,
 본 발명의 실시예는 여러 가지의 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의
 범위가 이하 설명하는 실시예에만 한정되는 것은 아니다. 도면에서의 요소들의
 155 형상 및 크기 등은 보다 명확한 설명을 위해 과장될 수 있으며, 도면상의 동일한
 부호로 표시되는 요소는 동일한 요소이다.

도 1은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경을 개략적으로 나타낸
 도면이다. 전반사 형광 현미경(100)은 광원부(60)과 형광 영상 추출부(80),
 160 그리고 광원부(60)로부터 나온 여기광(excitation light)이 입사되어 전반사가
 이루어지는 광학 배치 구조(50, 20)를 포함한다. 광학 배치 구조(50, 20)에 의해
 최종적으로 프리즘(20) 또는 개구수가 높은 렌즈 위에 소실파가 발생하게 되는데,
 이 소실파 발생 위치에 금속 나노구조층(30)이 배치되고, 생물 샘플과 같은
 시료(55)는 금속 나노구조층(30) 상에 실리게 된다.

165 도 1을 참조하면, 전반사 형광 현미경(100)에 사용되는 광학 배치 구조(50,
 20)는, 전반사 형광 현미경용 검출 모듈(50)과 그 아래에 배치된 프리즘(20)을
 포함한다. 검출 모듈(50)은 SF10 등의 투명 기관(40)과, 그 위에 형성된 금속

나노구조층(30)을 포함한다. 금속 나노구조층(30)은 투명 기판(40) 상에 형성된 금속 박막(31)과, 금속 박막(31) 상에 형성된 다수의 금속 나노구조(33)를
 170 구비한다. 금속 나노구조(33)는, 예를 들어 불규칙하게 배열된 금속 나노선, 나노섬, 나노홀 또는 나노기둥일 수 있다. 다른 실시예로서, 금속 나노구조(33)는 일정한 주기를 갖고 규칙적으로 배열된 금속 나노선, 나노섬, 나노홀 또는 나노기둥일 수 있다. 금속 박막(31)과 금속 나노구조(33)는 동일한 금속 물질로
 175 형성될 수 있다. 금속 나노구조층은 예를 들어, 은(Ag), 금(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로 이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성될 수 있다.

광원부(60)는 442 nm 의 파장을 갖는 입사광을 방출하는 헬륨-카드뮴 레이저 광원, 또는 488 내지 532 nm 의 파장을 갖는 입사광을 방출하는 아르곤-
 180 아이온 레이저 광원, 또는 632.8 nm 의 파장을 갖는 입사광을 방출하는 헬륨-네온 레이저 광원을 사용할 수 있다.

후술하는 바와 같이, 금속 박막(31) 상에 형성된 금속 나노구조(33)는, 표면 플라즈몬 공명 조건으로 입사한 전자기파(입사광)에 대해
 185 국소화된(localized) 표면 플라즈몬 공명 현상을 일으키며 수평 방향으로 국소화된 영역에서 전자기파(소실파)를 집중시킬 수 있다. 이러한 전자기파의 집중 현상은 표면 플라즈몬 공명에 의한 국소화된 영역에서의 전자기파 강화(localized surface plasmon enhancement)이다.

190 본 발명의 실시예에 따르면, 전반사를 일으키는 입사광에 의해 금속 나노구조층(30)과 시료(55) 사이에서 발생하는 소실파는, 상술한 국소화된 표면

플라즈몬 공명에 의해 시료의 수직 방향으로만이 아니라 수평 방향으로도 국소화된다. 표면 플라즈몬 공명 현상으로 인해 수직 방향 및 수평 방향으로 국소화된 소실파에 의해 시료(55)에 염색된 형광 물질이 여기되고 이에 의해 형광
195 신호가 방출되는데, 이 형광 신호는 아베의 회절 방정식에 의해 계산될 수 있는 수평 방향으로의 분해능 한계보다 더 높은 분해능을 나타낼 수 있다.

광원부(60)로서 헬륨-네온 레이저 광원을 사용한 경우를 예로 들면, 632 nm 파장의 헬륨-네온 레이저광이 광원부(60)로부터 방출되고 빔 확장기(beam expander)(62)를 거쳐 편광기 64)에 의해 TM 모드로 편광된다. 전반사가 일어나기
200 위한 입사광의 입사각을 얻기 위해 반사 거울(66) 등의 광학 장치가 사용될 수 있다. 전반사가 일어나기 위한 입사각을 갖는 입사광은 광학 배치 구조(50, 20)의 프리즘(20)으로 입사되고 유리 기판 등의 투명 기판(40)을 거쳐 나노 구조(불규칙적으로 배열되거나 또는 일정한 주기로 규칙적으로 배열된 나노선, 나노섬, 나노홀 또는 나노 기둥 등)(33)가 상부에 집적된 금속 박막(31)에서
205 전반사된다. 전반사에 의해 금속 나노구조층(30)과 시료 사이의 계면에서 소실파가 발생한다. 특히, 금속 나노 구조층(30)에 의해 표면 플라즈몬 공명 현상이 일어나 수평 방향으로 국소화된 소실파가 형광 입자를 여기시키고, 여기된 형광 입자에서 형광이 방출된다. 방출된 형광은 대물 렌즈(70)와 대비 감도의 향상을 위한 밴드패스 필터(도시하지 않음)를 통해 형광 영상 추출부(80)에 의해
210 2차원의 영상 형태로 검출될 수 있다.

도 1의 전반사 형광 현미경(100)에서 프리즘(20)과 투명 기판(40)의 재질에 따라 굴절율(refractive index)에 차이가 있으므로, 프리즘(20)과 투명 기판(40)의 재질에 따라, 소실파의 수직, 수평 방향으로의 국소화에 최적화된
215 금속 나노구조(33)와 금속 박막(31)의 조건들에 차이가 있다. 또한 프리즘(20)과

투명 기판(40) 사이에 굴절을 정합 액체나 젤(index matching liquid or gel)을 더 배치하여 두 재질 사이에 발생할 수 있는 공기 갭(air gap)에 의한 굴절률 미스매칭을 방지할 수 있다.

220 도 1의 전반사 형광 현미경(100)에 있어서, 프리즘(20)을 생략하고 대신에 대물 렌즈(70)를 프리즘(20) 위치에 배치시킬 수도 있다. 예를 들어, 0.8 이상의 개구수를 갖는 대물 렌즈(70)를 투명 기판(40) 아래에 배치하여(프리즘은 생략) 입사광을 전반사시킬 수도 있다. 이 경우, 형광 영상 검출부(80)는 대물 렌즈(70) 아래에 배치되고, 수직 및 수평 방향으로 국소화된 소실파에 의해 방출되는
225 형광을 투명 기판(40) 아래에서 검출하게 된다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 금속 나노구조를 포함하는 광학 배치 구조로서, 표면 플라즈몬 공명을 발생시키기 위한 광학 배치 구조를 나타낸 도면이다. 도 2는 전반사를 일으키는 조건의
230 입사광에 대해 표면 플라즈몬 공명 현상이 발생되어 소실파를 수직 방향 및 수평 방향으로 국소화시킬 수 있는 금속 나노 구조 중 하나인, 일정한 주기(A)로 배열된 나노홀(133a)을 개략적으로 보여준다. 일정한 주기(A)로 배열된 각 나노홀(133a)은 일정한 두께(dh) 및 반지름(rh)을 가지며, 나노홀 구조 하부의 금속 박막(131)도 일정한 두께(df)를 갖는다. 금속 나노구조층(130), 즉 나노홀을
235 갖는 금속 구조(133)와 그 하부의 금속 박막(131)은, 동일한 금속 재료로 형성될 수 있으며, 은(silver), 금(gold), 백금(platinum) 또는 알루미늄(aluminium) 등의 금속 재료로 형성될 수 있다. 금속 박막(131) 하부에는 투명 기판(40)과 프리즘(20)이 배치되며, 투명 기판(40)과 프리즘(20)의 재질은 동일할 수 있다. 투명 기판(40)과 금속 박막(131) 사이에는 예를 들어 Cr 막과 같은 접착성을

240 향상시키기 위한 금속막이 추가로 구비될 수 있다. 전반사 형광 현미경용 검출 모듈(150)은, 투명 기판(40)과 그 위에 형성된 금속 나노구조층(130)을 포함하며 개별적인 부품 형태로 제공될 수 있다.

245 도 3 은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 불규칙하게 배열된 나노섬을 이용한 이미징을 개략적으로 보여주는 도면이다. 대물렌즈(70)에 의해 아베(Abbe)의 회절 한계 이상의 크기로 초점이 잡인 부분(점선 참조)에서 나노섬(233)에 의해 국소 부분으로 여기(excite)된 형광물질이 이미지 되어 기존의 전반사 현미경 방법에서 발생하는 전체 부분의 형광물질에 비해 개선된 분해능을 갖게 된다. 검출 모듈(250)은 금속 박막(231),
250 나노섬(233) 및 투명 기판(40)을 포함한다. 도 3 에서, 도면부호 155 는 바이러스 등의 시료를 나타낸다.

도 4 는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 규칙적으로 배열된 금속 나노홀을 나타내는 SEM(Scanning Electron Microscopy)
255 사진이다. 규칙적으로 배열된 나노홀은 예를 들어, 은(Ag) 박막 위에서 전자빔 리소그래피를 이용하여 제조될 수 있다.

도 5 는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 불규칙하게 배열된 금속 나노섬을 나타내는 SEM 사진이다. 불규칙하게 배열된
260 금속 나노섬은 예를 들어, 은(Ag) 박막 위에 은(Ag)으로 된 금속층을 얇게 형성한 후 150 내지 200℃에서 가열해줌으로써 쉽게 형성할 수 있다.

도 6 은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 불규칙하게 배열된 금속 나노홀을 나타낸 SEM 사진이다. 금속 박막 상에 형성된 금속층(예컨대, Ag 층)을 적절히 가열함으로써 도 6 에 도시된 불규칙한 나노홀 구조를 형성할 수 있다.

도 7 은 본 발명의 실시예에 적용될 수 있는 도 4 에 도시된 규칙적인 다수의 나노홀 구조 상에서 표면 플라즈몬 공명 현상이 발생할 때 형성되는 소실파의 자기장 세기를 보여주는 도면이다. 도 7 은 FDTD 에 의해 계산된 자기장 세기(magnetic field intensity) 결과를 나타낸 것으로 빨간색으로 표시 되는 부분이 자기장이 강하게 집적되는 부분이다. 도시된 바와 같이, 자기장이 나노홀 근방에서 강하게 국소화되어 있고, 국소화된 자기장의 수평 방향으로의 크기가 회절 한계 크기보다 작으므로, 국소적으로 집중된 자기장에 의해 발생하는 이미지도 회절 한계보다 작은 크기를 갖는 초고해상도를 구현할 수 있다.

도 8 은 본 발명의 실시예에 적용될 수 있는 불규칙적인 다수의 나노홀 구조 상에서 표면 플라즈몬 공명 현상이 발생할 때 형성되는 소실파의 자기장 세기를 나타낸 도면으로서, FDTD 를 통해 계산된 결과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 자기장이 강하게 국소화되어 있다. 도 7 과 달리 빨간색으로 표시 되는 부분(자기장이 강하게 집적된 부분)이 불규칙적으로 형성되나, 자기장이 강하게 집적되는 부분은 도 7 과 마찬가지로 수평 방향으로의 크기가 회절 한계 크기보다 작아서 집적되는 자기장에 의해 발생하는 이미지 역시 그 한계보다 작은 크기를 갖는 초고해상도를 구현할 수 있다.

도 9 는 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경을 사용하여 얻은 마이크로 튜블의 이미지를 나타낸다. 도 9 의 이미지는, 전반사를 일으키는 조건의 입사광에 대해 표면 플라즈몬 공명 현상이 발생되어 소실파를 수직 방향 및 수평 방향으로 국소화시킬 수 있는 금속 나노홀 구조를 적용하여 얻은 것이다.

290 이는, 모터 단백질을 사용하여 움직이는 마이크로 튜블의 이미지를, 도 7 에 도시된 바와 같은 국소화된 자기장 분포를 이용하여 관찰한 것이다. 도시된 바와 같이, 나노 홀 구조에서만 강하게 집적된 자기장은 100 내지 300 나노미터 이하의 크기를 가지고 있어 이를 통해 보여지는 형광 이미지는 매우 높은 분해능을 가지게 된다.

295

도 10 은 종래의 전반사 형광 현미경을 사용하여 얻은, A549 폐암세포에 적용된 바이러스의 이미지를 나타낸다. 도 10 의 이미지는, 금속 나노 구조가 없는 기존의 광학 배치 구조(프리즘/유리기판/금속층)를 사용하여 얻은 것이다. 이에 반하여, 도 11 은 도 10 과 동일한 조건에서 본 발명의 실시예에 따른 금속

300 나노섬 구조를 구비하는 전반사 형광 현미경을 사용하여 얻은, A549 폐암세포에 적용된 바이러스의 이미지를 나타낸다. 도 11 의 이미지 획득에 사용된 금속 나노섬 구조는, 전반사를 일으키는 조건의 입사광에 대해 표면 플라즈몬 공명 현상에 의해 소실파를 수직 방향 및 수평 방향으로 국소화시킬 수 있다. 도 10 과 도 11 에서 확인할 수 있는 바와 같이, 상술한 금속 나노구조를 적용한 광학 배치

305 구조를 갖는 전반사 현미경을 이용할 경우, 수평 방향으로의 분해능이 크게 향상된다는 것을 알 수 있다.

도 12 는 도 10 및 도 11 의 이미지에서 특정 수평방향 영역에서의 형광 신호의 세기를 정량적인 수치로 환산하여 나타낸 그래프이다. 도 12 에 도시된

310 바와 같이, 나노섬 구조를 적용한 경우 수평 방향으로 국소화되어 매우 높은 형광 세기를 나타내는 피크들이 나타난다. 따라서, 이러한 나노섬 구조를 적용한 전반사 형광 현미경은 향상된 분해능을 나타내고, 그 분해능의 정도가 100 내지 200 나노미터 정도로 회절 한계 이하의 크기가 될 수 있다.

315 도 13 은 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경용 검출 모듈의 단면도이고, 도 14 는 도 13 의 검출 모듈의 평면도이다. 도 13 및 14 의 실시예에서는 금속 박막과 금속 나노구조 사이에 금속 격자가 배치되고, 그 금속 격자 상에 나노구조가 형성되어 있다. 도 13 및 14 를 참조하면, 전반사 형광 현미경용 검출 모듈(350)은 투명 기판(40)과, 그 위에 형성된 금속 나노구조층(331, 332, 333)을 포함한다. 금속 나노구조층은 금속 박막(331), 금속 박막(331) 상에 형성된 금속 격자(332), 그리고 금속 격자(332) 상에 형성된 불규칙하게 배열된 금속 나노섬(333)을 포함한다. 도 14 에 도시된 바와 같이, 금속 격자(332)는 금속 박막(331) 상에 서로 평행하게 배열된 복수의 스트라이프 형상의 격자 구조를 가질 수 있다. 금속 격자(332)는 은(Ag), 금속(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로 이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성될 수 있고, 금속 나노섬(333)과 동일한 금속 물질로 형성될 수 있다.

330 도 15 는 본 발명의 다른 실시예에 따른 전반사 형광 현미경용 검출 모듈의 단면도이다. 도 15 를 참조하면, 전반사 형광 현미경용 검출 모듈(450)은 투명 기판(40)과, 그 위에 형성된 금속 나노구조층(431, 432, 433)을 포함한다. 금속 나노구조층은 금속 박막(431), 금속 박막(431) 상에 형성된 금속 격자(432), 그리고 금속 격자(432) 상에 형성된 나노홀(333a)을 갖는 금속 구조(433)을 포함한다. 도 13 또는 15 의 검출 모듈은 도 1 에서 사용된 검출 모듈(50) 대신에

사용되어 수직 및 수평방향으로 국소화된 소실파를 발생시킬 수 있다. 도 13 과
 335 14 의 실시예외에도, 불규칙적으로 배열된 나노기둥, 규칙적으로 배열된 나노섬
 등 전술한 다양한 형태의 나노구조가 금속 격자 상에 배치될 수 있다. 도 16 은
 본 발명의 실시예에 따른 전반사 형광 현미경에 적용될 수 있는 금속 격자 상에서
 불규칙하게 배열된 금속 나노섬을 나타내는 SEM 사진이다. 도 16 에 나타난 바와
 같은 나노구조 역시 전반사 형광 현미경에 적용되어 수평 방향으로 높은 해상도를
 340 나타내는 이미지를 얻을 수 있다.

상기에서는 금속 나노구조층을 이용하여 국소화된 표면 플라즈몬 공명을
 발생시키고 이를 이용하여 형광 영상을 검출하는 것을 설명하였다.

본 발명의 바람직한 다른 실시예에 따르면, 소정 시간 간격으로 입사광의
 특성을 변경하여 전반사 형광 영상 장치의 분해능을 한층 더 개선할 수 있다.

345 도 17 은 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 형광 영상 장치의
 블록도이다.

도 17 에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 형광 영상 장치는 금속
 나노구조층(30), 광원부(60), 입사광 변경부(1700) 및 형광 영상 추출부(80)를
 포함할 수 있다.

350 금속 나노구조층(30), 광원부(60) 및 형광 영상 추출부(80)는 이미
 상술하였으므로 이에 대한 설명은 생략한다.

도 18 은 일반적인 전반사 형광 현미경의 원리를 설명하기 위한 도면으로서,
 도 18 을 참조하면 복수의 나노구조를 포함하지 않은 금속 박막(1800)에 입사광을
 제공하며, 금속 박막 상에 표면 플라즈몬 공명이 발생되며 이에 의해 금속 박막
 355 상에 여기된 형광체(1802)가 존재하게 된다.

일반적으로, 형광 영상 추출부(80)는 아베(Abbe)의 회절 방정식에 의해
 계산될 수 있는 수평 방향으로의 분해능이 미리 설정되어 있으며, 도 18 에

도시된 바와 같은 분해능 조건 하에서 금속 박막(1800) 상에 여기된 형광체가 다수 존재하는 경우, 형광 영상 추출부(80)는 서로 인접한 형광체(1802-1, 1802-2)를 구분할 수 없는 문제점이 있다(도 21a 참조).

도 19 는 본 발명의 다른 실시예에 따른 입사각이 서로 다른 입사광이 제공되는 경우의 국소 표면 플라즈몬 공명을 도시한 도면이다.

도 19 는 복수의 나노구조가 나노홀로 이루어진 것을 도시한 것으로서, 도 19 와 같이 금속 나노구조층(30)이 복수의 나노구조로 이루어지는 경우 도 18 과 달리 국소 영역에 표면 플라스몬 공명을 발생시킬 수 있으며, 국소 영역에 위치한 형광체만을 선택적으로 여기시킬 수 있다.

본 발명의 바람직한 다른 실시예에 따르면, 도 19 의 (a) 및 (b)에 도시된 바와 입사광의 입사 방향을 달리함으로써 나노구조의 서로 다른 국소 영역(1900, 1902)에 위치한 형광체(1904, 1906)를 선택적으로 여기시킬 수 있다(도 21b 참조).

도 21b 는 도 19 와 같은 나노구조의 양쪽 엣지(1900, 1902)에 모두 형광체가 존재하는 경우에 검출된 형광 영상을 도시한 것으로서, 본 실시예와 같이 입사 방향을 달리하여 제공하는 경우, 도 21a 와 달리 양쪽 엣지에 위치한 형광체를 선택적으로 여기시킬 수 있어 고해상도의 영상을 얻을 수 있다.

이러한 경우, 금속 나노구조층(30) 상에 위치한 형광체 중 일부만이 여기되기 때문에 결과적으로 형광 영상 추출부(80)의 분해능이 향상된 것과 동일한 결과를 얻을 수 있다.

본 실시예에 따르면, 입사광 변경부(1700)는 광원부(60)에서 출사된 입사광의 특성을 변경하는 것으로서, 도 19 와 같이 금속 나노구조층(30)에 입사 방향(L1, L2)이 상이한 입사광을 제공한다.

상기에서는 입사광 변경부(1700)가 입사 방향을 변경하는 것으로 도시하였으나, 이에 한정됨이 없이 입사광 변경부(1700)는 광원부(80)의 입사각 또는 파장을 변경할 수도 있으며, 이를 통해 금속 나노구조층(30)의 다양한 국소 영역에서 표면 플라스몬 공명이 발생되도록 한다.

385 도 20 은 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 형광 영상 장치의 상세 구조를 도시한 도면이다.

도 20 은 도 19 에서와 같이 금속 나노구조층(30)에 입사 방향이 상이한 2 개의 입사광을 제공하기 위한 형광 영상 장치의 구조를 도시한 도면이다.

390 도 20 에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 형광 영상 장치는 광원부(60)에 해당하는 레이저 출사부(2000), 빔확장기(2002) 및 편광기(2004)를 포함할 수 있다.

레이저 출사부(2000)를 통해 소정 파장의 레이저광(입사광)이 출사되고, 입사광은 빔확장기(2002)을 거쳐 편광기(2004)에 의해 TM(Transverse Magnetic) 모드로 편광된다.

395 본 실시예에 따르면, 편광기(2004)에서 출력된 입사광은 입사광 변경부(1700)를 거쳐 프리즘(20) 상에 위치하는 금속 나노구조층(30)으로 입사된다.

400 금속 나노구조층(30)에 입사 방향이 다른 입사광을 제공하기 위해, 입사광 변경부(1700)는 제 1 미러(2006), 회전 미러(2008), 제 2 미러(2010) 및 제 3 미러(2012)를 포함할 수 있다.

여기서, 제 1 미러(2006)는 편광기(2004)에서 출력된 입사광을 회전 미러(2008) 측으로 반사한다.

회전 미러(2008)는 회전을 통해 제 1 미러(2006)에서 반사된 입사광을 제 1 방향 또는 제 2 방향으로 반사한다.

405 회전 미러(2008)에는 구동부와 타이머(미도시)가 연결되어 있을 수 있으며, 구동부는 타이머와 연동하여 회전 미러(2008)를 미리 설정된 시간 간격으로 회전시킨다.

이때, 레이저 출사부(2000)는 회전 미러(2008)의 회전이 완료되는 시점마다 광원을 출사할 수 있다.

410 도 4 에서 제 1 방향은 좌측, 즉 제 2 미러(2010)가 위치하는 방향으로 정의하며, 제 2 방향은 우측, 즉 제 3 미러(2012)가 위치하는 방향으로 정의한다.

제 2 미러(2010)는 제 1 방향에 위치하며, 회전 미러(2008)에서 반사된 입사광을 프리즘(20)으로 반사한다.

415 또한, 제 3 미러(2012)는 제 2 방향에 위치하며, 회전 미러(2008)를 통해 반사된 입사광을 프리즘(20)으로 반사한다.

바람직하게 회전 미러(2008)와 제 2 미러(2010) 및 제 3 미러(2012) 사이에는 편홀(2014)이 추가로 배치될 수 있다.

본 실시예에 따르면, 회전 미러(2008)는 미리 설정된 시간 간격으로 회전하여 입사광이 제 1 방향 또는 제 2 방향으로 반사되도록 한다.

420 상기와 같은 시간차에 의해 제 1 시간에는 제 1 미러(2006), 회전 미러(2008) 및 제 2 미러(2010)를 통해 제 1 입사 방향(L1)으로 금속 나노구조층(30)에 입사광이 입사될 수 있으며, 제 1 시간에서 미리 설정된 시간이 경과된 제 2 시간에는 제 1 미러(2006), 회전 미러(2008) 및 제 3 미러(2012)를 통해 제 2 입사 방향(L2)으로 금속 나노구조층(100)에 입사광이 입사될 수 있다.

425 금속 나노구조층(30)이 도 19 와 같이 나노홀 구조를 가질 때, 입사광이 제 1 입사 방향(L1)을 가지는 경우, 제 1 국소 영역(1900)에서 표면 플라즈몬 공명이 발생되며, 제 1 국소 영역에 위치한 형광체가 여기된다.

한편, 입사광이 제 2 입사 방향(L2)를 가지는 경우, 제 2 국소 영역(1902)에 표면 플라스몬 공명이 발생되며, 제 2 국소 영역에 위치한 형광체가
 430 여기되어 형광 영상 추출부(80)에 의해 형광 신호가 검출된다.

형광 영상 추출부(80)는 대물 렌즈(70) 및 촬상 소자(2040)를 포함할 수 있으며, 형광체의 여기에 의해 방출된 형광 신호는 대물 렌즈(70)와 대비 감도의 향상을 위한 밴드패스 필터(도시하지 않음)를 통과한 후 촬상 소자(2040)에 의해
 2차원의 영상 형태로 검출될 수 있다.

435 도 20 에 도시되지는 않았으나, 프리즘(20)과 금속 나노구조층(30) 사이에는 투명 기판이 추가로 제공될 수 있다.

이때, 투명 기판과 프리즘(20)의 재질은 동일할 수 있으며, 투명 기판과 금속 나노구조층(30) 사이에는 예를 들어, 크롬(Cr)막과 같은 접착성을 향상시키기 위한 금속막이 추가로 구비될 수 있다.

440 본 실시예에 있어서, 투명 기판과 그 위에 형성된 금속 나노구조층(30)이 형광 영상 장치용 검출 모듈로서, 독립적인 부품 형태로 제공될 수 있다.

한편, 도 20 의 형광 영상 장치에 있어서, 프리즘(20)을 생략하고 대신에 대물 렌즈(70)를 프리즘(20) 위치에 배치시킬 수도 있다. 예를 들어, 0.8 이상의 개구수를 갖는 대물 렌즈(70)를 투명 기판 아래에 배치하여(프리즘은 생략)
 445 입사광을 전반사시킬 수도 있다. 이 경우, 촬상 소자(2040)는 대물렌즈(70) 아래에 배치되고, 수직 및 수평 방향으로 국소화된 소실파에 의해 방출되는 형광 신호를 투명 기판 아래에서 검출하게 된다.

【산업상 이용 가능성】

본 발명은 상술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되지 아니한다.

450 첨부된 청구범위에 의해 권리범위를 한정하고자 하며, 청구범위에 기재된 본

발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 형태의 치환, 변형 및 변경이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

【청구의 범위】455 **【청구항 1】**

금속 박막과 상기 금속 박막 상에 형성된 나노구조를 포함하는 금속 나노구조층;

상기 금속 나노구조층에서 전반사되어 상기 금속 나노구조층과 그 위에 배치된 시료와의 사이에서 수평 방향으로 국소화된 소실파를 일으키는 입사광을
460 제공하는 광원부; 및

상기 수평 방향으로 국소화된 소실파에 의해 상기 시료에서 발생하는 형광 신호를 추출하고 영상화하는 형광 영상 추출부를 포함하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

465 상기 입사광의 특성을 변경하는 입사광 변경부를 더 포함하며,

상기 입사광의 특성은 상기 입사광의 입사방향, 입사각 및 파장 중 적어도 하나를 포함하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 3】

제 2 항에 있어서,

470 상기 입사광 변경부는 미리 설정된 시간 간격으로 서로 다른 특성을 갖는 입사광이 상기 금속 나노구조층에 입사되도록 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 4】

제 2 항에 있어서,

상기 입사광 변경부는,

475 상기 광원부에서 출사된 입사광을 반사하는 제 1 미러;

회전을 통해 상기 제 1 미러에서 반사되는 입사광을 제 1 방향 또는 제 2 방향으로 반사하는 회전 미러;

상기 제 1 방향에 위치하며 상기 회전 미러에서 반사된 입사광을 상기 금속 나노구조층으로 반사하는 제 2 미러; 및

480 상기 제 2 방향에 위치하며 상기 회전 미러에서 반사된 입사광을 상기 금속 나노구조층으로 반사하는 제 3 미러를 포함하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

상기 금속 박막 아래에 배치되는 투명 기판; 및

485 상기 투명 기판 아래에 배치된 프리즘을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서,

490 상기 나노구조는, 상기 금속 박막 상에 불규칙하게 배열된 다수의 나노선, 나노섬, 나노기둥 또는 나노홀 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서,

495 상기 나노구조는, 상기 금속 박막 상에 일정한 주기를 갖고 규칙적으로 배열된 다수의 나노선, 나노섬, 나노기둥 또는 나노홀 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 8】

제 1 항에 있어서,

500 상기 금속 나노구조층은 은(Ag), 금(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로 이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성된 것을 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 9】

제 1 항에 있어서,

상기 나노구조와 상기 금속 박막은 동일한 금속 물질로 형성된 것을
505 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 10】

제 1 항에 있어서,

상기 금속 나노구조층은, 상기 금속 박막상에 형성되는 금속 격자를 더
구비하고, 상기 금속 격자상에 복수의 나노구조가 형성되는 것을 특징으로 하는
510 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 11】

제 10 항에 있어서,

상기 금속 격자는 상기 금속 박막 상에 서로 평행하게 배열된 복수의
스트라이프 형상의 격자 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

515 【청구항 12】

제 10 항에 있어서,

상기 금속 격자는 은(Ag), 금속(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로
이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성된 것을 특징으로
하는 전반사 형광 영상 장치.

520 【청구항 13】

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 나노구조와 상기 금속 격자는 동일한 금속 물질로 형성된
것을 특징으로 하는 전반사 형광 영상 장치.

【청구항 14】

525 금속 박막과 상기 금속 박막 상에 형성된 나노구조를 구비하는 금속 나노구조층을 포함하며,

 상기 금속 나노구조층에서 입사광이 전반사되어 상기 금속 나노구조층과 그 위에 배치된 시료와의 사이에서 수평 방향으로 국소화된 소실파를 일으키는 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

530 **【청구항 15】**

 제 14 항에 있어서,

 상기 나노구조는, 상기 금속 박막 상에 불규칙하게 배열된 다수의 나노선, 나노섬, 나노기둥 또는 나노홀 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

535 **【청구항 16】**

 제 14 항에 있어서,

 상기 나노구조는, 상기 금속 박막 상에 일정한 주기를 갖고 규칙적으로 배열된 다수의 나노섬, 나노기둥 또는 나노홀 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

540 **【청구항 17】**

 제 14 항에 있어서,

 상기 금속 나노구조층은 은(Ag), 금(Au), 백금(Pt) 및 알루미늄(Al)로 이루어진 그룹 중에서 적어도 하나 선택된 금속 물질로 형성된 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

545 **【청구항 18】**

 제 14 항에 있어서,

 상기 나노구조와 금속 박막은 동일한 금속 물질로 형성된 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

【청구항 19】

550 제 14 항에 있어서,

상기 금속 나노구조층은, 상기 금속 박막상에 형성되는 금속 격자를 더 구비하고, 상기 금속 격자상에 복수의 나노구조가 형성되는 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

【청구항 20】

555 제 19 항에 있어서,

상기 금속 격자는 상기 금속 박막 상에 서로 평행하게 배열된 복수의 스트라이프 형상의 격자 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 검출 모듈.

FIG. 1

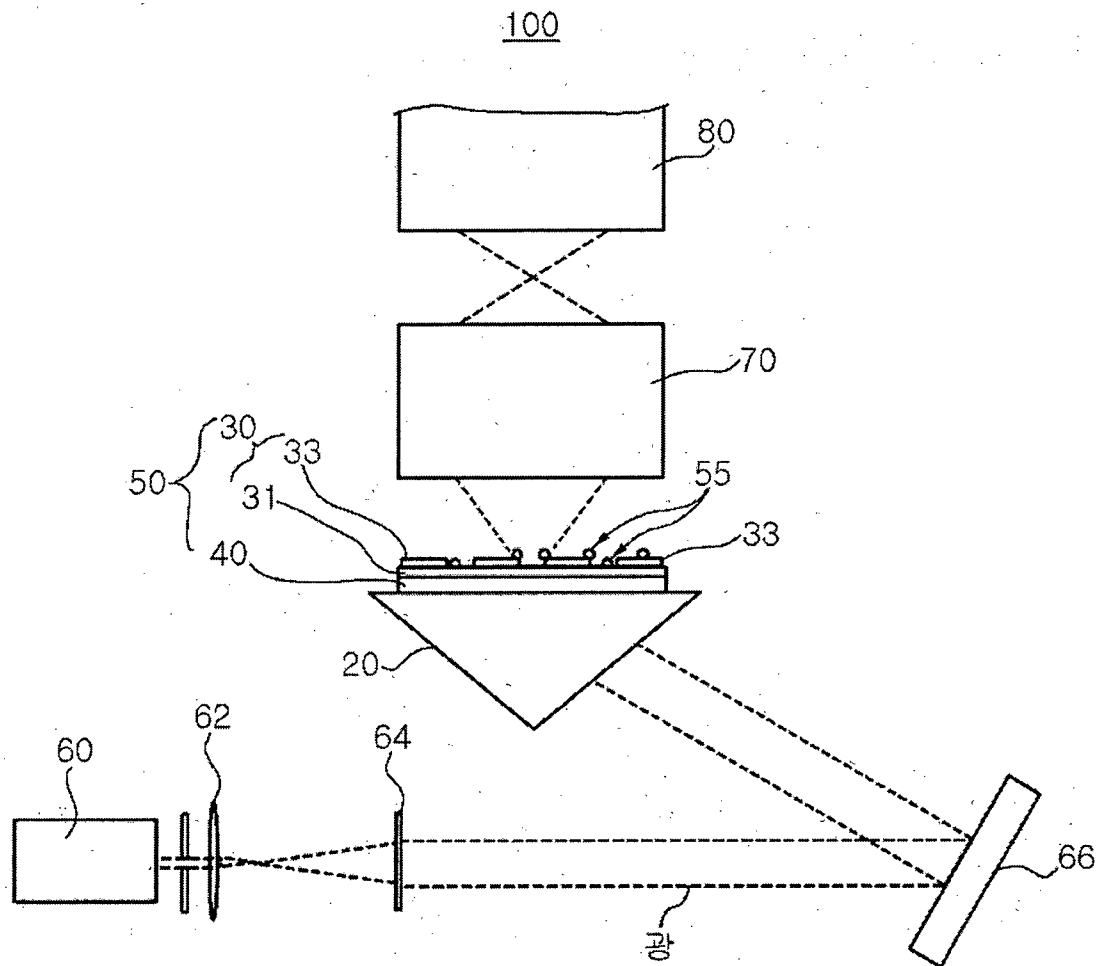


FIG. 2

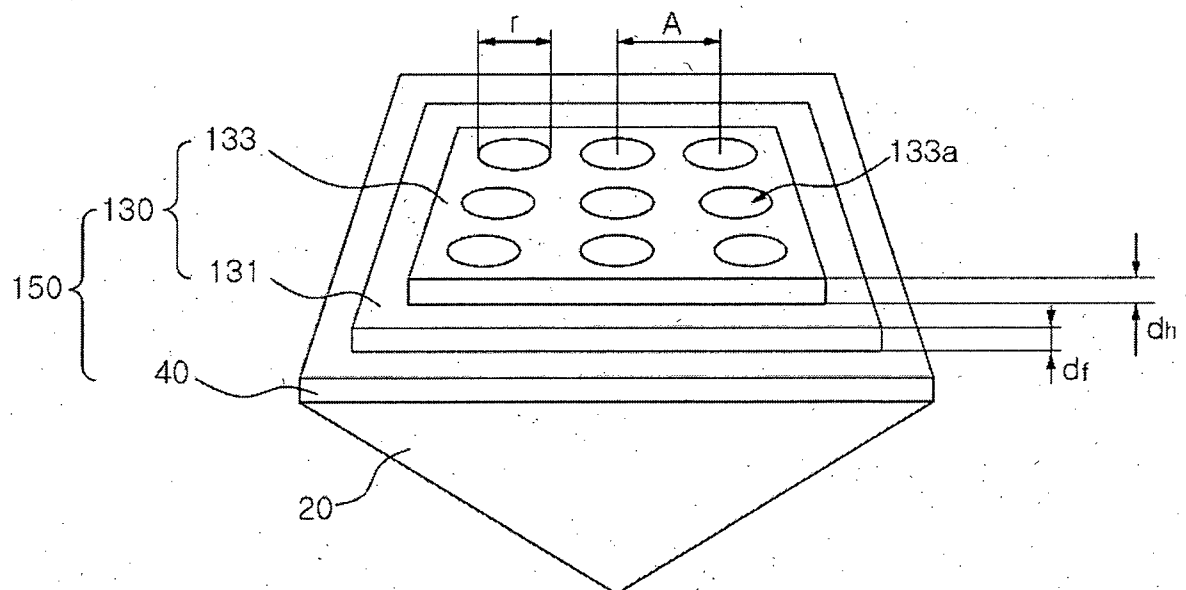


FIG. 3

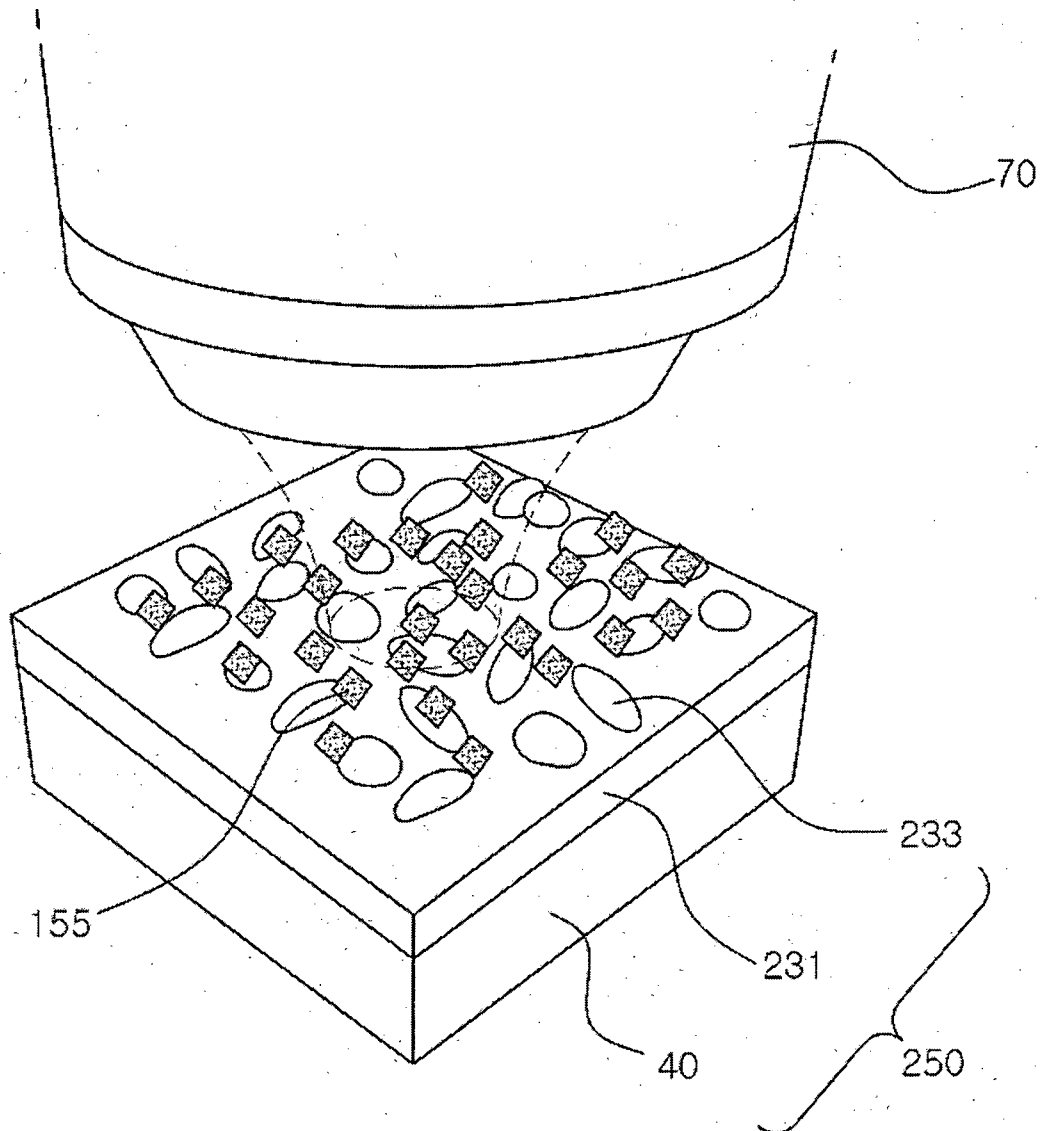


FIG. 4

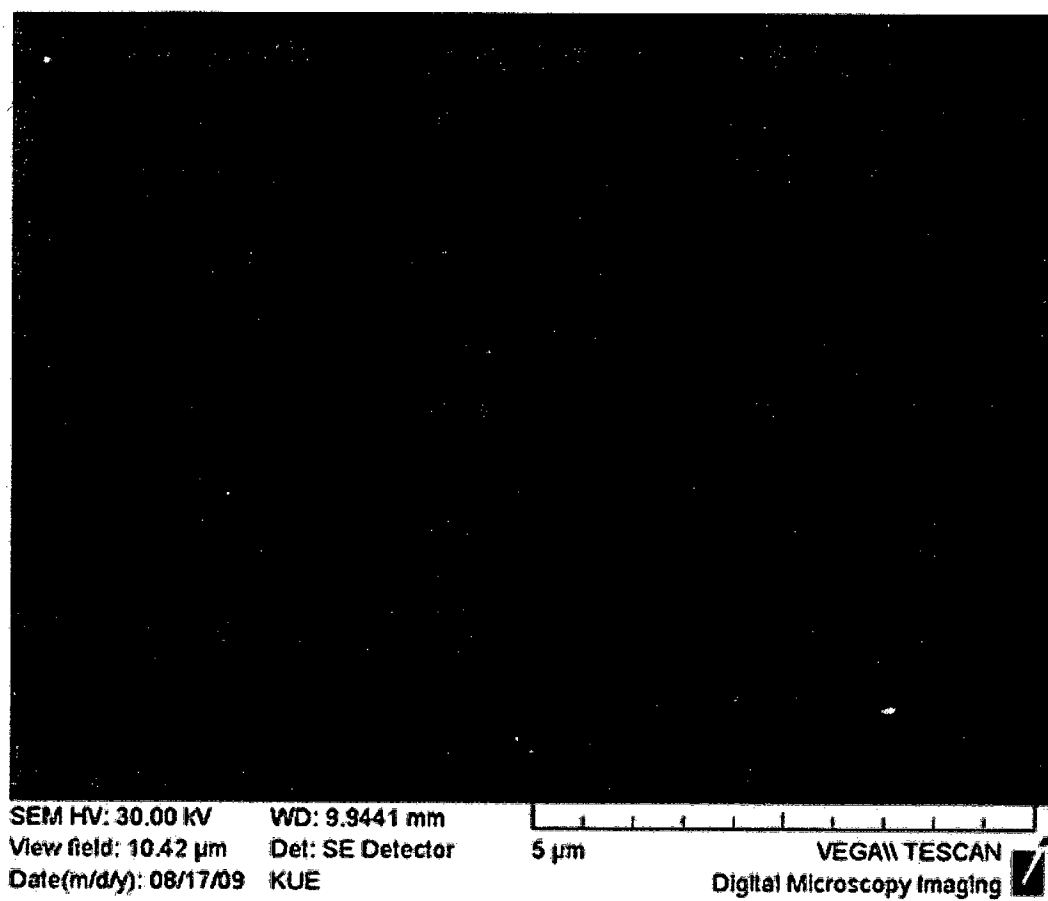


FIG. 5

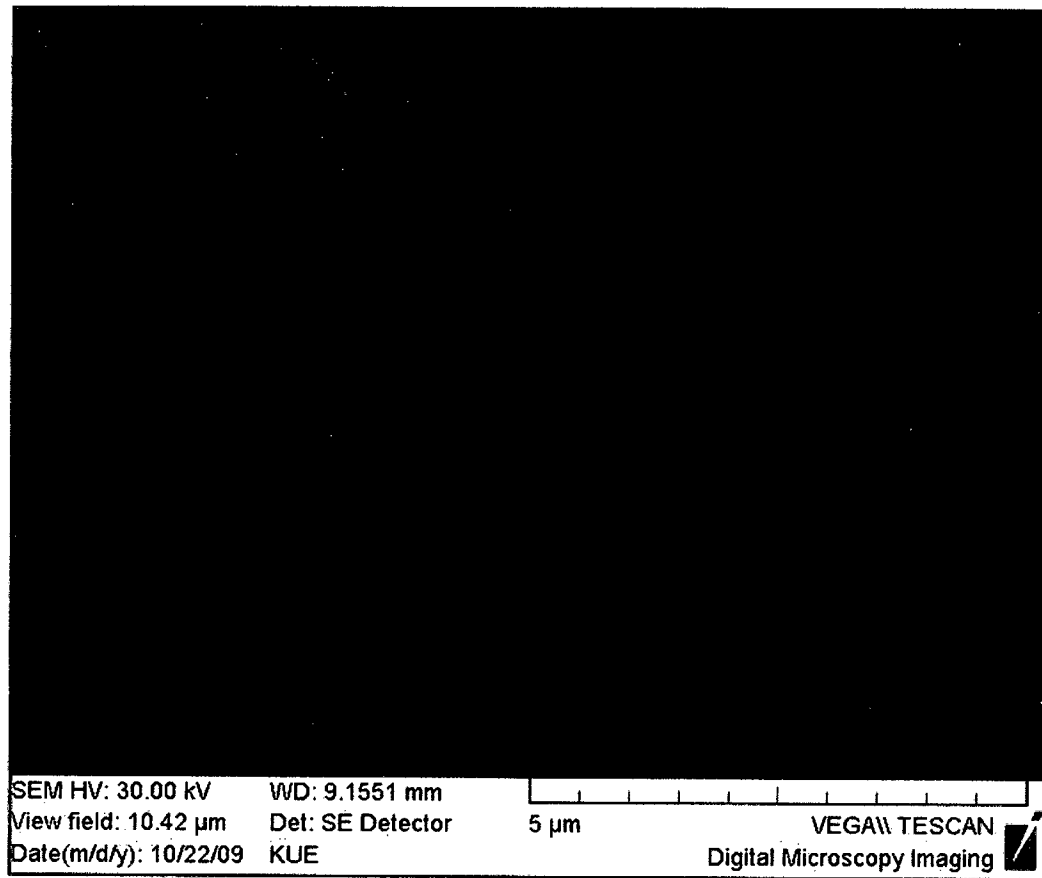


FIG. 6

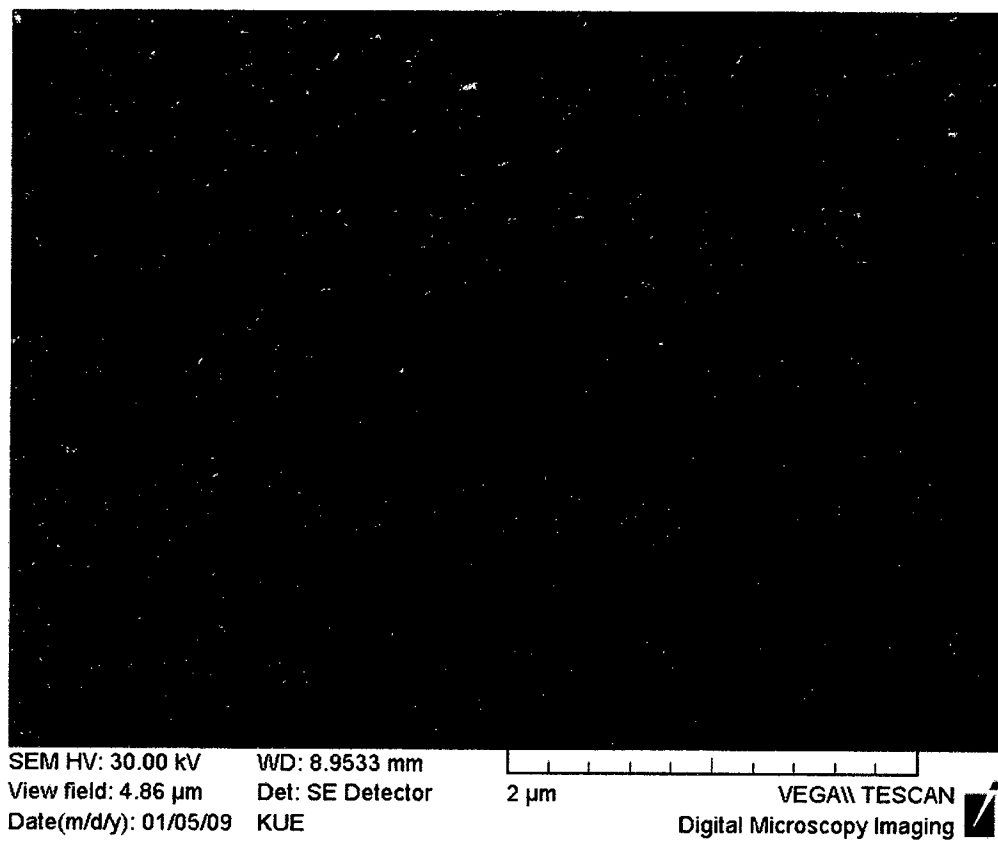


FIG. 7

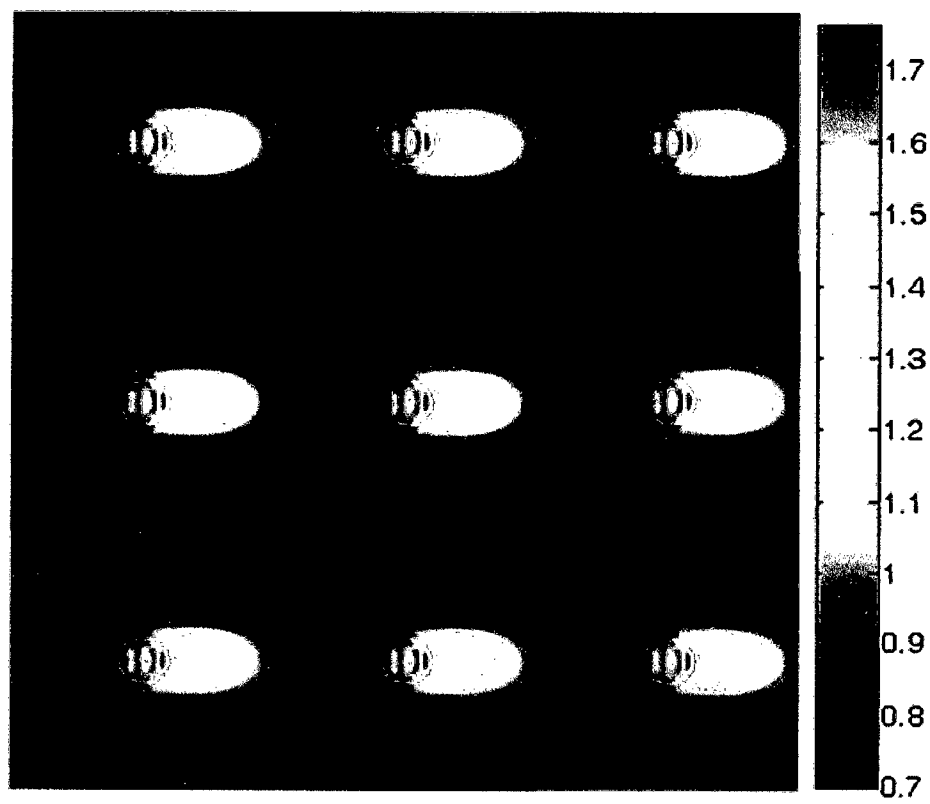


FIG. 8

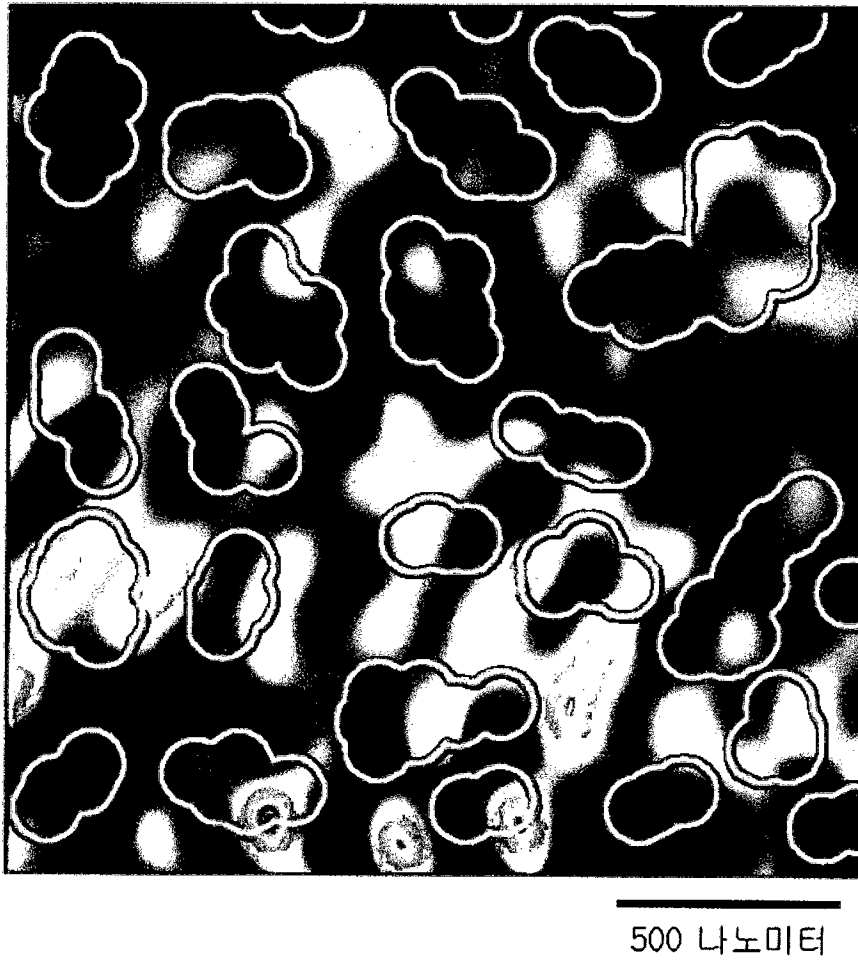


FIG. 9



FIG. 10



FIG. 11

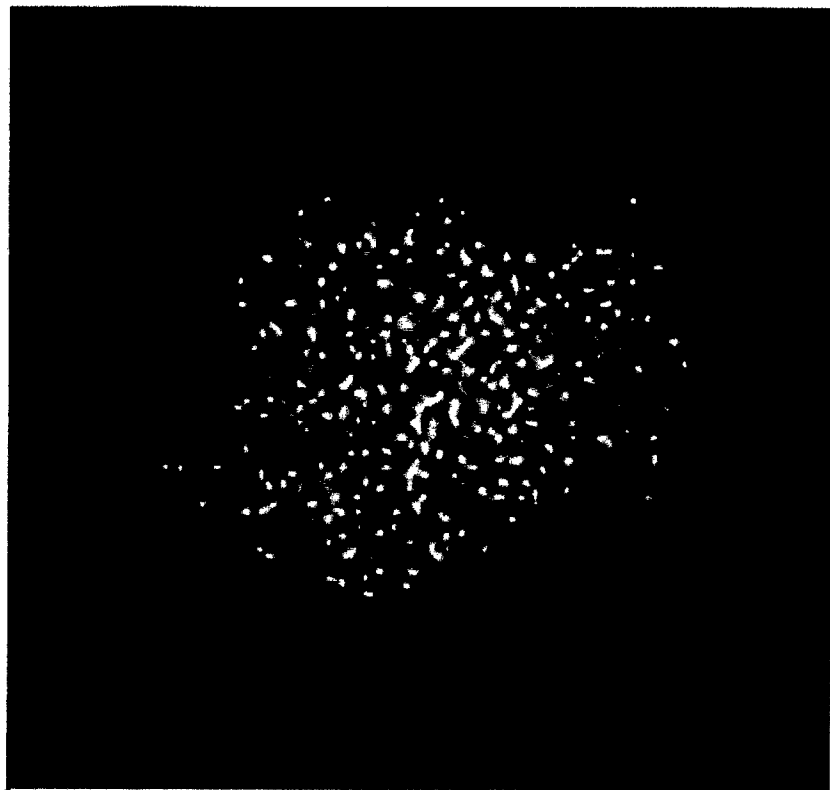


FIG. 12

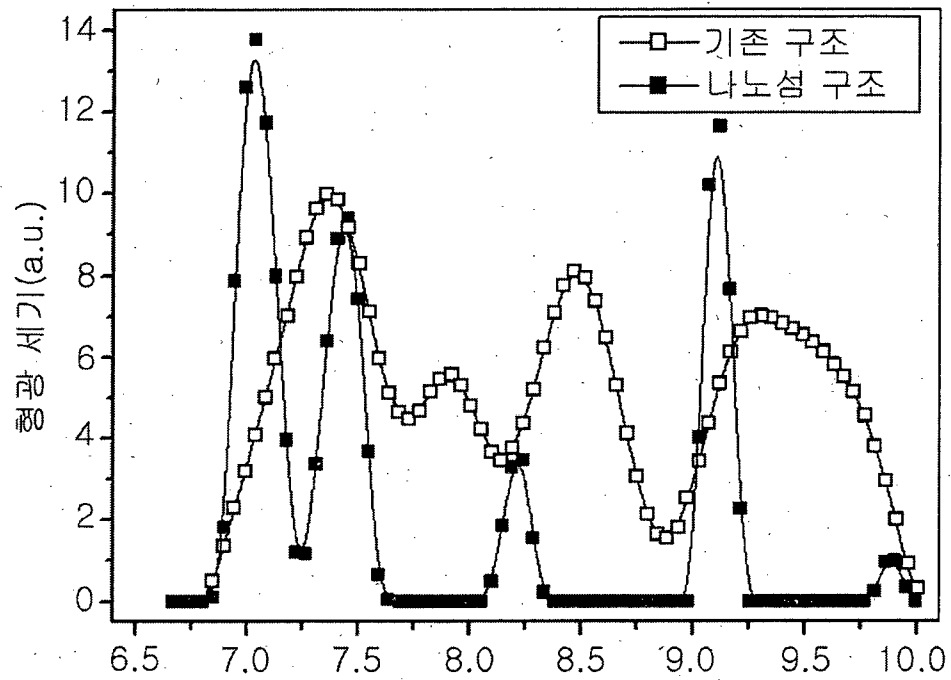


FIG. 13

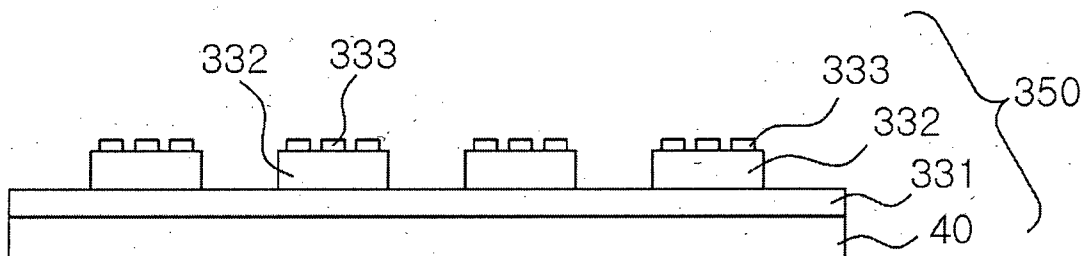


FIG. 14

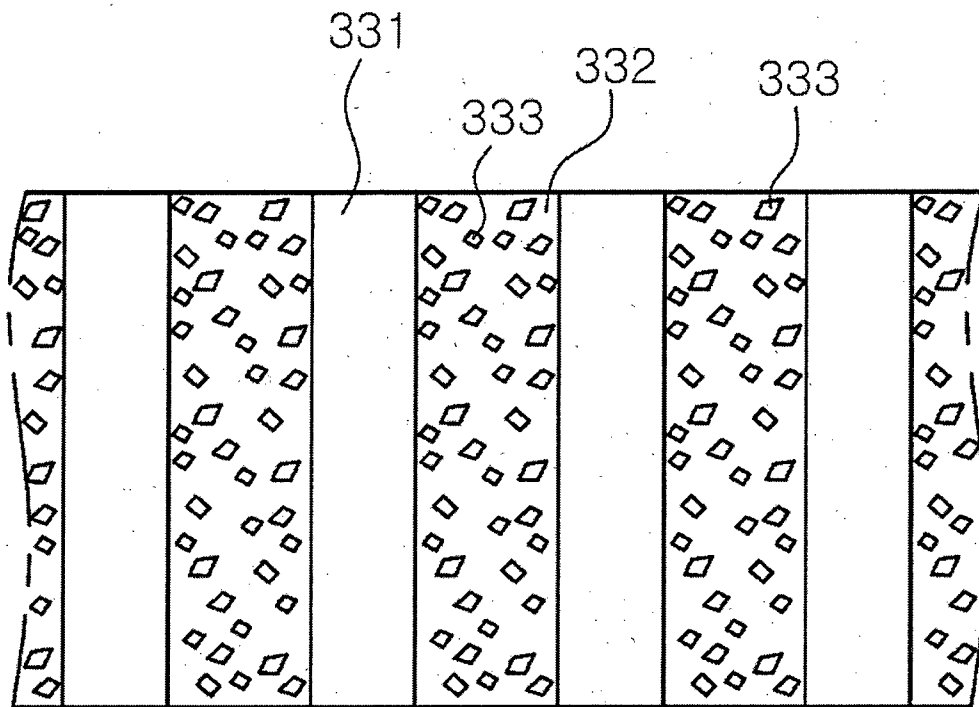


FIG. 15

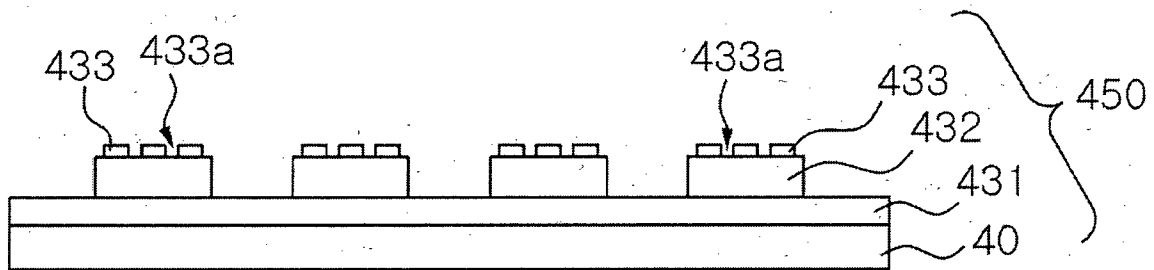


FIG. 16

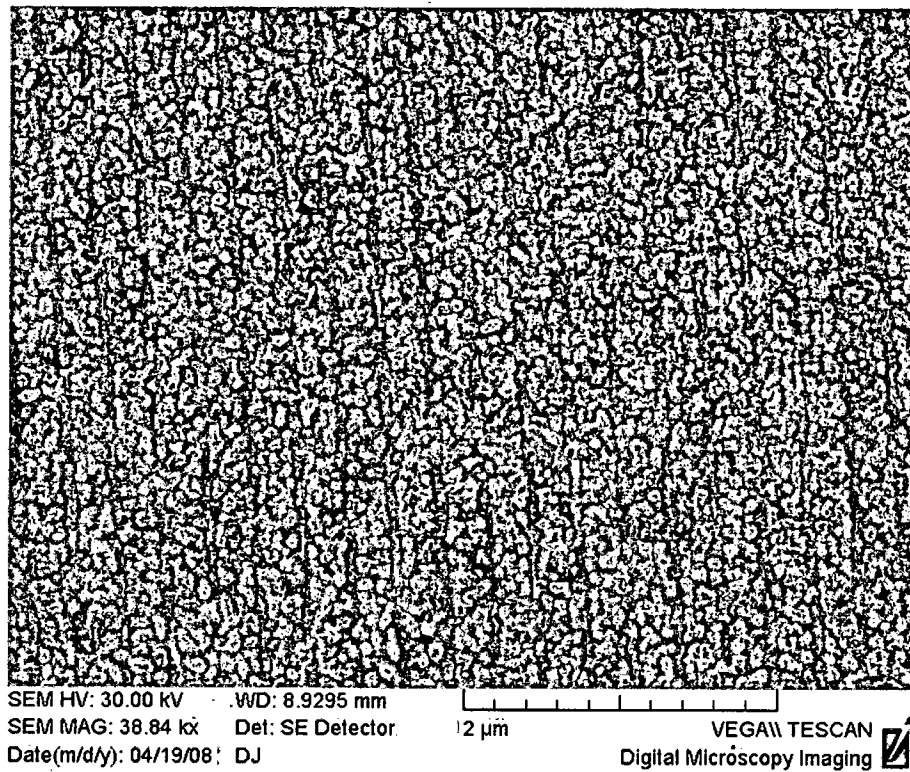


FIG. 17

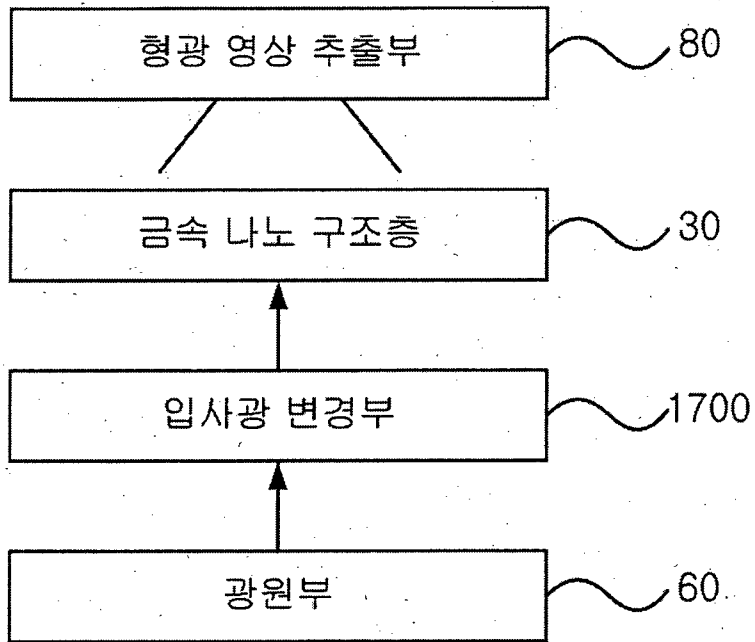


FIG. 18

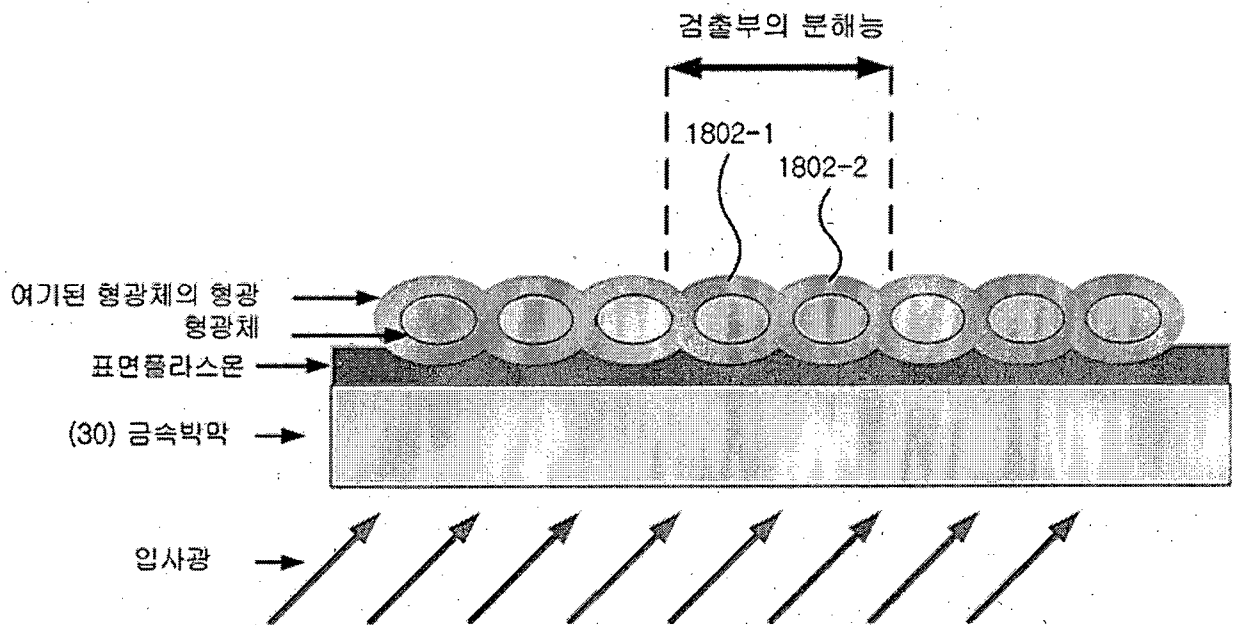
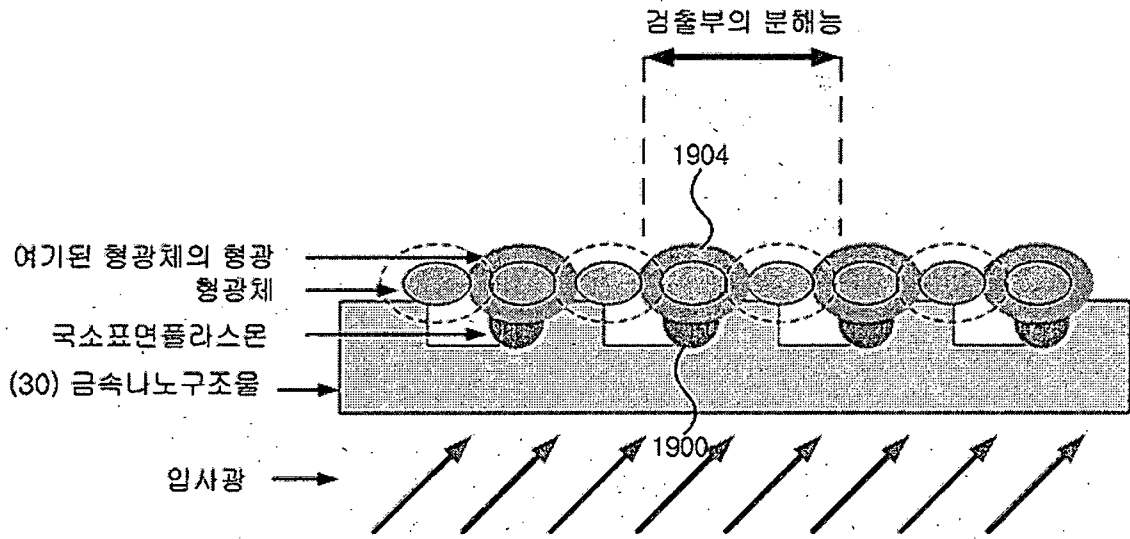
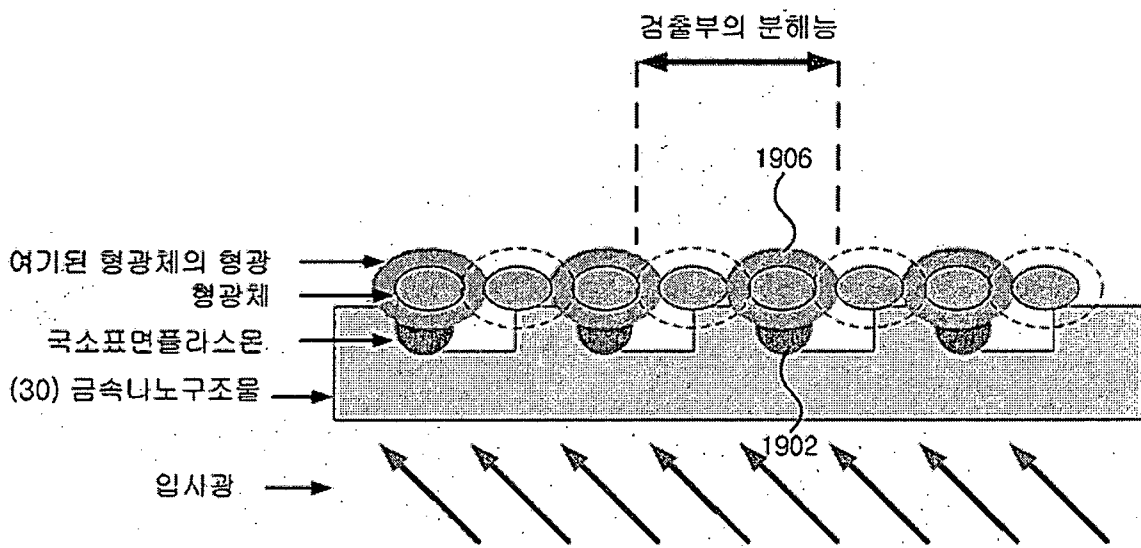


FIG. 19



(a)



(b)

FIG. 20

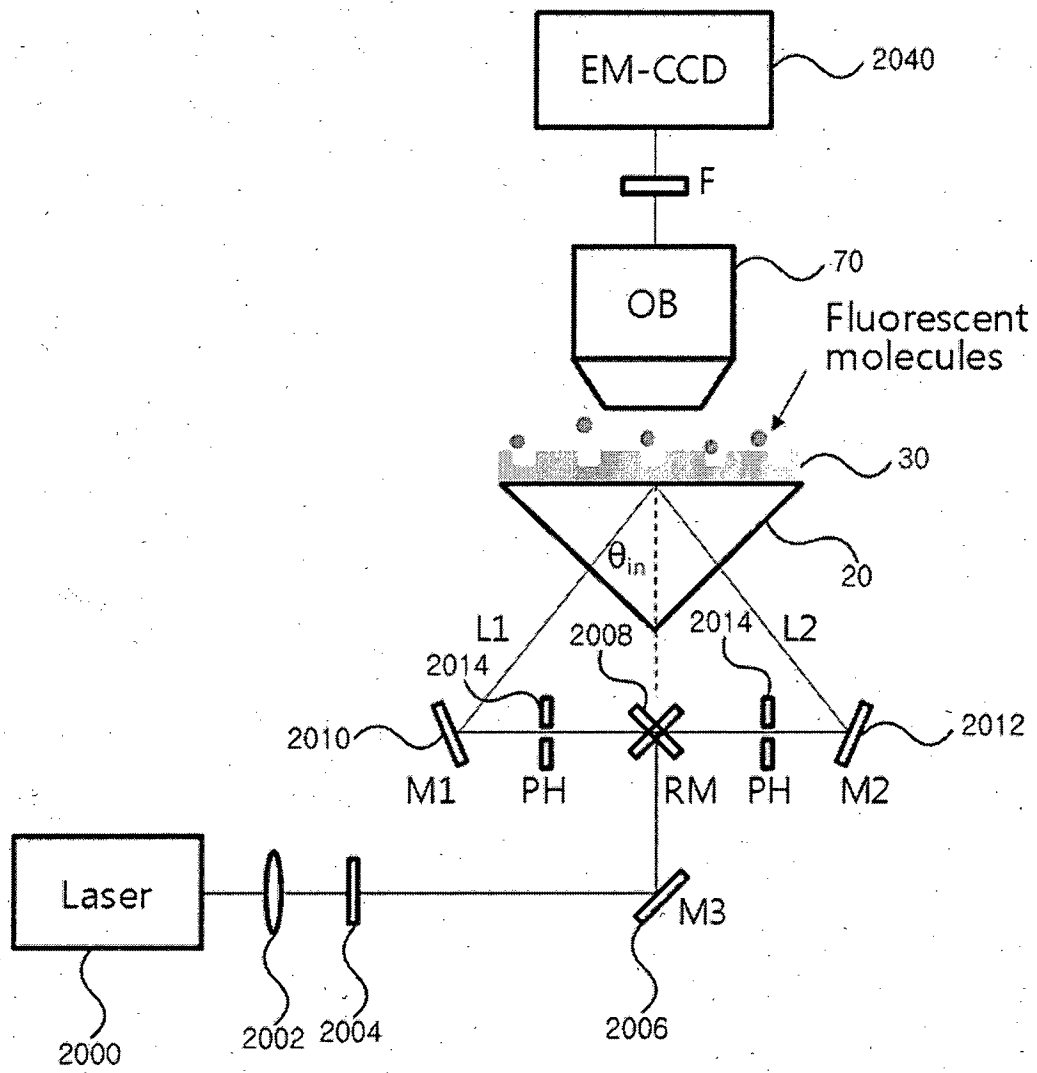


FIG. 21

