

(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 12 月 4 日(04.12.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/192393 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 29/02 (2006.01) *G01N 29/44* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/058559
- (22) 国際出願日: 2014 年 3 月 26 日(26.03.2014)
- (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 2013-113969 2013 年 5 月 30 日(30.05.2013) JP
- (71) 出願人: 京セラ株式会社(KYOCERA CORPORATION) [JP/JP]; 〒6128501 京都府京都市伏見区竹田鳥羽殿町 6 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 勝田 宏(KATTA, Hiroshi); 〒6128501 京都府京都市伏見区竹田鳥羽殿町 6 番地 京セラ株式会社内 Kyoto (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), ユーロパ (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).

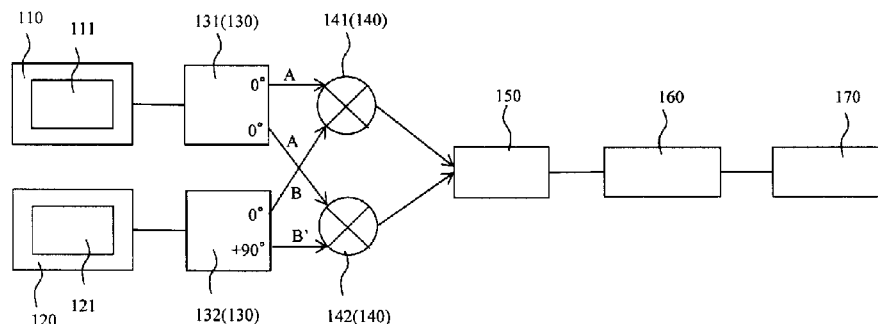
添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: SPECIMEN SENSOR AND SPECIMEN SENSING METHOD

(54) 発明の名称: 検体センサおよび検体センシング方法

100A



(57) Abstract: Provided are: a compact specimen sensor providing both low current consumption and measurement in a wide phase range; and a specimen sensing method. The specimen sensor and the specimen sensing method: find phase-change values by using the heterodyne method, from detection signals and reference signals obtained from a detection element (110) that outputs detection signals in accordance with the change in mass of a detection unit (111) and obtained from a reference element (120) that outputs reference signals in accordance with the mass of a reference unit (121); and calculate a target detection value.

(57) 要約: 広い位相範囲での測定と小型で低い消費電流とを兼ね備えた検体センサおよび検体センシング方法を提供する。すなわち、検出部 111 の質量変化に応じた検出信号を出力する検出素子 110 と、リファレンス部 121 の質量に応じたリファレンス信号を出力するリファレンス素子 120 とから得た検出信号およびリファレンス信号から、ヘテロダイン方式で位相変化値を求め、標的の検出量を算出する検体センサおよび検出センシング方法とする。

明 細 書

発明の名称： 検体センサおよび検体センシング方法

技術分野

[0001] 本発明は、検体の性質あるいは検体に含まれる標的を測定することができる検体センサおよび検体センシング方法に関する。

背景技術

[0002] 弾性表面波素子を用いて、検体である液体の性質もしくは液体の成分を測定する弾性表面波センサが知られている。

[0003] 弾性表面波センサは、圧電基板上に検体試料に含まれる成分と反応する検出部を設け、この検出部を伝搬した弾性表面波（SAW：Surface Acoustic Wave）の変化に基づく電気信号を測定することによって、検体である液体の性質あるいは成分を検出するものである（例えば、特許文献1）。

[0004] 特許文献1に開示されているSAWセンサは、SAWの位相差を検出することによって検体濃度を測定している。位相差を測定するためには、一般に測定可能な位相範囲の広さから、直交変調方式が採用されている（例えば、非特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2008-122105号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：「SAW発振器一体型SAWセンサシステムの開発」、信学技報、電子情報通信学会、2003年2月

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、直交変調方式は、それを実現するための部品点数が多いことから、小型化が困難であるという問題があった。さらに、デジタル処理が多くなるため消費電流が大きくなるという問題があった。

[0008] そこで、小型化が可能で低消費電流の検体センサおよび検体センシング方法が求められている。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の実施形態に係る検体センサは、検体に含まれる標的の吸着または前記標的との反応に応じて質量が変化する検出部を有し、前記検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号を出力する検出素子と、前記標的を吸着しないまたは前記標的と反応しないリファレンス部を有し、前記検出信号に対する交流信号であるリファレンス信号を出力するリファレンス素子と、前記検出信号および前記リファレンス信号のうち一方の信号を、第1信号と第2信号とに分岐し、他方の信号を第3信号と第4信号とに分岐する分岐部と、前記第1信号と前記第3信号とからヘテロダイン方式によって第1計測信号を得る第1計算部と、前記第2信号と前記第4信号とからヘテロダイン方式によって、前記第1計測信号と位相差が異なる（ $\pm 180^\circ$ を除く）第2計測信号を得る第2計算部と、前記第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、前記第2計測信号から2つの第2位相変化候補値を算出し、前記2つの第1位相変化候補値と前記2つの第2位相変化候補値とのうち最も値が近い組合せを成すものを第1位相変化値および第2位相変化値とする計測部と、前記第1位相変化値と前記第2位相変化値とのうち信号の出力値が基準値に近い方を位相変化値として選択する選択部と、を備える。

[0010] 本発明の実施形態に係る検体センシング方法は、標的を備えた検体を含む検体溶液を、前記標的の吸着または前記標的との反応に応じて質量が変化する、検出素子の検出部、および前記標的を吸着しないまたは前記標的と反応しない、リファレンス素子のリファレンス部に供給する検体溶液供給工程と、前記検体検出素子から出力される前記検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号、および前記リファレンス素子から出力される前記リファレンス部の質量に応じた交流信号であるリファレンス信号のうち一方の信号を、第1信号と第2信号とに分岐し、他方の信号を第3信号と第4信号とに分岐する分岐工程と、前記第1信号と前記第3信号とからヘテロダイン方式に

よって第1計測信号を得る第1計算工程と、前記第2信号と前記第4信号とからヘテロダイン方式によって、前記第1計測信号と位相差が異なる（ $\pm 180^\circ$ を除く）第2計測信号を得る第2計算工程と、前記第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、前記第2計測信号から2つの第2位相変化候補値を算出し、前記2つの第1位相変化候補値と前記2つの第2位相変化候補値とのうち最も値が近い組合せを成すものを第1位相変化値および第2位相変化値とする計測工程と、前記第1計測信号と前記第2計測信号とのうち信号の出力値が基準値に近い方を位相変化値として選択する選択工程と、を備える。

発明の効果

[0011] 本発明の実施形態に係る検体センサおよび検体センシング方法によれば、広い位相範囲での測定と小型で低い消費電流とを兼ね備えることが可能である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]本発明の第1実施形態に係る検体センサの原理的な構成図である。

[図2]ヘテロダイン方式の信号処理について説明する模式図である。

[図3]図3（a）は第1計測信号と第2計測信号との模式的な軌跡を示す線図であり、図3（b）は選択された計測信号の軌跡を示す線図である。

[図4]本発明の第1実施形態に係る検体センサの斜視図である。

[図5]図4に示す検体センサの一部を破断した状態の斜視図である。

[図6]図6（a）は図4のV1a-V1a線における断面図、図6（b）は図4のV1b-V1b線における断面図である。

[図7]図4に示す検体センサの一部を除いた上面図である。

[図8]本発明の第2実施形態に係る検体センサの原理的な構成図である。

[図9]本発明の他の実施形態に係る検体センサの原理的な構成図である。

[図10]本発明の他の実施形態に係る検体センサを示す図であり、図9（a）は第1計測信号、第2計測信号および第3計測信号の軌跡を示す線図であり、図9（b）は選択された計測信号の軌跡を示す線図である。

[図11]本発明の他の実施形態に係る検体センサの原理的な構成図である。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の実施形態に係る検体センサの実施形態について、図面を参照しつつ詳細に説明する。なお、以下に説明する各図面において同じ構成部材には同じ符号を付すものとする。また、各部材の大きさや部材同士の間の距離などは模式的に図示しており、現実のものとは異なる場合がある。

[0014] また、検体センサは、いずれの方向が上方または下方とされてもよいものであるが、以下では、便宜的に、直交座標系 $x y z$ を定義するとともに z 方向の正側を上方として、上面、下面などの用語を用いるものとする。

[0015] <検体センサ>

(第1実施形態)

(検体センサ100)

図1は、検体センサ100の原理を説明するための概略図である。

[0016] 検体センサ100は、図1に示すように、検出素子110と、リファレンス素子120と、分岐部130と、計算部140と、計測部150と、選択部160と、検出量算出部170と、を有する。

[0017] (検出素子110)

検出素子110は、検体中に存在する標的が吸着する、またはこの標的との反応に応じて質量が変化する検出部111を有する。この検出部111は、例えば、検体の導電率などの電気的性質の影響を受けない金(Au)の膜に、標的を特異的に吸着させるような反応性を有する反応基を固定化することで実現できる。なお、標的自体を吸着させなくてもよい。例えば、Auの膜に、標的に対して反応し、検体中に存在する標的以外の物質と反応しないような特性を有する反応基を固定化してもよい。なお、このAu膜は電氣的に接地されていることが望ましい。このような構成により、標的の量に応じて検出部111の質量が変化するものとなる。

[0018] (リファレンス素子120)

リファレンス素子120は、標的を吸着しない、または標的と反応しない

リファレンス部 121 を有する。このリファレンス部 121 は、例えば、検体中に存在する標的に対して特異的に吸着させたり、構造変化を生じて検体中の物質と置換反応を起こしたりするような反応性を有さないものである。具体的には、上述の反応基を固定化していない Au の膜や、上述の反応基と同程度の物質を有し、ランダムな塩基配列を有する DNA, RNA 等を Au 膜上に固定化したものを用いることができる。このような構成により、リファレンス部 121 が標的の量に依存して質量変化を生じることを抑制できる。

[0019] 検出素子 110, リファレンス素子 120 にはそれぞれ、外部から入力信号が与えられる。そして検出素子 110 に与えられた入力信号が検出部 111 を通過し、検出部 111 の質量変化に応じた変化を経て検出信号として出力される。同様に、リファレンス素子 120 に与えられた入力信号が、リファレンス部 121 を通過し、リファレンス部 121 の質量に応じた変化を経てリファレンス信号として出力される。

[0020] ここで、検出信号とリファレンス信号とは交流信号であり、リファレンス信号は検出信号に対して基準信号の役割を果たす。

[0021] (分岐部 130)

分岐部 130 は、第 1 分岐部 131 と第 2 分岐部 132 とを含む。第 1 分岐部 131 は、検出素子 110 に接続されて、検出素子 110 の検出部 111 の質量変化に応じた検出信号を第 1 信号と第 2 信号とに分岐する。ここで、第 1 信号と第 2 信号とは位相の同じ信号である。すなわち、検出信号を 2 つの同一信号 A に分岐するものである。

[0022] 第 2 分岐部 132 は、リファレンス素子 120 からのリファレンス信号を第 3 信号と第 4 信号とに分岐する。第 3 信号は、第 1 信号と同じ位相である。第 4 信号は、第 1 信号から位相を 180° を除く値だけずらしている。この例では 90° 位相をずらしている。図 1 中において、第 3 信号を B, 第 4 信号を B' で表している。

[0023] このような第 1 分岐部 131, 第 2 分岐部 132 は、例えばスプリッタで

構成される。第2分岐部132については、通常の手法で信号を2つに分岐させた後に、一方の線路長を他方の線路長に対して異ならせることで実現してもよい。

[0024] (計算部140)

計算部140は、第1計算部141と第2計算部142とを有する。

[0025] 第1計算部141は、第1信号Aと第3信号Bとからヘテロダイン方式によって第1計測信号を得る。この例では、第1計算部141は、ヘテロダイン方式によって第1信号Aから第3信号Bを差し引いた値である第1計測信号を得る。

[0026] 第2計算部142は、第2信号Aと第4信号B'とからヘテロダイン方式によって第2計測信号を得る。この例では、第2計算部142は、ヘテロダイン方式によって第2信号Aから第4信号B'を差し引いた値である第2計測信号を得る。

[0027] このような第1計算部141、第2計算部142は、例えばミキサとローパスフィルタとで構成される。

[0028] (計測部150)

計測部150は、第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、そのうちの一方を第1位相変化値と判断する。同様に、第2計測信号から2つの第2位相変化候補値を算出し、そのうち一方を第2位相変化値と判断する。

[0029] ここで、ヘテロダイン方式によって第1計測信号および第2計測信号を処理しているため、図2に示すように、第1計測信号および第2計測信号は正弦曲線となり、電圧の強度（出力値） y_1 に相当する位相変化値の候補には2つの値 x_1 、 x_2 が存在することとなる。この位相変化の候補値とは、検出信号とリファレンス信号とにおける位相差を示すものである。

[0030] 第1計測信号および第2計測信号に対して検討すると、第1計測信号に対して2つの第1位相変化候補値 x_{11} 、 x_{21} が存在する。同様に第2計測信号に対して2つの第2位相変化候補値 x_{12} 、 x_{22} が存在する。ここで

、 $\times 11$ と $\times 12$ との組合せ、 $\times 11$ と $\times 22$ との組合せ、 $\times 21$ と $\times 12$ との組合せ、および $\times 21$ と $\times 22$ との組合せの合計4つの組合せの中で、最も値（位相差の値）に近いもので組合せをなす位相変化候補値をそれぞれ、第1計測信号の第1位相変化値および第2計測信号の第2位相変化値とする。具体的には4つの組合せについて差をとり、その値が最も小さくなる組合せを選択する。そして、選択した組合せをなす位相変化候補値をそれぞれ、第1計測信号の第1位相変化値および第2計測信号の第2位相変化値とする。これは、以下のメカニズムによる。

[0031] すなわち、理論上では、第1計測信号の2つの第1位相変化候補値のうちの1つと、第2計測信号の2つの第2位相変化候補値のうちの1つとが同じになる。この同じ値が正しい位相変化値（第1位相変化値、第2位相変化値）である。しかしながら、実測定の第1および第2計測信号においては、誤差によって完全に同一の値をとることができない可能性がある。このため、差を最も少なくする組合せ（すなわち最も近い値を取るもの）を第1位相変化値、第2位相変化値と判別するものである。

[0032] 従来では、ヘテロダイン方式によって信号処理を行なうと、位相変化候補値が2つあり、判別が困難となり、その結果、測定可能な位相範囲が非常に小さくなっていた。しかしながら、本実施形態では、上述のように2つの検出信号（第1および第2検出信号）を用いることにより、位相変化候補値から位相変化値を判断することができる。

[0033] （選択部160）

選択部160は、第1計測信号と第2計測信号との2つから、一方をその後の検出量算出部170で用いる計測信号として選択する。同様に、計測信号として選択されたものが第1計測信号の場合には第1位相変化値を、第2計測信号の場合には第2位相変化値をそれぞれ位相変化値として選択する。

[0034] 具体的には、以下のステップを行なう。まず、予め第1計測信号と第2計測信号との軌跡を求め、第1計測信号と第2計測信号との交点における正負2つの強度を求める。そして、第1計測信号と第2計測信号とのうち、交点

における正負２つの強度の間に位置するものを計測信号として選択する。

[0035] 図３（ａ）は、第１計測信号および第２計測信号の理論値の軌跡を示す図である。便宜上、第１計測信号の強度を V_1 とし、第２計測信号の強度を V_2 とし、第１計測信号の軌跡と第２計測信号の軌跡との交点の強度を大きい値から順に V_{max} 、 V_{min} としている。また、第１計測信号の軌跡を破線で、第２計測信号の軌跡を実線で示している。理論的には、交点の強度 V_{max} 、 V_{min} は、 V_1 、 V_2 の最大強度の０．５倍、－０．５倍となる。

[0036] 第１計測信号および第２計測信号がいずれかの交点の強度をとる位相値ごとに位相値の区間を区切る。図３（ａ）では区間１～区間５を示している。なお、区間１～区間４を繰り返すものであり、区間１と区間５とは同一となる。そして、区間１では第２計測信号を、区間２では第１計測信号を、区間３では第２計測信号を、区間４では第１計測信号を、区間５では第２計測信号をそれぞれ計測信号として選択する。

[0037] そして、第１計測信号を計測信号としたときには、第１位相変化値を位相変化値とし、第２計測信号を計測信号としたときには、第２位相変化値を位相変化値とする。

[0038] 上記を言い換えると、次のようになる。

[0039] $V_1 > V_2$ ，かつ $V_1 > V_{max}$ ・・・計測信号として V_2 を採用

$V_1 < V_2$ ，かつ $V_2 > V_{max}$ ・・・計測信号として V_1 を採用

$V_1 < V_2$ ，かつ $V_1 < V_{min}$ ・・・計測信号として V_2 を採用

$V_1 > V_2$ ，かつ $V_2 < V_{min}$ ・・・計測信号として V_1 を採用

仮に $V_1 = V_2$ の場合は、どちらを計測信号として採用してもよい。このようにして選択した計測信号の軌跡を図３（ｂ）に示す。

[0040] 上述の条件により選択した計測信号に応じて、位相変化値も選択することができる。

[0041] （検出量算出部１７０）

次に、検出量算出部１７０において、上述の過程を経て選択した位相変化

値を用いて検体の検出量を算出する。検出量算出部 170 は、選択部 160 に接続されている。

[0042] 以上のように構成することにより、検体が備える標的の検出量を算出可能な検体センサ 100 を提供することができる。

[0043] 本実施形態に係る検体センサは、ヘテロダイン方式によって信号を処理しているため、検出信号とリファレンス信号との差分をとるミキサを追加するのみで検体検出量を算出可能である。このため、従来用いられている直交変調方式に比べて複雑な信号処理が不要であり、必要部品点数も少なく、小型化が可能であり、かつ消費電流を抑制することができる。

[0044] また、通常のヘテロダイン方式では位相値の正負の判断がつかないため、測定可能な位相範囲は 0° から 180° までのみであった。しかしながら、本実施形態の検体センサ 100 によれば、第 1 計測信号と第 2 計測信号とを第 1 および第 2 の位相変化候補値を比較することで、位相変化候補値からの位相の正負を判断し、位相変化値を推定することができる。これにより、測定可能な位相範囲を -180° から 180° まで広げることができる。

[0045] そして、連続的に第 1 計測信号と第 2 計測信号との電圧強度の変化の様子を追うことで、 180° を超える位相範囲においても測定可能となる。

[0046] また、通常のヘテロダイン方式では、正弦曲線を描くため、位相差が 0° と $\pm 180^{\circ}$ とで傾きが小さくなり、感度が低くなったり誤差が大きくなったりするおそれがある。これに対して、上述の構成とすることにより、傾きが小さくなる領域を省き、全ての位相範囲で傾きの大きい計測信号を用いることとなる。これにより、位相変化に対して電圧変化率の高いものとしてことができ、感度の高い検体センサ 100 とすることができる。検体センサにおいて 0° 付近は、標的検出による信号変化の立ち上り部分に相当することが多く、高い感度で測定することが望まれるため、特に有効である。

[0047] 特に、上述の例では、第 4 信号を第 1 ～第 3 信号に対して 90° ずらしていることより、第 1 計測信号が最も感度が低くなるときに、第 2 計測信号が最も感度の高い領域となるため、高感度の検体センサ 100 とすることができる。

きる。

[0048] なお、上述の例では、リファレンス信号を第3信号と第4信号とに位相をずらして分岐した例を示したが、検出信号を第3信号と第4信号とに分岐してもよい。また、最も効果的な例として第4信号の位相を第1信号に対して 90° ずらした例を説明したが、 180° を除く値であれば 90° 以外でもよい。

[0049] さらに、上述のように2つの計測信号（第1計測信号、第2計測信号）を用いることより、ノイズ判定を行なうことができる。これは以下のようなメカニズムによる。検出信号やリファレンス信号にはノイズが混入することがある。通常、このようなノイズをノイズと判別することは困難である。これに対して、本実施形態の検体センサ100によれば、正しく測定できている場合には、第1計測信号および第2計測信号の一方の電圧強度が交点強度 V_{max} 、 V_{min} の間の範囲に入る値を、他方がこの範囲を外れる値をとる。言い換えると、第1計測信号および第2計測信号のいずれも、この範囲内の値をとったり、この範囲外の値をとったりする場合には、ノイズであると判断することができる。このようにして、ノイズを判別することができるので、ノイズに影響されずに、正確な測定が可能な検体センサ100とすることができる。

[0050] 以上より、少ない部品点数および少ない信号処理で、直交変調方式と同じ広さの位相範囲を高精度に検出可能な検体センサ100を提供することができる。

[0051] （検体センサ100Aの構成）

次に、図4を用いて、検体センサ100の原理を具体化した、本発明の第1実施形態に係る検体センサ100Aの構成について説明する。

[0052] 検体センサ100Aは、図4の斜視図に示すように、外観上は主に圧電基板1とカバー3とで構成されている。カバー3には、検体溶液の流入口である第1貫通孔18と空気孔もしくは検体溶液の流出口である第2貫通孔19とが設けられている。

[0053] 図5に、カバー3の片側半分を取り除いたときの検体センサ100Aの斜視図を示す。同図に示すように、カバー3の内部には検体（溶液）の検体用流路となる空間20が形成されている。第1貫通孔18はこの空間20に繋がっている。すなわち、第1貫通孔18から入った検体は空間20に流れ込むようになっている。

[0054] 空間20に流れ込んだ検体液には標的が含まれており、その標的が圧電基板1上に形成された金属膜7などからなる検出部と反応する。

[0055] 圧電基板1は、例えば、タンタル酸リチウム（ LiTaO_3 ）単結晶、ニオブ酸リチウム（ LiNbO_3 ）単結晶、水晶などの圧電性を有する単結晶の基板からなる。圧電基板1の平面形状および各種寸法は適宜に設定されてよい。一例として、圧電基板1の厚みは、0.3mm～1mmである。

[0056] 図6に検体センサ100Aの断面図を示す。図6（a）は図4のV1a-V1a線における断面図であり、図6（b）は図2のV1b-V1b線における断面図である。図7に圧電基板1の上面図を示す。

[0057] 図6、図7に示すように、圧電基板1の上面には、検出第1IDT電極5a、検出第2IDT電極6a、リファレンス第1IDT電極5b、およびリファレンス第2IDT電極6bが形成されている。検出第1IDT電極5aおよびリファレンス第1IDT電極5bは所定のSAWを発生させるためのものであり、検出第2IDT電極6aおよびリファレンス第2IDT電極6bは、それぞれ検出第1IDT電極5aおよびリファレンス第1IDT電極5bで発生したSAWを受信するためのものである。検出第1IDT電極5aで発生したSAWを検出第2IDT電極6aが受信できるように、検出第2IDT電極6aは、検出第1IDT電極5aで発生したSAWの伝搬路上に配置されている。リファレンス第1IDT電極5bとリファレンス第2IDT電極6bとも同様に配置される。

[0058] リファレンス第1IDT電極5bおよびリファレンス第2IDT電極6bは、検出第1IDT電極5aおよび検出第2IDT電極6aと同様であるため、以下、検出第1IDT電極5aおよび検出第2IDT電極6aを例に取

って説明する。

[0059] 検出第1 I D T電極5 aおよび検出第2 I D T電極6 aは、1対の櫛歯電極を有する(図7参照)。各櫛歯電極は、互いに対向する2本のバスバーおよび各バスバーから他のバスバー側へ延びる複数の電極指を有している。そして、1対の櫛歯電極は、複数の電極指が互いに噛み合うように配置されている。検出第1 I D T電極5 aおよび検出第2 I D T電極6 aは、トランスバーサル型のI D T電極を構成している。

[0060] 検出第1 I D T電極5 aおよび検出第2 I D T電極6 aは、それぞれ配線8を介してパッド9に接続されている。これらのパッド9および配線8を介して外部から検出第1 I D T電極5 aに信号が入力され、検出第2 I D T電極6 aから外部に信号が出力される。

[0061] 検出第1 I D T電極5 a、検出第2 I D T電極6 a、リファレンス第1 I D T電極5 b、リファレンス第2 I D T電極6 b、配線8およびパッド9は、例えば、アルミニウム(A l)、アルミニウムと銅(C u)との合金などからなる。またこれらの電極は、多層構造としてもよい。多層構造とする場合は、例えば、1層目がチタン(T i)またはクロム(C r)からなり、2層目がアルミニウムまたはアルミニウム合金からなる。

[0062] 検出第1 I D T電極5 a、検出第2 I D T電極6 a、リファレンス第1 I D T電極5 b、およびリファレンス第2 I D T電極6 bは、保護膜4によって覆われている。保護膜4は各電極および配線の酸化防止などに寄与するものである。保護膜4は、酸化珪素、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、酸化チタン、窒化珪素、またはシリコン(S i)などからなる。検体センサ100 Aでは、保護膜4として二酸化珪素(S i O₂)を使用している。

[0063] 保護膜4は、パッド9を露出するようにして、圧電基板1の上面全体にわたって形成されている。検出第1 I D T電極5 aおよび検出第2 I D T電極6 aはこの保護膜4によって被覆されている。これにより、I D T電極が腐食するのを抑制することができる。

[0064] 保護膜4の厚さは、例えば100 nm~10 μmである。

[0065] 図6(b)に示すように、検出第1 IDT電極5aは第1振動空間11aに收容され、検出第2 IDT電極6aは第2振動空間12aに收容されている。これにより、検出第1 IDT電極5aおよび検出第2 IDT電極6aが外気および検体液と隔離され、水分などの腐食物質から検出第1 IDT電極5aおよび検出第2 IDT電極6aを保護することができる。また、第1振動空間11aおよび第2振動空間12aが確保されることによって、検出第1 IDT電極5aおよび検出第2 IDT電極6aにおいてSAWの励振が大きく阻害されない状態とすることができる。

[0066] 第1振動空間11aおよび第2振動空間12aは、これら振動空間を構成するための凹部を有した板状体2を圧電基板1に接合することによって形成することができる。

[0067] リファレンス第1 IDT電極5bとリファレンス第2 IDT電極6bとともに、同様に第1振動空間11bおよび第2振動空間12bが設けられている。

[0068] 板状体2の、第1振動空間11aおよび第2振動空間12aを形成するための凹部の間には、板状体2を厚み方向に貫通している部分である貫通部が形成されている。この貫通部はSAWの伝搬路上に金属膜7aを形成するために設けられたものである。すなわち、板状体2を圧電基板1に接合したときに、平面視で、検出第1 IDT電極5aから検出第2 IDT電極6aに伝搬するSAWの伝搬路の少なくとも一部が貫通部から露出し、その露出部に金属膜7aが形成される。

[0069] 同様に、板状体2の、第1振動空間11bおよび第2振動空間12bを形成するための凹部の間には、板状体2を厚み方向に貫通している部分である他の貫通部が形成されている。この貫通部はSAWの伝搬路上に金属膜7bを形成するために設けられたものである。

[0070] このような形状の板状体2は、例えば、感光性のレジストを用いて形成することができる。

[0071] 板状体2の貫通部から露出する金属膜7aは、検体液の検出部を構成する

。金属膜 7 a は、例えば、クロムおよびクロム上に成膜された金の 2 層構造となっている。金属膜 7 a の表面には、例えば、核酸やペプチドからなるアプタマーが固定化されている。このようにアプタマーが固定化された金属膜 7 a に検体液が接触すると、検体液中の特定の標的物質がその標的物質に対応するアプタマーと結合する。このような構成とすることで、検体がアプタマーと結合し、吸着するにつれて金属膜 7 a の質量が単調増加するものとなる。すなわち、検体の検出に応じて質量が単調増加するものとなる。なお、ここで金属膜 7 a の質量が単調増加するのは、検体が連続的に金属膜 7 a 上に供給される間のみである。例えば、検体溶液の供給の前後に、検体の供給と連続して緩衝液が供給される場合には、検体が金属膜 7 a 上を通過し、検体とアプタマーとが乖離することによって質量が減少しても問題はない。

[0072] また、板状体 2 の他の貫通部から露出する金属膜 7 b は、リファレンス部を構成する。金属膜 7 b は、例えば、クロムおよびクロム上に成膜された金の 2 層構造となっている。金属膜 7 a の表面には、検体に対して反応性を示さないように金属膜 7 a に固定化したようなアプタマーを付けないものとする。さらに、検体溶液に対して反応性を低めて安定化させるような表面処理を行なってもよい。

[0073] SAW を利用して検体溶液の性質などを測定するには、まず、検出第 1 I D T 電極 5 a に、パッド 9 および配線 8 を介して外部の測定器から所定の電圧（信号）を印加する。そうすると、検出第 1 I D T 電極 5 a の形成領域において圧電基板 1 の表面が励振され、所定の周波数を有する SAW が発生する。発生した SAW はその一部が検出第 1 I D T 電極 5 a と検出第 2 I D T 電極との間の領域を通過し、検出第 2 I D T 電極 6 a に到達する。このとき金属膜 7 a では、金属膜 7 a に固定化されたアプタマーが検体中の特定の標的物質と結合し、結合した分だけ金属膜 7 a の重さが変化するため、金属膜 7 a の下を通過する SAW の位相特性などが変化する。このように特性が変化した SAW が検出第 2 I D T 電極 6 a に到達すると、それに応じた電圧が検出第 2 I D T 電極 6 a に生じる。この電圧が交流信号の検出信号として配

線 8 およびパッド 9 を介して外部に出力され、それを図 1 に示す分岐部 1 3 0、計算部 1 4 0 を経て処理することによって、検体液の性質や成分を調べることができる。

[0074] すなわち、圧電基板 1 と、圧電基板 1 上に形成された検出部としての金属膜 7 a と、検出第 1 I D T 電極 5 a および検出第 2 I D T 電極 6 a とで検出素子 1 1 0 A を構成する。

[0075] 同様に、同じ空間 2 0 にアプタマーが固定化されていない別の金属膜 7 b を設け、リファレンス第 1 I D T 電極 5 b からの信号を入力し、リファレンス第 2 I D T 電極 6 b から出力される交流信号を、温度特性等や湿度等の環境変化による信号変動の校正に用いるリファレンス信号とする。

[0076] すなわち、圧電基板 1 と、圧電基板 1 上に形成されたリファレンス部としての金属膜 7 b と、リファレンス第 1 I D T 電極 5 b およびリファレンス第 2 I D T 電極 6 b とでリファレンス素子 1 2 0 A を構成する。

[0077] なお、この例では、検出素子 1 1 0 A とリファレンス素子 1 2 0 A とで同一の圧電基板 1 を共有しているが、検出素子基板（第 1 基板）とリファレンス素子基板（第 2 基板）とに分離してもよい。

[0078] カバー 3 は、例えば、ポリジメチルシロキサンからなる。カバー 3 の材料としてポリジメチルシロキサンを用いることによって、カバー 3 を任意の形状にすることができる。また、ポリジメチルシロキサンを用いれば、カバー 3 の天井部や側壁を比較的簡単に分厚く形成することができる。カバー 3 の天井部および側壁の厚みは、例えば、1 mm ～ 5 mm である。

[0079] なお、図 7 に示すように、検出第 1 I D T 電極 5 a、検出第 2 I D T 電極 6 a、リファレンス第 1 I D T 電極 5 b、およびリファレンス第 2 I D T 電極 6 b のそれぞれを構成する一対の櫛歯状電極の一方が基準電位線 3 1 に接続されている。この基準電位線 3 1 はパッド 9 G に接続されて基準電位となる。そして、検出第 1 I D T 電極 5 a、検出第 2 I D T 電極 6 a、リファレンス第 1 I D T 電極 5 b、およびリファレンス第 2 I D T 電極 6 b のそれぞれを構成する一対の櫛歯状電極のうち、基準電位に接続される側の電極を基

準電位線 31 が配置されている側に配置している。換言すると、一對の櫛歯状電極のうち内側に位置する側の電極が基準電位に接続されている。このように構成することで、検出素子 110A とリファレンス素子 120A との間で互いの信号がクロストークすることを抑制できる。

[0080] このような構成とすることにより、検出素子 110A とリファレンス素子 120A との間における配線 8 の取回しを容易とするとともに、配線 8 の長さを揃えることができる。これにより、リファレンス素子 120A からのリファレンス信号が、参照用の信号としてより正確なものとなる。

[0081] (第 2 実施形態)

次に、本発明の第 2 実施形態に係る検体センサ 100B について、図 8 を参照しつつ説明する。

[0082] 上述の第 1 実施形態に係る検体センサ 100A では、検出素子 110 およびリファレンス素子 120 からの信号を直接用いた例について説明した。これに対して、図 8 に示す第 2 実施形態に係る検体センサ 100B のように、検出素子 110 と第 1 分岐部 131 との間およびリファレンス素子 120 と第 2 分岐部 132 との間のそれぞれに、ローノイズアンプ 133 (第 1 ローノイズアンプ 133a、第 2 ローノイズアンプ 133b) を配置してもよい。

[0083] これによれば、次のような場合においても、高い検出精度を得ることができる。

[0084] 一般に SAW センサでは、感度が高いと振幅特性の変化も大きくなる。そのため、保護膜 4 の厚みなどを調整して感度が高くなるような設計とすると、ロスも大きくなり正確な測定ができないおそれがあるが、ローノイズアンプ 133 を介在させることで、高い検出精度を得ることができる。一方で、計算部 140 へ入力される信号が小さいと、ノイズが多くなり検出精度が低くなるおそれがあるが、計算部 140 への入力経路にローノイズアンプ 133 を介在させることで、高い検出精度を得ることができる。ローノイズアンプ 133 は、計算部 140 への入力経路のうち各素子 110、120 に近い

側に設けることが好ましい。

[0085] また、検出素子 110 およびリファレンス素子 120 に入力する信号を大きくすると、互いの入力信号同士が、あるいはこれらの入力信号と他の信号とがクロストークなどの悪影響が生じるおそれがあるが、検出素子 110 およびリファレンス素子 120 からの出力経路にローノイズアンプ 133 を介在させることで、上述のようなクロストークを抑制して高い検出精度を得ることができる。さらに、検出素子 110 およびリファレンス素子 120 に入力する信号を大きくすると、互いの入力信号同士が、あるいはこれらの入力信号と他の信号とが電磁波として外部に漏洩するおそれがあるが、検出素子 110 およびリファレンス素子 120 からの出力経路にローノイズアンプ 133 を介在させることで、上述のような電磁波の外部への漏洩を抑制して高い検出精度を得ることができる。

[0086] <検体センシング方法>

本発明の実施形態に係る検体センシング方法について説明する。

[0087] (検体溶液供給工程)

まず標的を含む検体を、標的の吸着または標的との反応に応じて質量が変化する検出素子の検出部と、標的を吸着しないまたは反応しないリファレンス素子のリファレンス部とに供給する検体溶液供給工程を行なう。

[0088] (分岐工程)

次に、検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号およびリファレンス部から、交流信号である上述のリファレンス信号のうち一方の信号を、2つの同じ位相の第1信号と第2信号とに分岐し、他方の信号を、第1信号と同じ位相の第3信号と、位相を 180° を除く値だけずらした第4信号とに分岐する。

[0089] ここで、第4信号の位相は、第1信号の位相に対して $\pm 180^\circ$ を除く値とすれば適宜選択可能であるが、 $\pm 90^\circ$ とすることが好ましい。

[0090] なお、上述の分岐工程に先立ち、検出信号とリファレンス信号とのそれぞれを増幅させることが好ましい。

[0091] (第1計算工程)

次に、第1信号と第3信号とからヘテロダイン方式によって第1計測信号を得る。

[0092] ここで、ヘテロダイン方式を実行する際に、第1信号から第3信号を差し引いてもよいし、第3信号から第1信号を差し引いてもよい。

[0093] (第2計算工程)

同様に、第2信号と第4信号とからヘテロダイン方式によって第2計測信号を得る。

[0094] ここで、ヘテロダイン方式を実行する際に、上述の第1計算工程と同様に、第2信号から第4信号を差し引いてもよいし、第4信号から第2信号を差し引いてもよい。

[0095] (計測工程)

次に、第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、第2計測信号から2つの第2位相変化候補値を算出し、2つの第1位相変化候補値と2つの第2位相変化候補値とのうち最も値が小さい組合せを成すものを第1位相変化値および第2位相変化値とする。

[0096] (選択工程)

さらに、第1計測信号と第2計測信号との軌跡の2つの交点の強度を予め求め、第1計測信号と第2計測信号とのうち、上述の2つの交点強度の間に位置するものを計測信号として選択する。同様に、第1位相変化値と第2位相変化値とのうち、この計測信号に対応するものを位相変化値として選択する。

[0097] (検出量算出工程)

選択工程にて選択した位相変化値から検体の検出量を算出する。

[0098] 以上の工程を経て検体検出量を測定することができる。

[0099] 本発明は、以上の実施形態に限定されず、種々の態様で実施することができる。

[0100] 例えば、上述の実施形態に係る検出センサでは、図3などに示すように、

第1計測信号と第2計測信号との軌跡の2つの交点の強度を予め求め、第1計測信号と第2計測信号とのうち2つの交点強度の間に位置するものを計測信号として選択する構成とした。これに代えて、第1位相変化値および第2位相変化値のうち信号の出力値（例えば、 V_1 、 V_2 ）が所定の基準値に近い方を位相変化値として選択する構成としてもよい。これによれば、上述の実施形態と同様の効果を奏するとともに、所定の基準値を基準として選択すべき位相変化値を特定することができる。ここで、基準値として、例えば、上述の2つの交点強度の中点、あるいは0（ゼロ）などを設定することができる。図3に示すような理論的な軌跡を用いる場合には、基準値である2つの交点強度の中点はゼロになる。なお、基準値としては、2つの交点強度の中点に限られず、第1計測信号および第2計測信号を考慮して、高い感度の計測信号を得ることができるよう適切な値に設定すればよい。

[0101] また、上述の実施形態に係る検出センサでは、図1～図3などに示すように、第2分岐部132において、第3信号を第1信号と同じ位相とし、第4信号を第1信号から位相を 90° 位相をずらしている。第1～第4信号の位相の設定はこれに限られるものではなく、第1計測信号と第2計測信号とが、 $\pm 180^\circ$ を除く位相差を有するように設定すればよい。図9に示す検体センサ100Cのように、例えば、第1信号と第2信号とを同じ位相とし、第3信号を第1信号に対して -45° 位相をずらすとともに第4信号を第1信号に対して $+45^\circ$ 位相をずらすようにしてもよい。この場合においても、上述の実施形態に係る検体センサと同様の効果を奏することができる。

[0102] また、上述の実施形態に係る検出センサでは、図1などに示すように第1分岐部131および第2分岐部132はそれぞれ2つの信号に分岐していたが、これに代えて、第1分岐部131および第2分岐部132がそれぞれ3つあるいはそれ以上の信号に分岐するように設定してもよい。図10に示す検体センサ100Dのように、例えば、第1分岐部131および第2分岐部132がそれぞれ3つの信号に分岐する場合は、得られる信号のうち2つずつを用いてヘテロダイン方式によって互いに異なる位相差を有する3つの計

測信号を得ることで、上記検出センサと同様の効果を奏することが可能となる。しかもこの場合には、3つの計測信号のそれぞれにおいて傾きの小さい領域が広い場合、言い換えればそれぞれの計測信号を感度よく計測できる領域が狭い場合であっても、3つの計測信号からより感度が高い領域を有する計測信号を選択するように設定することができるため、感度の低下をより効果的に抑制することが可能となる。

[0103] また、上述の実施形態に係る検出センサでは、図1などに示すように、検出素子110およびリファレンス素子120が1つずつであり、1つの検出素子110と第1分岐部131とが接続されるとともに、1つのリファレンス素子120と第2分岐部132とが接続される構成を有していた。これに代えて、図11に示す検体センサ100Eのように、検出素子およびリファレンス素子を2つ以上とし、2つ以上の検出素子110a、bと第1分岐部131とが接続されるとともに、2つ以上のリファレンス素子120a、bと第2分岐部132とが接続される構成としてもよい。この場合には、第1分岐部131はスイッチ136aによって2つ以上の検出素子110a、bのうちのいずれかと選択的に接続できるようにし、第2分岐部はスイッチ136bによって2つ以上のリファレンス素子120a、bのうちのいずれかと選択的に接続できるようにすればよい。これによれば、2つ以上の検出対象を、分岐部130以降の構成を変えることなく、一度に、すなわち1つの検体を用いることによって検出することが可能となる。また、図11の各スイッチ135、136の構成に示すように、例えば、第1分岐部および第2分岐部のそれぞれが、検出素子およびリファレンス素子のいずれに対しても接続できるような構成にすることができる。さらに、これらの構成に代えて、検出素子を3つ、リファレンス素子を1つとしてもよい。この場合において、第1分岐部および第2分岐部のいずれか一方がリファレンス素子と接続する構成であれば、他方については3つの検出素子のいずれに接続するかは特に限定されず、検出対象の種類・数に応じて適宜設定することができる。

[0104] また、上述の実施形態に係る検出センサでは、検出素子110Aとリファ

レンズ素子 120A とでは、圧電性を有する基板を共有している例を用いて説明したが、検出素子 110A 用の素子基板と、リファレンス素子 120A 用の第 2 基板とを別体としてもよい。この場合には、検出素子 110A とリファレンス素子 120A との間でのクロストークを抑制することができる。このような場合には、素子基板と第 2 基板とを保持する別体の基体を設ければよい。

符号の説明

- [0105] 1 . . . 圧電基板
2 . . . 板状体
3 . . . カバー
4 . . . 保護膜
5 a . . . 検出第 1 I D T 電極
5 b . . . リファレンス第 1 I D T 電極
6 a . . . 検出第 2 I D T 電極
6 b . . . リファレンス第 2 I D T 電極
7 a, 7 b . . . 金属膜
8 . . . 配線
9 . . . パッド
11 a, 11 b . . . 第 1 振動空間
12 a, 12 b . . . 第 2 振動空間
20 . . . 空間
31 . . . 基準電位線
100, 100A, B, C, D, E . . . 検体センサ
110 . . . 検出素子
111 . . . 検出部
120 . . . リファレンス素子
121 . . . リファレンス部
130 . . . 分岐部

- 1 3 1 . . . 第 1 分岐部
- 1 3 2 . . . 第 2 分岐部
- 1 3 3 . . . ローノイズアンプ
- 1 3 5 a, b, c, d . . . 素子側スイッチ
- 1 3 6 a, b . . . 分岐部側スイッチ
- 1 4 0 . . . 計算部
- 1 4 1 . . . 第 1 計算部
- 1 4 2 . . . 第 2 計算部
- 1 5 0 . . . 計測部
- 1 6 0 . . . 選択部
- 1 7 0 . . . 検出量算出部

請求の範囲

[請求項1]

検体に含まれる標的の吸着または前記標的との反応に応じて質量が変化する検出部を有し、前記検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号を出力する検出素子と、

前記標的を吸着しないまたは前記標的と反応しないリファレンス部を有し、前記検出信号に対する交流信号であるリファレンス信号を出力するリファレンス素子と、

前記検出信号および前記リファレンス信号のうち一方の信号を、第1信号と第2信号とに分岐し、他方の信号を第3信号と第4信号とに分岐する分岐部と、

前記第1信号と前記第3信号とからヘテロダイン方式によって第1計測信号を得る第1計算部と、

前記第2信号と前記第4信号とからヘテロダイン方式によって、前記第1計測信号と位相差が異なる（ $\pm 180^\circ$ を除く）第2計測信号を得る第2計算部と、

前記第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、前記第2計測信号から2つの第2位相変化候補値を算出し、前記2つの第1位相変化候補値と前記2つの第2位相変化候補値とのうち最も値に近い組合せを成すものを第1位相変化値および第2位相変化値とする計測部と、

前記第1位相変化値と前記第2位相変化値とのうち信号の出力値が基準値に近い方を位相変化値として選択する選択部と、を備える検体センサ。

[請求項2]

検体に含まれる標的の吸着または前記標的との反応に応じて質量が変化する検出部を有し、前記検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号を出力する検出素子と、

前記標的を吸着しないまたは前記標的と反応しないリファレンス部を有し、前記検出信号に対する交流信号であるリファレンス信号を出

力するリファレンス素子と、

前記検出信号および前記リファレンス信号のうち一方の信号を、2つの同じ位相の第1信号と第2信号とに分岐し、他方の信号を、前記第1信号の位相と同じ第3信号と、前記第1信号と位相が異なる（ $\pm 180^\circ$ を除く）第4信号とに分岐する分岐部と、

前記第1信号と前記第3信号とからヘテロダイン方式によって第1計測信号を得る第1計算部と、

前記第2信号と前記第4信号とからヘテロダイン方式によって第2計測信号を得る第2計算部と、

前記第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、前記第2計測信号から2つの第2位相変化候補値を算出し、前記2つの第1位相変化候補値と前記2つの第2位相変化候補値とのうち最も値に近い組合せを成すものを第1位相変化値および第2位相変化値とする計測部と、

前記第1計測信号と前記第2計測信号との軌跡の2つの交点の強度を予め求め、前記第1計測信号と前記第2計測信号とのうち、前記2つの交点の強度の間に位置するものを計測信号として選択し、前記第1位相変化値と前記第2位相変化値とのうち前記計測信号に対応するものを位相変化値として選択する選択部と、を備える検体センサ。

[請求項3] 前記第4信号は、前記第3信号と位相が 90° 異なる、請求項2に記載の検体センサ。

[請求項4] 前記検出素子は、圧電性を有する第1基板と、前記第1基板上にそれぞれ配置された、前記検出部と、前記検出部に向かって弾性波を発生させる検出第1IDT電極と、前記検出部を通過した前記弾性波を受ける検出第2IDT電極とを有し、

前記リファレンス素子は、圧電性を有する第2基板と、前記第2基板上にそれぞれ配置された、前記リファレンス部と、前記リファレンス部に向かって弾性波を発生させるリファレンス第1IDT電極と、

前記リファレンス部を通過した前記弾性波を受けるリファレンス第2 I D T 電極とを有し、

前記検出信号は、前記検出部を通過した前記弾性波を前記検出第2 I D T 電極で受けて得られた交流信号であり、

前記リファレンス信号は、前記リファレンス部を通過した前記弾性波を前記リファレンス第2 I D T 電極で受けて得られた交流信号である、請求項1～3のいずれかに記載の検体センサ。

[請求項5] 前記検出素子と前記分岐部との間に位置し、前記検出素子からの前記検出信号を増幅する第1 ローノイズアンプと、

前記リファレンス素子と前記分岐部との間に位置し、前記リファレンス素子からの前記リファレンス信号を増幅する第2 ローノイズアンプと、をさらに備える、請求項1～4のいずれかに記載の検体センサ。

[請求項6] 標的を備えた検体を含む検体溶液を、前記標的の吸着または前記標的との反応に応じて質量が変化する、検出素子の検出部、および前記標的を吸着しないまたは前記標的と反応しない、リファレンス素子のリファレンス部に供給する検体溶液供給工程と、

前記検体検出素子から出力される前記検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号、および前記リファレンス素子から出力される前記リファレンス部の質量に応じた交流信号であるリファレンス信号のうち一方の信号を、第1信号と第2信号とに分岐し、他方の信号を第3信号と第4信号とに分岐する分岐工程と、

前記第1信号と前記第3信号とからヘテロダイン方式によって第1計測信号を得る第1計算工程と、

前記第2信号と前記第4信号とからヘテロダイン方式によって、前記第1計測信号と位相差が異なる（ $\pm 180^\circ$ を除く）第2計測信号を得る第2計算工程と、

前記第1計測信号から2つの第1位相変化候補値を算出し、前記第

2 計測信号から 2 つの第 2 位相変化候補値を算出し、前記 2 つの第 1 位相変化候補値と前記 2 つの第 2 位相変化候補値とのうち最も値に近い組合せを成すものを第 1 位相変化値および第 2 位相変化値とする計測工程と、

前記第 1 計測信号と前記第 2 計測信号とのうち信号の出力値が基準値に近い方を位相変化値として選択する選択工程と、を備える、検体センシング方法。

[請求項7]

標的を備えた検体を含む検体溶液を、前記標的の吸着または前記標的との反応に応じて質量が変化する、検出素子の検出部、および前記標的を吸着しないまたは前記標的と反応しない、リファレンス素子のリファレンス部に供給する検体溶液供給工程と、

前記検体検出素子から出力される前記検出部の質量変化に応じた交流信号である検出信号、および前記リファレンス素子から出力される前記リファレンス部の質量に応じた交流信号であるリファレンス信号のうち一方の信号を、2 つの同じ位相の第 1 信号と第 2 信号とに分岐し、他方の信号を、前記第 1 信号と同じ位相の第 3 信号と、前記第 1 信号と位相が異なる ($\pm 180^\circ$ を除く) 第 4 信号とに分岐する分岐工程と、

前記第 1 信号と前記第 3 信号とからヘテロダイン方式によって第 1 計測信号を得る第 1 計算工程と、

前記第 2 信号と前記第 4 信号とからヘテロダイン方式によって第 2 計測信号を得る第 2 計算工程と、

前記第 1 計測信号から 2 つの第 1 位相変化候補値を算出し、前記第 2 計測信号から 2 つの第 2 位相変化候補値を算出し、前記 2 つの第 1 位相変化候補値と前記 2 つの第 2 位相変化候補値とのうち最も値に近い組合せを成すものを第 1 位相変化値および第 2 位相変化値とする計測工程と、

前記第 1 計測信号と前記第 2 計測信号との軌跡の 2 つの交点の強度

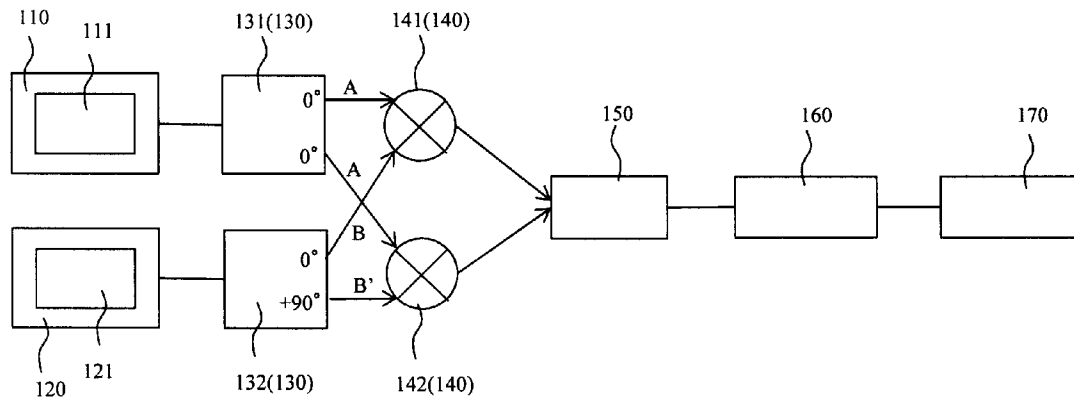
を予め求め、前記第 1 計測信号と前記第 2 計測信号とのうち、前記 2 つの交点の強度の間に位置するものを前記計測信号として選択し、前記第 1 位相変化値と前記第 2 位相変化値とのうち前記計測信号に対応するものを位相変化値として選択する選択工程と、を備える、検体センシング方法。

[請求項 8] 前記分岐工程において、前記検出信号および前記リファレンス信号のそれぞれを増幅し、増幅した前記検出信号および前記リファレンス信号に基づき前記第 1 ～前記第 4 信号を得る、請求項 7 に記載の検体センシング方法。

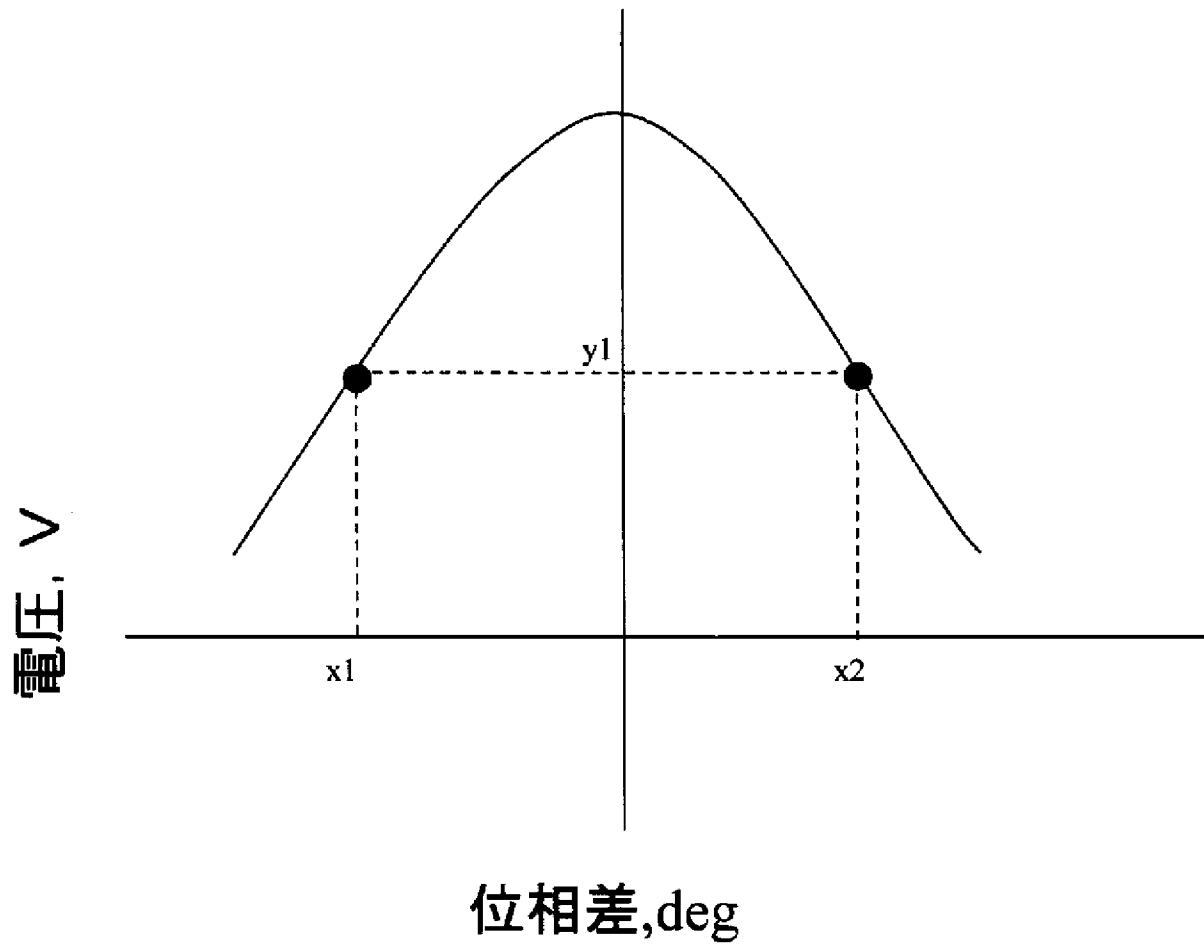
[請求項 9] 前記分岐工程において、前記第 4 信号の位相を前記第 3 信号の位相と 90° 異ならせる、請求項 7 または 8 に記載の検体センシング方法。

[図1]

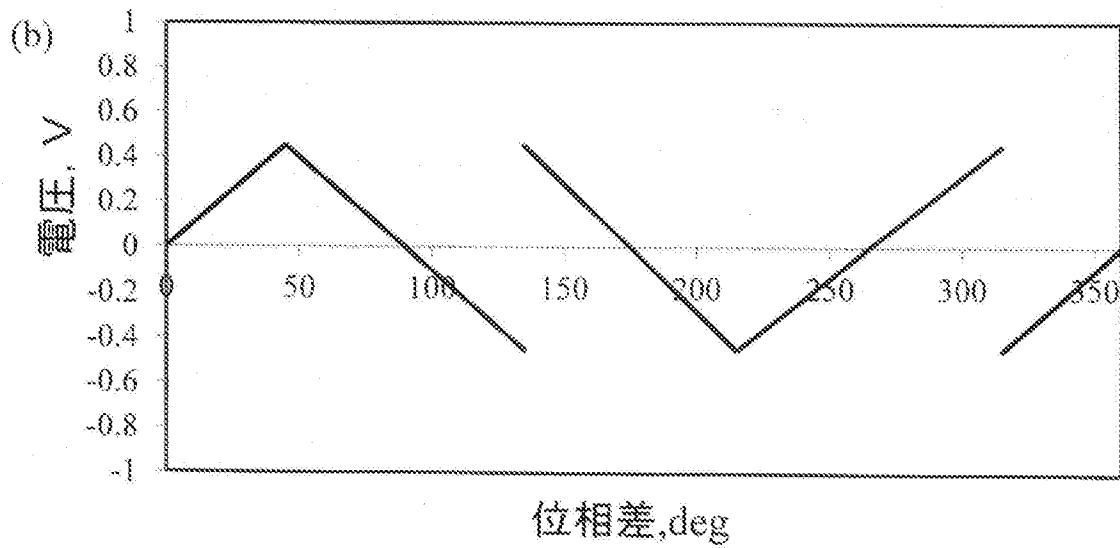
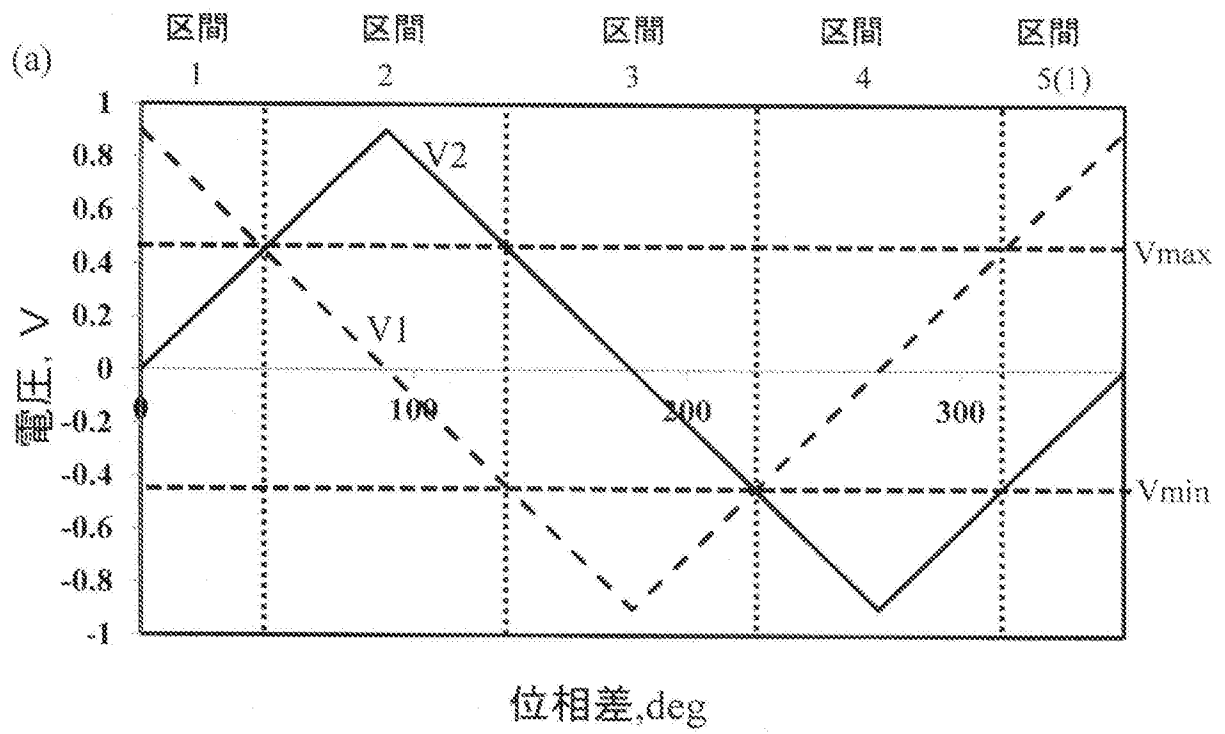
100A



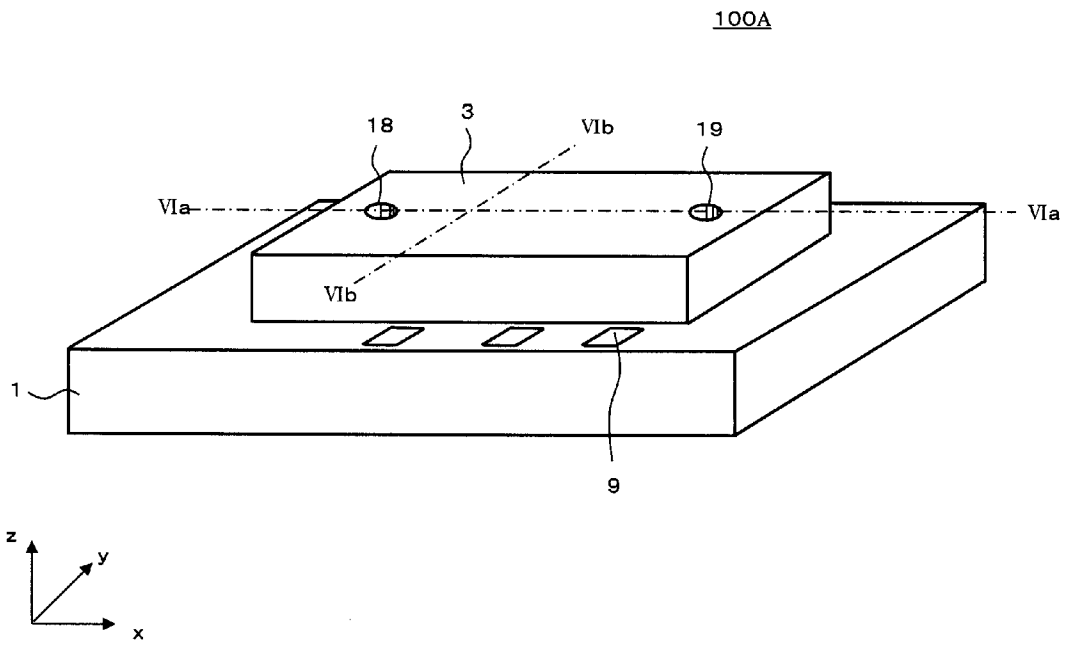
[図2]



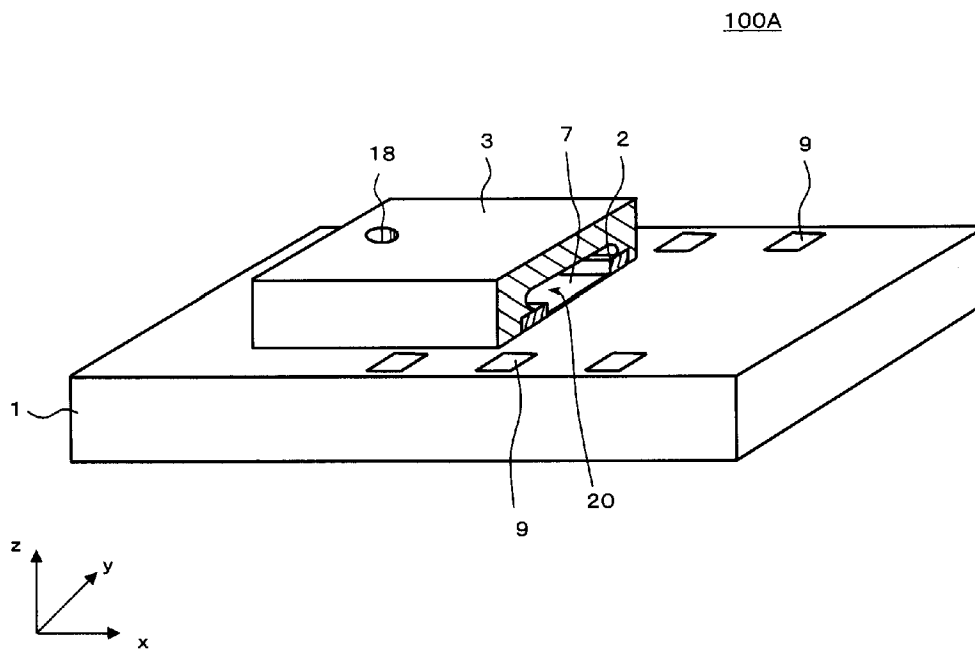
[図3]



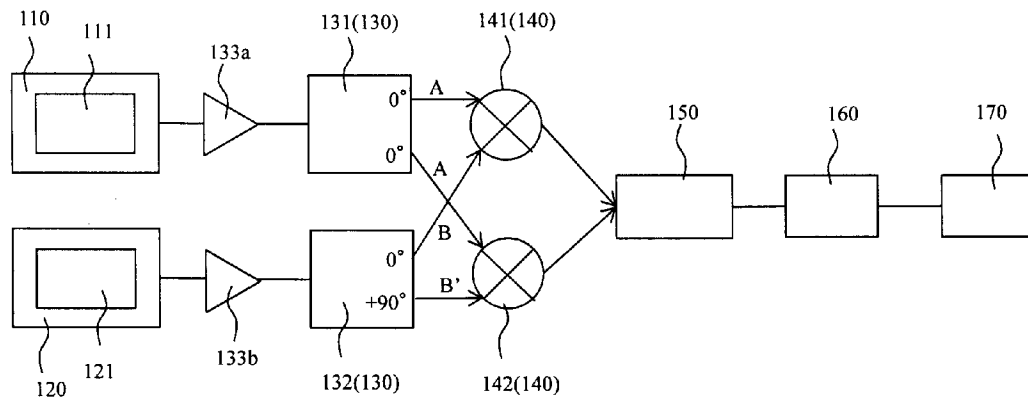
[図4]



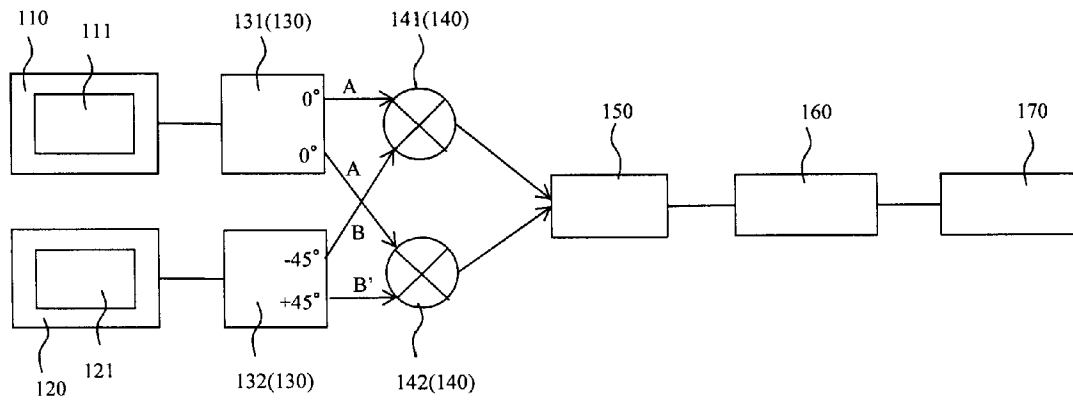
[図5]



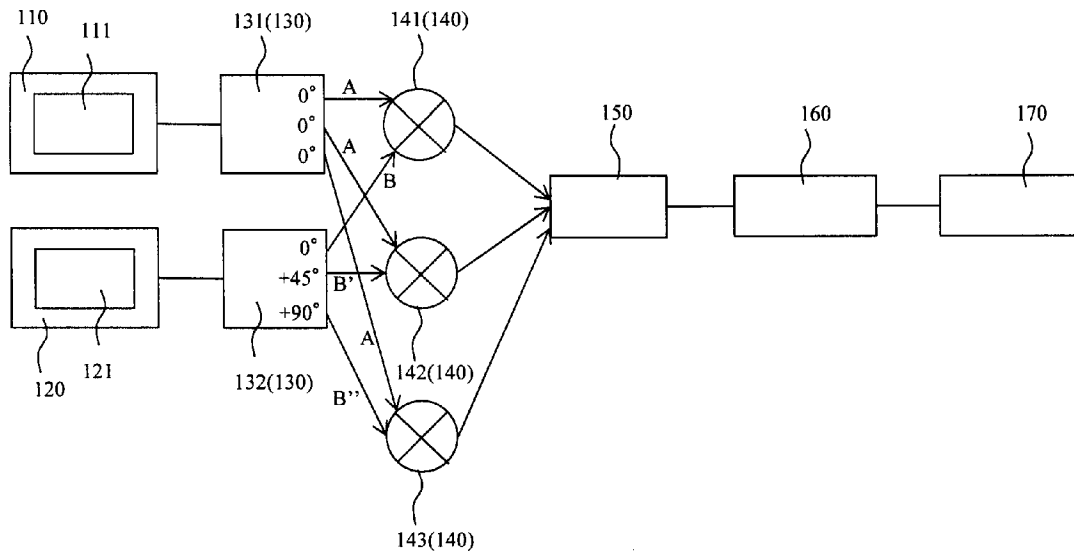
[図8]

100B

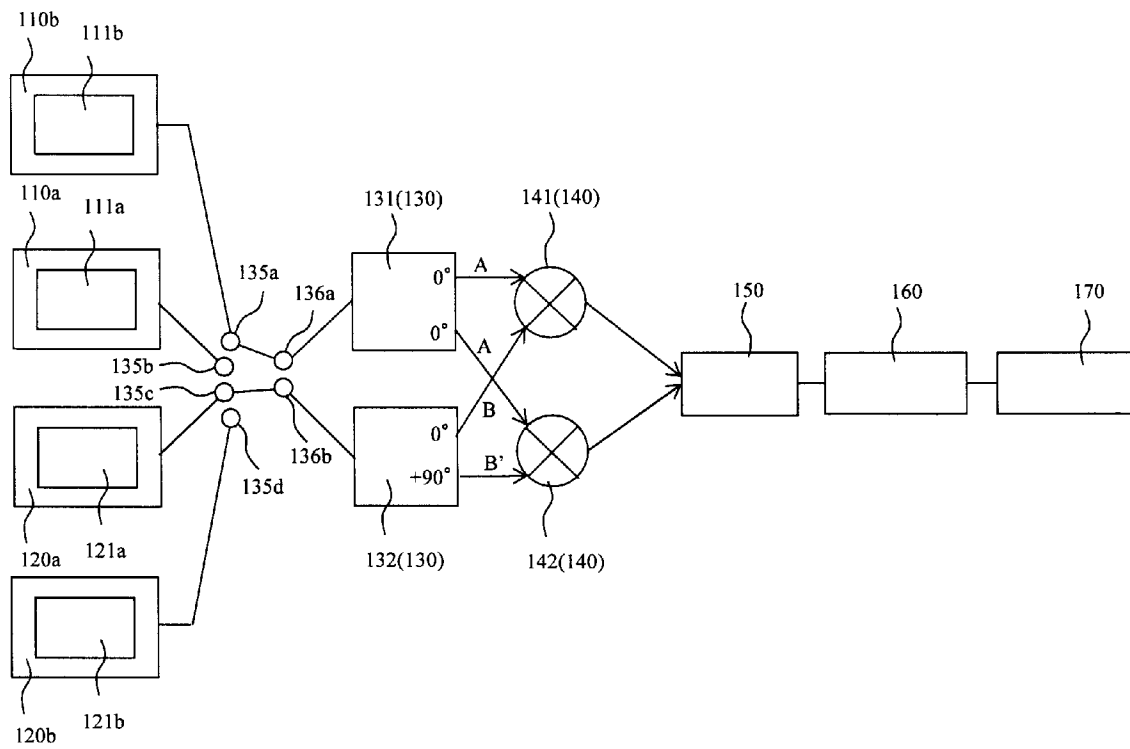
[図9]

100C

[図10]

100D

[図11]

100E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N29/02(2006.01) i, G01N29/44(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)

G01N29/00-29/52, H03H9/00-9/76

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

JSTPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-109261 A (Tama-TLO Ltd.), 21 May 2009 (21.05.2009), entire text; all drawings (Family: none)	1-9
A	JP 2007-24568 A (Toppan Printing Co., Ltd.), 01 February 2007 (01.02.2007), entire text; all drawings (Family: none)	1-9
A	JP 2008-122105 A (Japan Radio Co., Ltd.), 29 May 2008 (29.05.2008), entire text; all drawings (Family: none)	1-9

☒ 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
12 June, 2014 (12.06.14)

Date of mailing of the international search report
24 June, 2014 (24.06.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058559

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	JP 5421502 B1 (Kyocera Corp.), 19 February 2014 (19.02.2014), entire text; all drawings & WO 2013/115175 A1	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N29/02(2006.01)i, G01N29/44(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. G01N29/00-29/52, H03H9/00-9/76

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 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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/JST7580(JDreamIII)

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
A	JP 2009-109261 A（タマティーエルオー株式会社）2009.05.21, 全文、全図 （ファミリーなし）	1-9
A	JP 2007-24568 A（凸版印刷株式会社）2007.02.01, 全文、全図 （ファミリーなし）	1-9
A	JP 2008-122105 A（日本無線株式会社）2008.05.29, 全文、全図 （ファミリーなし）	1-9

☒ 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

1 2 . 0 6 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 6 . 2 0 1 4

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）

田中 洋介

2 W

3 0 0 9

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

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
E, A	JP 5421502 B1 (京セラ株式会社) 2014. 2. 19, 全文、全図 & WO 2013/115175 A1	1-9