(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2005-321385
(P2005-321385A)
(43)公開日　平成17年11月17日(2005.11.17)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
G01N 21/27	G01N 21/27	C	2G059
G01N 21/39	G01N 21/39		

審査請求 未請求　請求項の数 36　OL　（全 14 頁）

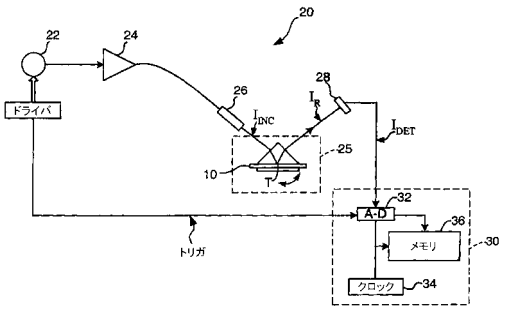
(21)出願番号　特願2005-118388 (P2005-118388)
(22)出願日　平成17年4月15日 (2005.4.15)
(31)優先権主張番号　10/838790
(32)優先日　平成16年5月3日 (2004.5.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　399117121
アジレント・テクノロジーズ・インク
AGILENT TECHNOLOGIES, INC.
アメリカ合衆国カリフォルニア州パロアルト　ページ・ミル・ロード　３９５
３９５ Page Mill Road
Palo Alto, California U. S. A.
(74)代理人　100087642
弁理士　古谷　聡
(74)代理人　100076680
弁理士　溝部　孝彦
(74)代理人　100121061
弁理士　西山　清春

最終頁に続く

(54)【発明の名称】表面プラズモン共振センサの波長同調強度測定

(57)【要約】
【課題】被分析物の屈折率の変化を高精度で検出する。
【解決手段】入射信号がある波長範囲にわたってＳＰＲセンサを照明する。ＳＰＲセンサからの反射信号の強度が、入射信号または反射信号に与えられた波長弁別特性でもって検出される。波長弁別特性は、その波長範囲内の予め指定されたチューニングレートにおいて与えられる。次に、検出された強度をあるサンプリングレートでサンプリングし、ＳＰＲセンサに関連する強度プロファイルを、チューニングレート及びサンプリングレートによって決定された波長分解能でのサンプリングから生成する。
【選択図】図５



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＳＰＲセンサを照射する入射信号を提供する波長可変光源と、
前記入射信号が、指定された波長範囲にわたってある同調率で同調されると、前記ＳＰＲセンサからの反射信号の強度を検出する検出器と、
前記検出器に結合されて、あるサンプリング・レートで前記検出された強度をサンプリングし、前記同調率と前記サンプリング・レートに基づく波長分解能で、前記検出された強度の前記サンプリング結果から前記ＳＰＲセンサに関連した強度プロファイルを作成する処理装置
とを備える、光学システム。
【請求項２】
前記波長可変光源に波長可変レーザが含まれることを特徴とする、請求項１に記載の光学システム。
【請求項３】
前記波長可変光源に広帯域光源に縦続接続された波長可変光フィルタが含まれることを特徴とする、請求項１に記載の光学システム。
【請求項４】
前記作成された強度プロファイルの波長分解能が、前記サンプリング・レートと前記同調率の比に基づくことを特徴とする、請求項１に記載の光学システム。
【請求項５】
前記処理装置が、前記作成された強度プロファイルから前記ＳＰＲセンサの共振波長を識別することを特徴とする、請求項１に記載の光学システム。
【請求項６】
さらに、前記共振波長が前記指定された波長範囲外で生じると、前記入射信号の入射角を調整して、調整された入射角において、前記ＳＰＲセンサの前記共振波長が前記指定された波長範囲内にあるようにする回転ステージが含まれることを特徴とする、請求項５に記載の光学システム。
【請求項７】
前記処理装置が、前記ＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連した共振波長のシフトを識別することを特徴とする、請求項５に記載の光学システム。
【請求項８】
前記識別された共振波長のシフトが、前記ＳＰＲセンサの検知媒体における屈折率の変化に対応することを特徴とする、請求項７に記載の光学システム。
【請求項９】
前記処理装置が、前記ＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連した、前記作成された強度プロファイルにおけるシフトを識別することを特徴とする、請求項１に記載の光学システム。
【請求項１０】
前記作成された強度プロファイルにおいて識別されたシフトが、前記ＳＰＲセンサの検知媒体における屈折率の変化に対応することを特徴とする、請求項９に記載の光学システム。
【請求項１１】
指定された波長範囲にわたって、ＳＰＲセンサを照射する入射信号を提供する光源と、
検出器と、
前記ＳＰＲセンサと前記検出器の間に配置された波長可変光フィルタと、
あるサンプリング・レートで、前記検出された強度をサンプリングし、同調率と前記サンプリング・レートによって確立される波長分解能で、前記検出された強度の前記サンプリング結果から、前記ＳＰＲセンサに関連した強度プロファイルを作成する処理装置
とを備え、
前記波長可変光フィルタが前記指定された波長範囲内において、前記同調率で同調され

ると、前記検出器は、前記ＳＰＲセンサからの反射信号の強度を検出することからなる、光学システム。
【請求項１２】
前記作成された強度プロファイルの前記波長分解能が、前記サンプリング・レートと前記同調率の比に基づくことを特徴とする、請求項１１に記載の光学システム。
【請求項１３】
前記処理装置によって、前記作成された強度プロファイルから前記ＳＰＲセンサの共振波長が識別されることを特徴とする、請求項１１に記載の光学システム。
【請求項１４】
前記処理装置によって、前記ＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連した前記作成された強度プロファイルにおけるシフトが識別されることを特徴とする、請求項１１に記載の光学システム。
【請求項１５】
前記作成された強度プロファイルにおいて識別されたシフトが、前記ＳＰＲセンサの検知媒体における屈折率の変化に対応することを特徴とする、請求項１４に記載の光学システム。
【請求項１６】
前記処理装置によって、前記ＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連した前記共振波長のシフトが識別されることを特徴とする、請求項１３に記載の光学システム。
【請求項１７】
前記共振波長において識別された前記シフトが、前記ＳＰＲセンサの検知媒体における屈折率の変化に対応することを特徴とする、請求項１６に記載の光学システム。
【請求項１８】
さらに、前記共振波長が前記指定された波長範囲外で生じると、前記入射信号の入射角を調整して、調整された入射角において、前記ＳＰＲセンサの前記共振波長が前記指定された波長範囲内に入るようにする回転ステージが含まれることを特徴とする、請求項１３に記載の光学システム。
【請求項１９】
ある波長範囲にわたって、入射信号でＳＰＲセンサを照射するステップと、
ある同調率で、前記波長範囲内において、前記入射信号及び前記ＳＰＲセンサからの反射信号の少なくとも一方に与えられた波長弁別限界で、前記反射信号の強度を検出するステップと、
あるサンプリング・レートで前記検出された強度をサンプリングするステップと、
前記同調率及び前記サンプリング・レートによって決まる波長分解能で、前記サンプリング結果から前記ＳＰＲセンサに関連した強度プロファイルを作成するステップ
とを含む、方法。
【請求項２０】
前記波長弁別限界が、波長可変光源で前記入射信号を発生することによって、前記入射信号に与えられることを特徴とする、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記波長弁別限界が、前記入射信号を発生する光源と前記ＳＰＲセンサの間に配置された波長可変光フィルタを介して、前記入射信号に与えられることを特徴とする、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
前記波長弁別限界が、前記ＳＰＲセンサと前記ＳＰＲセンサからの反射信号の強度を検出する検出器の間に配置された波長可変光フィルタを介して、前記反射信号に与えられることを特徴とする、請求項１９に記載の方法。
【請求項２３】
さらに、前記作成された強度プロファイルから前記ＳＰＲセンサの共振波長を識別するステップを含むことを特徴とする、請求項１９に記載の方法。

【請求項２４】
さらに、前記ＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連した、前記作成された強度プロファイルにおけるシフトを識別するステップを含むことを特徴とする、請求項１９に記載の方法。
【請求項２５】
前記作成された強度プロファイルにおいて識別されたシフトが、前記ＳＰＲセンサの検知媒体における屈折率の変化に対応することを特徴とする、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
さらに、前記ＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連した前記共振波長のシフトを識別するステップを含むことを特徴とする、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
前記共振波長において識別された前記シフトが、前記ＳＰＲセンサの検知媒体における屈折率の変化に対応することを特徴とする、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
さらに、前記共振波長が前記指定された波長範囲外で生じると、前記入射信号の入射角を調整して、調整された入射角において、前記ＳＰＲセンサの前記共振波長が前記指定された波長範囲内に入るようにするステップを含むことを特徴とする、請求項２３に記載の方法。
【請求項２９】
少なくとも１つのＳＰＲセンサ内の一連のターゲットを照射する入射信号を提供する波長可変光源と、
前記入射信号が、指定された波長範囲にわたってある同調率で同調されると、前記一連のターゲットからの一連の反射信号の強度を検出する検出素子のアレイと、
前記検出素子のアレイに結合されて、あるサンプリング・レートで前記検出素子のそれぞれからの前記検出された強度をサンプリングし、前記同調率と前記サンプリング・レートに基づく波長分解能で、前記検出素子のそれぞれからの前記検出された強度の前記サンプリング結果から前記一連のターゲットのそれぞれに関連した強度プロファイルを作成する処理装置
とを備える、光学システム。
【請求項３０】
前記波長可変光源に波長可変レーザが含まれることを特徴とする、請求項２９に記載の光学システム。
【請求項３１】
前記波長可変光源に広帯域光源に縦続接続された波長可変光フィルタが含まれることを特徴とする、請求項２９に記載の光学システム。
【請求項３２】
さらに、前記波長可変光源と前記一連のターゲットの間に配置されたコリメーティング素子が含まれることを特徴とする、請求項２９に記載の光学システム。
【請求項３３】
さらに、光学スプリッタと、前記波長可変光源と前記一連のターゲットの間に配置された一連のコリメータとが含まれることを特徴とする、請求項２９に記載の光学システム。
【請求項３４】
さらに、前記一連のターゲットと前記検出素子アレイとの間に配置された集束素子が含まれることを特徴とする、請求項２９に記載の光学システム。
【請求項３５】
指定された波長範囲にわたって、少なくとも１つのＳＰＲセンサ内の一連のターゲットを照射する入射信号を提供する光源と、
検出素子のアレイと、
前記一連のターゲットと前記検出素子のアレイとの間に配置された波長可変光フィルタと、

あるサンプリング・レートで、前記検出素子のアレイ内の検出素子からの前記検出された強度をサンプリングし、同調率と前記サンプリング・レートによって確立される波長分解能で、前記検出素子のそれぞれからの前記検出された強度の前記サンプリング結果から、前記一連のターゲットに関連した強度プロファイルを作成する処理装置
とを備え、
前記波長可変光フィルタが、前記指定された波長範囲内において、前記同調率で同調されると、前記検出素子のアレイは、前記一連のターゲットのうちの対応するターゲットからの一連の反射信号の強度を検出することからなる、光学システム。
【請求項３６】
さらに、前記一連のターゲットと前記検出素子のアレイの間に配置された集束素子が含まれることを特徴とする、請求項３５に記載の光学システム。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
表面プラズモン共振（ＳＰＲ：表面プラズモン共鳴ともいう）は、導電性フィルムと隣接誘電体との界面に沿った表面プラズモン波の光励起に関連している。共振時、入射光信号からのエネルギが、表面プラズモン波に結合され、結果として、導電性フィルムから反射される光信号の強度に低下すなわちディップが生じることになる。共振波長と呼ばれる、ディップが生じる光波長は、導電性フィルムに隣接する誘電体の屈折率の変化に敏感に反応する。屈折率の変化に対してこのように敏感に反応するので、例えば、被生体分析物の検出及び識別または生体分子相互作用の生物物理学的分析を行うための検知媒体として、誘電体を利用することが可能になる。
【非特許文献１】Ｘｉｎｇｌｏｎｇ Ｙｕ他、「Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｌａｓｍｏｎ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ Ｂａｓｅｄ ｏｎ Ｐｈａｓｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ」、Ｓｅｎｓｏｒｓ ａｎｄ Ａｃｔｕａｔｏｒｓ Ｂ、２００３年、第９１巻、ｐ．２８５－２９０
【非特許文献２】Ｈｏｍｏｌａ他著「Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｌａｓｍｏｎ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ」
【非特許文献３】Ｆ．Ｓ．Ｌｉｇｌｅｒ及びＣ．Ａ． Ｒｏｗｅ Ｔａｉｔｔ編、Ｏｐｔｉｃａｌ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ：Ｐｒｅｓｅｎｔ ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ、ＩＳＢＮ ０４４４５０９７４７、ｐ．２４４
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００２】
本発明の目的は、屈折率の変化を検出できる精度を高める測定方式を提供することにある。さらに、本発明の目的は、生化学的検知のための試料アレイを含む分析システムに用いられる拡張可能な測定方式を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００３】
本発明の実施態様によれば、入射信号は、ある波長範囲でＳＰＲセンサを照射する。ＳＰＲセンサからの反射信号の強度は、入射信号または反射信号に与えられる波長弁別限界（wavelength discrimination。波長感度限界、または、波長弁別特性ともいう）で検出される。波長弁別限界は、波長範囲内におけるあらかじめ指定された同調率（またはチューニングレート（tuning rate）。以下同じ）において与えられる。次に、検出された強度をあるサンプリング・レートでサンプリングし、ＳＰＲセンサに関連した強度プロファイルが、同調率とサンプリング・レートによって決まる波長分解能によるサンプリングから作成される。
【実施例】
【０００４】
図１には、誘電体２に隣接した導電性フィルム１を含むＳＰＲセンサ１０が示されてい

る。ＳＰＲセンサ１０によっては、誘電体２が検知媒体であり、生体分子受容体が付着する部位が得られるように、導電性フィルム１と誘電体２の間に、リンカ層（不図示）が挿入されるものもある。分りやすくするため、図１の導電性フィルム１は、誘電体２に隣接しており、リンカ層は設けられていない。プリズム４が、導電性フィルム１の誘電体２とは反対の側に隣接して配置されている。ＳＰＲセンサ１０の特徴については、Ｘｉｎｇｌｏｎｇ Ｙｕ他、「Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｌａｓｍｏｎ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ Ｂａｓｅｄ ｏｎ Ｐｈａｓｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ」、Ｓｅｎｓｏｒｓ ａｎｄ Ａｃｔｕａｔｏｒｓ Ｂ、２００３年、第９１巻、ｐ．２８５－２９０を含む、さまざまな文献に記載がある。

【０００５】

典型的なＳＰＲセンサ１０の場合、導電性フィルム１は、指定された入射角ϕ_{INC}及び波長の入射光信号（以下では信号I_{INC}）が導電性フィルム１に沿って表面プラズモン波すなわち表面プラズモンを励起するのに適した厚さを有する金の層である。誘電体２に貫入するエバネッセント・テール（evanescent tail）（不図示）は、表面プラズモンに関連している。表面プラズモンに結合しない信号I_{INC}のエネルギは、導電性フィルム１によって反射され、反射光信号（以下では信号Ｉｒ）を生じる。

【０００６】

信号I_{INC}と表面プラズモンの間の結合は、結果として、信号Ｉｒの強度の低下すなわちディップを生じることになる。例示的な強度プロファイルを示す図２には、共振波長λ_Rと呼ばれる、ディップの生じる光波長が示されている。これらの強度プロファイルには、信号I_{INC}、Ｉｒの波長λと対比した信号Ｉｒの相対強度が示されており、信号Ｉｒの強度が、共振波長λ_Rの付近における信号I_{INC}、Ｉｒの波長λに敏感に反応することが示唆されている。共振波長λ_Rは、さらに、エバネッセント・テールが誘電体２に貫入するため、誘電体２の屈折率n_sの変化Δｎに対して敏感に反応する。信号Ｉｒの強度プロファイルを作成することによって、共振波長λ_Rを識別し、共振波長λ_RのシフトΔλを検出することが可能になる。共振波長λ_Rの検出されたシフトΔλを、共振波長λ_RのシフトΔλを生じさせる誘電体２の屈折率n_sの変化Δｎにマッピング（写像）することが可能である。図２の例示的な強度プロファイルの場合、指定された入射角度ϕ_{INC}において、誘電体２の屈折率n_sが１．３２～１．３５の屈折率単位の変化Δｎを示すことから、共振波長λ_Rの６０ｎｍの検出されたシフトΔλが生じる。

【０００７】

図３に示すように、光波長が長くなると、共振波長λ_Rは誘電体２の屈折率n_sの変化Δｎに対してより敏感に反応する。従って、信号I_{INC}、Ｉｒの波長λが長くなるにつれて、屈折率n_sに対する共振波長λ_Rの感度（微分係数ｄλ／ｄｎで示される）がそれに応じて高くなり、その結果、屈折率n_sの所与の変化Δｎ毎に、共振波長λ_RのシフトΔλが大きくなる。

【０００８】

図４には、信号I_{INC}の指定された信号入射角ϕ_{INC}における、信号I_{INC}、Ｉｒの光波長λに対する信号Ｉｒの相対強度を表す例示的な強度プロファイルを示す。波長が長くなると、屈折率n_sの所与の変化Δｎに対して、共振波長λ_RのシフトΔλが大きくなる。図４に示す例の場合、屈折率n_sの所定の変化Δｎに対して、信号I_{INC}、Ｉｒの波長λが増すにつれて、共振波長λ_RのシフトΔλは、シフトΔλ_1からシフトΔλ_3まで漸次大きくなる。また、図４に示すように、波長λが長くなると、感度ｄλ／ｄｎは高くなるが、相対的強度のディップ部分（低下部分）が広がり、目立たなくなるので、従来の技法を用いて、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rを正確に検出するのはより困難になる。Ｈｏｍｏｌａ他著「Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｌａｓｍｏｎ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ」、Ｆ．Ｓ．Ｌｉｇｌｅｒ及びＣ．Ａ．Ｒｏｗｅ Ｔａｉｔｔ編、Ｏｐｔｉｃａｌ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ：Ｐｒｅｓｅｎｔ ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ、ＩＳＢＮ ０４４４５０９７４７、ｐ．２４４のレポートによれば、狭い強度ディップによって、ＳＰＲベース・センサの正確度及び分解能が向上する。

【０００９】
図５には、本発明の実施態様による光学システム２０が示されている。光学システム２０は、ＳＰＲセンサ１０に関連した強度プロファイルの作成、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rの検出、または、ＳＰＲセンサ１０における誘電体２の屈折率n_sの変化Δnによって誘発されるシフト$\Delta\lambda$のような、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$の検出に適している。光学システム２０の典型的な用途では、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$が検出され、それは、シフト$\Delta\lambda$を誘発する誘電体２の屈折率n_sの変化Δnにマッピングされる。
【００１０】
光学システム２０には、一般には、λ_1～λ_2の波長範囲内において、同調率γで同調可能な、アジレント・テクノロジ社のモデル８１６８０Ｂのような波長可変（または同調可能な）レーザである、波長可変光源２２が含まれている。この例の波長範囲λ_1～λ_2は、少なくとも１４９２～１６４０ナノメートルにわたる。光学システム２０の波長可変光源２２によって得られる信号I_{INC}のスペクトル帯域幅は、一般に１００ｋＨｚ未満であるが、これは、一般に、光学システム２０において検出または測定される共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$より狭い。代替的には、白色光または他の広帯域光源（不図示）と縦続接続された波長可変光フィルタ（不図示）で波長可変光源２２を実施することによって、λ_1～λ_2の波長範囲にわたってスペクトル的に狭く、同調可能な信号I_{INC}を得る。このタイプの波長可変光源２２に用いるのに適した波長可変光フィルタの例については、米国、ジョージア州、アトランタのＭＩＣＲＯＮ　ＯＰＴＩＣＳ社から入手可能である。
【００１１】
エルビウム・ドープド・ファイバ増幅器（ＥＤＦＡ：エルビウム添加ファイバー増幅器ともいう）または他のタイプの光増幅器２４と波長可変光源２２を光学的に縦続接続（またはカスケード接続）して、ＳＰＲセンサ１０の領域すなわちターゲットＴを照射する信号I_{INC}のパワーを増大させる。波長可変光源２２に結合されたコリメータ２６、または、他のビーム調整素子によって、信号I_{INC}がターゲットＴに送られる。一般に、信号I_{INC}には、ｐ偏光波と、ｐ偏光波に直交するｓ偏光波が含まれるが、ここで、ｐ、ｓは従来の定義による偏光ｐ、ｓを表わしている。信号I_{INC}を、波長可変光源２２とコリメータ２６の間の信号経路に偏光コントローラ（不図示）を含むことによって、ｐ偏光されるように指定することも可能である。指定された入射角ϕ_{INC}において、信号I_{INC}が、表面プラズモンと結合し、共振波長λ_Rにおいて、信号Ｉｒが、例えば、図２及び図４の強度プロファイルに示された強度におけるディップ（低下）を被るようにする。光学システム２０は、図示のように、波長可変光源２２とコリメータ２６の間の光路に光ファイバを利用して実施されているが、代替的には、この光路に自由空間光学素子を使用して、ＳＰＲセンサ１０のターゲットＴを照射する。これらの実施態様では、波長可変光源２２とターゲットＴの間に挿入された空間的に分離された四分の一波長板及び二分の一波長板を使用して、ｐ偏光信号I_{INC}が得られるように偏光調整を施すことが可能である。代替的には、波長可変光源２２の出力部において光ファイバ信号経路に挿入された偏光コントローラ（不図示）を介して、偏光調整が施される。
【００１２】
波長可変光源２２の波長λが、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rを含む波長範囲λ_1～λ_2内において同調されると、検出器２８が信号I_Rを傍受する。共振波長λ_Rが、波長範囲λ_1～λ_2外で生じる場合、入射角ϕ_{INC}を調整して、調整された入射角において、共振波長λ_Rが波長範囲λ_1～λ_2内に入るようにすることが可能である。入射角ϕ_{INC}の調整は、一般に、回転ステージ２５にＳＰＲセンサ１０を取り付けることによって可能になる。
【００１３】
検出器２８は、一般に、フォトダイオード、フォトセンサ、または、傍受した光信号を、以下では被検出信号I_{DET}と呼ぶことにする、対応する電気信号に変換するのに適した他の変換器である。被検出信号I_{DET}は、この例の場合、被検出信号I_{DET}のサンプルを取得するアナログ・ディジタル変換器３２を含む処理装置３０に供給される。この

サンプル取得は、波長可変光源２２によって得られる、波長可変光源２２の同調または掃引の開始を指示するトリガ信号ＴＲＩＧによってトリガされる。サンプル取得レートすなわちサンプル・レートは、クロック３４によって設定されるクロック・レート（クロック速度）f_{CLOCK}によって決まる。この収集によって、メモリ３６に記憶される被検出信号I_{DET}のサンプル集合Ｓが得られる。集合Ｓ内のサンプルＳｉは、波長可変光源２２の波長λｉにおける信号Ｉｒの検出強度を表わしている。整数の各サンプル番号ｉは、波長範囲$\lambda_1 \sim \lambda_2$内における波長λｉに対応する。例えば、サンプル集合ＳにおけるサンプルＳｉのサンプル番号ｉの波長λｉは、関係式$\lambda i = \lambda_1 + (\gamma / f_{CLOCK}) i$によって決まる。

【００１４】

検出器２８は、一般に、波長可変光源の波長範囲$\lambda_1 \sim \lambda_2$に対応するための広帯域検出器であるが、検出器によって傍受される信号Ｉｒは、サンプルＳｉの波長ではスペクトル的に狭いので、集合Ｓ内の取得されたサンプルＳｉの波長分解能は、信号Ｉｒのスペクトル幅によっては低下しない。波長可変光源２２の波長λが同調率γで掃引または同調される場合、集合Ｓ内のサンプルＳｉが取得される波長分解能は、クロック・レートf_{CLOCK}と同調率γの比に基づくことになる。同調率γに対してクロック・レートf_{CLOCK}が増すと、波長分解能が向上し、信号Ｉｒの強度を波長λの関数として強度プロファイルで正確に表わすことが可能になる。取得されたサンプル集合Ｓに対して、曲線の当てはめ、平均化、または、他の信号処理技法を施すことによって、ＳＰＲセンサ１０に関連した強度プロファイルを正確に表わすことが可能になる。これらの信号処理技法は、メモリ３６に結合されたコンピュータまたは他のタイプのプロセッサ（不図示）によって容易に実施可能である。

【００１５】

強度プロファイルによって、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rを正確に求めることが可能になり、強度プロファイルを用いることによって、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_R、または、ＳＰＲセンサ１０の誘電体２の屈折率n_sの変化Δｎによって誘発されるシフトΔλのような、共振波長λ_RのシフトΔλを正確に求めることが可能になる。例えば、強度プロファイルの微分係数（導関数）から共振波長λ_Rを求めることによって、あるいは、強度プロファイルのディップにおける共振波長λ_Rを識別するのに適した他の任意の技法から、共振波長λ_Rに対応する強度プロファイルの最小値を求めることが可能である。２つ以上の強度プロファイル間における共振波長λ_RのシフトΔλは、２つ以上の強度ファイルの共振波長λ_Rの差を求めることによって、検出し、定量化することが可能である。強度プロファイルにおけるシフトは、ＳＰＲセンサ１０の検知媒体における屈折率の変化のようなＳＰＲセンサの１つ以上の属性の変化に関連づけることも可能である。

【００１６】

次に、被検出信号I_{DET}のサンプルから検出される共振波長λ_Rの検出シフトΔλは、共振波長λ_RのシフトΔλを誘発する、誘電体２の屈折率n_sの変化Δｎにマッピングすることが可能である。１つの例では、シフトΔλと変化Δｎとの間のマッピングは、導電性フィルム１と誘電体２との界面におけるフレネル反射を解決するＭＡＴＬＡＢまたは他の適合するプログラムまたは環境を用いた、ＳＰＲセンサ１０のコンピュータ・シミュレーションから確立される。コンピュータ・シュミレーションでは、屈折率n_sに対する共振波長λ_Rの感度$d\lambda / dn_s$がモデル化される。感度$d\lambda / dn_s$に基づいて、共振波長λ_Rの各シフトΔλを屈折率ｎｓの対応する変化Δｎにマッピングすることが可能である。もう１つの例では、異なる既知の屈折率n_{s1}、n_{s2}、．．．n_{sx}を有する誘電体２を備えた複数のターゲットＴが、共振波長λ_Rの付近の波長λにおける光信号I_{INC1}、I_{INC2}、．．．I_{INCX}によって順次または同時に照射される。光学システムの検出器及び処理装置による反射光信号I_{r1}、I_{r2}、．．．I_{rX}の検出及びサンプリングから、屈折率n_{s1}、n_{s2}、．．．n_{sx}のそれぞれに対応する共振波長λ_{R1}、λ_{R2}、．．．λ_{RX}が求められる。次に、屈折率n_{s1}、n_{s2}、．．．n_{sx}に対する共振波長λ_{R1}、λ_{R2}、．．．λ_{RX}の曲線の当てはめ、補間、または、他の

適合する技法を利用して、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$と屈折率n_sの変化Δnとの間のマッピングが確立される。

【００１７】

共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$と屈折率n_sの変化Δnとの間のマッピングは、導電性フィルム１と誘電体２との界面における適切な波動ベクトル（または波数ベクトル。以下同じ）の整合をとることによって確立することも可能である。これには、表面プラズモンの波動ベクトル$k_{SPR}=w/c((\varepsilon_1 n_s^2)(\varepsilon_1+n_s^2))^{1/2}$と光信号$I_{INC}$の波動ベクトル$k_x=n_4(2\pi/\lambda)\sin\phi_{INC}$を同等に扱うことが含まれるが、ここで、$\varepsilon_1$は導電性フィルム１の誘電率であり、$n_4$はプリズム４の屈折率であり、$\phi_{INC}$は光信号$I_{INC}$の入射角である。屈折率$n_s$の変化$\Delta n$は、下記の式（１）である、波動ベクトル$k_{SPR}$，$k_x$の式から導き出すことが可能である。ここで、導電性フィルム１の誘電率ε_1の虚数成分はゼロに設定される。

【００１８】

【数１】

$$\Delta n=\frac{\Delta\lambda\left(\frac{n_4 n_s^3}{\lambda}\left(\frac{1}{\varepsilon_1}-1\right)+\frac{dn_4}{d\lambda}n_s(n_s^2+\varepsilon_1)\right)}{n_4\varepsilon_1} \qquad (1)$$

【００１９】

屈折率n_sの変化Δnに対して共振波長の検出されたシフトをマッピングするために提示した代替態様は例示である。代替的には、任意の適合する方式を使用して、このマッピングが確立されることは明らかである。

【００２０】

図６に示す本発明の代替実施態様によれば、光学システム内の白色光または他のスペクトル的に広い光源４２によって、ＳＰＲセンサ１０を照射する信号IW_{INC}が提供される。信号ＩＷｒは、ＳＰＲセンサ１０のターゲットＴで反射され、次に、ＳＰＲセンサ１０と検出器２８の間に挿入された波長可変光フィルタ４４によって濾波される。米国、バーモント州、ブラトボロのＯＭＥＧＡ　ＯＰＴＩＣＡＬ，Ｉｎｃ．から入手可能な回折格子またはフィルタのような、波長可変光フィルタ４４は、通過帯域がスペクトル的に狭く、波長範囲λ_1～λ_2内で同調可能である。

【００２１】

実施態様の１つでは、波長可変光フィルタ４４の通過帯域が、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rを含む波長範囲λ_1～λ_2内で同調されると、検出器２８は、波長可変光フィルタ４４から結果生じる濾波信号（フィルタリングされた信号）I_Fを傍受する。共振波長λ_Rが波長範囲λ_1～λ_2外で生じる場合、回転ステージ２５によって、信号IW_{INC}の入射角ϕ_{INC}を調整し、調整された入射角で、共振波長λ_Rが波長範囲λ_1～λ_2内にあるようにすることが可能である。濾波信号I_Fの傍受に応答して、検出器２８は信号I_{DET}を生成する。次に、被検出信号I_{DET}が処理装置３０に供給され、処理装置３０によってサンプル集合Ｓが得られる。図５に示す実施態様の場合と同様、サンプル集合Ｓを処理して、ＳＰＲセンサ１０に関連した強度プロファイルを確立し、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rを検出するか、または、屈折率n_sの変化Δnから生じるＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$を検出する。次に、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$を屈折率ｎｓの変化Δnにマッピングすることが可能になる。

【００２２】

図７Ａ～図７Ｂに示す本発明の代替実施態様によれば、１つ以上のＳＰＲセンサ１０に含まれるターゲットT_1～T_Nのアレイから、共振波長λ_Rの誘発されたシフト$\Delta\lambda$の同時または連続的な検出が可能になる。図７Ａの場合、ターゲットT_1～T_Nは、光学スプリッタ４６によって光信号I_{INC}から提供されて、コリメータ26_1～26_Nを介して送られた光信号I_{INC1}～I_{INCN}によって照射される。オプションにより、レンズ（不図示）のような結像素子が、ターゲットT_1～T_Nのアレイとフォトダイオード・ア

レイのような検出器２８の検出素子D_1～D_Nのアレイとの間に挿入される。結像素子が含まれている場合は、結像素子によって、ターゲットT_1～T_Nの物理的位置と検出器アレイにおける検出素子D_1～D_Nの物理的位置との間のマッピングまたは他の対応付けが行われるので、ターゲットT_1～T_Nのアレイから反射する光信号Ir_1～Ir_Nが、検出器アレイの対応する検出素子D_1～D_Nによって傍受され、被検出信号I_{DET1}～I_{DETN}が生じることになる。ターゲットT_1～T_Nのアレイから反射した光信号Ir_1～Ir_Nのビームが、空間的に明確に分離している場合は、ターゲットT_1～T_Nのアレイと検出素子D_1～D_Nのアレイとの間の対応付けが、光信号Ir_1～Ir_Nを介して得られることになる。ターゲットT_1～T_Nのアレイから反射した光信号Ir_1～Ir_Nのビームが、重なり合って、空間的に明確に分離していない場合は、ターゲットT_1～T_Nのアレイと検出素子D_1～D_Nのアレイとの間の物理的マッピングまたは他の対応付けは、ターゲットT_1～T_Nのアレイと検出素子D_1～D_Nのアレイとの間に結像素子を挿入することによって得ることが可能になる。

【００２３】

検出素子D_1～D_Nのアレイからの被検出信号I_{DET1}～I_{DETN}は、次に、処理装置３０に送られ、処理装置３０によってターゲットT_1～T_Nのそれぞれに対応するサンプル集合S_1～S_Nが取得される。図５に示す実施態様の場合と同様、サンプル集合S_1～S_Nを処理して、共振波長λ_R、または、ターゲットT_1～T_Nの屈折率の変化から生じるターゲットT_1～T_Nの共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$が求められる。次に、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$を屈折率ｎｓの変化Δnにマッピングすることができる。

【００２４】

図７Ｂに示す本発明の実施態様によれば、レンズのようなコリメーティング素子（collimating element）４８によって、光信号I_{INC}から、ターゲットT_1～T_Nのアレイを照射するのに適した幅のビームＢ１が形成される。図示の例の場合、空間的に分離された四分の一波長板及び二分の一波長板（不図示）を波長可変光源とターゲットT_1～T_Nのアレイとの間に挿入して、ビームＢ１のｐ偏光が得られるように偏光調整を施すことが可能である。代替的には、偏光調整は、波長可変光源２２の出力部において光ファイバ信号経路に挿入された偏光コントローラ（不図示）を介して施される。ターゲットT_1～T_Nのアレイにおいて、ビームＢ２が反射される。光路内のターゲットT_1～T_Nのアレイと検出器２８との間に配置された結像素子４９によって、ターゲットT_1～T_Nの物理的位置と検出器２８における検出素子D_1～D_Nの物理的位置との間の対応付けが得られるので、ターゲットT_1～T_Nのアレイ内に配置された対応するターゲットから反射したビームＢ２の一部が、検出器２８の対応する検出素子D_1～D_Nによって傍受され、被検出信号I_{DET1}～I_{DETN}が生じることになる。図７Ａに示した実施態様と同様、サンプル集合S_1～S_Nを処理して、共振波長λ_R、または、ターゲットT_1～T_Nの屈折率の変化Δn_1～Δn_Nから生じるターゲットT_1～T_Nの共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$を求める。次に、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$を屈折率ｎｓの変化Δnにマッピングすることができる。

【００２５】

提示した例では、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$は、誘電体２の屈折率n_sの変化Δnにマッピングされた。この場合、屈折率n_sのこれらの変化Δnを利用して、被生体分析物の検出及び識別または生体分子相互作用の生物物理学的分析を行うことが可能である。しかし、本発明の代替実施態様では、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$が、被生体分析物の存在または識別、生体分子相互作用の生物物理学的分析、または、共振波長λ_Rのシフト$\Delta\lambda$を誘発するＳＰＲセンサ１０の任意の適切な属性または特徴にマッピングされる。

【００２６】

従来のＳＰＲ検知技法によれば、小サイズ及び中間サイズの分析物の検出は可能であるが、大サイズの被分析物の検出は困難である。Ｈｏｍｏｌａ他、「Ｓｕｒｆａｃｅ Ｐｌａｓｍｏｎ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ」、ｐ．２４３での報告によれば、従来のセンサ技法による感度は、細菌や細胞のようなより大きな被分析物の検出には

不十分である。しかし、本発明の実施態様は、信号I_{INC}がＳＰＲセンサ１０を照射する波長範囲λ_1～λ_2内におけるより長い波長λに対処する。これらのより長い波長によって、ＳＰＲセンサ１０の誘電体２へのエバネッセント場（エバネッセント電磁場）の貫入がそれに応じて深くなり、その結果、本発明の実施態様による光学システム及び方法を利用して、より大きな被分析物の検出、識別、モニタ、または、その他の測定が可能になる。

【００２７】

本発明の実施態様によれば、ＳＰＲセンサ１０に関連した共振波長は、一般に、例えば、図２及び図４に示すように、強度プロファイルにディップ（低下部）が生じる波長である。しかし、代替的には、ＳＰＲセンサ１０に関連した共振波長λ_Rは、強度プロファイルにディップが生じる実際の共振波長からオフセットした１つ以上の波長λのような、他の任意の指定された測定波長である。これらの測定波長を使用して、誘電体２の屈折率n_sの変化に起因するシフトΔλような、共振波長λ_RのシフトΔλを検出することができる。

【００２８】

図８には、本発明の代替実施態様による測定方法５０が示されている。測定方法５０には、信号I_{INC}、IW_{INC}のような入射光信号で波長範囲λ_1～λ_2にわたってＳＰＲセンサ１０を照射するステップ（ステップ５２）が含まれている。測定方法５０のステップ５４では、ＳＰＲセンサからの反射信号の強度が、事前設定された同調率で、波長範囲λ_1～λ_2内において、入射信号または反射信号に与えられる波長弁別限界で検出される。波長弁別限界は、波長可変光源２２で入射信号を発生することによって、入射信号I_{INC}に与えられる。代替的には、波長弁別限界は、入射信号を発生する光源とＳＰＲセンサ１０の間に挿入された波長可変光フィルタを介して、入射信号I_{INC}に与えられる。波長弁別限界は、ＳＰＲセンサ１０とＳＰＲセンサ１０からの反射信号の強度を検出する検出器２８との間に挿入された波長可変光フィルタ４４を介して、反射信号に与えられる。

【００２９】

測定方法５０のステップ５６には、あるサンプリング・レートで、検出された強度をサンプリングするステップが含まれる。ステップ５８には、ステップ５６のサンプリング結果に基づいて、ＳＰＲセンサに関連した強度プロファイルを作成するステップが含まれており、この場合、強度プロファイルの波長分解能は同調率γとサンプリング・レートによって決まる。測定方法５０には、オプションとして、ＳＰＲセンサ１０に関連した識別された共振波長λ_Rが波長範囲λ_1～λ_2外で生じる場合、ＳＰＲセンサ１０に対する入射信号の入射角を調整して、調整された入射角において、ＳＰＲセンサ１０の共振波長λ_Rが指定された波長範囲λ_1～λ_2内に入るようにするステップを含むステップ５９が含まれている。

【００３０】

本発明の実施態様には、ＳＰＲセンサ１０が含まれるが、これらの実施態様のＳＰＲセンサは、共振ミラー変換器（resonant mirror transducer）、または、検知媒体へのエバネッセント波の貫入によって検知される検知媒体の属性によって決まる、関連する強度プロファイルを有する反射光信号Ｉｒを提供する他の任意のタイプの変換器を含むことが意図されている。

【００３１】

本発明の１構成においては、入射信号がある波長範囲にわたってＳＰＲセンサを照明し、ＳＰＲセンサからの反射信号の強度が、入射信号または反射信号に与えられた波長弁別能力でもって検出される。この波長弁別能力は、その波長範囲内の予め指定されたチューニングレートにおいて与えられる。次に、検出された強度をあるサンプリングレートでサンプリングし、ＳＰＲセンサに関連する強度プロファイルを、チューニングレート及びサンプリングレートによって決定された波長分解能でのサンプリングから生成する。

【００３２】

本発明の実施態様について詳細に説明したが、当業者であれば、それらの実施態様に対して、添付の特許請求の範囲に記載された本発明の範囲から逸脱することなく、種々の変更及び改変を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１】ＳＰＲセンサを示す図である。

【図２】ＳＰＲセンサに関連した反射光信号の例示的な強度プロファイルを示す図である。

【図３】屈折率に対する共振波長の感度を波長に対して示した図である。

【図４】ＳＰＲセンサに関連した反射光信号の例示的な強度プロファイルを示す図である。

【図５】本発明の実施態様による光学システムを示す図である。

【図６】本発明の実施態様による光学システムを示す図である。

【図７Ａ】本発明の代替実施態様による光学システムを示す図である。

【図７Ｂ】本発明の代替実施態様による光学システムを示す図である。

【図８】本発明の代替実施態様による測定方法のフローチャートである。

【符号の説明】

【００３４】

１０　ＳＰＲセンサ

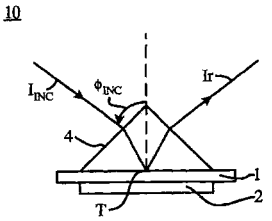
２０　光学システム

２２　波長可変光源（チューナブル光源）

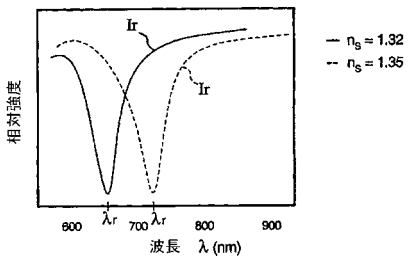
２８　検出器

３０　処理装置

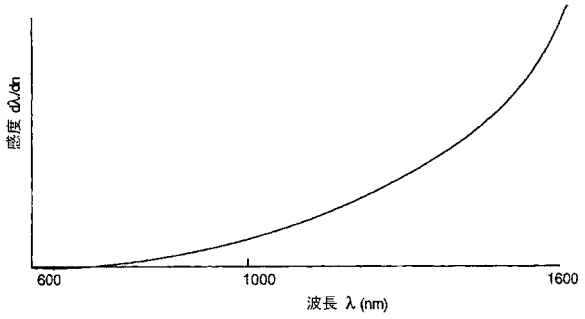
【図１】



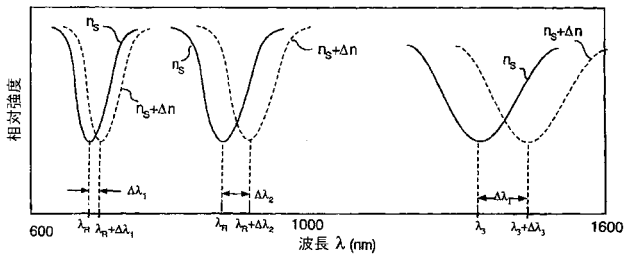
【図２】



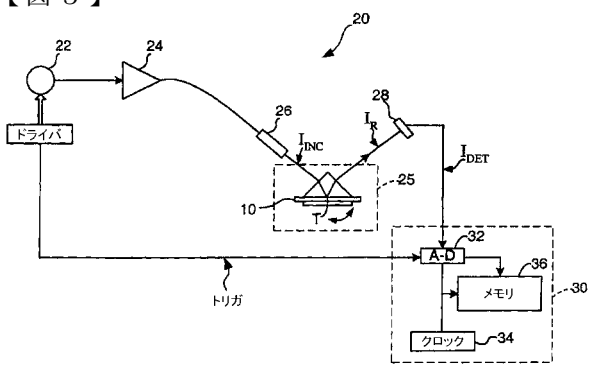
【図３】



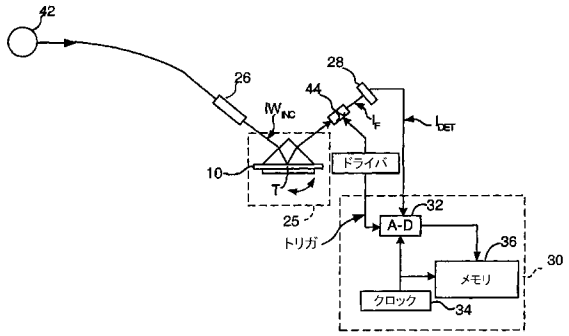
【図４】



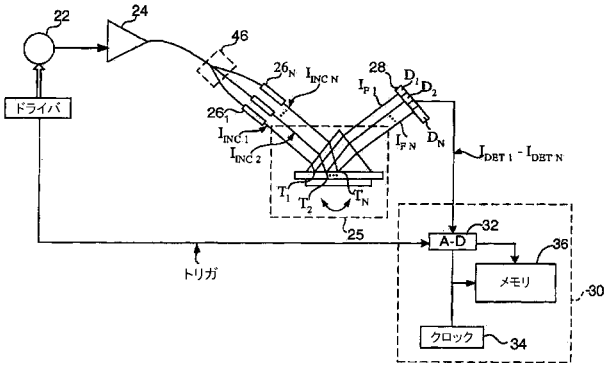
【図５】



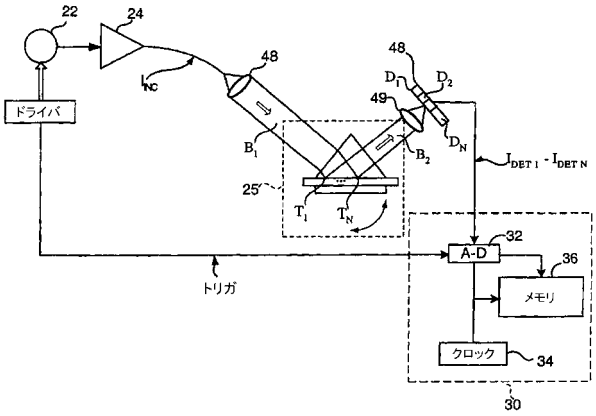
【図６】


42
26
28
44
W_{INC}
I_F
I_{DET}
10
T
ドライバ
25
トリガ
32
A-D
36
メモリ
クロック
34
30

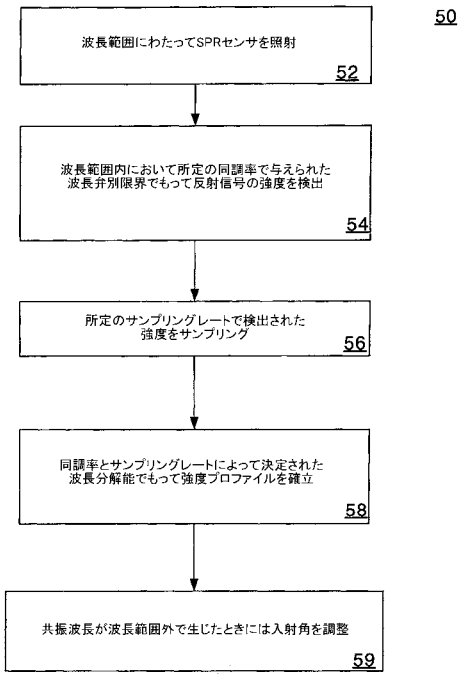
【図７Ａ】


22
24
46
26_N
$I_{INC\,N}$
28
D_1
D_2
$I_{F\,1}$
26_1
$I_{INC\,1}$
$I_{INC\,2}$
$I_{F\,N}$
D_N
$I_{DET\,1}$ - $I_{DET\,N}$
T_1
T_2
T_N
25
ドライバ
トリガ
32
A-D
36
メモリ
クロック
34
30

【図７Ｂ】


22
24
48
I_{INC}
48
D_1
D_2
49
B_1
B_2
D_N
$I_{DET\,1}$ - $I_{DET\,N}$
25
T_1
T_N
ドライバ
トリガ
32
A-D
36
メモリ
クロック
34
30

【図８】


50
波長範囲にわたってSPRセンサを照射
52
波長範囲内において所定の同調率で与えられた
波長弁別限界でもって反射信号の強度を検出
54
所定のサンプリングレートで検出された
強度をサンプリング
56
同調率とサンプリングレートによって決定された
波長分解能でもって強度プロファイルを確立
58
共振波長が波長範囲外で生じたときには入射角を調整
59

フロントページの続き

(72)発明者　グレゴリー・ディー・ヴァンウィゲレン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９５１２９，サンノゼ，ホワイト・クリフ・ドライブ・１１０６
(72)発明者　ダニエル・ビー・ロイトマン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０２５，メンロパーク，カレッジ・アベニュー・７００

Ｆターム(参考) 2G059 AA01 BB12 EE02 GG01 HH01 HH06 JJ02 JJ11 JJ12 KK01
LL01 MM01 MM04 PP01