

(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
2012 年 12 月 13 日(13.12.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/169230 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01) *G01N 21/78* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/053692
- (22) 国際出願日: 2012 年 2 月 16 日(16.02.2012)
- (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 2011-128627 2011 年 6 月 8 日(08.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): オリ
ンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目 4
3 番 2 号 Tokyo (JP). テルモ株式会社 (TERUMO
KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷
区幡ヶ谷二丁目 4 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 巢山 拓郎
(SUYAMA Takuro) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区
幡ヶ谷二丁目 4 3 番 2 号オリンパス株式会社内
Tokyo (JP). 内田 高雄 (UCHIDA Takao) [JP/JP]; 〒
2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0
0 番地テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 伊藤 進(ITO H Susumu); 〒1600023 東京
都新宿区西新宿七丁目 4 番 4 号 武蔵ビル
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, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, 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, MD, 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, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

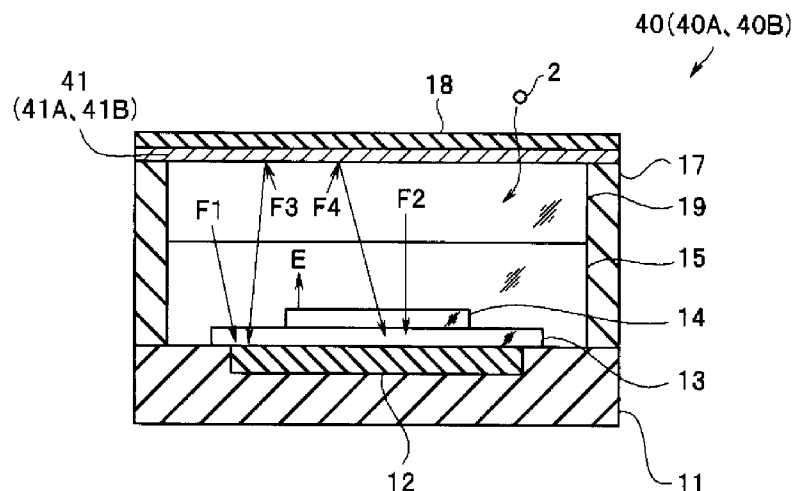
添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: FLUORESCENCE SENSOR

(54) 発明の名称: 蛍光センサ

【図4】



(57) Abstract: A fluorescence sensor (10) comprises: a PD element (12) for converting fluorescence (F) to an electrical signal; an indicator (19) for generating the fluorescence (F) using an analyte (2) and excitation light (E); and a reflective layer (41) disposed on the indicator (19) and adapted for reflecting the fluorescence (F) in the direction of the PD element (12), it being possible for body fluid containing the analyte (2) to pass through the reflective layer.

(57) 要約: 蛍光センサ 10 は、蛍光 F を電気信号に変換する PD 素子 12 と、アナライタ 2 および励起光 E により蛍光 F を発生するインジケータ 19 と、インジケータ 19 の上に配設されアナライタ 2 を含む体液が通過可能であり、かつ蛍光 F を PD 素子 12 の方向に反射する反射層 41 と、を具備する。



WO 2012/169230 A1

明 細 書

発明の名称： 蛍光センサ

技術分野

[0001] 本発明は、水溶液中のアナライトの濃度を計測する蛍光センサに関し、特に、アナライトおよび励起光により蛍光を発生するインジケータを具備する蛍光センサに関する。

背景技術

[0002] 液体中のアナライトすなわち被計測物質の濃度を測定する蛍光センサが開発されている。蛍光センサは、アナライトの量に応じた光量の蛍光を発生するインジケータと、インジケータからの蛍光を検出する光電変換素子を有している。

[0003] 例えば、米国特許第5 0 3 9 4 9 0号明細書に開示されている蛍光センサ1 1 0は、MEMS技術を利用して作製できるとともに小型化が可能である。図1および図2に示すように、蛍光センサ1 1 0は、励起光Eを透過可能な透明基板1 1 1と、蛍光Fを電気信号に変換する光電変換素子1 1 2と、励起光Eを集光する集光機能部1 1 5 Aを有する透明中間層1 1 5と、アナライト2および励起光Eの作用によりアナライト量に応じた光量の蛍光Fを発光するインジケータ1 1 9と、遮光層1 1 8と、から構成されている。

[0004] なお、蛍光センサ1 1 0では、透明基板1 1 1の下面から入射した励起光Eのうち、光電変換素子1 1 2と光電変換素子基板1 1 2 Aとの隙間1 1 2 Bを通過した励起光E 2だけが、インジケータ1 1 9に入射する。

[0005] 本発明は、高感度の蛍光センサを提供することを目的とする。

発明の開示

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の一態様の蛍光センサは、蛍光を電気信号に変換する光電変換素子と、アナライトおよび励起光により前記蛍光を発生するインジケータと、前記インジケータの上に配設され、前記アナライトを含む体液が通過可能であ

り、かつ前記蛍光を前記光電変換素子の方向に反射する反射層と、を具備する。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]従来の蛍光センサの断面構造を示した説明図である。

[図2]従来の蛍光センサの構造を示した分解図である。

[図3]第1実施形態の蛍光センサの構造を示した分解図である。

[図4]第1実施形態の蛍光センサの断面構造を示した説明図である。

[図5]第1実施形態の蛍光センサの部分断面構造を示した説明図である。

[図6]第2実施形態の蛍光センサの部分断面構造を示した説明図である。

[図7]第4実施形態の蛍光センサの断面構造を示した説明図である。

[図8]第5実施形態の蛍光センサの断面構造を示した説明図である。

[図9]第6実施形態の蛍光センサの断面構造を示した説明図である。

発明を実施するための最良の形態

[0008] <第1実施形態>

本発明の第1実施形態の蛍光センサ40は被検体の体液中のグルコースを検出する。図3および図4に示すように、蛍光センサ40は、基板11と、フィルタ13と、発光素子14と、透明中間層15と、インジケータ19と、センサ枠17と、反射層41と、遮光層18と、が順に積層された構造である。

基板11は、蛍光Fを電気信号に変換する光電変換素子であるフォトダイオード素子（以下「PD素子」という）12を有する。PD素子12を覆うように配設されたフィルタ13は、蛍光Fを透過し励起光Eを遮る。フィルタ13の上に配設された発光素子14は、励起光Eを発生する。インジケータ19は、励起光Eと、遮光層18および反射層41を通過して進入したアナライト2と、により蛍光Fを発生する蛍光色素を有するハイドロゲルからなる。蛍光センサ40ではグルコースがアナライト2である。

[0009] 蛍光センサ40では、発光素子14が発生した励起光Eは効率良くインジケータ19に照射される。さらに、図4に示すように、蛍光センサ40では

、直接、PD素子12に入射する蛍光F1だけでなく、発光素子14を透過した蛍光F2もPD素子12に入射する。すなわち、発光素子14は蛍光を透過する。このため、蛍光センサ40は、すでに説明した従来の蛍光センサ110よりも高感度である。

[0010] さらに、アナライト2のインジケータ19への進入経路に配設された、アナライト2を含む体液が孔を介して通過可能な反射層41は、インジケータ19が発生し、反射層41の方向に出射された蛍光FをPD素子12の方向に反射する。すなわち、インジケータ19は、PD素子12の方向（下方）だけでなく、上方および側面方向にも蛍光を発生する。蛍光センサ40はインジケータ19から上方、すなわち反射層41の方向に出射された蛍光Fも、PD素子12により検出される。

[0011] なお、蛍光センサ40は体内に挿入後、所定期間、例えば、1週間、継続してアナライト濃度を測定可能である。しかし、蛍光センサ40を体内に挿入しないで、採取した体液、または体外の流路を介して体内と循環する体液を、体外において蛍光センサ40と接触させてもよい。

[0012] 次に、蛍光センサ40の構成要素について詳細に説明する。

[0013] 基板11は、PD素子12を有する。基板としては、半導体製造技術により基板にPD素子12を形成する場合にはシリコン等の半導体基板が適しているが、PD素子12の製造方法または配設位置によってはガラス基板等でもよい。また、光電変換素子として、フォトコンダクタまたはフォトランジスタ等を用いてもよい。

[0014] フィルタ13は、受光部であるPD素子12を覆うように配設されている。フィルタ13は、フィルタ13の上に配設された発光素子14が発生する、例えば波長375nmの励起光Eを遮断するが、インジケータ19が発生する波長460nmの蛍光Fは透過する。

[0015] フィルタ13は、多重干渉型フィルタでもよいが、好ましくは、光吸収型フィルタであり、例えばシリコン、炭化シリコン、酸化シリコン、窒化シリコン、もしくは有機材料等からなる単層層、または、前記単層層を積層して

なる多層層である。

[0016] なお、フィルタ 13 は、例えば酸化シリコンまたは窒化シリコン等からなる透明な保護層を介して P D 素子 12 上に配設されていてもよい。しかし、保護層の側面からの光の進入を防止するために、フィルタ 13 は P D 素子 12 にできるだけ近接して配設するのが好ましい。また P D 素子 12 とフィルタ 13 との間に空間があると光学的なロスが生じ透過率が低下する。このため、フィルタ 13 は P D 素子 12 に密着した状態で配設されていることが特に好ましい。

[0017] 発光素子 14 としては、L E D 素子、有機 E L 素子、無機 E L 素子、またはレーザーダイオード素子等の所望の励起光 E を発光する発光素子の中から、蛍光 F を透過する素子が選択される。

[0018] そして、発光素子 14 としては、蛍光透過率、光発生効率、励起光 E の波長選択性の広さ、および励起作用のある波長以外の光を僅かしか発生しないこと等の観点から、L E D 素子が好ましい。さらに L E D 素子の中でも、蛍光 F の透過率が高いサファイア基板上に形成された窒化ガリウム系化合物半導体よりなる紫外 L E D 素子が、特に好ましい。

[0019] 発光素子 14 の上に配設された透明中間層 15 には、電氣的絶縁性と、水分遮断性と、励起光 E および蛍光 F に対する光透過率等と、が良好なことが要求される。さらに、透明中間層 15 の特性としては、励起光 E が照射されても蛍光 F の発生が小さいこと、つまり自己蛍光を発しにくいことが重要である。

[0020] 透明中間層 15 には、石英、ガラス、シリコーン樹脂、または透明非晶性フッ素樹脂が好ましく用いられ、中でもシリコーン樹脂または透明非晶性フッ素樹脂が特に好ましい。

[0021] インジケータ 19 は、アナライト 2 および励起光 E により、励起光 E よりも長波長の蛍光 F を発生する蛍光色素を有するハイドロゲルからなる。すなわちインジケータ 19 は、試料中のアナライト濃度に応じた光量の蛍光 F を発生する蛍光色素が含まれる、励起光 E および蛍光 F が良好に透過するハイ

ドロゲルから構成されている。なお、インジケータ 19 が蛍光色素を含まず、蛍光 F を発生する蛍光色素が溶液中に存在するアナライト 2 そのものでもよい。

[0022] ハイドロゲルは、メチルセルロースもしくはデキストラン等の多糖類、アクリルアミド、メチロールアクリルアミド、ヒドロキシエチルアクリレート等のモノマーを重合して作製するアクリル系ハイドロゲル、またはポリエチレングリコールとジイソシアネートから作製するウレタン系ハイドロゲル等の水を含みやすい材料に蛍光色素を内包することにより形成されている。

[0023] ハイドロゲルは、遮光層 18 / 反射層 41 を介してセンサ外に離脱することがない大きさであることが好ましい。このため、ハイドロゲルは、構成する分子が分子量 400 万以上であるか、または反射層 41 の貫通孔の外径 D 以上の例えば径 50 nm 以上の粒子状であるか、または架橋され流動しない形態であることが好ましい。

[0024] 一方、蛍光色素としては、グルコース等の糖類を測定する場合には、蛍光残基を有するフェニルボロン酸誘導体等が適している。蛍光色素は、高分子量材料としたり、または、ハイドロゲルに化学的に固定したりすることにより、センサ外に離脱することが防止されている。

[0025] 蛍光色素と、ゲル骨格形成材と、重合開始剤と、を含むリン酸緩衝液を、窒素雰囲気下で 1 時間放置し、重合することにより、インジケータ 19 は作製される。例えば、蛍光色素としては、9、40-ビス [N- [2- (5, 5-ジメチルポリナノ-2-イル) ベンジル] -N- [6'- [(アクリロイルポリエチレングリコール-3400) カルボニルアミノ] -n-ヘキシルアミノ] メチル] -2-アセチルアントラセン (F-PEG-AAm) を、ゲル骨格形成材としては、アクリルアミドを、重合開始剤としては、ペルオキソ二硫酸ナトリウムおよび N、N、N'、N'-テトラメチルエチレンジアミンを用いる。

[0026] なお、インジケータ 19 として、透明中間層 15 と反射層 41 とセンサ枠 17 とからなるインジケータ空間内に収容された、ゲル状または液体状の、

蛍光色素を内包するハイドロゲルを用いることも可能である。

[0027] 反射層41は、蛍光Fを反射し、さらに、インジケータ19を保護する機能も有する。反射層41は、蛍光に対して反射率が高い金属、無機化合物または有機化合物を用いるがAl、Au、Ag、Pt、Cr、またはTi等の金属または合金が特に好ましい。

[0028] 図5に示すように、反射層41には、アナライト2を含む体液を通過可能な貫通孔がある。貫通孔は反射層41に、均一に形成されてもよいし、一部領域に局在して形成されていてもよいし、ランダムに形成されていてもよい。また、貫通孔の内部形状は円柱状、角柱状または多角形状でもよい。

[0029] なお、貫通孔の外寸（径）Dは、アナライト2を含む体液を通過可能なことに加えて、励起光Eおよび蛍光Fの蛍光センサ40の外部への漏光が最小限になるよう、紫外～青色の励起光の波長以下の径とすることが好ましい。すなわち、貫通孔の外寸（外径）Dは、10nm～350nmであることが好ましい。なお、外寸とは孔の開口の最大長であり、開口が円形の場合は直径となる。

[0030] 遮光層18は、漏光するのを防止すると同時に、外光が蛍光センサの内部に進入することを防止する。また、遮光層18は、生体適合性を有するとともに、アナライト2を含む体液の通過を妨げない。

[0031] 遮光層18には、例えば多孔質の金属もしくはセラミックス、またはインジケータ19に用いるハイドロゲルにカーボンブラックもしくはカーボンナノチューブなど光を通さない微粒子を混合した複合材料を用いる。

[0032] 反射層41とインジケータ19は、密着して配置されることが好ましいが、アナライトを含む体液が通過可能な中間層（図示せず）を介して配置されていてもよい。反射層41とインジケータ19の距離が近いほど、アナライトがインジケータ19に到達する時間が短く、センサのレスポンスが速くなるので、中間層の厚さは数 μ m以下が好ましい。中間層は、石英、ガラス、フッ素系またはシリコン樹脂などによる固体層が好ましいが、アナライトが通過可能な水溶液などの液層または空間であってもよい。

[0033] センサ枠 17 は、センサ本体を保護する機能と、遮光機能、すなわち、外光の進入を防止し、センサ内からセンサ外への光の漏れを防止する機能と、を有する。センサ枠 17 は、センサ本体を保護するために高剛性材料からなることが好ましい。

[0034] 例えば、センサ枠 17 には、ヤング率が数十 GPa から数百 GPa のシリコン、ガラスもしくは金属等、または、ヤング率が 1 GPa ~ 5 GPa の程度のポリプロピレンもしくはポリスチレン等の樹脂材料を用いる。なお、センサ枠 17 にガラスまたは樹脂材料を用いる場合には、遮光機能向上のため、カーボンブラック混合等により黒色とする。なお、基板 11 の加工により基板の一部からセンサ枠 17 を作製してもよい。

[0035] 図 4 に示すように、蛍光センサ 40 では、インジケータ 19 の蛍光色素が様々な方向に放射状に発生した蛍光のうち、反射層 41 により反射された蛍光 F3、F4 も、PD 素子 12 に入射する。より多くの蛍光が PD 素子 12 に入射するため、蛍光センサ 40 は高感度である。

[0036] <第 2 実施形態>

第 2 実施形態の蛍光センサ 40A は、蛍光センサ 40 と類似しているのと同じ構成要素には同じ符号を付し説明は省略する。

[0037] 蛍光センサ 40A は、反射層 41A が、複数の層が積層された、蛍光波長を選択的に反射する多層膜からなる。反射層 41A は、エッチング法により形成された、アナライトが通過可能な複数の孔を有する。

[0038] すなわち、反射層 41A は、高屈折率層と低屈折率層とが交互に積層されており、光の干渉効果により蛍光を選択的に反射する。

[0039] 高屈折率層としては酸化チタン（屈折率： $n = 2.52 \sim 2.71$ ）、酸化タンタル（ $n = 2.16$ ）、窒化シリコン（ $n = 2.0$ ）またはシリコン（ $n = 3.448$ ）等を用い、低屈折率層の材料としては、酸化シリコン（ $n = 1.41 \sim 1.45$ ）、フッ化マグネシウム（ $n = 1.37$ ）等を用いることが好ましい。

[0040] ただし、高屈折率および低屈折率とは 2 つの層の屈折率の絶対値の高低で

はなく、相対的な関係を示している。すなわち高屈折率層（第１の透明層）の屈折率を n_1 、低屈折率層（第２の透明層）の屈折率を n_2 としたとき、 $n_1 > n_2$ 、好ましくは、 $n_1 - n_2 > 0.5$ であればよい。

[0041] 例えば、高屈折率層としての層厚 250 nm の窒化シリコン層を２層と、低屈折率層としての層厚 170 nm の酸化シリコン層を１層と、からなる３層の反射層４１Ａは、波長 460 nm の蛍光に対する反射率は 60% であるのに対して波長 375 nm の励起光に対する反射率は 25% である。すなわち、反射層４１Ａは蛍光を選択的に反射する。

[0042] 反射層４１Ａを具備する蛍光センサ４０Ａは蛍光センサ４０と同様の効果を有し、さらに反射層４１Ａが、蛍光を選択的に反射するため、より高感度である。

[0043] <第３実施形態>

第３実施形態の蛍光センサ４０Ｂは、蛍光センサ４０と類似しているのと同じ構成要素には同じ符号を付し説明は省略する。

[0044] 図６に示すように、蛍光センサ４０Ｂでは、反射層４１Ｂがアナライトが通過可能な多孔質の母材に、高反射率粒子４３が埋め込まれた構造を有する。言い換えれば、反射層４１Ｂが複数の高反射率粒子４３を含有する多孔質材料からなる。

[0045] なお、多孔質材料とは構造中に外部と接続された空隙および気孔をもつ材料を意味する。空隙／気孔の、大きさ、分布および形状は、アナライトを含む体液が通過可能であれば、規則性を有している必要はなく、適宜選択可能である。

[0046] 母材の開気孔率は $5 \sim 75$ 体積％が好ましく、特に好ましくは $20 \sim 50$ 体積％である。前記範囲以上であれば、体液が通過しやすく、前記範囲以下であれば所望の機械的強度が得られる。なお、開気孔率は、アルキメデス法により測定した値である。

[0047] 反射層４１Ｂの母材材料としては、例えばセルロース、またはポリアクリルアミド等を用いる。また、高反射率粒子４３は、反射率が高い、金属、セ

ラミック、表面を白色にコーティングした有機材料の球体等である。なお、高反射率粒子43とは、蛍光に対する反射率が50%以上、好ましくは70%以上で入射光を反射する粒子である。

[0048] さらに、高反射率粒子43の粒径 d は、蛍光波長 λ の約 $1/2$ が好ましい。ここで粒径は高反射率粒子43が球形に限られないため、レーザー回折法により測定した中央値、すなわち粒度分布のピーク値である。

[0049] すなわち、表1に示すように、高反射率粒子43は粒径 d が波長 λ の $1/2$ の時に光散乱効率および光隠ぺい力が最大になり反射効率が最大となる。言い換えれば、蛍光波長の $1/2$ の粒径の高反射率粒子43は蛍光を強く反射するが、蛍光よりも低波長の励起光 E はあまり反射しない。すなわち、蛍光波長の $1/2$ の粒径の高反射率粒子43は蛍光を選択的に反射するために、PD素子に入射する光のS/N比が向上する。

[0050] もちろん、高反射率粒子43の粒径は正確に蛍光波長の $1/2$ ($\lambda/2$) であることが好ましいが、 $(\lambda/2) \pm 10\%$ であれば上記効果が得られる。例えば蛍光波長 $\lambda = 460 \text{ nm}$ の場合、粒径 d は、 $230 \text{ nm} \pm 10\%$ 、すなわち、 $207 \sim 253 \text{ nm}$ であればよい

<表1>

<表1>

領域	粒径 d と波長 λ の関係	光散乱効率	光隠ぺい力
幾何光学領域	$d \gg \lambda$	小	小
Mie領域	$d \approx \lambda/2$	大	大
Rayleigh領域	$d \ll \lambda$	小	小

高反射率粒子43の屈折率 n が高いほど、反射効率および光の隠ぺい力も高い。高反射率粒子43としては、屈折率1.90以上2.80以下の材料、例えば、酸化チタン（屈折率： $n = 2.52 \sim 2.72$ ）、酸化亜鉛（ $n = 1.99$ ）、ダイヤモンド（ $n = 2.42$ ）、硫化亜鉛（ $n = 2.37$ ）等を用いることができるが、酸化チタンが好ましく、ルチル型酸化チタン（

$n = 2.72$) が屈性率が高く安価であることから特に好ましい。前記範囲以上であれば所望の効果が得られ、前記範囲以下であれば工業的に量産が容易である。

[0051] なお、酸化チタンを用いる場合には、製造方法は塩酸法が硫酸法よりも均一な粒径であるため好ましい。反射層 41B は、母材を製造するときに、同時に高反射率粒子 43 を導入する。特に、酸化チタン粒子の表面にアルミナ層を形成し、さらにシランカップリング剤処理をすることで、母材と化学的に結合することができる。すなわち表面にアルミナ層を有する高反射率粒子 43 は母材と強く接合しているため脱離しにくい。

[0052] 蛍光センサ 40B は、蛍光センサ 40 が有する効果を有し、さらに反射層 41B は貫通孔形成または多層膜作製が不要であるため製造コストが低い。

[0053] <第 4 実施形態>

第 4 実施形態の蛍光センサ 40C は、蛍光センサ 40 と類似しているのと同じ構成要素には同じ符号を付し説明は省略する。

[0054] 図 7 に示すように、蛍光センサ 40C は、インジケータ 19 の側面に反射層（第 2 の反射層）42 を具備する。第 2 の反射層 42 は、反射層 41 と同様に、インジケータ 19 が発生した蛍光を反射し、PD 素子に入射させる。ただし、反射層 41 と異なり体液が通過可能である必要はない。

[0055] 第 2 の反射層 42 は、センサ枠 17 の内面に、反射層 41 と同様の材料を用いて配設されるが、同一の材料である必要はない。第 2 の反射層 42 は、センサ枠 17 と接着剤を介して接合してもよいし、直接、形成してもよい。また、第 2 の反射層 42 の上に透明保護層を形成してもよい。

[0056] 図 7 に示すように、蛍光センサ 40C では、インジケータ 19 が発生した蛍光のうち、第 2 の反射層 42 により反射された蛍光 F5 も、PD 素子 12 に入射する。蛍光センサ 40C は蛍光センサ 40 と同じ効果を有し、より多くの蛍光が PD 素子 12 に入射するため、高感度である。

[0057] なお、センサ枠 17 の内面を蛍光を反射するように鏡面加工することで、センサ枠 17 に第 2 の反射層 42 の機能を付与してもよい。

[0058] 蛍光センサ40、40A、40Bにおいても、蛍光センサ40Cと同様にインジケータ19の側面に反射層（第2の反射層）42を具備することで、より高感度とすることができる。

[0059] <第5実施形態>

第5実施形態の蛍光センサ40Dは、蛍光センサ40と類似しているのと同じ構成要素には同じ符号を付し説明は省略する。

[0060] 図8に示すように、蛍光センサ40Dは、従来の蛍光センサ110と類似した構造を有する。蛍光センサ40Fは透明基板11Dを具備し、透明基板11Dの下面からPD素子基板12Aの隙間12Bを通過した励起光Eがインジケータ19に入射する。

[0061] すなわち、励起光Eは透明基板11D／隙間12Bを通過し透明中間層15に進入し、透明中間層15内に配置した集光機能部15Dにより集光されてインジケータ19に入射する。インジケータ19では、励起光と、遮光層18および反射層41を通過して侵入したアナライト2との相互作用によって、インジケータ19に存在するアナライト量に応じた強度の蛍光が様々な方向へと放射状に発光する。このうち、PD素子12Dの方向に発光した蛍光F2は、PD素子12Dに直接入射する。さらに、インジケータ19内からPD素子12Dとは反対の方向に発光した蛍光F4は、反射層41によってPD素子12D側に反射され、PD素子12Dに入射する。PD素子12Dは、入射した蛍光量に応じた電気信号を出力するため、蛍光センサ40Dは、反射層のない蛍光センサに比べて、蛍光F3、F4の光量分だけ、出力が増大する。

[0062] 蛍光センサ40Dは、蛍光センサ40と同様の効果を有する。すなわちPD素子12Dが受光する蛍光の光量が増え、センサ出力が増大する。このため従来の蛍光センサに比べて高感度であり、正確なアナライトの検出が可能となるとともに微量のアナライトでも精度良く検出する。

[0063] なお、蛍光センサ40Dにおいても、反射層として貫通孔のある金属、高屈折率層と低屈折率層との積層膜、高反射率粒子を含有する多孔質を用いる

。また、インジケータ 19 の側面に蛍光を反射する第 2 の反射層を配設してもよい。

[0064] <第 6 実施形態>

第 6 実施形態の蛍光センサ 40E は、蛍光センサ 40 と類似しているのと同じ構成要素には同じ符号を付し説明は省略する。蛍光センサ 40E は、インジケータ 19 の側面側に PD 素子 12 が配設されている。

[0065] 図 9 に示すように、蛍光センサ 40E では、シリコン等の半導体からなる基板 11E に形成された凹部の側面に PD 素子 12E が形成され、凹部の底面に発光素子 14 が配設されている。なお、凹部の開口面は底面よりも広く、側面は、底面に対して垂直ではなく所定の角度 θ で傾斜している。

[0066] なお、凹部となる額縁形状のセンサ枠と平面状基板とを接合することにより、凹部を有する基板 11E が作製されてもよい。

[0067] また、PD 素子 12E およびフィルタ 13E を覆う透明中間層 15 の凹部にインジケータ 19 が配設されており、反射層 41 と遮光層 18 とにより、凹部が封止されている。

[0068] 次に、蛍光センサ 40E の製造方法について簡単に説明する。なお、1 個の蛍光センサ 40E 毎に製造してもよいが、ウエハプロセスとして一括して多数のセンサを製造することが好ましい。

[0069] すなわち、最初に、複数の素子が作製可能な面積を有するシリコンウエハの第 1 の主面に複数のマスク部を有するマスク層が作製される。そして、エッチング法により、主面と平行な底面のある複数の凹部が形成される。

[0070] エッチング法としては、水酸化テトラメチルアンモニウム (TMAH) 水溶液、水酸化カリウム (KOH) 水溶液などを用いるウエットエッチング法が望ましいが、反応性イオンエッチング (RIE)、ケミカルドライエッチング (CDE) などのドライエッチング法も用いることができる

例えば、シリコンウエハとしてシリコン (100) 面を用いた場合には、(111) 面のエッチング速度が (100) 面に比べて遅い異方性エッチングとなるため、凹部の側面は (111) 面となり、(100) 面 (底面) と

の角度は、54.74度となる。

[0071] 次に、それぞれの凹部の側面にPD素子12Eが公知の半導体プロセスにより形成される。側面は垂直でもよいが、傾斜している凹部は、側面が垂直な凹部に比べてPD素子12を形成できる面積が広いだけでなく、側面へのPD素子12の形成が容易である。なお側面の傾斜角度が30～70度であれば、上記効果が顕著である。

[0072] 次に、側面のPD素子12E上にフィルタ13Eが配設される。なお、フィルタ13E上に酸化シリコン層等の透明保護層を形成してもよい。次に、複数の凹部の底面に、それぞれ発光素子14が配設される。さらに、アモルファスフッ素樹脂からなる透明中間層15Eを形成後に、その凹部内にインジケータ19が配設される。さらに、凹部の開口を塞ぐように反射層41および遮光層18が配設される。最後に、複数のセンサが形成されたシリコンウエハが個片化され、蛍光センサ40Eが完成する。

[0073] 蛍光センサ40Eは蛍光センサ40等と同様の効果を有し、さらに基板11Eがセンサ枠を兼ねており、かつPD素子形成面である凹部の側面が傾斜しているため製造が容易である。

[0074] なお、複数の上記実施形態において説明した蛍光センサ全体の形状は直角柱形状であったが、台形形状、側面が湾曲した形状、またはセンサ側面の一方方向を延設した針型の蛍光センサ等であってもよい。

[0075] また、グルコース等の糖類を検出するセンサを例に説明したが、蛍光センサは、蛍光色素の選択によって、酵素センサ、PHセンサ、免疫センサ、または微生物センサ等の多様な用途に対応することができる。

[0076] すなわち、本発明は、上述した実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨を変えない範囲において、種々の変更、改変等ができる。

[0077] 本出願は、2011年6月8日に日本国に出願された特願2011-128627号を優先権主張の基礎として出願するものであり、上記の開示内容は、本願明細書、請求の範囲、図面に引用されたものとする。

請求の範囲

- [請求項1] 蛍光を電気信号に変換する光電変換素子と、
アナライトおよび励起光により前記蛍光を発生するインジケータと、
、
前記インジケータの上に配設され、前記アナライトを含む体液が通過可能であり、かつ前記蛍光を前記光電変換素子の方向に反射する反射層と、を具備することを特徴とする蛍光センサ。
- [請求項2] 前記反射層の上に、外光および前記励起光を遮り、かつ、前記体液が通過可能な遮光層を具備することを特徴とする請求項1に記載の蛍光センサ。
- [請求項3] 前記インジケータの側面に配設された、前記蛍光を反射する第2の反射層を具備することを特徴とする請求項1に記載の蛍光センサ。
- [請求項4] 前記反射層に、前記体液が通過可能な孔があることを特徴とする請求項2に記載の蛍光センサ。
- [請求項5] 前記孔が、前記励起光の波長以下の外寸の貫通孔であることを特徴とする請求項4に記載の蛍光センサ。
- [請求項6] 前記反射層が、金属からなることを特徴とする請求項5に記載の蛍光センサ。
- [請求項7] 前記反射層が、前記蛍光を選択的に反射する、異なる複数の材料の層を積層させた多層膜からなることを特徴とする請求項5に記載の蛍光センサ。
- [請求項8] 前記多層膜が、高屈折率層と低屈折率層との積層膜からなることを特徴とする請求項7に記載の蛍光センサ。
- [請求項9] 前記反射層が、高反射率粒子を含有する多孔質材料からなることを特徴とする請求項4に記載の蛍光センサ。
- [請求項10] 前記高反射率粒子の粒径が、前記蛍光波長の $1/2$ であることを特徴とする請求項9に記載の蛍光センサ。
- [請求項11] 前記高反射率粒子が、屈折率 1.90 以上 2.80 以下の材料から

なることを特徴とする請求項 10 に記載の蛍光センサ。

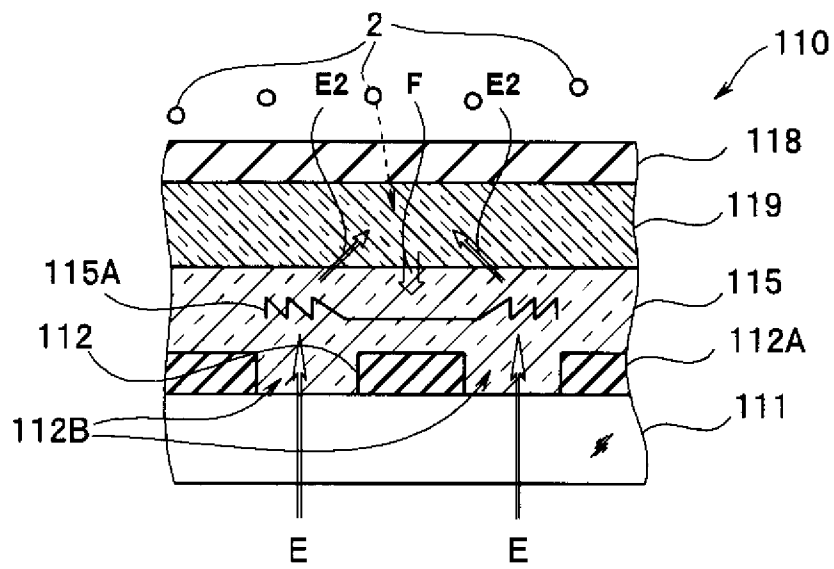
[請求項12] 前記高反射率粒子が、酸化チタン、酸化亜鉛、ダイヤモンド、または硫化亜鉛のいずれかであることを特徴とする請求項 11 に記載の蛍光センサ。

[請求項13] 前記高反射率粒子が、表面にアルミナ層を有するルチル型酸化チタンであることを特徴とする請求項 12 に記載の蛍光センサ。

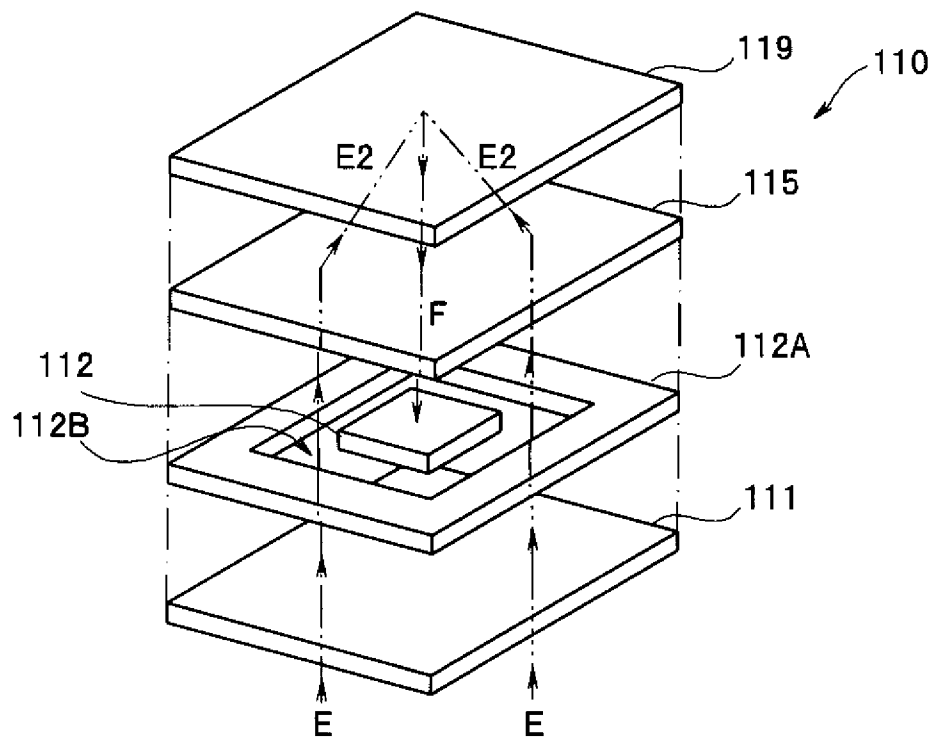
[請求項14] 前記光電変換素子を覆うように配設された、前記蛍光を透過し励起光を遮るフィルタと、
前記フィルタの上に配設された前記励起光を発生する発光素子と、
前記発光素子の上に配設された透明中間層と、を、具備し、
前記透明中間層の上に前記インジケータが配設されていることを特徴とする請求項 1 に記載の蛍光センサ。

[請求項15] 前記光電変換素子を覆うように配設された、前記蛍光を透過し励起光を遮るフィルタと、
前記励起光を発生する発光素子と、
前記発光素子の上に配設された透明中間層と、を具備し、
前記光電変換素子が、前記インジケータが配設されたセンサ枠の壁面に形成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の蛍光センサ。

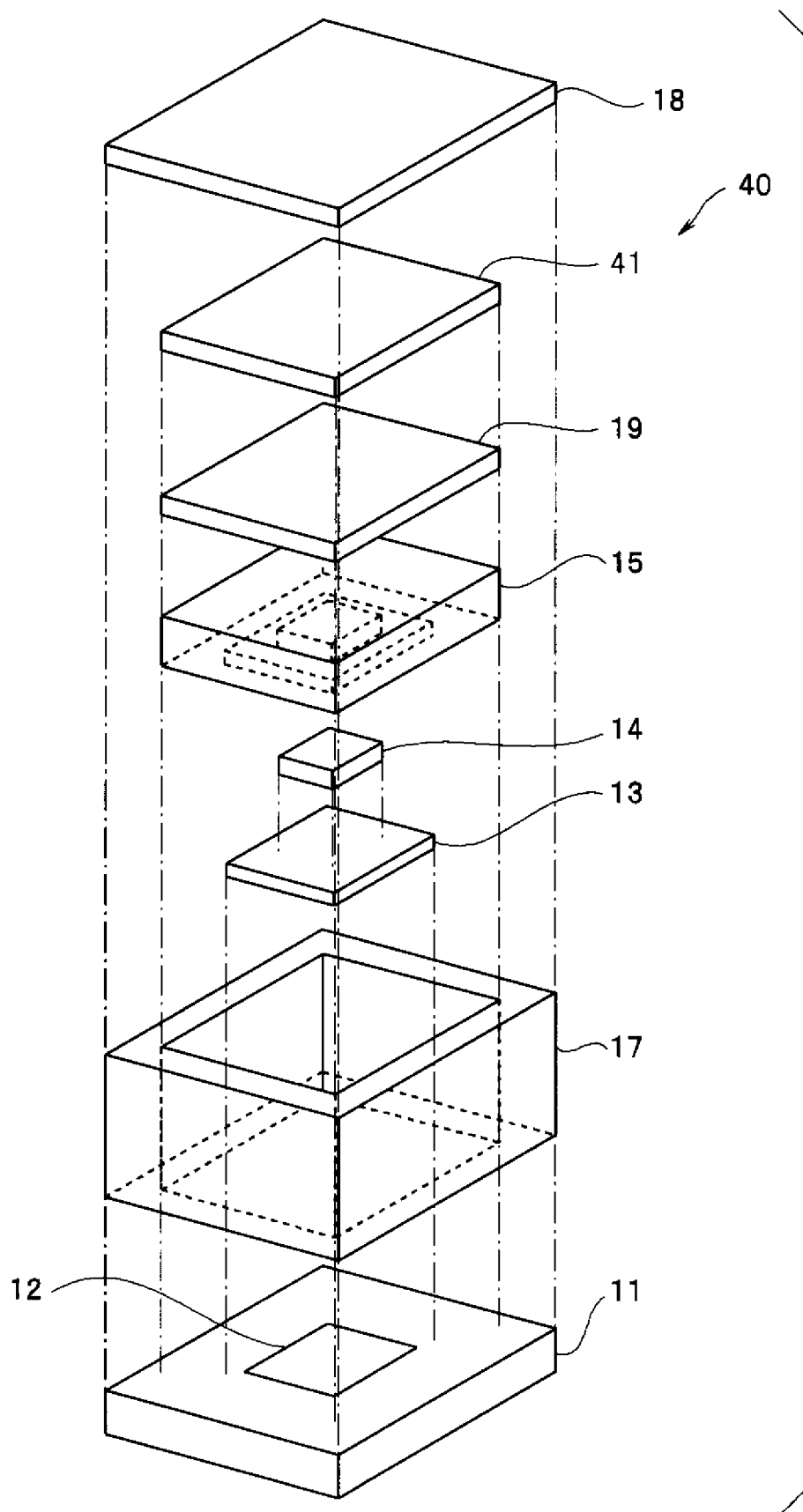
[図1]



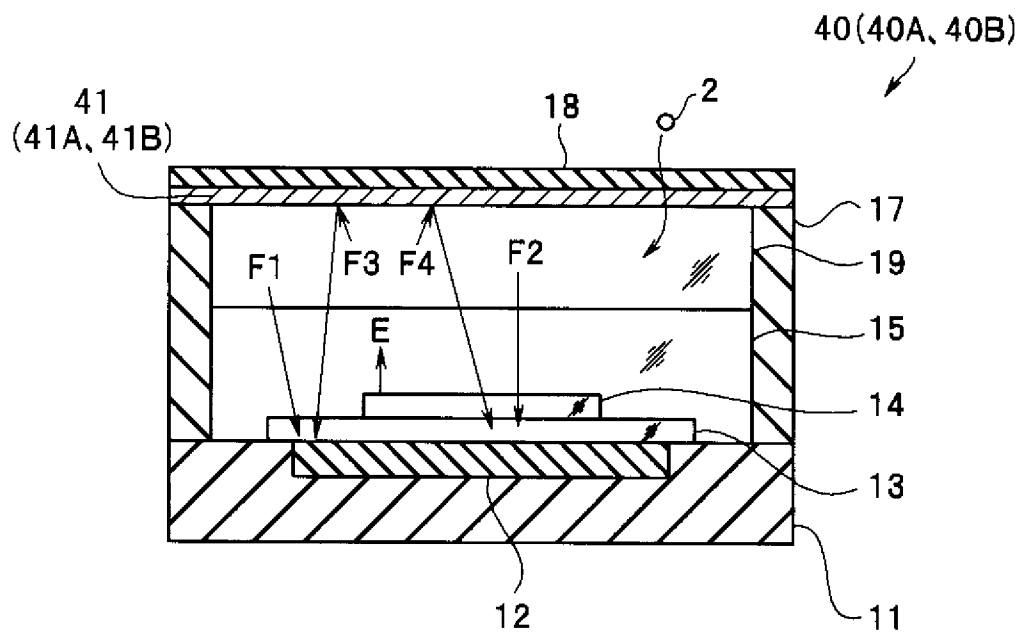
[図2]



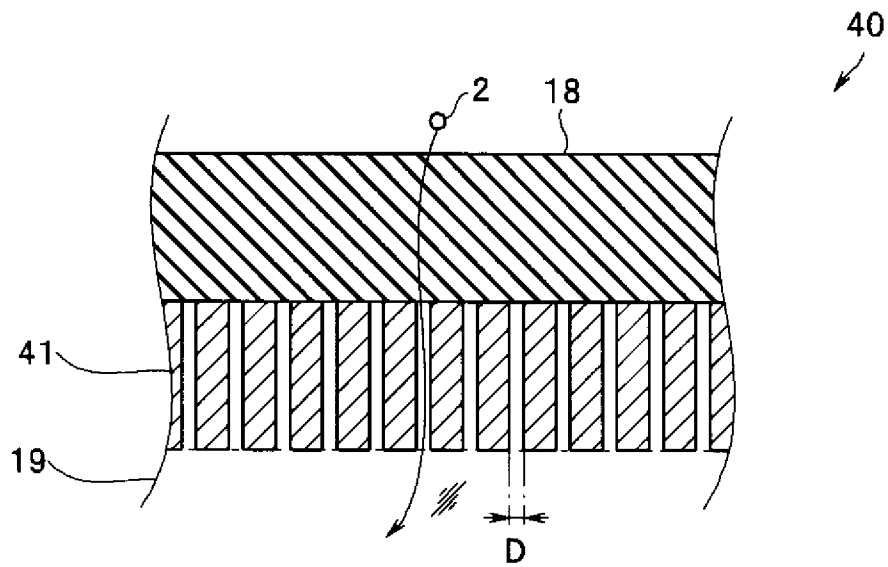
[図3]



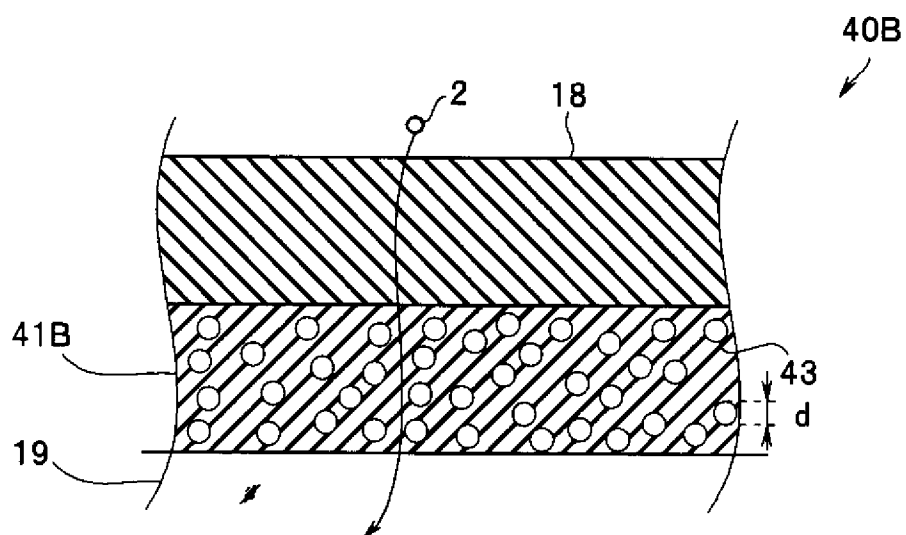
[図4]



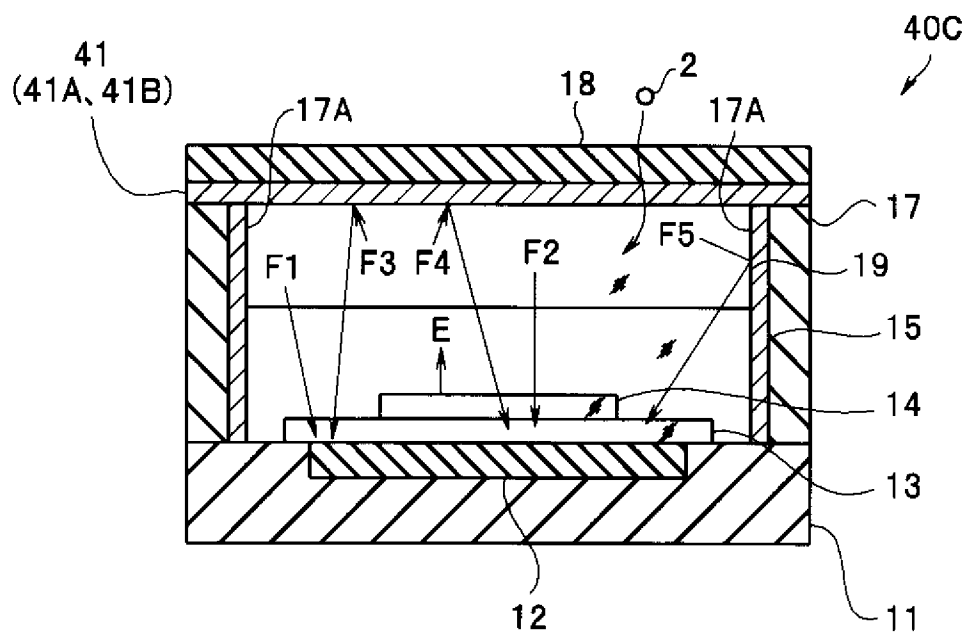
[図5]



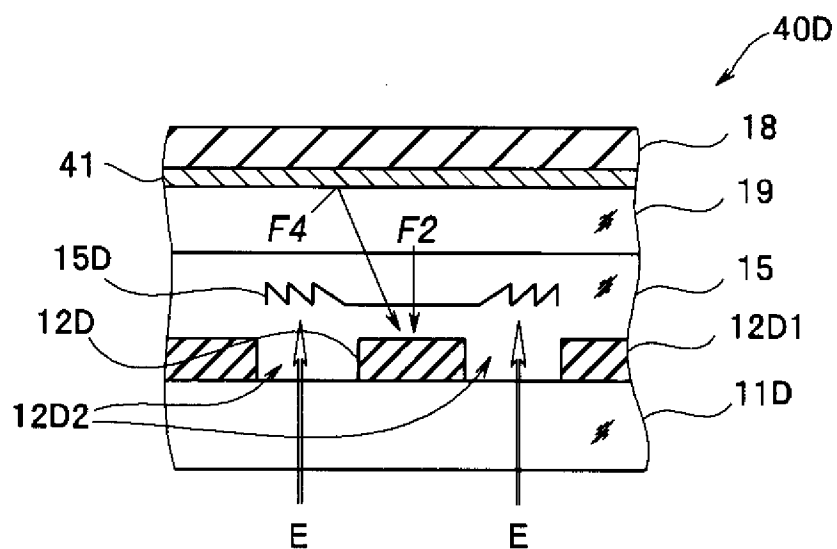
[図6]



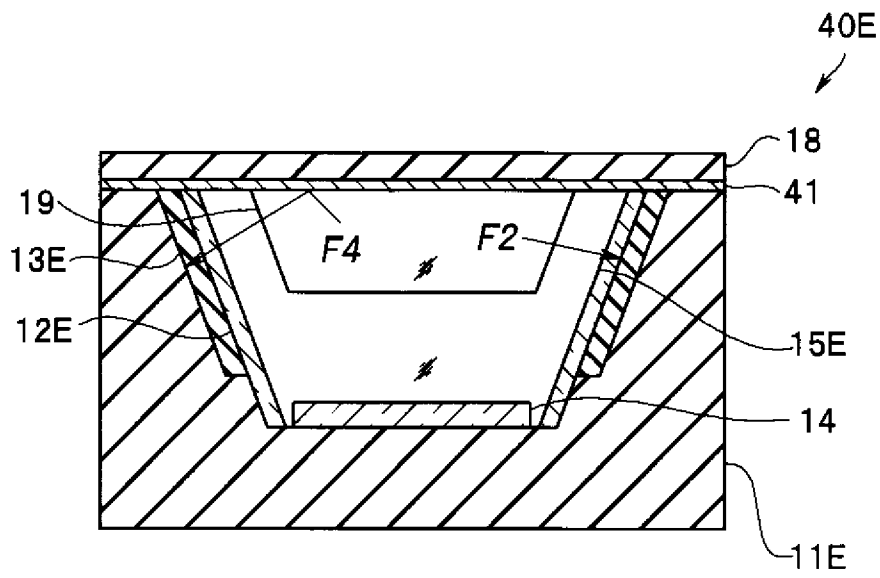
[図7]



[図8]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/053692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/64 (2006.01) i, G01N21/78 (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)

G01N21/62-21/83

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2002-523774 A (Sensors for Medicine and Science, Inc.), 30 July 2002 (30.07.2002), paragraphs [0017] to [0031]; fig. 1 to 3 & US 6304766 B1 & EP 1108207 A & WO 2000/013003 A1 & DE 69938663 D & AU 5786799 A & CA 2340005 A & TW 495608 B & CN 1328638 A & AT 394662 T & DK 1108207 T & HK 1036497 A & ES 2306525 T & PT 1108207 E	1, 3, 4 2, 14 5-13, 15
Y A	WO 2010/119916 A1 (OLYMPUS CORP.), 21 October 2010 (21.10.2010), pages 9 to 11; fig. 5 to 6 (Family: none)	2, 14 5-13, 15

☒ 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
04 April, 2012 (04.04.12)

Date of mailing of the international search report
17 April, 2012 (17.04.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/053692

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-26876 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 02 February 1993 (02.02.1993), paragraph [0027]; fig. 2 (Family: none)	5-13
A	JP 2001-525930 A (COLVIN, Arthur, E., Jr.), 11 December 2001 (11.12.2001), pages 7 to 14; fig. 2 to 11 & US 5894351 A & EP 981736 A & WO 1998/052024 A1 & DE 69809902 D & AU 7480398 A & NO 995282 A & TW 385365 B & AT 229178 T & DK 981736 T & PT 981736 E & ES 2187968 T & HK 1023401 A & CA 2287307 A & CN 1255973 A	1-15
A	JP 11-500825 A (Arthur, E., COLVIN, Jr.), 19 January 1999 (19.01.1999), pages 10 to 14; fig. 1 to 5 & US 5517313 A & EP 811154 A & WO 1996/026429 A1 & DE 69634660 D & NO 973761 A & AU 4989796 A & FI 973405 A & CA 2213482 A & MX 9706360 A & AT 294380 T & ES 2240991 T & PT 811154 E & CN 1178006 A & DK 811154 T	1-15
A	WO 2004/071291 A2 (MEDTRONIC, INC.), 26 August 2004 (26.08.2004), pages 4 to 12; fig. 1 to 8 & US 2004/0161853 A1 & EP 1596712 A & DE 602004009894 D & CA 2515917 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/053692

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

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

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention of claim 1 does not have a special technical feature, since the invention is disclosed in JP 2002-523774 A and does not have novelty. Therefore, this international application involves two or more inventions which include claims 1, 2 and 4-13 as main invention.

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

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

Remark on Protest

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

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, G01N21/78(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. G01N21/62-21/83

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 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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)

JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII)

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 Y A	JP 2002-523774 A (センサーズ・フォー・メデセン・アンド・サイ エンス・インコーポレーテッド) 2002.07.30, 【0017】 - 【0031】、図1 - 図3 & US 6304766 B1 & EP 1108207 A & WO 2000/013003 A1 & DE 69938663 D & AU 5786799 A & CA 2340005 A & TW 495608 B & CN 1328638 A & AT 394662 T & DK 1108207 T & HK 1036497 A & ES 2306525 T & PT 1108207 E	1, 3, 4 2, 14 5-13, 15

☒ 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 4 . 0 4 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 7 . 0 4 . 2 0 1 2

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)

波多江 進

2 W

9 5 0 8

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
Y A	WO 2010/119916 A1 (OLYMPUS CORPORATION) 2010. 10. 21, 9 - 1 1 頁、図 5 - 図 6 (ファミリーなし)	2, 14 5-13, 15
A	JP 5-26876 A (富士写真フイルム株式会社) 1993. 02. 02, 【0 0 2 7】、図 2 (ファミリーなし)	5-13
A	JP 2001-525930 A (コルビン, アーサー・イー・ジュニア) 2001. 12. 11, 7 - 1 4 頁、図 2 - 図 1 1 & US 5894351 A & EP 981736 A & WO 1998/052024 A1 & DE 69809902 D & AU 7480398 A & NO 995282 A & TW 385365 B & AT 229178 T & DK 981736 T & PT 981736 E & ES 2187968 T & HK 1023401 A & CA 2287307 A & CN 1255973 A	1-15
A	JP 11-500825 A (アーサー・イー・コルヴィン・ジュニア) 1999. 01. 19, 1 0 - 1 4 頁、図 1 - 図 5 & US 5517313 A & EP 811154 A & WO 1996/026429 A1 & DE 69634660 D & NO 973761 A & AU 4989796 A & FI 973405 A & CA 2213482 A & MX 9706360 A & AT 294380 T & ES 2240991 T & PT 811154 E & CN 1178006 A & DK 811154 T	1-15
A	WO 2004/071291 A2 (MEDTRONIC, INC.) 2004. 08. 26, pp. 4-12, Fig. 1-Fig. 8 & US 2004/0161853 A1 & EP 1596712 A & DE 602004009894 D & CA 2515917 A	1-15

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

請求項1に係る発明は、JP 2002-523774 A に記載されており新規性を有しないから、特別な技術的特徴を有しない。

したがって、この国際出願には、請求項1, 2, 4-13を主発明とする二以上の発明が含まれる。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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