

(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5月22日(22.05.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/076926 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/006616
- (22) 国際出願日: 2013年11月11日(11.11.2013)
- (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 2012-251149 2012年11月15日(15.11.2012) JP
- (71) 出願人: コニカミノルタ株式会社(KONICA MINOLTA, INC.) [JP/JP]; 〒1007015 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 和田 滋(WADA, Shigeru). 野田 哲也(NODA, Tetsuya). 藤代 一朗(FUJIYO, Ichiro).
- (74) 代理人: 鷲田 公一(WASHIDA, Kimihito); 〒1600023 東京都新宿区西新宿1-2-3-7 新宿ファーストウェスト8階 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, JP, 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.

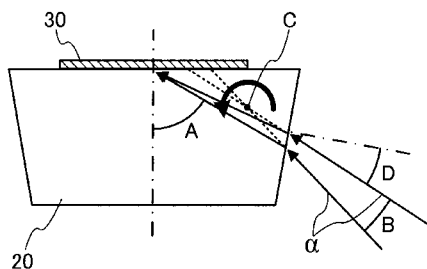
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,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

(54) Title: DETECTION DEVICE

(54) 発明の名称: 検出装置



(57) Abstract: A detection device comprises: a chip holder for retaining a detecting chip that includes a prism having a light-entrance face and a face on which a thin metal film is formed; a light source that emits excitation light; and an angle adjusting part which causes relative rotation between the optical axis of the excitation light and the chip holder. When scanning the angle of incidence of the excitation light on the thin metal film, the angle adjusting part causes relative rotation between the optical axis of the excitation light and the chip holder about the point of intersection, or in the proximity thereof, between a line extending from the optical axis of the excitation light that is incident on the light-entrance face when at the minimum angle in the scan angle range and a line extending from the optical axis of the excitation light that is incident on the light-entrance face when at the maximum angle in the scan angle range.

(57) 要約: 検出装置は、入射面および金属薄膜を形成された面を有するプリズムを含む検出チップを保持するためのチップホルダーと、励起光を出射する光源と、励起光の光軸とチップホルダーとを相対的に回転させる角度調整部と、を有する。角度調整部は、金属薄膜に対する励起光の入射角を走査する際に、走査角度範囲の最小角度のときの入射面に入射する励起光の光軸の延長線と、走査角度範囲の最大角度のときの入射面に入射する励起光の光軸の延長線との交点またはその近傍を中心として、励起光の光軸とチップホルダーとを相対的に回転させる。

明 細 書

発明の名称： 検出装置

技術分野

[0001] 本発明は、表面プラズモンを利用してアナライトの存在またはその量を検出する検出装置に関する。

背景技術

[0002] 以前から、表面プラズモンを利用してアナライトの存在またはその量を検出する検出装置が知られている。このような検出装置としては、表面プラズモン共鳴（Surface Plasmon Resonance：以下「SPR」と略記する）装置および表面プラズモン励起増強蛍光分光（Surface Plasmon-field enhanced Fluorescence Spectroscopy：以下「SPFS」と略記する）装置が知られている。これらの装置は、プリズムと、プリズムの1面に形成された金属薄膜と、金属薄膜上に固定された捕捉体（例えば抗体）とを有する。これらの装置では、プリズムの内部から金属薄膜にレーザー光を照射することで、金属薄膜で表面プラズモンが発生する。これらの装置は、この表面プラズモンを利用してアナライトを検出する。

[0003] これらの装置では、金属薄膜に対するレーザー光の入射角を走査して、表面プラズモン共鳴が最大となる時の入射角（以下「共鳴角」という）を決定することが必要である。すなわち、SPR装置では、共鳴角のシフト量を測定してアナライトを検出するため、金属薄膜に対するレーザー光の入射角を走査して共鳴角を決定することが必要である。また、SPFS装置では、最大効率かつ同一エネルギーで蛍光物質を励起するために、金属薄膜に対するレーザー光の入射角を走査して共鳴角を決定することが必要である。

[0004] 上記のように金属薄膜に対するレーザー光の入射角を走査する場合は、金属薄膜上の照射スポットの位置を変えずに入射角のみを変えることが必要である。ところが、これらの装置では、プリズムを介して金属薄膜に光を照射するため、照射スポットの位置を変えずに入射角のみを変えることは容易で

はない。そこで、入射角を変えることによる照射スポットの位置ずれを解消するための手段が提案されている（例えば、特許文献 1， 2 参照）。

[0005] 特許文献 1 には、三角柱形状のプリズムの 1 面に形成された金属薄膜にレーザー光を照射して金属薄膜を評価する減衰全反射型薄膜評価装置が開示されている。減衰全反射型薄膜評価装置でも、金属薄膜に対するレーザー光の入射角を走査することが必要である。特許文献 1 に記載の装置では、レーザー光の光軸とプリズムとを相対的に回転させるだけでなく、さらにレーザー光の光軸とプリズムとを相対的に移動させることで、入射角を変えることによる照射スポットの位置ずれを防止している。

[0006] 特許文献 2 には、半円柱形状のプリズムを有する S P R 装置が開示されている。特許文献 2 に記載の装置では、半円柱の中心軸を回転軸としてレーザー光源を回転させることで、入射角を変えることによる照射スポットの位置ずれを防止している。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献 1：特開平 6－2 8 8 9 0 2 号公報

特許文献 2：特開 2 0 0 4－3 5 4 0 9 2 号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 特許文献 1 に記載の装置には、複数の駆動機構を設けなければならないため、構成が複雑であり、かつ製造コストが増大するという問題がある。特許文献 2 に記載の装置には、プリズム表面に対してレーザー光が垂直に入射するため、反射光が光源に戻り、レーザー光の光量や波長などが変化してしまうという問題がある。また、特許文献 2 に記載の装置には、入射面が曲面であるため、レーザー光線の中央部と周縁部とでプリズム表面に対する入射角が異なるという問題もある。

[0009] 本発明の目的は、金属薄膜上の照射スポットの位置を変えずに入射角を変

えることができる検出装置であって、単純な構成でかつプリズム表面からの反射光が光源に戻らない検出装置を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 上記課題を解決するため、本発明の一実施の形態に係る検出装置は、入射面および金属薄膜を形成された面を有するプリズムを含む検出チップを装着され、励起光を前記入射面を介して前記金属薄膜に照射することで、アナライトの存在またはその量を検出する検出装置であって、前記検出チップを保持するためのチップホルダーと、前記励起光を出射する光源と、前記励起光を前記入射面を介して前記金属薄膜の所定の位置に所定の角度で照射するために、前記励起光の光軸と前記チップホルダーとを相対的に回転させる角度調整部と、を有し、前記角度調整部は、前記入射面に対する入射角が 0° にならず、かつ前記金属薄膜で表面プラズモンが発生する角度を含む角度範囲内で、前記金属薄膜に対する前記励起光の入射角を走査し、前記角度調整部は、前記金属薄膜に対する前記励起光の入射角を走査する際に、前記角度範囲の最小角度のときの前記入射面に入射する前記励起光の光軸の延長線と、前記角度範囲の最大角度のときの前記入射面に入射する前記励起光の光軸の延長線との交点、または前記交点から前記金属薄膜表面における前記励起光のスポット径の10%以内の距離に位置する点を中心として、前記励起光の光軸と前記チップホルダーとを相対的に回転させる。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、簡単な構成で、金属薄膜上の照射スポットの位置を変えずに入射角を変えられることができるため、検出感度の高い装置を安価に製造することができる。また、本発明によれば、プリズム表面からの反射光が光源に戻らないため、アナライトの存在またはその量を高精度に検出することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]実施の形態1に係るSPFS装置の構成を示す模式図である。

[図2]検出チップの断面図である。

[図3]実施の形態1に係るSPFS装置の動作手順を示すフローチャートである。

[図4]実施の形態1に係るSPFS装置におけるチップホルダーの回転中心の位置を説明するためのプリズムの模式図である。

[図5]実施の形態2に係るSPFS装置の構成を示す模式図である。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の実施の形態について、図面を参照して詳細に説明する。

[0014] (実施の形態1)

実施の形態1では、本発明に係る検出装置であるSPFS装置の一実施の形態について説明する。

[0015] まず、SPFS装置の概要について説明する。SPFS装置は、誘電体からなるプリズムと、プリズムの1面に形成された金属薄膜と、金属薄膜のプリズムに対向しない面に固定された捕捉体（例えば抗体）とを有する。サンプル中にアナライトが存在する場合は、この捕捉体にアナライトが捕捉される。捕捉されたアナライトは、蛍光物質で標識されている。プリズムの内部から金属薄膜に臨界角以上の入射角で励起光（レーザー光）を照射すると、エバネッセント波が生じる。このエバネッセント波により、蛍光物質が励起され、蛍光を放出する。SPFS装置は、この蛍光の光量を検出することで、アナライトの存在またはその量を検出する。

[0016] 図1は、実施の形態1に係るSPFS装置100の構成を示す模式図である。図1に示されるように、SPFS装置100は、励起光出射部110、基台120、チップホルダー130、回転モーター140、光検出部150を有する。また、SPFS装置100は、各駆動部の制御や光検出部150における受光量の定量化などを一元的に行う、不図示の制御部も有する。

[0017] SPFS装置100は、チップホルダー130に検出チップ10を装着した状態で使用される。後述するように、検出チップ10は、入射面21、成膜面22および出射面23を有するプリズム20と、成膜面22に形成された金属薄膜30と、成膜面22上に配置された流路部材40とを有する（図

2 参照)。

[0018] 励起光出射部 110 は、励起光源としてレーザーダイオード（以下「LD」と略記する）を有し、チップホルダー 130 に保持された検出チップ 10 の入射面 21 に向けて励起光 α （シングルモードレーザー光）を出射する。より具体的には、励起光出射部 110 は、検出チップ 10 に含まれる金属薄膜 30 によって励起光 α が全反射されるように、金属薄膜 30 に対する P 波のみを入射面 21 に向けて出射する。励起光出射部 110 は、LD ユニット、第 1 整波器および整形光学系（いずれも不図示）を有する。

[0019] LD ユニットは、コリメートされ、かつ波長および光量が一定の励起光 α を、金属薄膜 30 表面における照射スポットの形状が略円形となるように出射する。LD ユニットは、励起光源としての LD と、LD から出射された励起光 α をコリメートするコリメーターと、励起光 α の光量を一定にするための温度調整回路とを有する。LD から出射される励起光 α は、コリメートされてもその輪郭形状が扁平である。このため、金属薄膜 30 表面における照射スポットの形状が略円形となるように、LD は所定の姿勢で保持される。また、LD から出射される励起光 α の波長および光量は、温度によって変化する。このため、温度調整回路は、コリメートされた後の励起光 α から分岐させた光の光量をフォトダイオードなどにより監視し、励起光 α の波長および光量が一定となるように LD の温度を調整する。

[0020] 第 1 整波器は、第 1 バンドパスフィルター（以下「BPF1」と略記する）および直線偏光フィルター（以下「LP」と略記する）を含み、LD ユニットから出射された光を整波する。LD ユニットからの励起光 α は、若干の波長分布幅を有しているため、BPF1 は、LD ユニットからの励起光 α を中心波長のみの狭帯域光にする。また、LD ユニットからの励起光 α は、完全な直線偏光ではないため、LP は、LD ユニットからの励起光 α を完全な直線偏光の光にする。

[0021] 整形光学系は、金属薄膜 30 表面における照射スポットの形状が所定サイズの円形となるように、励起光 α のビーム径や輪郭形状などを調整する。整

形光学系から出射された励起光 α は、検出チップ10に含まれるプリズム20に照射される。整形光学系は、例えばスリットやズーム手段などである。

[0022] チップホルダー130は、励起光出射部110から出射された励起光 α の光軸に直交する軸を中心として回転可能に基台120に保持されている。チップホルダー130は、回転モーター140と接続されており、回転モーター140により回転させられる。回転モーター140は、基台120に固定されている。チップホルダー130および回転モーター140は、共同して、励起光 α の光軸に対してチップホルダー130（および検出チップ10）を回転させる。すなわち、本実施の形態のSPFS装置100では、チップホルダー130および回転モーター140は、共同して、励起光 α の光軸とチップホルダー130とを相対的に回転させる角度調整部として機能する。チップホルダー130の回転中心の位置については、後で詳細に説明する。

[0023] 光検出部150は、チップホルダー130に保持された検出チップ10の金属薄膜30のプリズム20と対向しない面に対向するように配置されている。より具体的には、光検出部150は、金属薄膜30表面における励起光 α の照射スポットを通り、かつ金属薄膜30表面に垂直な直線上に配置されている。光検出部150は、金属薄膜30のプリズム20と対向しない面から出射される光を検出する。たとえば、光検出部150は、金属薄膜30上の蛍光物質から放出された蛍光 β や、金属薄膜30からのプラズモン散乱光を検出する。光検出部150は、集光レンズおよび結像レンズを含む鏡筒151と、第2バンドパスフィルター（以下「BPF2」と略記する）を含む第2整波器152と、BPF2の位置を切り替える切替モーター153と、受光センサー154とを有する。

[0024] 鏡筒151に含まれる集光レンズおよび結像レンズは、迷光の影響を受けにくい共役光学系を構成する。集光レンズと結像レンズとの間を進行する光は、略平行光となる。集光レンズおよび結像レンズは、金属薄膜30上の蛍光像を受光センサー154の受光面上に結像させる。

[0025] 第2整波器152は、集光レンズおよび結像レンズの間に位置するように

、鏡筒 151 に設けられている。BPF 2 は、励起光 α の波長の光を遮ることで、受光センサー 154 に蛍光の波長以外の光（例えば、励起光出射部 110 からの漏れ光や、プラズモン散乱光、拡散光など）が到達することを防ぐ。すなわち、BPF 2 は、受光センサー 154 に到達する光からノイズ成分を除去し、微弱な蛍光の検出精度および感度の向上に寄与する。BPF 2 の位置は、切替モーター 153 により切り替えられる。蛍光を検出する場合は、BPF 2 は、光路上に位置するように鏡筒 151 内に挿入される。一方、プラズモン散乱光を検出する場合は、BPF 2 は、光路外に位置するように鏡筒 151 から退出させられる。

[0026] 受光センサー 154 は、金属薄膜 30 上の蛍光像を検出する。たとえば、受光センサー 154 は、感度および SN 比が高い光電子増倍管である。受光センサー 154 は、アバランシェ・フォトダイオード (APD) などであってもよい。なお、チップホルダー 130 の回転に伴い金属薄膜 30 上の蛍光像も傾くが、その角度は数度であること、蛍光物質からは全方位に等しく蛍光が放出されることから、受光する光量の変化は無視することができる。

[0027] なお、金属薄膜 30 の一方の面（プリズム 20 と対向する面）における励起光 α の照射スポット $\alpha 1$ の大きさは、金属薄膜 30 の他方の面（光検出部 150 と対向する面）における光検出部 150 による測定領域 $\beta 1$ の大きさよりも小さくなるように調整される（図 2 参照）。このようにすることで、プリズム 20 の各パラメータの誤差により照射スポット $\alpha 1$ がわずかに位置ずれした場合であっても、照射スポット $\alpha 1$ が測定領域 $\beta 1$ から外れることを防止できる。

[0028] 図 2 は、検出チップ 10 の断面図である。図 2 に示されるように、検出チップ 10 は、プリズム 20、金属薄膜 30 および流路部材 40 を有する。検出チップ 10 は、アナライトの検出ごとに交換される。

[0029] プリズム 20 は、屈折率が 1.4 ~ 1.6 程度の透明な樹脂により形成されている。なお、プリズム 20 は、ガラスにより形成されていてもよい。プリズム 20 は、励起光出射部 110 からの励起光 α をプリズム 20 の内部に入

射させる入射面 21 と、プリズム 20 の内部に入射した励起光 α を反射する金属薄膜 30 が形成される成膜面 22 と、金属薄膜 30 で反射した励起光 α をプリズム 20 の外部に出射させる出射面 23 とを有する。たとえば、入射面 21 と成膜面 22 との角度および成膜面 22 と出射面 23 との角度は、いずれも約 80° である。

[0030] 金属薄膜 30 は、プリズム 20 の成膜面 22 上に形成されている。金属薄膜 30 は、励起光 α が金属薄膜 30 と成膜面 22 との界面で全反射することにより生じるエバネッセント波（増強電場）を増幅させる。すなわち、成膜面 22 上の金属薄膜 30 に表面プラズモン共鳴を生じさせることにより、金属薄膜 30 の無い面（成膜面 22）で励起光 α を全反射させてエバネッセント波を生じさせる場合に比べ、形成されるエバネッセント波を増幅させることができる。

[0031] 金属薄膜 30 の素材は、表面プラズモン共鳴を生じさせる金属であれば特に限定されない。金属薄膜 30 の素材の例には、金、銀、銅、アルミ、これらの合金が含まれる。本実施の形態では、金属薄膜 30 は、金薄膜である。

[0032] また、図 2 では図示しないが、金属薄膜 30 のプリズム 20 と対向しない面には、アナライトを捕捉するための捕捉体が固定されている。捕捉体の種類は、アナライトを捕捉することができれば特に限定されない。たとえば、捕捉体は、アナライトに特異的な抗体である。

[0033] 流路部材 40 は、プリズム 20 の成膜面 22 上に配置されている。流路部材 40 は、成膜面 22 および金属薄膜 30 と共に試料液が流れる流路 41 を形成する。流路 41 の両端は、流路部材 40 の上面に形成された注入口 42 および排出口 43 とそれぞれ接続されている。流路部材 40 は、透明な樹脂により形成されており、接着剤による接着や、レーザー溶着、超音波溶着、クランプ部材を用いた圧着などによりプリズム 20 に接合されている。流路 41 は、金属薄膜 30 とサンプルとが接する領域が光検出部 150 の測定領域 β 1 よりも広くなるように形成されている。

[0034] 検出チップ 10 は、SPFS 装置 100 の前処理部（不図示）に設置され

ると、流路４１内にサンプルを注入される。そして、サンプルを注入された検出チップ１０は、金属薄膜３０上に固定された捕捉体とアナライトとの反応が終了した後、チップホルダー１３０まで搬送され、チップホルダー１３０に所定の姿勢で装着される。

[0035] 次に、ＳＰＦＳ装置１００の検出動作について説明する。図３は、ＳＰＦＳ装置１００の動作手順の一例を示すフローチャートである。

[0036] まず、事前準備として、検出チップ１０の流路４１にサンプルなどを注入して、金属薄膜３０上に固定された捕捉体に、蛍光物質で標識されたアナライトを捕捉させておく。たとえば、検出チップ１０の流路４１にアナライトを含むサンプルを注入する。これにより、サンプル中のアナライトの少なくとも一部は、捕捉体（例えば、抗体）に捕捉される。次いで、流路４１内を緩衝液などで洗浄し、捕捉体に捕捉されなかった物質を除去する。次いで、蛍光物質で標識された別の捕捉体（例えば、蛍光標識抗体）を含む液体を流路４１に注入する。これにより、金属薄膜３０上に固定された捕捉体に捕捉されたアナライトを蛍光物質で標識することができる。最後に、流路４１内を緩衝液などで再度洗浄し、遊離の蛍光物質などを除去する。以上の手順により、金属薄膜３０上に固定された捕捉体に、蛍光物質で標識されたアナライトを捕捉させることができる。

[0037] また、もう一つの事前準備として、ＳＰＦＳ装置１００の電源を入れて、励起光出射部１１０内のＬＤの温度を一定にしておく。前述のとおり、ＬＤから出射される励起光 α の波長および光量は、温度によって変化するからである。励起光 α の波長および光量が変化すると、プラズモン共鳴の条件や、エバネッセント波の発生量も変化してしまう。ＬＤの温度が一定になるまでには時間が掛かるため、余裕を持って電源を入れておくことが好ましい。

[0038] ＬＤの温度が一定になった後、チップホルダー１３０に検出チップ１０を装着する（ステップＳ１０）。前述のとおり、検出チップ１０では、金属薄膜３０上に固定された捕捉体に、蛍光物質で標識されたアナライトが捕捉されている。

[0039] 次に、励起光 α を金属薄膜30の所定の位置に照射しながら、金属薄膜30に対する励起光 α の入射角を走査して、最適な共鳴角を決定する（ステップS20）。具体的には、光検出部150内のBPF2を光路から退出させた後、励起光 α を金属薄膜30の所定の位置に照射しながら、後述する回転中心を中心としてチップホルダー130を回転させる。このとき、光検出部150は、金属薄膜30からのプラズモン散乱光を検出する。必要に応じて、光検出部150内において、光路にNDフィルターを挿入してもよい。SPFS装置100は、後述する回転中心を中心としてチップホルダー130を回転させることで、金属薄膜30上の照射スポットの位置を変えずに入射角のみを変えることができる。制御部は、励起光 α の光軸とチップホルダー130との相対回転角度と、プラズモン散乱光の光量を記憶する。さらに、制御部は、プラズモン散乱光の光量が最大のときの相対回転角度を、最適な共鳴角として決定する。制御部は、金属薄膜30に対する励起光 α の入射角がステップS20で決定した共鳴角となるように、チップホルダー130を回転させ、固定する（ステップS30）。

[0040] 次に、ステップS30で設定された最適な入射角における、蛍光の光量を検出する（ステップS40）。具体的には、光検出部150内のBPF2を光路上に挿入した後、励起光 α を金属薄膜30の所定の位置に最適な入射角で照射しながら、測定領域 β 1からの蛍光を測定する。制御部は、検出値を記憶すると共に、表示器に表示させる（ステップS50）。この後、チップホルダー130を初期位置に戻して、一連の測定を終了する（ステップS60）。

[0041] 以上のように、SPFS装置100を用いてアナライトを検出する際には、励起光 α を金属薄膜30に照射しながらチップホルダー130を回転させて、金属薄膜30に対する励起光 α の入射角を走査する（ステップS20）。このステップについて、図4を参照して、より詳細に説明する。

[0042] 基本的には、検出チップ10の構成により、金属薄膜30に対する励起光 α の最適な入射角（すなわち共鳴角）は決定される。この共鳴角に関わるパ

ラメータとしては、プリズム20の屈折率や、金属薄膜30を構成する金属の屈折率と消衰係数、金属薄膜30の膜厚、励起光 α の波長などが挙げられる。しかしながら、検出時に使用する蛍光物質の種類および量、プリズム20の形状誤差などにより、共鳴角は計算値からわずかにずれることが多い。そこで、計算値を中心として両側数度未満の角度範囲で入射角を走査して、真の共鳴角を決定することが必要である。

[0043] 前述のとおり、本実施の形態のSPFS装置100では、チップホルダー130を回転させて、金属薄膜30に対する励起光 α の入射角（図4に示される角度A）を走査する。このとき、SPFS装置100は、入射面21に対する入射角が 0° にならず、かつ金属薄膜30で表面プラズモンが発生する角度を含む角度範囲（図4に示される角度範囲B：以下「走査角度範囲」という）内で、金属薄膜30に対する励起光 α の入射角を走査する。入射面21に対する入射角が 0° にならないようにするのは、入射面21からの反射光が励起光出射部110に戻らないようにするためである。走査角度範囲Bは、 10° 以内であり、入射面21に対する励起光 α の入射角（図4に示される角度D）は、 0° を超え 10° 以下である。

[0044] 励起光 α の入射面21に対する最小入射角について、より詳細に検討する。励起光 α のビームサイズを d とし、入射面21からのLDの距離を L としたとき、避けるべき最小入射角は $\text{ATAN}(d/2L)$ となる。励起光 α のレーザー強度は、ガウス分布している。ガウス分布しているレーザー光のビーム径は、中心強度の $1/e^2$ （13.5%）とするのが一般的である。しかしながら、中心強度の0.1%程度のレーザー強度であっても戻り光の影響が出るため、励起光 α の入射面21に対する最小入射角は、上記最小入射角の2倍の $\text{ATAN}(d/L)$ とすることが好ましい。たとえば、励起光 α の入射面21に対する最小入射角を 5° とすれば、実用上十分である（実際はもっと小さくしても問題ない）。

[0045] また、SPFS装置100は、走査角度範囲Bの最小角度のときの入射面21に入射する励起光 α の光軸の延長線と、走査角度範囲Bの最大角度のと

きの入射面 21 に入射する励起光 α の光軸の延長線との交点 C を中心として、チップホルダー 130 を回転させる。このようにすることで、金属薄膜 30 上の照射スポット α 1 の位置を変えずに金属薄膜 30 に対する励起光 α の入射角を変えることができる（図 4 参照）。実用上は、上記交点 C だけでなく、交点 C から金属薄膜 30 表面における励起光 α の照射スポットの直径の 10% 以内の距離に位置する点を回転中心としても、大きな問題はない。

[0046] 走査角度範囲 B の中心角度のときの励起光 α の光軸と、走査角度範囲 B の最小角度および最大角度のときの励起光 α の光軸とは、1 点では交差せず、微小な三角形を作る。この場合、その三角形の内接円の中心を回転中心としたときに、照射位置の変動が一番小さくなる。三角形が大きくなると、照射位置のずれも大きくなる。残留物質の不均一性や、観察光学系の像面照度分布などで照射位置がずれると、蛍光量が変化してしまう。照射位置のずれは、回転中心と各光線との距離および共鳴角度に略比例する。たとえば、共鳴角度が 70° の場合に、励起光 α が光軸に直交する方向に所定距離移動したとき、金属薄膜 30 表面における面方向の照射位置は、前記所定距離の約 3 倍移動してしまう。しかしながら、前述の交点 C または交点 C から金属薄膜 30 表面における励起光 α の照射スポットの直径の 10% 以内の距離に位置する点を回転中心とすることで、実用上問題ない範囲まで照射位置ずれを抑制することができる。なお、走査角度範囲 B を狭くするとともに、入射面 21 の法線に近づけることで、前述の三角形を小さくすることができる。

[0047] 以上の点を考慮して、共鳴角および走査角度範囲 B から、検出チップ 10 における入射面 21 の角度が規定される。金属薄膜 30 における表面プラズモンの発生量が最大となるときの、プリズム 20 内に入射した励起光 α の光軸と入射面 21 の法線との角度（微小角）を θ とする。ここで、 $\sin \theta \approx \theta$ と大雑把に近似し、プリズム屈折率を 1.5 としたとき、プリズム 20 内に入射する励起光 α の光軸と入射面 21 の法線との成す角度（入射面 21 に対する入射角；図 4 に示される角度 D）は、 1.5θ である。プリズム 20 内における共鳴角の走査角度範囲 $\pm \varepsilon$ も小さいため、走査角度範囲 B の最大角度

および最小角度における入射面 21 に対する励起光 α の入射角（図 4 に示される角度 D）は、 $1.5 (\theta \pm \varepsilon)$ となる。 $1.5 (\theta \pm \varepsilon)$ が 0° を含む場合、戻り光が生じることになる。一方、 $1.5 (\theta \pm \varepsilon)$ が過剰に大きい場合、照射位置のずれ幅が大きくなってしまう。前述のとおり、戻り光を防ぐ観点から、 $1.5 (\theta - \varepsilon)$ は、 $\text{ATAN}(d/L)$ 以上（例えば 5° 以上）であることが好ましい。また、 $\varepsilon \leq 5^\circ$ なので、共鳴角におけるプリズム 20 内の励起光 α の光軸と入射面 21 の法線との成す角 θ は、 8.4° 以上となり、入射面 21 に対する励起光 α の入射角の振り角度範囲は、 $\pm 7.5^\circ$ 以下となる。プリズム屈折率を 2.0（ガラスの最大値）としたときは、共鳴角と入射面 21 の法線との成す角 θ は、 7.5° 以上となり、励起光 α の入射角の振り角度範囲は、 $\pm 10^\circ$ 以下（振り幅 20° 以下）となる。したがって、金属薄膜 30 における表面プラズモンの発生量が最大となるときの、プリズム 20 内に入射した励起光 α の光軸と入射面 21 の法線との角度は、 $5 \sim 20^\circ$ の範囲内であることが好ましい。

[0048] 以上のとおり、本実施の形態の SPF S 装置 100 は、走査角度範囲 B の最小角度のときの入射面 21 に入射する励起光 α の光軸の延長線と、走査角度範囲 B の最大角度のときの入射面 21 に入射する励起光 α の光軸の延長線との交点 C またはその近傍を中心として、チップホルダー 130 を回転させるため、金属薄膜 30 上の照射スポット $\alpha 1$ の位置を変えずに金属薄膜 30 に対する励起光 α の入射角を変えることができる。

[0049] （実施の形態 2）

実施の形態 1 では、励起光 α の光軸に対してチップホルダー 130 を回転させる SPF S 装置 100 について説明したが、実施の形態 2 では、チップホルダー 130 に対して励起光 α の光軸を回転させる SPF S 装置 200 について説明する。

[0050] 図 5 は、実施の形態 2 に係る SPF S 装置 200 の構成を示す図である。図 5 に示されるように、SPF S 装置 200 は、励起光出射部 110、基台 120、チップホルダー 210、回転レバー 220、回転モーター 230、

光検出部 150 を有する。また、SPFS 装置 200 は、各駆動部の制御や光検出部 150 における受光量の定量化などを一元的に行う、不図示の制御部も有する。実施の形態 2 に係る SPFS 装置 200 は、実施の形態 1 に係る SPFS 装置 100 と同様に、チップホルダー 210 に検出チップ 10 を装着した状態で使用される。なお、実施の形態 1 に係る SPFS 装置 100 と同一の構成要素については、同一の符号を付してその説明を省略する。

[0051] チップホルダー 210 は、実施の形態 1 に係る SPFS 装置 100 のチップホルダー 130 とは異なり、回転できない状態で基台 120 に固定されている。

[0052] 一方、実施の形態 2 に係る SPFS 装置 200 では、回転レバー 220 が、励起光出射部 110 から出射された励起光 α の光軸に直交する軸を中心として回転可能に基台 120 およびチップホルダー 210 に保持されている。回転レバー 220 の回転中心の位置は、実施の形態 1 に係る SPFS 装置 100 のチップホルダー 130 の回転中心の位置と同じである。回転レバー 220 の回転中心は、検出チップ 10 のプリズム 20 内に位置するため、回転レバー 220 の回転軸は、チップホルダー 210 の外側に分断して設けられている。

[0053] 励起光出射部 110 は、基台 120 ではなく、回転レバー 220 に固定されている。励起光出射部 110 は、励起光 α の光軸が回転レバー 220 の回転中心を通るように、回転レバー 220 に固定されている。回転レバー 220 は、回転モーター 230 と接続されており、回転モーター 230 により回転させられる。回転モーター 230 は、基台 120 に固定されている。回転レバー 220 および回転モーター 230 は、共同して、チップホルダー 210（および検出チップ 10）に対して励起光 α の光軸を回転させる。すなわち、本実施の形態の SPFS 装置 200 では、回転レバー 220 および回転モーター 230 は、共同して、励起光 α の光軸とチップホルダー 210 とを相対的に回転させる角度調整部として機能する。

[0054] 本実施の形態の SPFS 装置 200 は、チップホルダー 130（および検

出チップ 10) の代わりに回転レバー 220 (および励起光出射部 110) を回転させる点を除いては、実施の形態 1 に係る SPFS 装置 100 と同様の手順で動作する。

[0055] 実施の形態 2 に係る SPFS 装置 200 は、実施の形態 1 に係る SPFS 装置 100 と同様の効果を有する。

[0056] なお、上記各実施の形態では SPFS 装置について説明したが、本発明に係る検出装置は SPFS 装置に限定されない。たとえば、本発明に係る検出装置は、SPR 装置であってもよい。この場合、SPR 装置は、金属薄膜で反射され、出射面から出射された励起光を検出する光検出部を有する。

[0057] 本出願は、2012 年 11 月 15 日出願の特願 2012-251149 に基づく優先権を主張する。当該出願明細書および図面に記載された内容は、すべて本願明細書に援用される。

産業上の利用可能性

[0058] 本発明の検出装置は、高感度かつ高精度でアナライトの存在またはその量を検出することができるため、例えば臨床検査などに有用である。

符号の説明

- [0059]
- 10 検出チップ
 - 20 プリズム
 - 21 入射面
 - 22 成膜面
 - 23 出射面
 - 30 金属薄膜
 - 40 流路部材
 - 41 流路
 - 42 注入口
 - 43 排出口
 - 100, 200 SPFS 装置
 - 110 励起光出射部

- 1 2 0 基台
- 1 3 0, 2 1 0 チップホルダー
- 1 4 0, 2 3 0 回転モーター
- 1 5 0 光検出部
- 1 5 1 鏡筒
- 1 5 2 第2整波器
- 1 5 3 切替モーター
- 1 5 4 受光センサー
- 2 2 0 回転レバー
- α 励起光
- α 1 励起光の照射領域
- β 蛍光
- β 1 蛍光の測定領域

請求の範囲

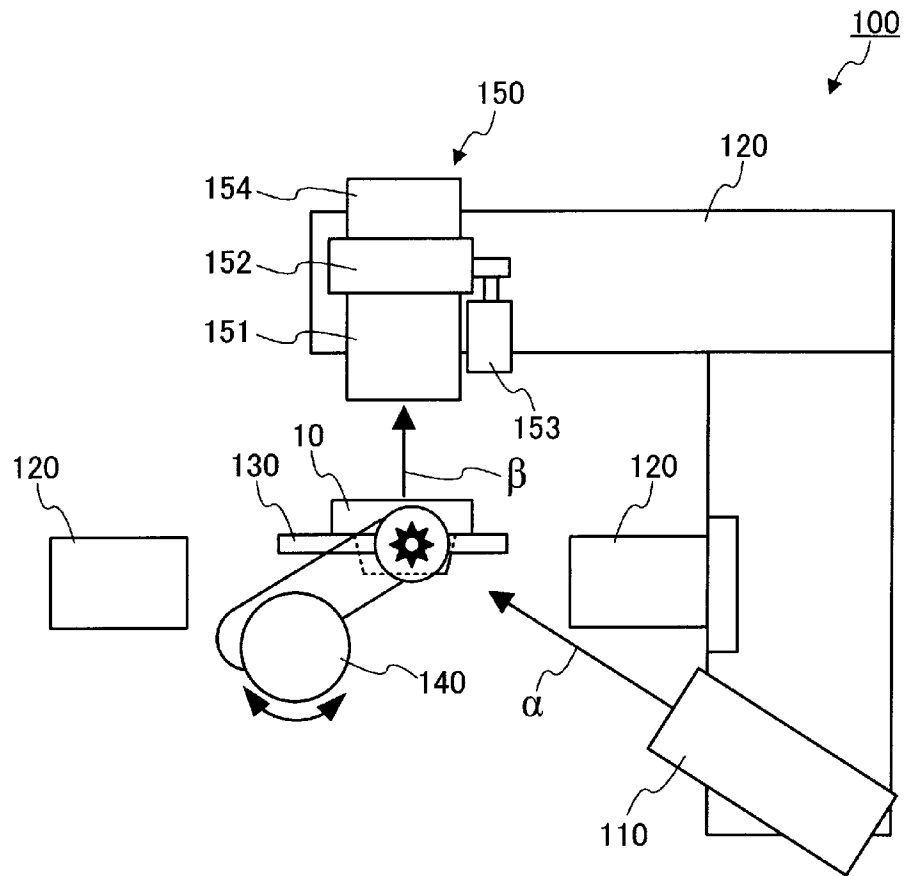
- [請求項1] 入射面および金属薄膜を形成された面を有するプリズムを含む検出チップを装着され、励起光を前記入射面を介して前記金属薄膜に照射することで、アナライトの存在またはその量を検出する検出装置であって、
- 前記検出チップを保持するためのチップホルダーと、
- 前記励起光を出射する光源と、
- 前記励起光を前記入射面を介して前記金属薄膜の所定の位置に所定の角度で照射するために、前記励起光の光軸と前記チップホルダーとを相対的に回転させる角度調整部と、
- を有し、
- 前記角度調整部は、前記入射面に対する入射角が 0° にならず、かつ前記金属薄膜で表面プラズモンが発生する角度を含む角度範囲内で、前記金属薄膜に対する前記励起光の入射角を走査し、
- 前記角度調整部は、前記金属薄膜に対する前記励起光の入射角を走査する際に、前記角度範囲の最小角度のときの前記入射面に入射する前記励起光の光軸の延長線と、前記角度範囲の最大角度のときの前記入射面に入射する前記励起光の光軸の延長線との交点、または前記交点から前記金属薄膜表面における前記励起光のスポット径の10%以内の距離に位置する点を中心として、前記励起光の光軸と前記チップホルダーとを相対的に回転させる、
- 検出装置。
- [請求項2] 前記角度調整部は、前記入射面に対する前記励起光の入射角が 0° を超え 10° 以下となる範囲で、前記励起光の入射角を走査する、請求項1に記載の検出装置。
- [請求項3] 前記金属薄膜における表面プラズモンの発生量が最大となるときの、前記プリズム内に入射した前記励起光の光軸と前記入射面の法線との角度が $5 \sim 20^{\circ}$ の範囲内である検出チップを装着される、請求項

1 に記載の検出装置。

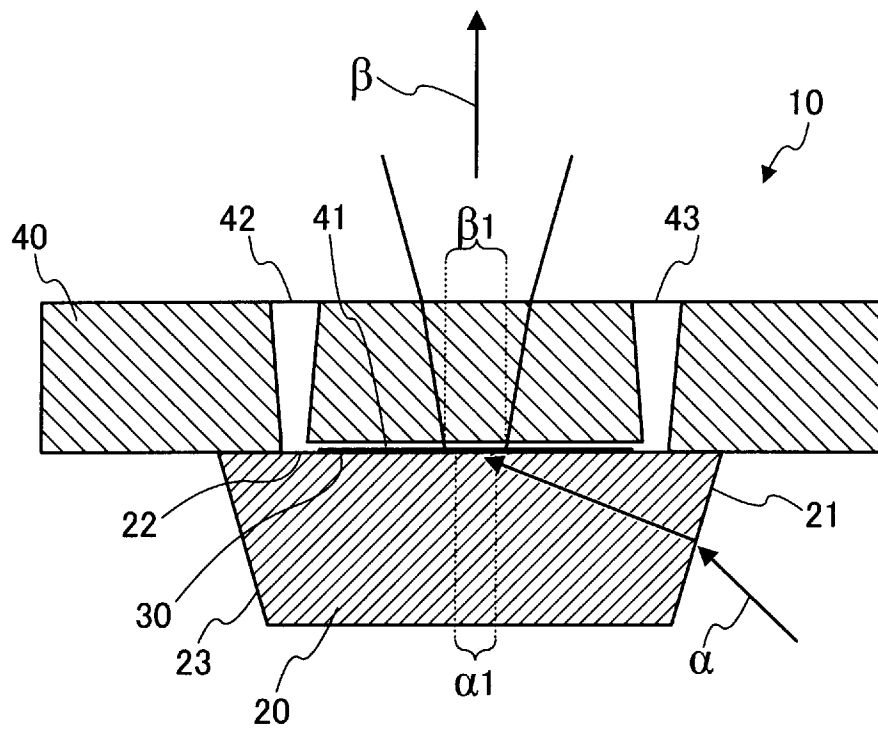
[請求項4] 前記金属薄膜の前記プリズムと対向しない面から出射される光を検出する光検出部をさらに有する、請求項 1 に記載の検出装置。

[請求項5] 前記励起光を前記入射面を介して前記金属薄膜に照射したときに、前記金属薄膜によって反射された前記励起光を検出する光検出部をさらに有する、請求項 1 に記載の検出装置。

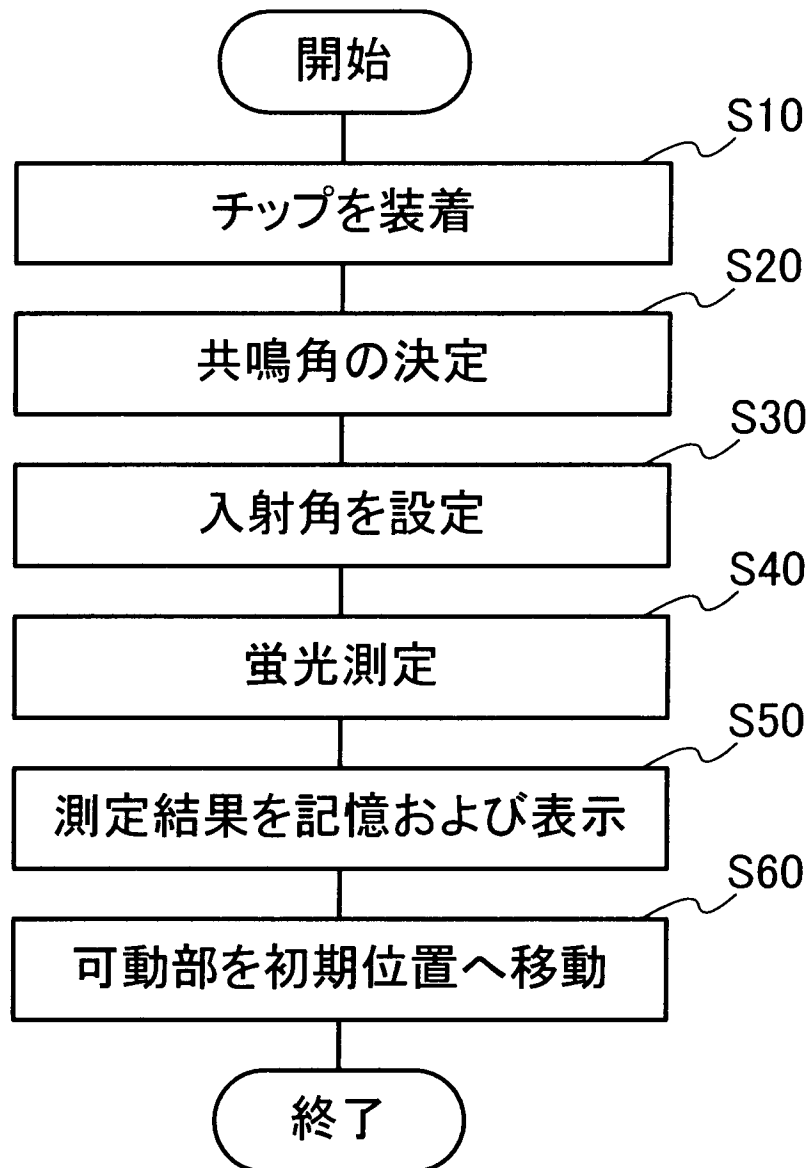
[図1]



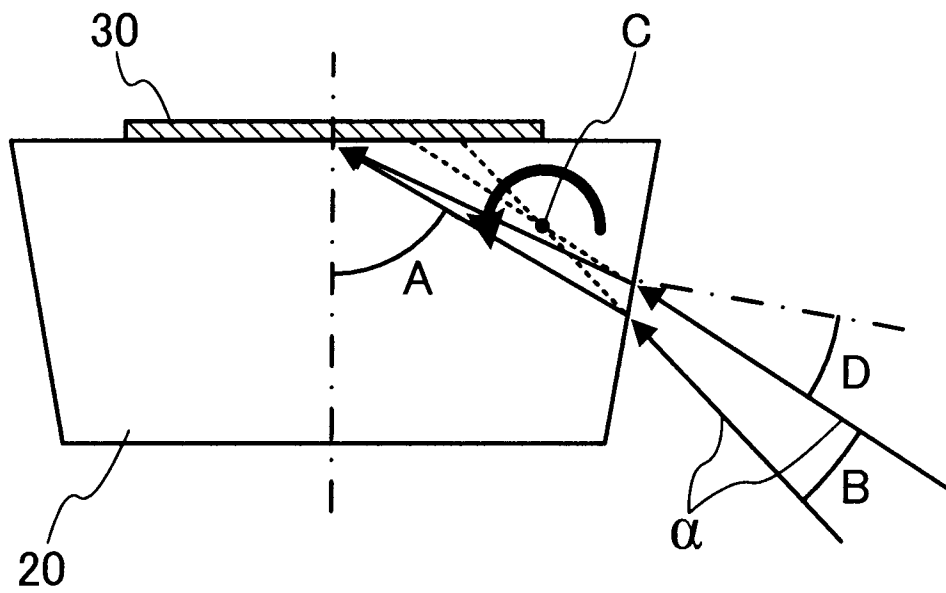
[図2]



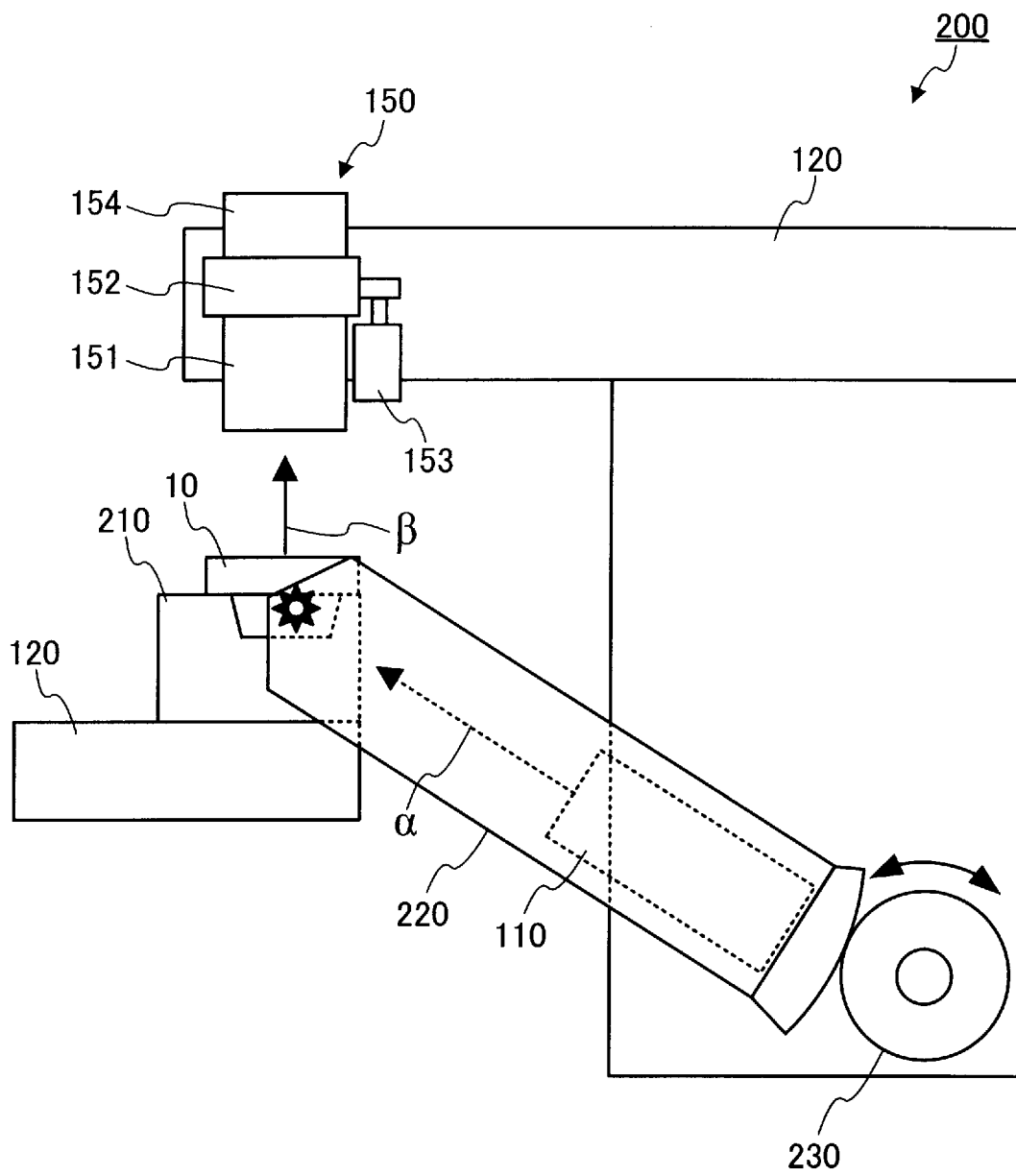
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/006616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/64(2006.01) i

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)

G01N21/64

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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.
X	WO 2011/043202 A1 (Konica Minolta Holdings, Inc.), 14 April 2011 (14.04.2011), claims 1 to 6; paragraphs [0001], [0016], [0054], [0055]; fig. 1, 11 & US 2012/0201716 A1 & EP 2487481 A1	1-5
X	JP 7-174693 A (Hewlett-Packard Co.), 14 July 1995 (14.07.1995), claims 1, 2; paragraphs [0017] to [0020], [0040], [0073]; fig. 2, 3 & US 5341215 A & EP 517930 A1	1-3, 5

☒ 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
02 December, 2013 (02.12.13)

Date of mailing of the international search report
17 December, 2013 (17.12.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/006616

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-250960 A (Konica Minolta Holdings, Inc.), 29 October 2009 (29.10.2009), claims 1 to 6; paragraphs [0031] to [0035]; fig. 1, 2 (Family: none)	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N21/64(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. G01N21/64

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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
X	WO 2011/043202 A1（コニカミノルタホールディングス株式会社） 2011.04.14, 請求項 1-6, [0001][0016][0054][0055], 図 1, 11 & US 2012/0201716 A1 & EP 2487481 A1	1 - 5
X	JP 7-174693 A（ヒューレット・パカード・カンパニー）1995.07.14, 請求項 1, 2, [0017]-[0020][0040][0073]図 2, 3 & US 5341215 A & EP 517930 A1	1 - 3, 5

☒ 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

「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

「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

「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）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「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

「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

「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

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 2 . 1 2 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 7 . 1 2 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

伊藤 裕美

2 W

9 5 1 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

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
X	JP 2009-250960 A (コニカミノルタホールディングス株式会社) 2009.10.29, 請求項 1-6, [0031]-[0035], 図 1, 2 (ファミリーなし)	1 - 5