

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5383190号
(P5383190)

(45) 発行日 平成26年1月8日(2014.1.8)

(24) 登録日 平成25年10月11日(2013.10.11)

(51) Int. Cl.	F I		
GO 1 N 21/27 (2006.01)	GO 1 N 21/17	N	
GO 1 J 1/02 (2006.01)	GO 1 J 1/02	Q	
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00	I O 2	

請求項の数 10 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2008-526039 (P2008-526039)	(73) 特許権者	397068274
(86) (22) 出願日	平成18年7月25日 (2006.7.25)		コーニング インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2009-505067 (P2009-505067A)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 148
(43) 公表日	平成21年2月5日 (2009.2.5)		31 コーニング リヴァーフロント プ
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/028745		ラザ 1
(87) 国際公開番号	W02007/019039	(74) 代理人	100073184
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007.2.15)		弁理士 柳田 征史
審査請求日	平成21年5月22日 (2009.5.22)	(74) 代理人	100090468
(31) 優先権主張番号	60/706,832		弁理士 佐久間 剛
(32) 優先日	平成17年8月8日 (2005.8.8)	(74) 復代理人	100116540
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 河野 香
		(74) 復代理人	100139723
			弁理士 樋口 洋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CCD検出器の読み出し速度を増加させる方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光学的質問システムにおける検出器の読み出し速度を増加させる方法であって、当該光学的質問システムが、出射システムと受光システムとを含み、前記出射システムが光ビームをバイオセンサに向けるとともに、前記受光システムが、前記バイオセンサから取り出された光ビームを受光する検出器を含む、光学的質問システムであって、前記方法が、

ピクセルの部分集合のみが前記バイオセンサから取り出された前記光ビームを受光できるように、前記検出器内に位置する複数のピクセルを遮断するステップ、

以前に受光した光ビームに関連する以前に転送した一組の電荷/電圧を表わす電圧信号を前記検出器から出力する前に、前記検出器内に位置するシフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスに、前記受光した光ビームに関連する一組の電荷/電圧を前記ピクセルの部分集合から転送するステップ、

前記電圧信号を、前記以前に転送した一組の電荷/電圧を表わすデジタル信号に変換するステップ、

前記デジタル信号を処理して、前記以前に転送した一組の電荷/電圧に対応する光応答について前記バイオセンサの上に生体物質/生化学的相互作用があったか否かを判定するステップ、

一組の以前転送された電荷が前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスから出力される前に、前記ピクセルの部分集合から、前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスに、複数の組の転送された電荷を転送することにより、オーバークロック手法を実施して、前

記検出器の光パワー飽和限界を広げるステップ、
を有してなる方法であって、

前記広げられた光パワー飽和限界により、信号 - ノイズ比 SNR が高められ、前記バイオセンサの前記光応答の位置シフトを検出する精度が高められることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記検出器の前記光パワー飽和限界を広げることに関連する利益と前記検出器における全体のピクセルクロック速度を低減することに関連する利益とをトレードオフするように、前記検出器の前記光パワー飽和限界を広げるステップ、及び、前記検出器における全体のピクセルクロック速度を低減するステップを更に含むことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

バイオセンサの光質問システムであって、当該光質問システムが、
光ビームを前記バイオセンサに向ける光源を含む出射システムと、
光シャッタ、検出器、及びプロセッサを有する受光システムと、を有してなり、
前記検出器が、

(i) 前記バイオセンサから取り出された光ビームを受光するピクセルの部分集合と

、
(ii) 以前に受光した光ビームに関連する以前に転送した一組の電荷 / 電圧を表わす電圧信号が前記検出器から出力される前に、前記受光した光ビームに関連する一組の電荷 / 電圧を前記ピクセルの部分集合からシフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスに転送させるコントローラと、

20

(iii) 前記電圧信号を前記以前に転送した一組の電荷 / 電圧を表わすデジタル信号に変換するアナログ / デジタル変換器と、
を備え、

前記光シャッタは、前記ピクセルの部分集合のみが前記バイオセンサから取り出された前記光ビームを受光できるように、前記検出器内に位置する複数のピクセルを遮断し、

前記プロセッサが、前記デジタル信号を処理して、前記以前に転送した一組の電荷 / 電圧に対応する光応答について前記バイオセンサの上に生体物質 / 生化学的相互作用があったか否かを判定し、かつ、

30

前記光シャッタ及び前記コントローラが、一組の以前転送された電荷が前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスから出力される前に、前記ピクセルの部分集合から、前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスに、複数の組の転送された電荷を転送することによりオーバークロック手法を実施し、前記検出器の光パワー飽和限界を広げ、前記広げられた光パワー飽和限界により、信号 - ノイズ比 SNR が高められ、前記バイオセンサの前記光応答の位置シフトを検出する精度が高められることを特徴とする光学的質問システム。

【請求項 4】

前記検出器が、

1 - D 分光器、

1 - D CCD 検出器、または

1 - D CMOS 検出器

40

であることを特徴とする請求項 3 に記載の光学的質問システム。

【請求項 5】

前記受光システムが、前記バイオセンサに向けられた前記光ビームの一部を受光する参照検出器をさらに含むことを特徴とする請求項 3 に記載の光学的質問システム。

【請求項 6】

前記光シャッタ及び前記コントローラが、前記検出器の前記光パワー飽和限界を広げることに関連する利益と前記検出器における全体のピクセルクロック速度を低減することに関連する利益とをトレードオフするように、前記検出器の前記光パワー飽和限界を広げ、かつ、前記検出器における全体のピクセルクロック速度を低減することを特徴とする請求

50

項 3 記載の光学的質問システム。

【請求項 7】

前記検出器が、更に、

前記ピクセルの部分集合から転送された前記受信された光ビームに関連する前記一組の電荷を受信する前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスであって、当該シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスが、前記以前に受光した光ビームに関連する前記以前に転送された一組の電荷を出力するもの、及び

前記以前に転送された一組の電荷を、前記以前に転送された一組の電荷が前記シフトレジスタから出力された後に受信して、前記以前に転送された一組の電荷を前記電圧信号に変換する電圧変換器を有してなることを特徴とする請求項 3 記載の光学的質問システム。

10

【請求項 8】

光シャッタ、

検出器であって、

バイオセンサから取り出された光ビームを受光するピクセルの部分集合と、

シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスと、

前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスが、以前に受光した光ビームに関連する以前に転送した一組の電荷を、出力する前に、前記受光した光ビームに関連する一組の電荷を、前記ピクセルの部分集合から、前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイス内に転送させるコントローラと、

20

前記以前に転送した一組の電荷を前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスから出力された後に受信するとともに、前記以前に転送した一組の電荷を電圧信号に変換する電圧変換器と、を有してなる検出器、

前記電圧信号を、前記以前に転送した一組の電荷を表わすデジタル信号に変換するアナログ/デジタル変換器、および

前記デジタル信号を処理して、前記以前に転送した一組の電荷/電圧に対応する光応答について前記バイオセンサの上に生体物質/生化学的相互作用があったか否かを判定するプロセッサを有してなる受光システムであって、

前記光シャッタは、前記ピクセルの部分集合のみが前記バイオセンサから取り出された前記光ビームを受光できるように、前記検出器内に位置する複数のピクセルを遮断し、

30

前記光シャッタ及び前記コントローラが、一組の以前転送された電荷が前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスから出力される前に、前記ピクセルの部分集合から、前記シフトレジスタまたは電荷蓄積デバイスに、複数の組の転送された電荷を転送することによりオーバークロック手法を実施し、前記検出器の光パワー飽和限界を広げ、前記広げられた光パワー飽和限界により、信号 - ノイズ比 SNR が高められ、前記バイオセンサの前記光応答の位置シフトを検出する精度が高められること、を特徴とする受光システム。

【請求項 9】

前記バイオセンサに向けられた前記光ビームの一部を受光する参照検出器をさらに備えることを特徴とする請求項 8 に記載の受光システム。

40

【請求項 10】

前記光シャッタ及び前記コントローラが、前記検出器の前記光パワー飽和限界を広げることに関連する利益と前記検出器における全体のピクセルクロック速度を低減することに関連する利益とをトレードオフするように、前記検出器の前記光パワー飽和限界を広げ、かつ、前記検出器における全体のピクセルクロック速度を低減することを特徴とする請求項 8 記載の受光システム。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

50

この出願は、2005年8月8日に出願された米国仮特許出願第60/706,832号の利益を主張するものであり、その内容を本明細書に引用して援用する。

【技術分野】

【0002】

本発明は、光バイオセンサの上面の上または付近の微小な/小さい生物学的事象を検出する能力を強化するCCD(電荷結合素子)検出器(この場合分光計の一部)の読み出し速度を増加させるオーバークロック方法を実施する光学的質問(optical interrogation)システムに関する。

【背景技術】

【0003】

光バイオセンサの上面の上または付近の生物学的事象の検出に関連する研究を行うために、今日光センサ技術が学界および産業で用いられている。このような研究では、光を光バイオセンサ(例えば共振導波路格子(RWG)バイオセンサ)に結合する出射システムを有する光学的質問システムが用いられる。そして光バイオセンサと共振する光が取り出される(反射される)とともに、光を解析してRWGバイオセンサの上に生物学的事象が発生したか否かを判定する受光システムにより捕捉される。具体的には受光システムはその光を解析して、RWGバイオセンサの上面の上に生物学的事象が発生したか否かを示す光応答(共振波長/角度)を測定する。残念ながらこのような受光システム、特に今日産業で用いられるそのCCD検出器は、受けた光によって容易に飽和され得る。このようなCCD検出器飽和により、光応答内の微小なシフト(例えば分光計波長シフト)を検出することが困難になり、それはRWGセンサの表面上の小さい生物学的事象の検出を困難にすることを意味する(これが発生する理由は以下に詳細に説明する)。

【0004】

この飽和問題に対処しようと試みた手法は、出射システム内に光減衰器(例えば可変光減衰器(VOA))を組み込んで、放射光の強度を分光計内のCCDアレイ(例えばピクセル)の飽和限界未満であるレベルに低減することであった。しかし光学的質問システムは、分光計内のCCDアレイで受光された光の強度により制限される、質問時間単位当たりの信号-ノイズ比(SNR)を有する。このように光共振を特定する分光計の能力は、CCDアレイ(ピクセル)が飽和せずに処理可能なパワー量に定量的に関連する。その結果、分光計をより高い光パワーレベルを処理するように強化できる場合には、光応答の小さいシフトを検出し、そのためRWGセンサの上の小さい生物学的事象を検出することも可能である。このニーズは本発明により満足される。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

光バイオセンサ上の小さい生物学的事象をより良好に検出できるように、分光計の読み出し速度を増加してより高い光パワーレベルを処理可能にする、オーバークロック方法を実施するCCDアレイによる分光計(例えば検出器アレイ)を有する光学的質問システムが本明細書に記載されている。一実施形態において光学的質問システムは、光ビームを光バイオセンサに向ける光源を含む出射システムを有する。加えて光学的質問システムは、ピクセルの部分集合のみが光バイオセンサから取り出された(out-coupled)光ビームを受光できるように被覆されたCCD検出器を有する、分光計を含む受光システムを有する。分光計は、シフトレジスタが以前に転送された一組の電荷を出力する前に(注:ピクセルの部分集合からシフトレジスタ内に同時に転送される場合、以前に転送された一組の電荷は、新しい一組の電荷の前にシフトレジスタ内で「下流に」シフトされなければならない)、受光された光ビームに関連する一組の電荷をピクセルの部分集合からシフトレジスタ内に転送可能(同時に)にする、オーバークロック方法を実施するコントローラ(または制御ロジック)をさらに含む。分光計は、以前に転送された一組の電荷をシフトレジスタから出力された後に受光して、その後それらを電圧信号に変換する電圧変換器も有する。受光システムは電圧信号をデジタル信号に変換するアナログ/デジタル

10

20

30

40

50

変換器を有する。最後に受光システムは、デジタル信号を処理して、光バイオセンサの上に生物学的事象が発生したか否かを示す光応答（共振波長 / 角度）の位置を判定するプロセッサを有する。

【0006】

添付の図面と併用する場合、以下の詳細な説明を参照することにより本発明のより完全な理解が得られ得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

図1を参照すると、本発明によるバイオセンサ104（例えばRWGバイオセンサ104）に質問するために用いられる、例示的光学的質問（optical interrogation）システム100（強化分光計102を内蔵する）のブロック図がある。光学的質問システム100は出射システム106を含み、出射システム106は光ビーム110をレンズ付き光ファイバ112に出力する光源108を有し、光ファイバ112は光ビーム110をRWGバイオセンサ104に向かって放射する。加えて光学的質問システム100は受光システム114を含み、受光システム114はRWGバイオセンサ104から反射された / 取り出された（out-coupled）光ビーム118を受光するレンズ付き光ファイバ116を有する。受光システム114は、レンズ付き光ファイバ116から放射された光ビーム118を受光する分光計 / 検出器アレイ102（本発明により強化された）も含む。強化分光計102は電圧信号120（RWGバイオセンサ104の共振波長 / 角度を表わす）を、アナログ - デジタル変換器122（A/D変換器122）に出力する。A/D変換器118は電圧信号120をデジタル信号124に変換し、デジタル信号124はプロセッサ126により受信される。プロセッサ126はピーク発見アルゴリズムを用いて、デジタル信号124を処理するとともに、RWGバイオセンサ104の上面138上または付近で生物学的事象が発生したか否かを示す光応答（共振波長）の位置を特定する。分光計102が本発明によりどのように強化されるのかを、光学的質問システム100およびRWGバイオセンサ104について簡単な説明を提供した後以下に詳細に説明する。

【0008】

RWGバイオセンサ104（米国特許第4,815,843号明細書に詳述されている）は、その回折格子128および導波路130の構造を解析することにより最適に説明することができる。回折格子128で方向付けられる光ビーム110は、その波数ベクトルが式1に示す以下の共振条件を満足する場合にのみ、導波路130内に結合することができる。

【数1】

$$k_x' = k_x - K \quad [1]$$

【0009】

ここで k_x' は入射波数ベクトルのx成分であり、 k_x は導波モード波数ベクトルであり、さらにKは格子ベクトルである。格子ベクトルKは回折格子128の線に垂直な方向と、 $2/\Lambda$ により与えられる大きさを有するベクトルとして規定され、ここで Λ は格子周期（ピッチ）である。この表現は式2に示すように波長および入射角度の観点で書かれ得る。

【数2】

$$\frac{2\pi n_{\text{屈折率}} \sin \theta}{\lambda} = \frac{2\pi n_{\text{実効屈折率}}}{\Lambda} \quad [2]$$

【0010】

ここで θ は光ビーム110の入射角度であり、 $n_{\text{屈折率}}$ は入射媒体の屈折率であり、 λ は光ビーム110の波長であり、 $n_{\text{実効屈折率}}$ は導波路130の実効屈折率である。導波路

10

20

30

40

50

130は、光導波路モードフィールドが導波路130中を伝播するように「見える」屈折率の加重平均である実効屈折率を有する。光導波路モードは導波路130よりかなり広い空間的広がりを有することが好ましく、ここで空間的広がりは基板132の屈折率に依存する。その結果光導波路モードは、上層(supersstrate)134(検出領域134)内に延びるエバネセント波/尾を有し、上層134には生体物質136(例えば細胞、分子、たんぱく質、薬物、化合物、核酸、ペプチド、炭水化物)がバイオセンサの上面138に接近するまたは接触するなどの生物学的事象により生じる任意の表面変化が「見える」。

【0011】

式2に示す表現は式3に示す、より便利な形状に書き換え得る。

【数3】

$$\sin \theta = n_{\text{eff}} - \frac{\lambda}{\Lambda} \quad [3]$$

【0012】

これはsinがy軸であり、がx軸であり、neffがx切片、-1/が傾斜である場合の線の式である。式3を得るために、この表現から省略できるようにn屈折率は1に設定される。空気(n~1.0003)は最も一般的な入射媒体であるためこの近似が用いられる。このようなものとして生体物質136が表面138に結合すると、導波路130の実効屈折率が変化し、RWGバイオセンサ104の光応答(例えば共振波長または共振角度)のシフトにつながる。このシフトは図2に示す線のx切片のシフトとして見られる。

【0013】

このようなバイオセンサ104の光応答(または共振条件)を、RWGバイオセンサ104から反射された光ビーム118の特性を監視することにより観察し得る。これらの特性、すなわち共振波長または角度は屈折率が変化した時に変化する。このためRWGバイオセンサ104の屈折率変化を監視するための2つの異なる動作モード、角度質問またはスペクトル質問がある。角度質問では、名目上単一波長光ビーム110が集束されてある範囲の照明角度を生じた後、RWGバイオセンサ104内に向けられる。強化検出器102(例えば強化分光計102)は反射光ビーム118を受光する。そしてRWGバイオセンサ104により反射された共振角度の位置を監視することにより、バイオセンサの表面138上または付近の結合または屈折率変化を監視することができる。角度質問概念が図3に示されたグラフ内に図示されている。

【0014】

スペクトル質問では、名目上平行広帯域光ビーム110がRWGバイオセンサ104内に送られるとともに、反射光ビーム118が集光されて強化検出器102(例えば強化分光計102)に送られる。そして共振波長(ピーク)のスペクトル位置を観察することにより、バイオセンサの表面138上または付近の結合または屈折率変化を監視することができる。スペクトル質問概念が図4に示されたグラフに図示されている。

【0015】

本発明ではスペクトル質問の方法に焦点を当てている(本発明を同様なアレイ検出器を利用する角度質問方法と一緒に用いることが可能であるが)。特に本発明は回折格子とCCDアレイ(例えばピクセル)とを用いる強化分光計102に反射光ビーム118を送って、RWGセンサ104の反射スペクトル(光応答)を観察する技術を詳述する。図5は単一モード/単一モード二重ファイバコリメータ112および116を用いる光学的質問システム100により観察される、例示的スペクトル信号光応答を図示するグラフである。生体物質136がRWGセンサ104に結合すると屈折率は変化し、それによりスペクトル内の共振反射ピーク502(光応答502)はより長い波長にシフトする。光学的質問システム100がこの共振ピーク502内の微小なシフトをより良好に検出可能であるほど、小さい生物結合事象をより良好に確実に検出することができる。共振ピーク502

10

20

30

40

50

内の微小なシフトを検出する能力が、分光計 102 内のオーバークロック手法を実施する主な利点である。

【0016】

図6を参照すると、RWGバイオセンサ104の上の小さい生物的事象(例えば生体物質136)を検出する能力を効果的に強化するオーバークロック手法を実施する、分光計102(例えば検出器アレイ102)のブロック図がある。分光計102(例えば1D分光計102)は、一組の電荷606(電子606)を生成することより入射光ビーム118の光パワーにตอบสนองするピクセルの部分集合602(ピクセル604の総数と比べて)を有する。電荷606の大きさは入射光ビーム118の強度に直接関係する。その上電荷606は、シフトレジスタ608内に転送される時点の統合期間の終了まで、常にピクセルの部分集合602(例えば光子電子収集ウェル602)内に蓄積している。

10

【0017】

分光計102は、一組の電荷606がシフトレジスタ608内に転送される時を制御するプロセッサ610(または制御論理610)を有する。加えてプロセッサ610(または制御論理610)は、1つまたは複数の組の以前に転送された電荷606a、606bおよび606cがシフトレジスタ608から電圧変換器612内に連続して転送される時を制御する。プロセッサ610はこれらの2つの能力を用いて、1つまたは複数の組の以前に転送された電荷606a、606bおよび606cがシフトレジスタ608から転送される前に一組の電荷606がシフトレジスタ608内に転送される、オーバークロック手法を実施する。換言すれば一組の以前に転送された電荷606cがシフトレジスタ608から転送される前に、多数の組の転送された電荷606、606aおよび606bをピクセルの部分集合602からシフトレジスタ608内に転送することができる。

20

【0018】

図示の例においてプロセッサ610が一組の電荷606をシフトレジスタ608内に転送すると同時に、一組の電荷606c(質問期間N-2においてシフトレジスタ608内に転送された)がシフトレジスタ608から電圧変換器612内に転送される。また一組の電荷606がシフトでレジスタ608内に転送された時、それらの電荷606はまだシフトレジスタ608内にある二組の電荷606aおよび606bに連続的に追加される。図示のように二組の電荷606aおよび606bはそれぞれ質問期間NおよびN-1中にシフトレジスタ608内に転送された。オーバークロック手法は、新しい組の電荷をシフトレジスタ608内に転送可能になる前にシフトレジスタ608内に位置する電荷のすべてがシフトレジスタ608からシフトされる必要があった、従来のクロック手法を超える著しい改善である。

30

【0019】

図示のようにオーバークロック手法は、電荷606、606a、606bおよび606cをピクセルの部分集合602からシフトレジスタ608内に転送することができる速度を増加させる。また光パワーレベルは通例、個々に露光されたCCDピクセルが、それらの電荷が転送できる前に飽和しないように制限される。しかし電荷が露光CCDピクセル602から転送できる速度を増加させることにより、分光計102の光パワー処理能力を上げることが可能であり、これによりRWGセンサ104の上の小さい/微小生物的事象の検出が可能になる。図示のようにオーバークロック手法は、分光計102内のピクセル604の総数の副領域が、RWGバイオセンサ104から反射された入射光118で照明される際に実施されることが好適である。これを達成するために、光シャッター614を用いて分光計102の一部を遮断することができる。一実施形態において光シャッター614は、ピクセル604の前方で平行移動(ねじ調整により)して、ピクセル604のほとんど(オーバークロック領域616a、616bおよび616cを参照)を遮断/遮蔽するように作製された金属片である。光シャッター614は「オーバークロック」量が調整できるように、いくつかのピクセル604が遮蔽/非遮蔽されるべきかを効果的に制御する。この例において光シャッター614はピクセルの部分集合602(オーバークロック領域616dと関連する)のみが、RWGセンサ104から反射された入射光ビーム118を受

40

50

光できる場所に位置決めされる。

【 0 0 2 0 】

一旦一組の電荷 6 0 6 a、6 0 6 b および 6 0 6 c がシフトレジスタ 6 0 8 内に転送されると、それらはシフトレジスタ 6 0 8 の一端に向かってに連続的にシフトされ、特定の組の電荷 6 0 6 c (例えば) 内の個々の電荷が最終的に電圧変換器 6 1 2 内に転送されることになる。電圧変換器 6 1 2 は個々の電荷 6 0 6 c をアナログ信号 1 2 0 に変換する。必要に応じて電圧変換器 6 1 2 はアナログ信号 1 2 0 を増幅することができる。図示の例において、アナログ信号 1 2 0 は以前の三組の電荷 6 0 6 d、6 0 6 e および 6 0 6 f に関連する電圧を含む。A / D 変換器 1 2 2 (分光計 1 0 2 の外側に示されている) はアナログ信号 1 2 0 を受信して、そのアナログ信号 1 2 0 をデジタル信号 1 2 4 に変換する。10
プロセッサ 1 2 6 (例えばパーソナルコンピュータ 1 2 6、デジタル信号プロセッサ 1 2 6、フィールド・プログラマブル・ゲートアレイ (FPGA) 1 2 6) はデジタル信号 1 2 4 を受信するとともに、ピーク発見アルゴリズムを用いてそのデジタル信号 1 2 4 を処理して、RWG バイオセンサ 1 0 4 の上に生物学的事象が発生したか否かを示す光応答の位置を特定する。

【 0 0 2 1 】

一実施形態においてプロセッサ 1 2 6 は、オーバークロック領域 6 1 6 d の大きさ (ピクセルの部分集合 6 0 2 の大きさに相当する) に基づいて、デジタル信号 1 2 4 をクロッピングして個々の信号にすることができる。その後プロセッサ 1 2 6 はピーク発見アルゴリズムを用いて、個々のデジタル信号 (波長) を処理し、RWG バイオセンサ 1 0 4 の上に生物学的事象が発生したか否かを示す光応答の位置を特定することができる。代替的にはプロセッサ 1 2 6 は、以前に転送された組の電荷 6 0 6 d、6 0 6 e および 6 0 6 f に関連する様々な信号 (波長) を蓄積して単一波形にすることができる。その後プロセッサ 1 2 6 はピーク発見アルゴリズムを用いて単一の蓄積波形を処理し、RWG バイオセンサ 1 0 4 の上に生物学的事象が発生した時を示す経時的光応答の移動を監視することができる。20

【 0 0 2 2 】

オーバークロック手法を、例えば CCD アレイおよび CMOS (相補型金属酸化膜半導体) アレイを始めとする、異なるタイプのアレイ検出器アーキテクチャに適用することもできる。事実電荷シフトレジスタ 6 0 8 を用いず、その代わりにそれ自体が電荷 - 電圧変換器を有するピクセルを用いるアレイ検出器を本発明で用いることもできる。オーバークロック手法をこのタイプのアレイ検出器と共に用いることも可能であるが、それは各電荷 - 電圧変換器からの電圧が取り出せるより速く、電荷を各ピクセルに位置する統合デバイス / 電荷蓄積デバイスから除去することができるからである。根本的に「電荷」のアレイ全体が検出器アレイから読み出すことができるより速く、電荷を電荷蓄積デバイスの副領域から除去することが、オーバークロック手法の主な特徴である。このようにして検出器 1 0 2 のパワー処理能力を N 倍上昇させることが可能であり、ここで N はオーバークロック領域 6 0 6 内のピクセル 6 0 2 の数に対するアレイ全体のピクセル 6 0 4 の数の比である。しかし検出器 1 0 2 のスペクトルダイナミックレンジは低減することになるが、それはオーバークロック手法を用いる場合、小さいスペクトルウインドのみが照明されて撮像されるからである。30 40

【 0 0 2 3 】

オーバークロック手法が光学的質問システム 1 0 0 の改善 / 利益に役立つ少なくとも 3 つの手法がある。

【 0 0 2 4 】

1 . より高い光パワー飽和限界 : オーバークロック手法を用いると、単位時間当たりより多くの電荷をデバイスから転送することにより、分光計 1 0 2 (検出器アレイ 1 0 2) の光パワー飽和限界を広げることができる。これがより高い SNR 測定値をもたらす。

【 0 0 2 5 】

2 . より高い「1 秒当たりのフレーム」 : オーバークロック手法を用いるさらなる利益は 50

、対象の信号（オーバークロック領域616d内）がより高速で取り出せるということである。これは光学的質問システム100を用いて測定用途における時間ベースの過渡事象を見る際に有利であり得る。加えて光学的質問システム100を、リアルタイムフィードバック測定を有する制御用途で用いる際に有利であり得る。

【0026】

3. 同一光パワー飽和限界およびフレーム速度に対するより低いピクセルクロック速度：システムのノイズ源が主に読み出されるノイズである場合には、同一光パワー飽和限界を維持しつつも、オーバークロック手法を展開して全体ピクセルクロック速度を低下させることができる。ピクセルクロック速度を低下させることにより、アナログ波形が分光計102（検出器アレイ102）からの電気ノイズを平均して下げるのに役立つA/D変換器122に到達する前に、アナログ波形をより効果的にフィルタリングすることができる。

10

【0027】

注：これらの主たる利益を同じ解決策で合わせることができる。例えばより高い飽和限界を有するとともに、必要に応じてクロック速度を低下させることが可能である。実行できる程度に対する限界は、分光計102（検出器アレイ102）内に位置するオーバークロック領域616a、616b、616cおよび616dの数により規定される。例えば各オーバークロック領域当たり50ピクセルで2000ピクセルの1Dアレイを有する分光計102は、40オーバークロック領域を有することになる。これを用いて分光計102（検出器102）の飽和限界を10倍増大させるとともに、クロック速度を4倍低減することができる。もちろん特定の用途は2つの潜在的利益をどのようにトレードオフするかを規定し得る。

20

【0028】

上述したようにオーバークロック手法は分光計102の光パワー飽和限界を効果的に増大させ、これは単位時間当たりに達成されるSNRも増加させて、RWGバイオセンサ104の光応答の位置の微小な変化の検出を可能にする。次にRWGバイオセンサ104が光学的質問システム100（例えばラベル独立光学的質問システム100）により質問された時に、なぜオーバークロック手法がSNRを増加させるかについての説明をする。

【0029】

一般に共振ピーク（光応答）の位置を解像する光学的質問システム100の能力はSNRの関数である。共振ピークの位置を特定する理論解像限界は以下の式で示される。

30

【数4】

$$\delta\lambda_{\text{応答}} \approx \frac{\Delta\lambda_{\text{ピーク}}}{SNR} \quad [4]$$

【0030】

上記表現は近似であり、完全に正確であるためには、1に近い係数を掛ける必要があり、ここで係数の正確な値はピーク形状の関数形式（ガウス、ローレンツ等）に依存する。

【0031】

広帯域スペクトル検出受光システム114の場合、CCDシステム102が共振ピークで達成できるSNR（光源パワーに基づく）は以下により与えられる。

40

【数5】

$$\left(\frac{\# \text{光電子}}{\text{秒}} \right) = \left(\frac{SNR^2}{T_{\text{質問}}} \right) = \frac{QE \cdot \epsilon \cdot P_s(\lambda) \cdot \Delta\lambda_{\text{ピーク}}}{\left(\frac{hc}{\lambda} \right)} \quad [5]$$

ここで $SNR = \sqrt{\frac{QE \cdot \epsilon \cdot P_s(\lambda) \cdot \Delta\lambda_{\text{ピーク}}}{\left(\frac{hc}{\lambda} \right) T_{\text{質問}}}}$ (利用可能な光源パワーに基づくSNR)

50

【 0 0 3 2 】

ここでQEは検出器の量子効率であり、ηはシステム全体の光学効率であり、P_s(λ)は光源のパワースペクトル密度(W/nm)、Δλ_{ピーク}は共振ピークのスペクトル幅であり、T_{質問}は光学的質問システム100により利用される質問時間である。またhはプランクの定数として規定され、cは光の速度であり、λは共振の波長であり、(hc/λ)がジュール単位の光子のエネルギーである。この解析においてショットノイズ制限性能を前提とするため、SNRは共振ピーク内に観察される光電子の数の平方根である。その結果式4および5を組み合わせることで以下を得ることができる。

【数6】

$$\delta\lambda_{\text{読取}} \cdot \sqrt{T_{\text{質問}}} \approx \frac{\sqrt{\Delta\lambda_{\text{ピーク}}}}{\sqrt{QE \cdot \epsilon \cdot P_s(\lambda)}} \sqrt{\frac{hc}{\lambda}} \quad (\text{F. O. M}-\text{光源により制限されるパワー}) \quad [6]$$

10

【 0 0 3 3 】

この表現は単位がfm/(Hz)^{1/2}である、光学的質問システム100に対する性能指数(F.O.M)である。この値が低いほど検出システム114は、所与の時間内に共振ピークをより良好に解像することができる。図示のように、より狭い共振と、より高い量子効率(または光学効率)と、より大きい光源パワースペクトル密度とを有することは有利である。しかし光源106が分光計102(検出アレイ器102)を飽和させるのに十分なパワーを有する限り、光学的質問システム100は光源108から得られる光子により制限されないが、その代わりに分光計102(検出器アレイ102)のパワー処理能力により制限される。その結果、光学的質問システム100に対するF.O.Mは、CCDアレイ102の速度パラメータの観点で表現されなければならない。

20

【 0 0 3 4 】

このF.O.M.を判定するために、所与のCCDピクセルが処理することができる1秒当たりの光電子の最大速度Rが、ピクセル(電子内)のウェルの深さ(または飽和レベル)N_{飽和}×CCDアレイ全体の映像読み出し速度(またはフレーム速度)R_{映像}により与えられるという事実を利用する。この関係は以下のように表現される。

【数7】

$$R = N_{\text{飽和}} \cdot R_{\text{映像}} \quad [7]$$

30

【 0 0 3 5 】

そしてピークがCCDアレイ102を飽和し始めると、この速度Rを以下のように表わし得る。

【数8】

$$R \approx 2 \cdot \frac{\left(\frac{\text{ピーク内の合計光電子}}{\text{秒}} \right)}{\left(\frac{\Delta\lambda_{\text{ピーク}}}{\Delta\lambda_{\text{ピクセル}}} \right)} = 2 \cdot \frac{\left(\frac{SNR^2}{T_{\text{質問}}} \right)}{\left(\frac{\Delta\lambda_{\text{ピーク}}}{\Delta\lambda_{\text{ピクセル}}} \right)} \quad [8]$$

40

【 0 0 3 6 】

ここでΔλ_{ピクセル}はCCDピクセル(pm)のスペクトル幅である。次に式7および8を組み合わせることで以下を得ることができる。

【数9】

$$SNR = \sqrt{\frac{1}{2} \cdot \frac{N_{\text{飽和}} \cdot R_{\text{映像}} \cdot \Delta\lambda_{\text{ピーク}}}{\Delta\lambda_{\text{ピクセル}}} \cdot T_{\text{質問}}} \quad (\text{CCD飽和に基づくSNR}) \quad [9]$$

【 0 0 3 7 】

ここでこのSNR表現を理論解像限界式(式4)内に代入して以下を得る。

50

【数 1 0】

$$\delta\lambda_{\text{応答}} \cdot \sqrt{T_{\text{質問}}} = \sqrt{2} \cdot \sqrt{\Delta\lambda_{\text{ピーク}}} \sqrt{\Delta\lambda_{\text{ピクセル}}} \sqrt{\frac{1}{N_{\text{飽和}} \cdot R_{\text{映像}}}} \quad [10]$$

(F. O. M-検出器飽和により制限されるパワー)

【0038】

この式は分光計 102 (検出器アレイ 102) に関連するパラメータを有する F. O. M (fm / (Hz)^{1/2}) である。また狭い共振は性能にとって有益である。しかしここでウェルの深さと映像読み出し速度との積により表わされるように、CCDアレイ 102 が処理することができる光子が多いほど、F. O. M が良好であるということが分かる。また狭いピクセルも一定のウェル深さに対して、より多くのピクセルを有する分光計 102 (検出器アレイ 102) が所与の共振ピーク内でより多くの光子を処理できるようにする。

10

【0039】

多くの CCD による分光計 102 に伴う課題は、それらを低光レベルを処理するとともに、通常は飽和前に程々の光パワー処理能力を有するように設計することである。分光計 102 のパワー処理能力を上げるために、オーバークロック手法を用いて映像読み出し速度 $R_{\text{映像}}$ を効果的に増加させる。基本的にはオーバークロック手法および光シャッタ 614 は CCDアレイ 102 を、各々がより大きい CCDアレイ (ピクセル 604 を参照) よりかなり速い映像読み出し速度 $R_{\text{映像}}$ を有する、より短い CCDアレイ (オーバークロック領域 616 a、616 b... 616 d を参照) の連結に変える。個々のピクセルからのシャッフリングデータのクロック速度が $R_{\text{クロック}}$ である場合には、

20

【数 1 1】

$$R_{\text{映像}} = N_{\text{ピクセル}} \cdot R_{\text{クロック}}. \quad [11]$$

【0040】

図示のように CCDアレイの有用部分を短くする (より少ないピクセルを利用するように) ことにより、個々のピクセルのクロック速度が一定に保持されていても、映像読み出し速度を効果的に増加させることができる。このため分光計 102 のパワー処理能力が改善され、それにより所与の質問時間内の全体のピーク解像度 (F. O. M.) が改善される。これにより RWG バイオセンサ 104 の上の小さい生物学的事象を検出することができる。

30

【0041】

以上から共振ピークの位置を判定する能力は測定の SNR に依存し、ここで SNR が高いほど光信号の波長位置をより良好に解像可能であるということが理解されよう。通常分光計 102 (検出器アレイ 102) に対して光パワーの余剰があるため、オーバークロック手法は、分光計 102 の光パワー飽和限界を少なくとも 10 倍増大することによりこのタイプの測定を効果的に強化し、そのため SNR は 3.3 倍増大される。当然図 1 に示す光学的質問システム 100 は、強化分光計 102 を内蔵することにより改善されたシステムの 1 つのタイプに過ぎない。強化分光計 102 を内蔵することにより改善可能なくつかの他のタイプの光学的質問システムが、以下の同一出願人による特許出願に開示されている。

40

【0042】

・「空間的走査光学リーダシステムおよびその使用方法 (Spatially Scanned Optical Reader System and Method for Using Same)」と題された、米国特許出願第 11/027,547 号明細書
 ・「バイオセンシング用途用の単一ファイバ出射/受光システム (Single-Fiber Launch/Receive System for Biosensing Applications)」と題された、米国特許出願第 10/977,520 号明細書

50

・「低寄生反射を有する光学的質問システムおよび寄生反射のフィルタリング方法 (Optical Interrogation Systems With Reduced Parasitic Reflections and a Method for Filtering Parasitic Reflections)」と題された、米国特許出願第 10 / 856, 572 号明細書

・「単一モード (SM) ファイバ光学リーダシステムおよび共振導波路 - 格子センサに質問する方法 (Single Mode (SM) Fiber Optical Reader System and Method for Interrogating Resonant Waveguide - Grating Sensor(s))」と題された、米国特許出願第 11 / 058, 155 号明細書

・「ラベルフリー高スループット生体分子スクリーニングシステムおよび方法 (Label-Free High Throughput Biomolecular Screening System and Method)」と題された、米国特許出願第 60 / 701, 445 号明細書

・「光学的質問システムおよびその使用方法 (Optical Interrogation System and Method for Using Same)」と題された、米国特許出願第 10 / 602, 304 号明細書

・「配列センサ測定システムおよび方法 (Arrayed Sensor Measurement System and Method)」と題された、米国特許出願第 11 / 019, 439 号明細書

・「導波路格子アレイおよび光学測定装置 (Waveguide Grid Array and Optical Measurement Arrangement)」と題された、米国特許第 6, 785, 433 号明細書

・「2-D センサアレイの光学的質問システムおよび方法 (Optical Interrogation System and Method for 2-D Sensor Arrays)」と題された、米国特許出願第 11 / 100, 199 号明細書

これらの文献の内容を本明細書に引用して援用する。

【0043】

図 7 を参照すると、本発明の他の実施形態による、1つの光検出器 (例えば光ダイオード) 701 と 1つの強化分光計 102 とを利用可能な光学的質問システム 700 が示されている。図示のように調節可能レーザ 702 (光源 702) は RWG センサ 104 (または LID センサ 104) に、取り出された光がパワー検知光検出器 701 (または他の単一要素光ダイオード / CCD デバイス 701) により検出されるように質問する。光検出器 701 は、時間の関数である反射パワー 706 を表わす光スペクトル 706 を出力する。この実施形態においてスペクトル 706 を正確に再構築できるように、掃引中の任意の所与の時点における調節可能レーザ 702 の正確な波長の判定が重要である。これを達成するために、調節可能レーザ 702 は特定の波長範囲にわたり掃引される。そして調節可能レーザ 702 からのパワーの一部は、1×2 スプリッタ 708 により分割されて波長参照分光計 102 内に向けられる。1×2 スプリッタ 708 からのパワーの残りは、RWG センサ 104 を通してパワー検波器 701 上に送られる。参照波長 710 (分光計 102 から得られる) および光パワースペクトル 706 (パワー検出器 701 から得られる) が同時に獲得されて、波形 702 を形成する。その結果得られる波形 712 は、光パワー 706 を Y 軸としておよび参照波長 710 を X 軸として示す。参照分光計 102 なしにこの測定を行うことが可能であるが、その存在および利用が調節可能レーザ 702 の安定性要件を緩和する。例えば調節可能レーザ 702 はステップが実行されると、安定せずに到達するように命令された正確な波長まで動作しない場合がある。これは得られる波形 712 内の X 軸を変形させることになる。このため実際の波長を参照分光計 102 により各ステップで測定することにより、調節可能レーザ 702 のいかなる波長不安定性も補償することが可能である。

【0044】

以下は本発明のいくつかのさらなる利点、特徴および用途である。

【0045】

・オーバークロック技術は、光信号118により充填されたピクセルの割合が小さい場合、一次または二次元分光計102の読み出し速度を増加させる。

【0046】

・オーバークロック技術は分光計102の読み出し速度を一桁増加させる。

【0047】

・オーバークロック技術は分光計102の光パワー飽和レベルを少なくとも一桁上昇させる。

【0048】

・オーバークロック技術は検出された信号118のSNRを少なくとも3.3倍上昇させる。

【0049】

・オーバークロック技術は、大型分光計の空間/スペクトルダイナミックレンジを維持しつつ高い読み出し速度を達成する。

【0050】

・これらのデバイスを用いて空間的に/スペクトル的に狭い光信号を受信することができるため、オーバークロック技術をスペクトルグラフで用いられる検出器に適用することもできる。

【0051】

本発明の2つの実施形態を添付の図面に図示するとともに上記の詳細な説明で説明したが、本発明が開示の実施形態に限定されず、以下の特許請求の範囲に記載されるとともに規定される本発明の要旨から逸脱することなく多数の再配列、変更例および代替例が可能であることは理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】本発明によるRWGバイオセンサに質問するために用いられる光学的質問システム（強化分光計を内蔵する）のブロック図である。

【図2】図1に示すRWGバイオセンサの共振角度と共振波長との関係を図示するグラフである。

【図3】角度質問手法をどのように光学的質問システムによって用いて、図1に示すRWGバイオセンサの共振角度を判定することができるかの説明を助けるために用いられるグラフである。

【図4】スペクトル質問手法をどのように光学的質問システムによって用いて、図1に示すRWGバイオセンサの共振波長を判定することができるかの説明を助けるために用いられるグラフである。

【図5】図1に示すRWGバイオセンサに質問するためのスペクトル質問手法を用いた光学的質問システムにより観察された例示的スペクトル信号を図示するグラフである。

【図6】本発明により強化された図1に示す分光計の基本的構成要素を図示するブロック図である。

【図7】図1に示したものと異なる構成を有するが、なお本発明によるRWGバイオセンサに質問するために用いることができる光学的質問システムのブロック図である。

10

20

30

40

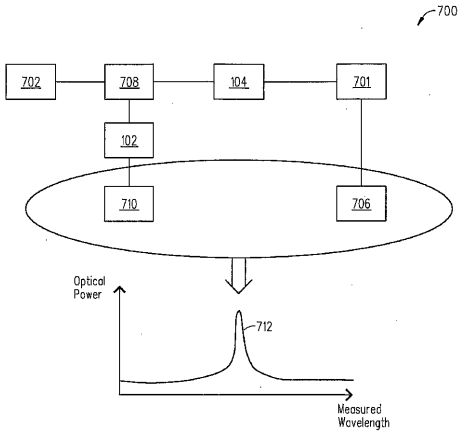


FIG. 7

【図1】

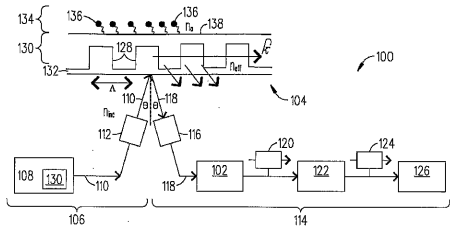
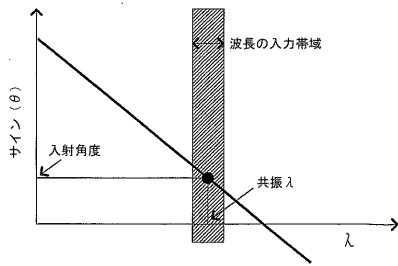
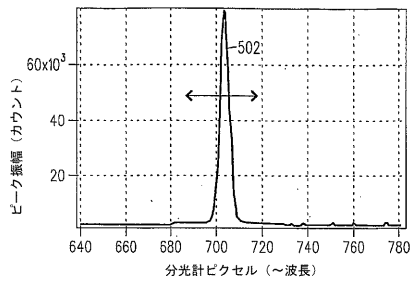


FIG. 1

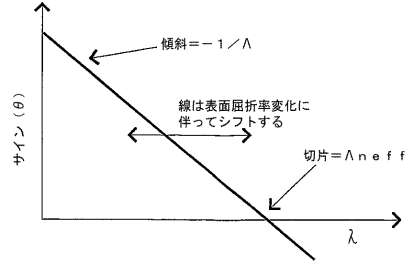
【図4】



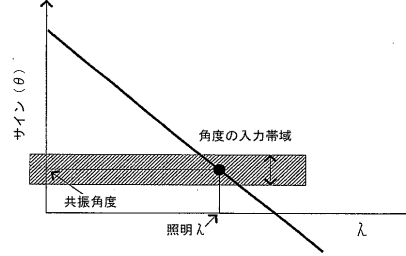
【図5】



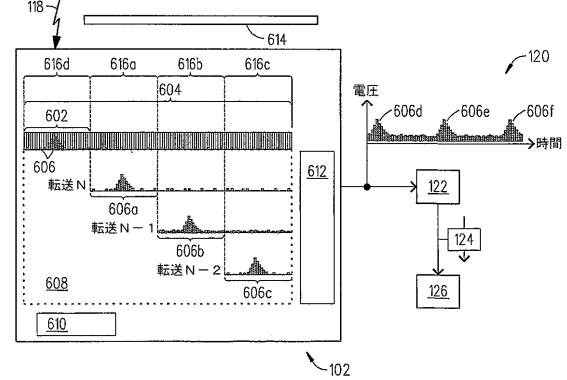
【図2】



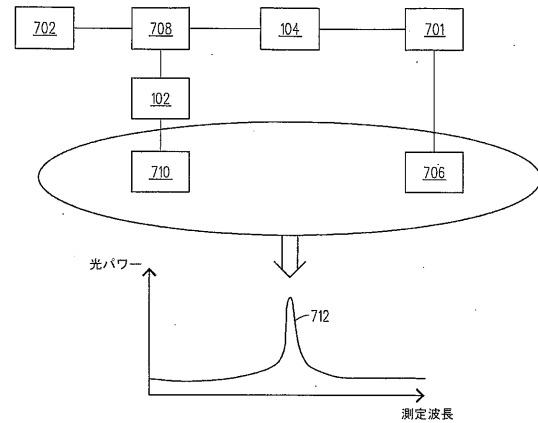
【図3】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

- (72)発明者 ピーチ, ガレット エイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 8 4 5 ホースヘッズ ヒッバード ロード 6 2 3
- (72)発明者 ウェッブ, マイケル ビー
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 8 5 8 リンドレイ ブラウンタウン ロード 1 0 3 0
1

審査官 横尾 雅一

- (56)参考文献 特開昭61-011622(JP, A)
特開2000-097774(JP, A)
特表2004-530105(JP, A)
特開2005-121461(JP, A)
国際公開第2005/043139(WO, A1)
米国特許第05355165(US, A)
特開平04-223261(JP, A)
特表平10-501617(JP, A)
特表2007-509351(JP, A)
MONACOS S P, 2001 IEEE AEROSPACE CONFERENCE, 米国, IEEE, 2001年 3月20日, V3, P
3-1513 - 3-1522

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 2 1 / 0 0 - 2 1 / 7 4
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8
G 0 1 J 3 / 0 0 - 3 / 5 2
G 0 1 J 4 / 0 0 - 4 / 0 4
G 0 1 J 7 / 0 0 - 9 / 0 4
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)