

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5160776号
(P5160776)

(45) 発行日 平成25年3月13日(2013.3.13)

(24) 登録日 平成24年12月21日(2012.12.21)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 Z
GO 1 N 35/08 (2006.01)	GO 1 N 35/08 A
GO 1 N 21/65 (2006.01)	GO 1 N 21/65
GO 1 N 21/05 (2006.01)	GO 1 N 21/05

請求項の数 2 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2006-339568 (P2006-339568)
(22) 出願日	平成18年12月18日(2006.12.18)
(65) 公開番号	特開2007-171182 (P2007-171182A)
(43) 公開日	平成19年7月5日(2007.7.5)
審査請求日	平成21年12月17日(2009.12.17)
(31) 優先権主張番号	11/316,660
(32) 優先日	平成17年12月22日(2005.12.22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	502096543 パロ・アルト・リサーチ・センター・イン コーポレーテッド Palo Alto Research Center Incorporated アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94 304、パロ・アルト、コヨーテ・ヒル・ ロード 3333
(74) 代理人	100075258 弁理士 吉田 研二
(74) 代理人	100096976 弁理士 石田 純

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チャンネルから放出される光子を検知する光子検知方法及びチャンネルに光を供給する装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流体用構造物内に形成されたチャンネルから放出される光子を検知する光子検知方法であって、

前記チャンネルは長手方向に伸び、長さに沿った何れの位置においても各断面を有し、各位置の断面において、前記チャンネルの境界は、前記チャンネル内の流体よりも高い屈折率を有する物質によってほぼ全体的に囲われ、

前記流体用構造物は前記チャンネルに仕切部材を含み、前記仕切部材は光透過性部を含み、前記流体用構造物は、前記チャンネルの境界に少なくとも部分的に沿った前記長手方向に、前記仕切部材を越えて前記チャンネルの突出部へ伸びる光透過性部材をさらに含み、
前記光子検知方法は、

前記流路内に流体がある状態で、前記長さの一部に沿った断面において、伝搬する光のうち断面内強度比で約10%以上の部分が前記流体内を伝搬することとなるように前記流路を通して前記長手方向に光を伝搬させるステップであって、前記仕切部材を越えた前記光透過性部材と、前記チャンネルの前記突出部と、前記仕切部材の前記光透過性部とを通して、前記チャンネルの外部にある光源から光を供給するステップを含み、前記光源からの前記光は前記長手方向に対して斜めの方向から前記チャンネルに入る、前記光を伝搬させるステップと、

前記伝搬する光に応じて前記チャンネルから放出される光子を検知するステップと、
を含むことを特徴とする光子検知方法。

10

20

【請求項 2】

流体用構造物と、

前記流体用構造物内に形成され、流体を含むことが可能なチャンネルであって、前記チャンネルは長手方向に伸び、長さに沿った何れの位置においても各断面を有し、各位置の断面において、前記チャンネルの境界は、前記チャンネル内の流体よりも高い屈折率を有する物質によってほぼ全体的に囲われる前記チャンネルと、

前記流体用構造物の前記チャンネルにある仕切部材であって、光透過性部を含む前記仕切部材と、

前記流体用構造物に含まれる光透過性部材であって、前記チャンネルの境界に少なくとも部分的に沿った前記長手方向に、前記仕切部材を越えて前記チャンネルの突出部へ伸びる光透過性部材と、

10

前記長手方向に前記チャンネルを通して伝搬する光を供給する照明手段であって、前記長さの一部に沿った断面において、伝搬する光のうち断面内強度比で約 10 % 以上の部分が前記流体内を伝搬することとなるように、前記照明手段は前記チャンネルの外部から光を供給する光源を含み、前記光源は前記仕切部材を越えた前記光透過性部材と、前記チャンネルの前記突出部と、前記仕切部材の前記光透過性部とを通して光を供給し、前記光源からの前記光は前記長手方向に対して斜めの方向から前記チャンネルに入る前記照明手段と、

を含み、流体を含む前記チャンネルに光を供給する装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、流体用構造物内に形成されたチャンネルから放出される光子を検知する光子検知方法又はそのチャンネルに光を供給する技術に関する。

【背景技術】

【0002】

非特許文献 1 には、高屈折率物質による高反射率面で囲まれた低屈折率媒体内、例えばファブリペロー共振子の表面にある高反射率面等に囲まれた水溶液内に、光を閉じこめる技術が記載されている。

【0003】

【特許文献 1】米国特許第 6 5 8 0 5 0 7 号明細書

30

【非特許文献 1】Nicholas J. Goddard, Kirat Singh, Fatah Bounaira, Richard J. Holmes, Sara J. Baldock, Lynsay W. Pickering, Peter R. Fielden and Richard D. Snook, "Anti-Resonant Reflecting Optical Waveguides (ARROWS) as Optimal Optical Detectors for MicroTAS Applications", [Online] Internet URL: <http://www.dias.umist.ac.uk/NJG/Abstracts/MicroTAS/MicroTas2.htm>

【非特許文献 2】S. Devasenathipathy and J. G. Santiago, "Electrokinetic Flow Diagnostics", in K. S. Breuer, Ed. 'Micro and Nano-Scale Diagnostic Techniques', Springer-Verlag, New York, 2003, pp. 113-154

【非特許文献 3】M. Koch, A. G. R. Evans and A. Brunnschweiler, "Design and Fabrication of a Micromachined Coulter Counter", J. Micromech. Microeng., Vol. 9, 1999, pp. 159-161

40

【非特許文献 4】K. Singh and N.J. Goddard, "Leaky ARROW Waveguides for Optical Chemical and Biosensors", Abstract Submitted to Biosensors 1998, [Online] Internet URL: <http://www.dias.umist.ac.uk/NJG/Abstracts/Biosensors/ARROW-Biosensors.htm>

【非特許文献 5】V. Sivaprakasam, A. Houston, C. Scotto and J. Eversole, "Multiple UV Wavelength Excitation and Fluorescence of Bioaerosols", Optics Express, Vol. 12, No.9 (2004), pp. 4457-4466

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

50

既存技術例えば上述の従来技術を利用し光を伝搬させる際、検体を含む物体をどのようにすれば効率の且つ実効的に照明できるかが、大きな問題となることがある。例えば、大きな面積を対象に励起光を照射する場合である。即ち、互いの位置が大きく離れている多数の物体を同時に照明し、伝搬してくる照明光に応じそれらの物体から放出される光子を検知しなければならない状況にて、際立った問題となる。

【 0 0 0 5 】

こうした問題は、例えば光を用いて検体を調べるバイオセンサにて発生する。そうしたセンサによって検体を調べる際にはその光と検体とを相互作用させる必要があるが、通常、そうした相互作用は非常に弱いものである。そのため相互作用を強化することが求められており、その手段としては、検体を含有する流体その他の物質それ自体を光伝搬媒体として光導波路を構成する、という手法が期待されている。しかしながら、実際には、当該流体はその周囲にある物質より低屈折率であり、従ってその流体内に光を閉じこめられないのが普通である。そのため、従来は、光導波路を用いるとしても、その光導波路の周縁に沿った方向からエバネッセント波により弱い相互作用を標的分子との間に引き起こす、という使用形態に留まっていた。

10

【 0 0 0 6 】

従って、チャンネル又はその構成部分に光を供給する技術を改良し、上掲の問題群を解決することが、求められているといえよう。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

ここに、本発明の一実施形態に係る光子検知方法は、流体用構造物内に形成されたチャンネルから放出される光子を検知する光子検知方法であって、前記チャンネルは長手方向に伸び、長さに沿った何れの位置においても各断面を有し、各位置の断面において、前記チャンネルの境界は、前記チャンネル内の流体よりも高い屈折率を有する物質によってほぼ全体的に囲われ、前記流体用構造物は前記チャンネルに仕切部材を含み、前記仕切部材は光透過性部を含み、前記流体用構造物は、前記チャンネルの境界に少なくとも部分的に沿った前記長手方向に、前記仕切部材を越えて前記チャンネルの突出部へ伸びる光透過性部材をさらに含み、前記光子検知方法は、前記流路内に流体がある状態で、前記長さの一部に沿った断面において、伝搬する光のうち断面内強度比で約 10% 以上（例えば約 90%）の部分が前記流体内を伝搬することとなるように前記流路を通して前記長手方向に光を伝搬させるステップであって、前記仕切部材を越えた前記光透過性部材と、前記チャンネルの前記突出部と、前記仕切部材の前記光透過性部とを通して、前記チャンネルの外部にある光源から光を供給するステップを含み、前記光源からの前記光は前記長手方向に対して斜めの方向から前記チャンネルに入る、前記光を伝搬させるステップと、前記伝搬する光に応じて前記チャンネルから放出される光子を検知するステップと、を含む。

20

30

【 0 0 0 8 】

また、本発明の一実施形態に係るチャンネルに光を供給する装置は、流体用構造物と、前記流体用構造物内に形成され、流体を含むことが可能なチャンネルであって、前記チャンネルは長手方向に伸び、長さに沿った何れの位置においても各断面を有し、各位置の断面において、前記チャンネルの境界は、前記チャンネル内の流体よりも高い屈折率を有する物質によってほぼ全体的に囲われる前記チャンネルと、前記流体用構造物の前記チャンネルにある仕切部材であって、光透過性部を含む前記仕切部材と、前記流体用構造物に含まれる光透過性部材であって、前記チャンネルの境界に少なくとも部分的に沿った前記長手方向に、前記仕切部材を越えて前記チャンネルの突出部へ伸びる光透過性部材と、前記長手方向に前記チャンネルを通して伝搬する光を供給する照明手段であって、前記長さの一部に沿った断面において、伝搬する光のうち断面内強度比で約 10% 以上（例えば約 90%）の部分が前記流体内を伝搬することとなるように、前記照明手段は前記チャンネルの外部から光を供給する光源を含み、前記光源は前記仕切部材を越えた前記光透過性部材と、前記チャンネルの前記突出部と、前記仕切部材の前記光透過性部とを通して光を供給し、前記光源からの前記光は前記長手方向に対して斜めの方向から前記チャンネルに入る前記照明手段と、を含む。

40

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

図1に、支持基体たる流路付構造物12上に形成されたアナライザ10について、その構成要素のうち幾つかを模式的に示す。図示の如く、この流路付構造物12には蛇のように曲がりくねったチャンネル14が形成されている。また、このチャンネル14は、その内部に物体16を通すことができるよう、形成されている。物体16は、例えば、解析対象となる検体を含有する小体積流体乃至液滴であり、適当な物質例えば流体によって、このチャンネル14内を運ばれていく。

【0011】

以下説明する構成にて検査しうる物体16には、例えば、液滴、流体の微小体積部分、単独の分子、凝集した分子、分子クラスター、細胞、ウイルス、バクテリア、タンパク質、DNA（デオキシリボ核酸）、マイクロパーティクル、ナノパーティクル、エマルジョン等と称されるものが含まれる。液滴や流体微小体積部分の中には、例えば原子や分子等のように、自発的に又は励起輻射（以下励起光とも称する）に応じ発光する粒子や、入射光を吸収する粒子や、入射光を散乱させる粒子等が含まれる。それらのうち励起光に応じ蛍光を発する粒子のことをその液滴等の蛍光成分と呼び、特定光子エネルギー（光子が有するエネルギー即ち波長又は周波数のこと）の入射光を吸収するためその光子エネルギーでは反射や散乱が生じない粒子のことをその液滴等の吸収成分と呼び、特定光子エネルギーの入射光を散乱させる粒子のことをその液滴等の散乱成分と呼ぶ。即ち、液滴内の検体即ち調査対象化学種は、蛍光成分、吸収成分、散乱成分等として振る舞う。

【0012】

物体16は、図中矢印線20で示されるように、主流体により搬送されてチャンネル14内に入って行く。その送給元は例えば補給用リザーバ及び標本ウェルであり、主流体内への入り方は等速送出用電極22によって制御される。ここでは等速送出(metering)の方法として電極22による電氣的等速送出を使用しているが、圧力による等速送出も採用可能である。更に、チャンネル14内に液滴その他の小物体を供給するのに使用できる手法は他にもある。

【0013】

アナライザ10に設けるチャンネルの本数は適宜定めることができる。その場合、各チャンネルの構成は図1中のチャンネル14と同様の構成でよい。各チャンネルに対する検体標本の供給元例えば標本ウェル、リザーバ、コンテナ等は、チャンネル毎に設けてもよいし複数個のチャンネルで共用してもよい。更に、各チャンネルに設ける部材の個数及び種類は、そのチャンネルを用いどのような種類の解析を実施したいかに応じて設定するとよく、従ってそれらはチャンネル毎に異なる個数又は種類となりうる。また、1個の広いチャンネルを区画して複数本のチャンネルを形成すること、例えば互いに平行な数本のチャンネルを形成することも可能である。

【0014】

物体16を搬送するための流体は、矢印線24で示すように別の入口からチャンネル14内に入れることもできる。矢印線20又は24に沿ってチャンネル14内に入った流体が辿る経路は、様々な装置により制御される。例えば、この図のチャンネル14に設けられている分岐ジャンクションのうち2個は、それぞれ別のアウトレットにつながっており且つ弁を有している。図中の弁30及び32がそれである。チャンネル14内の流体は、矢印線26で示すように弁30に対するトグル制御によって一方のアウトレットから排出させることができ、また、矢印線28で示すように弁32に対するトグル制御によって他方のアウトレットからも排出させることができる。即ち、物体16が到来したとき弁30又は32を開かせることによって、物体16及びそれを搬送する流体を、その弁に対応するアウトレットから排出させることができる。これは物体16を対象とするゲーティングの一形態であり、他の形態によるゲーティングも実施可能である。帯電している粒子であればクーロン力によって偏向させることができるし、分極可能な粒子であれば誘電泳動力によって偏向させることができる。そして、流体は、矢印線34で示すように、最後段に設けられ

10

20

30

40

50

たアウトレットを介しチャンネル14から排出させることができる。

【0015】

流体の流れを維持するには、チャンネル14の長手方向に沿って、流体の流れを推進する部材を設ければよい。この推進部材は従来からある種類のものでよく、図示の例では電気浸透ポンプ40が用いられている。推進部材には、流体の流れを維持する機能だけでなく、圧送法によりシステムを洗浄する機能や同じく圧送法により流体を初期充填する機能を担わせることができる。電気浸透ポンプ40を含め、流路付構造物12に設けられた各種部材は、相応の回路を設けることによって、相互に同期をとりつつ動作させることができる。

【0016】

チャンネル14は、180度に曲がった屈曲部により複数個の直線部間をつないだ構成を有している。チャンネル14沿いには、それぞれ対応する直線部内を移動していく物体16についての情報を取得するため、複数個の検知部材が次から次へと配されている。そのうちコールタカウンタ(Coulter counter)50は電気式粒子サイズ検知器であり、ミー散乱センサ(Mie scatter sensor)52は光学式検知器である。ミー散乱センサ52は、側方からチャンネル14に入射しチャンネル14内の物体16例えば粒子により散乱された光を検知する。

【0017】

チャンネル14沿いには、上述の一群の検知部材として、更に、可視光や赤外光に反応する光吸収検知部材54、第1の蛍光検知部材56、第2の蛍光検知部材58、並びにラマン散乱検知部材60が配されている。更に、特性的に所定条件を満たす検体がチャンネル14沿いのある位置を通過したとき、そのこと又はその時刻を示す起動信号を出力する光学式又は電気式の起動部品を、検知部材の一種として設けてもよい。こうした起動部品は既存の技術で実現できる。更に、生体粒子サイズ検知用差動抵抗に代え、電子病理学向けEIS (electrical impedance spectroscopy)用検知部材を、設けることもできる。

【0018】

図1に示す一群の検知部材によれば、移動する粒子その他の物体16についてのスペクトラム情報を取得することができる。取得したスペクトラム情報を用いれば、直交性のあるかたちで物体16の特徴を調べることができ、また物体16の識別を信頼性よく行うことができる。直交性のあるかたちで、とは、例えば相異なる光子エネルギーレンジでの光子検知により得られた複数種類の情報や、相異なる強度レンジでの光子検知により得られた複数種類の情報のように、その間に直交性が成り立つ複数種類の情報を利用して、という意味である。素材選択が適切であれば、深紫外域から遠赤外域更にはTHz帯の周波数に至る光子エネルギーレンジにてくまなく、スペクトラム情報を取得可能である。

【0019】

また、アナライザ10は、多信号解析を実行可能な構成、従って生体物質(bioagent)を試薬なしで識別可能な構成とすることができる。

【0020】

検知部材54、56、58及び60はそれぞれIC64、66、68又は70を有しており、それらIC64、66、68及び70はそれぞれフォトセンサアレイを内蔵しており、各フォトセンサアレイは一群のセルから構成されており、各セル群はある光子エネルギーレンジ内の光子を検知するよう構成されている。言い換えれば、検知部材54、56、58及び60は内蔵するセル群により実現されている。更に、IC64、66、68及び70にて光子を検知可能な光子エネルギーレンジを互いに同一にしてもよいし違えてもよい。例えば、IC66を構成するセル群は上述の如く可視域から紫外域に至る光子エネルギーレンジにて光子を検知し、IC68を構成するセル群は同じ可視域から紫外域に至る光子エネルギーレンジではあるがIC66を構成するセル群のそれとは異なる光子エネルギーレンジにて光子を検知し、IC70を構成するセル群は赤外域に属する光子エネルギーレンジにて光子を検知する、といった具合に構成することができる。また、検知可能な光子エネルギーレンジが同一の複数のICでも、互いに異なる検知結果が得られるようも構成すること

10

20

30

40

50

ができる。例えば、IC66及び68に係る光子エネルギーレンジが互いに同一であるとする。そうした場合でも、それらIC66及び68に対応する励起光源同士を、互いに別々の波長で発光するように構成しておけば、互いに異なる結果が得られる。即ち、そうした構成では、一方の波長の励起光を受けて物体16が発する蛍光が例えばIC66で検知され、他方の波長の励起光を受けて物体16が発する蛍光が例えばIC68で検知されることとなるので、蛍光検知結果が両IC間で異なる結果となりうる。なお、励起光源は、LED（発光ダイオード）、レーザ等によって実現することができる。また、検知部材54、56、58及び60を構成するセル群の光子検知可能波長域即ち光子エネルギーレンジは、この例では複数個のサブレンジに分割されており、各サブレンジに属する光子をセルの小群（組）のうち対応するものが検知する構成を採っている。各小群に係るサブレンジを他の小群のそれと同じにしてもかまわないが、同一フォトセンサレイ内小群のうち少なくとも2個は、互いに異なるサブレンジにて光子を検知するよう構成しておく。

10

【0021】

更に、検知部材56、58及び60には励起手段乃至照明手段を併設することができる。励起や照明の手法は、物体16から光を放射させることが可能な手法である限り、どのような手法でもよい。励起手段とは電磁波輻射又は試薬のことをいい、照明手段とは物体に光を供給してその物体から光子を放出させ又はその物体により光子を散乱させる手段のことをいう。照明手段は単独の光源から構成してもよいし複数個の光源を組み合わせて構成してもよい。

【0022】

また、単独の粒子又は低濃度の生物学的若しくは化学的物質の特性を調べることができるようアナライザ10を構成する場合には、とりわけ、光標的間相互作用の強化(enhanced light-target interaction)が重要となる。本実施形態では、光標的間相互作用強化のために反共振光導波構造(anti-resonant waveguide;文脈に応じ反共振光導波路とも記す)を採用している。一般に、反共振光導波路は、コア部をそれより高屈折率のクラディング部で囲んだ構造を有する。本実施形態におけるチャンネル14は、その内部にあり検体を含む流体をコア部として形成された反共振光導波構造を採っている。従って、チャンネル14内流体により光を導波し、チャンネル14の長手方向に沿って、またかなり長い距離に亘り、フォトリック相互作用を発生させることができる。これによって、光標的間相互作用が強化される。また、この反共振光導波構造における光標的間相互作用強化を妨げないようするため、ここでは更に、IC66、68及び70を複数個のスペーサ72によって支持する構造を採用している。このようにすれば、IC66、68及び70とチャンネル14の対応部分との間に適正な幅の間隙が形成されるため、IC66、68及び70が反共振光導波構造と機械的に抵触、競合することを、防ぐことができる。

20

30

【0023】

光学的バイオセンサにおいては、光と検体例えば標的分子の間の相互作用が非常に弱いのが一般的である。反共振光導波構造は、その長手方向に沿って光が伝搬し、従って長い距離に亘り相互作用が生じる構造であるため、光と検体との間の相互作用が格段に強くなる。また、こうした構造は、伝搬する光の波長の違いや当該構造を形成する膜の厚みの影響を受けにくいいため多信号解析と非常に相性がよく、エバネッセント波を利用して励起を行う従来の光導波路利用センサ（そのためチャンネルを非常に細くせざるを得なかったセンサ）と対照的なことに、チャンネル断面寸法をかなり例えば数mm程にも広げることができる。こうした反共振光導波構造は、例えば、ガラス毛细管内にエアロゾルを入れた構造や、或いはガラススライド間に液体膜を挟んだ構造によって、好適に実現できる。励起は相応の電磁波を照射することによって行うことができる。

40

【0024】

光標的間相互作用強化用光導波構造例えば反共振光導波構造を採用する場合、背景励起光抑圧機構の付加が必要になるかもしれない。背景励起光抑圧機構としては、例えば波長炉波特性を有する部材を、チャンネル14を形成する壁の一部又はフォトセンサレイの頂部被覆の一部として設ければよい。

50

【 0 0 2 5 】

図 2 に、図 1 中の線 2 - 2 に沿ったアナライザ 1 0 の断面を模式的に示す。図示したのは第 2 の蛍光検知部材 5 8 を含む部分の断面であるが、第 1 の蛍光検知部材 5 6 も本質的にこれと同様の断面を呈する。また、ラマン散乱検知部材 6 0 の断面にも、これに類似する部分がある。

【 0 0 2 6 】

矢印線 8 2 で示す如くチャンネル 1 4 の構成部分 8 0 内を下流へと移動中の物体 1 6 は、例えばレーザ光源や LED 光源として構成された光源 8 4 等の励起部材から、励起光を受光する。チャンネル 1 4 内にカップリングしチャンネル 1 4 内に反共振光導波を引き起こすことが可能な光子エネルギーレンジは限られておらず、従って励起光としては様々な光子エネルギーを有する輻射を使用できる。チャンネル構成部分 8 0 は、光源 8 4 から発せられた光を受け反共振光導波路等として機能し、その内部で発生する光標的間相互作用を強化する。なお、蛍光性の分子を連続的に励起できる手法としては、こうした手法の他に、レーザビーム走査によって移動分子を追尾する、LED リニアアレイを用い経路沿いで粒子を励起状態に保つ、粒子経路沿いに平行ビームを配する（導波は行わない）、ファブリペロー型又はこれに類似するタイプの（空洞）共振子を設けその共振子を通して粒子含有媒体に数回に亘り光を供給する、等の手法がある。

【 0 0 2 7 】

反共振光導波モードを使用して輻射を検知する部材と、流路付構造物との組合せは、幾つかの点で特に有利である。それは、流体チャンネルそれ自体を反共振光導波路として使用でき、しかもその流体チャンネル（反共振光導波路）が様々な形態、構成を採りうるからである。採りうる形態、構成としては、毛細管内にエアロゾルを入れそのエアロゾルにより検体を搬送する、チャンネル内又はガラススライド間に液体膜を形成しその液体膜内で検体を搬送する、といった形態がある。

【 0 0 2 8 】

光源 8 4 からの光が到達すると、物体 1 6 に内包されている検体が蛍光、即ち光子エネルギースペクトラムに特徴のある光を放射する。放射された光の一部は光束 8 6 となり検知器アセンブリ 8 7 に向かう。検知器アセンブリ 8 7 は少なくとも IC 6 8 を有しており、その IC 6 8 上にはフォトセンサアレイがあるので、光束 8 6 内の光子はそのフォトセンサアレイを構成するセル群によって検知されることとなる。なお、検知器アセンブリ 8 7 は、IC 6 8 上のフォトセンサアレイがチャンネル構成部分 8 0 内における物体 1 6 の移動経路近くに位置するよう且つ当該移動経路に対して平行になるよう、ひいては集光効率が高まるよう、配置しておく。

【 0 0 2 9 】

図中の検知器アセンブリ 8 7 は、反共振光導波を邪魔しないよう複数個のスペーサ 7 2 によって支持されている。即ち、複数個のスペーサ 7 2 はチャンネル構成部分 8 0 内に入り込まないように配置されており、それによって検知器アセンブリ 8 7 の下方には空隙 8 8 が生じているので、チャンネル構成部分 8 0 内での反共振光導波は阻害されない。なお、ここでは空隙 8 8 を形成しているがこれは反共振光導波が阻害されることを防ぐ方法の一例に過ぎず、例えば真空層、気体層、液体層、液体膜等、低屈折率の構造を設けることも導波阻害防止に有益である。低屈折率の素材を使用する場合、形成乃至使用すべき間隙、層又は膜の幅若しくは厚みは数 μm 程度、例えば $10\ \mu\text{m}$ という狭さ乃至薄さになる。

【 0 0 3 0 】

また、物体 1 6 はチャンネル構成部分 8 0 内通過中は途切れなしに励起光を受光するので、物体 1 6 内の検体からの蛍光もフォトセンサアレイの長手方向に沿って途切れなく発生し続ける。従って、物体 1 6 がチャンネル構成部分 8 0 内を移動する期間を途切れなく利用して、スペクトラム情報を収集することができる。

【 0 0 3 1 】

図 2 に示した構造は、更に、ラマン散乱検知部材 6 0 をかたちづくる構造としても用いることができる。ラマン散乱検知部材 6 0 をそのようにして形成した場合、出力信号は、

10

20

30

40

50

完全なラマンスペクトラムではなく、それぞれ、ラマンスペクトラム間にある狭い間隙の幅なり、指定された複数本のラマンライン間の強度比なりを表す信号になる。

【 0 0 3 2 】

図 2 に示した形態でラマン散乱検知部材 6 0 を実現するには、光源 8 4 及び IC 7 0 を所定の仕様に適合させることが必要となろう。加えて、光サンプリングを効率的且つ確実に行えるようにするため、IC 7 0 を構成するフォトセンサアレイとチャンネル 1 4 との間に、相応の光学部品を配置することが必要となろう。

【 0 0 3 3 】

図 2 からは、更に流路付構造物 1 2 の構成も看取できる。即ち、図中の構成では、光透過性のガラス又はシリコン基板である支持層 9 0 の上に、ポリジメチルシロキサン (polydimethylsiloxane ; PDMS) によりマイクロモールド層 9 2 が形成されており、更にこのマイクロモールド層 9 2 内にチャンネル 1 4 が形成されている。図中の各層例えばマイクロモールド層 9 2 をパターンニングする際には、検体と検体との間の干渉ができるだけ少なくなるよう、チャンネル 1 4 のうちの光標的間相互作用発生部分の長さを設定しておくといよい。

【 0 0 3 4 】

PDMS からなるパターン化マイクロモールド層 9 2 を形成するには、例えば、ガラス等からなる支持層 9 0 の上に SU - 8 ポリマからなるテンプレートを形成し、その上に PDMS を堆積、成長させた上で、テンプレートを除去すればよい。そうすれば、テンプレートがなかった場所にパターン状の構造物が形成される。マイクロモールド層 9 2 の上を覆っている光透過構造物はガラス等により形成された光透過性プレート層 9 4 である。

【 0 0 3 5 】

こうした方法に代え、ガラスをエッチングしチャンネルを形成する、という手法も使用できる。また、SU - 8 等のポリマ素材の層をマイクロファブ리케이션法によりパターンニングしてチャンネルを形成すれば、アスペクト比の高いチャンネル壁を形成できる。また、チャンネル 1 4 内で検体を搬送する媒体に応じ、チャンネル 1 4 にまつわる各種パラメタを設定すれば、更に好適な結果が得られる。

【 0 0 3 6 】

例えば、チャンネル 1 4 にまつわるパラメタのうち、チャンネル壁の接着性 (adhesiveness) 即ち生体粒子、バクテリア、タンパク質等の吸引されやすさを左右するパラメタをうまく設定することが、特に効果的である。

【 0 0 3 7 】

チャンネル壁面等の接着性による標本損失を減らす方法は幾つかある。具体的には、チャンネル壁面等に抗接着性被覆を被着形成しておくことで、その壁面への生体粒子等の検体の付着を防止できる。特に、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol ; PEG) の浸漬被膜を形成しておけば、大抵の生物系素材はその被着を好適に防止することができ、それでいて水溶液に作用する毛細管力も確保することができる。この他の使用可能な被覆としては、例えばパリレン C (parylene C ; 商標) や、気相成長テトラグリム (tetraglyme ; tetraethylene glycol dimethyl ether ; penta-oxa-pentadodecan) による被覆がある。どういった被覆を設けるかは、例えば標本の特性、素材界面の化学的性質、動作の条件・形態・機序等に応じて決めればよい。また、前述の反共振導波という手法はその内径が最大約 1 . 0 mm のチャンネルに対して適用され、また恐らくはそれ以上の内径のチャンネルに対しても適用可能な手法である。このように太いチャンネルに適用される手法であるので、目詰まりのような大きな問題が壁面接着によって生じる恐れは少ないが、それでもなお接着防止措置は有益である。即ち、接着防止措置を施すことで、チャンネル内壁への素材や物体の接着を防止でき、従って接着した素材や物体から光が放射され背景スプリアス光になってしまうことを防ぐことができる。

【 0 0 3 8 】

更に、図 2 中、支持層 9 0 の表面のうち PDMS によるマイクロモールド層 9 2 と逆側の面上には、その一部表面が励起光結合部 9 8 として機能するよう光学部品 9 6 が設けられている。光源 8 4 から発せられた光は、この面 9 8 を通ることで、チャンネル 1 4 の構成

10

20

30

40

50

部分 80 内にある反共振光導波路にカップリング（結合）される。面 98 は良好な結合が実現されるように形成されている。また、適当な素材と適当なプロセスを用いさえすれば、支持層 90 及び光学部品 96 を同一の素材による単一の層として形成することもできる。

【0039】

図 3 に、検知器アセンブリ 87 の一例構成を模式的に示す。この図の検知器アセンブリ 87 内の IC 68 はフォトセンサアレイ 100 を有しており、更に当該 IC 68 に取り付けられた複数個のスペーサ 72 を有している。フォトセンサアレイ 100 は二次元アレイであり、少なくとも 2 個の行に亘り配列されたセル群を有している。そして、各セルにはフォトセンサが内蔵されている。

10

【0040】

フォトセンサアレイ 100 は、各部分例えば各行内に位置するセルが他の部分例えば他の行内に位置するセルとは異なる光子エネルギーレンジにて光子を検知するように、また同一部分例えば同一行内に位置するセルが互いに異なるサブレンジにて光子を検知するように、例えば部位毎に異なる被覆によって覆われる等、部位毎に異なる構造とされている。そのため、1 個の IC から得られる情報だけで、広範な光子エネルギーレンジに亘り仔細に入射光子を解析することができる。加えて、基準セル群を設ければ、空間分解能の高いリアルタイムな基準信号を得て、信号処理や解析に利用することができる。

【0041】

即ち、行 102 に属する各セルは基準セルであり、波長 λ によって代表されるある好適な光子エネルギーレンジ全体に亘り光子の検知を行いその結果を信号として出力する。この信号は、行 104 に属する近傍のセル用の基準信号として使用できる。なお、セルの構成次第で出力信号の強度が異なるので、行 102 に属するセルから得られる信号の強度と、行 104 に属するセルのうちこれと対をなすセルから得られる信号の強度は、一般に異なるものになる。望みであれば、行 102 内のセルと行 104 内のセルの構成をそれぞれ相応に異なる構成とすることによって、両信号強度を同じオーダーにすることができる。

20

【0042】

他方、行 104 内にある各セルはサブレンジセルであり、所定光子エネルギーレンジを構成するサブレンジのうち、何れかのサブレンジにて光子を検知する。図示の例では、当該所定光子エネルギーレンジの最短波長は λ_{min} 、最長波長は λ_{max} であり、これらの波長により光子エネルギーレンジの広がり定まっている。図中、セル 106 を例として示されているように、各セルはその光子エネルギーレンジのサブレンジ例えば波長 λ を中心とするサブレンジにて光子を検知する。IC 68 は、更に、これらのセルをアレイ化するためのアレイ回路や、フォトセンサアレイ 100 からの検知結果情報の読出に関連する各種機能を実行する周辺回路 110 を、内蔵している。

30

【0043】

こうした検知器アセンブリ 87 を用いチャンネル 14 からの光子を検知する構成においては、チャンネル又はその構成部分内における長手方向沿い光伝搬、即ち縦方向光伝搬が高水準で行われることが肝要である。縦方向光伝搬についての評価指標は種々あるが、そのなかでも有用なものとしては、例えば任意のチャンネル断面における流体内部光強度比がある。流体内部光強度比とは、チャンネル又はその構成部分内を長手方向に伝搬していく光の総光強度に対するその光の部分光強度の比のことである。総光強度とは、チャンネル外物質内を伝搬する光を含め、チャンネルの長手方向に沿って伝搬していく光全てを対象として、光の強度を任意のチャンネル断面全体に亘り積分したものである。また、部分光強度とは、チャンネルの長手方向に沿って伝搬していく光のうち、チャンネル内を伝搬する光だけ、即ち流体内部を伝搬する光だけについて、その強度をチャンネル断面内で積分したものである。流体内部光強度比はパーセント単位で表すことができる数値であり、総光強度に対する部分光強度の比が N である場合、それを以て、その流体内部で光強度比 N が発生している、と称する。

40

【0044】

図 4 に、チャンネル 14 の断面、特に図 2 に示した断面に対して直交する断面を示す。こ

50

の図においても、検知器アセンブリ 87 はスペーサ 72 によって形成される空隙 88 により光透過性プレート層 94 から分離、隔離されている。

【0045】

図示の如く、チャンネル 14 の上下界面は層 90 及び 94 により、左右界面は層 92 (図 2 参照) 内に形成された壁 122 により、それぞれ形成されている。また、図中の W はチャンネル 14 の x 方向寸法即ち幅であり、 H はチャンネル 14 の z 方向寸法即ち高さである。ここでは支持層 90 の下面を $z = 0$ と任意設定し、支持層 90 の上面を $z = Z_1$ 、光透過性プレート層 94 の下面を $z = Z_2$ と表してある。反共振光導波を実現するに当たっては、 W/H 比即ち高さ H に対する幅 W の比を種々に設定でき、図示の比率は説明上の一例に過ぎない。但し、先にも述べたように、チャンネル 14 における物体及びそれを含有する流体の流量やスループットを所望の量乃至程度とするには、高さ H を十分に大きくして十分多くの流体を受け入れられるようにしなければならない。また、壁面の接着性による流動障害を避ける上でも、高さ H が十分に大きい方がよい。更に、比 Z_1/H 及び Z_2/H を適宜調整することによって、チャンネルの安定性を向上させることができ、製造もしやすくなる。

10

【0046】

図 5 に、チャンネル 14 の断面内における z 方向沿い光強度分布の例を二種類示す。二種類示されている光強度分布曲線のうち曲線 126 は、一次反共振光導波モード励振時、例えば小型チャンネル使用時や照明光精密カップリング時に発生しうるガウス分布を示している。更に、曲線 128 で示されているチャンネル内略均一分布は、大型チャンネル使用時や非平行照明光使用時等、多モード励起時に発生しうるものである。

20

【0047】

曲線 126 により表される光強度分布においては、層 90 及び 94 内に存在する光はごく弱いものであり、強度的に見て光のうち 90% 以上はチャンネル 14 内の流体中、即ち $Z_1 < z < Z_2$ の領域内に集まっている。また、光強度が最大値 I_{max} になるのは、チャンネル 14 のほぼ中央、即ちほぼ $z = (Z_1 + Z_2) / 2$ の位置である。このように、一次反共振光導波モードにおいては、コア(チャンネル 14 内流体)の屈折率とその周囲(層 90, 94 等)より低いにもかかわらず、コア内に光が効果的に閉じこめられ、導波されている。即ち、注目物体と光との相互作用が生じうる領域内に光が導波されているため、強度的に見て、与えられた光の大部分がその物体の励起に使用されることとなる。

30

【0048】

また、曲線 128 により表される光強度分布においては、層 90 及び 94 内に存在する光が曲線 126 より強いけれども、それでもなお、チャンネル 14 内流体中の光がかなり強く、 $Z_1 < z < Z_2$ の領域内における光強度が図示の例では 40 ~ 50% 程度にも達している。曲線 128 は曲線 126 と異なり目立った強度最大点を有しておらず、また光閉じこめ乃至光導波の効果も曲線 126 程は強くないが、曲線 126 に比べチャンネル 14 横断方向における光強度均一性が良好である。用途によっては、こうした特徴を有効利用できる場合もある。また、曲線 126 程閉じこめ効率が高くないとはいえ、所与の光のうち強度的に見てかなりの部分を、やはり、照明による励起に使用できる。

40

【0049】

層 90 及び 94 並びに壁 122 の屈折率は、何れも、チャンネル 14 内の流体の屈折率より僅かに高い程度でよい。具体的には、層 90 及び 94 並びに壁 122 の屈折率は例えば 1.4 ~ 1.8 程度、流体の屈折率は例えば 1.2 ~ 1.4 程度でよい。こうした構成においては、適当な角度で照明光を入射することにより、チャンネル 14 内に反共振波(anti-resonant wave)を発生させることができる。なお、チャンネル 14 が非常に細かい場合や赤外光で照明する場合等、用途・場合によっては、層 90 及び 94 並びに壁 122 の屈折率を更に高くしたい場合もある。そうした場合には、半導体素材を使用すればよい。

【0050】

一般に、層 90 及び 94 並びに壁 122 を形成する素材即ち界面を形成する素材の屈折率と、チャンネル 14 内流体の屈折率との差が大きければ大きい程、形成される反共振導波

50

路の光閉じこめ係数(confinement factor)は高くなる。但し、導波を実現するには、流体の屈折率を界面素材より外側の媒体の屈折率よりも高くしなくてはならない。界面素材の外にあるのは通常は空気、即ちその屈折率 n が n_A 即ち 1 の媒体である。

【 0 0 5 1 】

図 4 に示した光導波構造を設計する際には、種々の反共振光導波モードのうちどのモードが適切なのかを、その光導波構造についての光伝搬記述式の固有解を計算することにより知ることができる。適するモードが幾通りか解れば、それらのモードにおける代表的な光閉じこめ係数値(光閉じこめ係数推奨値)や導波路実効屈折率を、計算により求めることができる。更に、外部からの光を各モードでその光導波路に結合させることができ、その光導波路をそのモードで励振させることができる光入射角は、計算により求めた導波路実効屈折率に基づき求めることができる。

10

【 0 0 5 2 】

あるモードでの光閉じこめ係数とは、その光導波路の界面より内側の空間、即ちチャンネル 1 4 内の空間に、強度的に見てどの程度の割合の光が閉じこめられているかを表すものである。固有解の計算により判明した好適なモードの中から使用モードを選択する際には、例えば、それらのモードの中で上限値(90%又はそれ以上)に近い光閉じこめ係数を実現できるものを選ぶとよい。但し、そうした高い光閉じこめ係数を実現するには、選択したモードについて先の計算により求められている導波路実効屈折率が、コア素材具体的にはチャンネル 1 4 内流体の屈折率に十分近い値、できれば僅かに小さな値を有していなければならない。伝搬する光の波長に対しコア部分の高さ H を十分大きくすれば、これらの

20

【 0 0 5 3 】

図 6 に、チャンネル 1 4 の端部切り子面への光入射により反共振光導波モードでの長手方向光伝搬を発生させる方法を模式的に示す。図中、 n はチャンネル 1 4 内流体の屈折率、 n' は層 9 0 及び 9 4 の屈折率、 $n'' = 1$ はその周囲の空気の屈折率である。適宜計算を行うことによって、これらの数値から、代表的な入射光 1 3 0 についてその入射角 θ の最適値を導出することができる。図中の θ' は層 9 4 内での伝搬角、 θ'' はコアへの入射角、 θ''' はコア内での伝搬角である。

【 0 0 5 4 】

図 7 に、また別の構成を模式的に示す。この図の構成における入射面 1 4 0 は、図 2 と同様に傾斜し露出している。この面 1 4 0 に対し 90° の方向から光 1 4 2 を入射すると、層 9 4 内での伝搬角 θ' は面 1 4 0 の傾斜角と等しくなる。従って、図 6 中の切り子面に対する面 1 4 0 の傾斜角を $\theta' = 90^\circ - \theta''$ に設定すると、コアへの入射角は θ'' となる。また、図 6 に示した入射光 1 3 0 は入射面(端部切り子面)に対して大きく傾いていたため、その入射時に反射損失が生じていたが、この図の構成ではその種の損失が最小になる。即ち、傾斜している入射面 1 4 0 に対し入射光 1 4 2 が直角に又はそれに近い方向から入射しているため、入射面 1 4 0 における反射が最小になる。また、 z 方向(図 4 参照)に対する入射面 1 4 0 の角度を調整することにより、面 1 4 0 に入射した光 1 4 2 を、層 9 4 とチャンネル 1 4 内流体との界面 1 4 4 に、反共振光導波モードでの結合に適した入射角 θ'' にて、入射させることができる。

30

40

【 0 0 5 5 】

図 8 に、切り子面以外の面からチャンネル 1 4 内を照明する構成を示す。切り子面を介しチャンネル 1 4 内を照明するやり方を採用できない場合、即ち図 6 に示したやり方や図 7 に示したやり方を採用できない場合には、こうした構成を採用できるものの、この構成には幾つかの問題点がある。第 1 に、反共振光導波路として機能させようのがインレットポート(流体注入口) 1 5 0 とアウトレットポート(流体排出口) 1 5 2 の間に限られている。第 2 に、図中の終端部材 1 6 0 及び 1 6 2 が層 9 2 と同じ素材或いはそれに類する適当な素材(Gel Pak(商標)膜、PDMS、フォトレジスト素材例えば SU-8、ガラス、水晶等)により形成されているため、端部切り子面から光を入射しようとしても終端

50

部材 160 及び 162 が邪魔で入射できない。なお、インレットポートやアウトレットポートをチャンネルの端部に設けてこれを終端した場合にも、同じく端部切り子面からの光入射は行えない。

【0056】

第3に、反共振光導波路と踵を接する部材のうち光透過性の素材により形成されている層94の上面164等を介し、チャンネル14内に光170を入射しチャンネル14内を照明することが可能ではあるが、そうして入射される光170の入射角は、図示の如くチャンネル14内の反共振モード光導波路との結合には適していない。却って、そうした入射光170の大部分は、層94、チャンネル14内流体、層90の順に通り返けて光172として出射されてしまう。

10

【0057】

図9に、こうした問題の少ない別の構成を示す。この図の構成においては、チャンネル14内が仕切部材184によって区画され、流体可存在領域180と空気存在領域182とに二分されている。この仕切部材184は、例えば終端部材160及び162と同じ又は類似した素材を含んでいてもかまわないが、光を通す必要上できるだけ薄くするのが望ましい。但し、歩留まりよく生産できるようにし且つ領域180から領域182への流体流入を阻止する能力を確保するには、仕切部材184をそれ相応に厚くすることが望ましい。こうして形成される構成では、領域182がいわば出っ張りとなり、仕切部材184を挟んで領域180から突出している。また、破線186によって示唆されているように、仕切部材184の片面を凸面とし領域182内に突出させてもよい。このようにした場合、領域182から領域180内に入射する光は、仕切部材184により合焦されることとなる。使用している光源が平行性の貧弱なLED等の光源であるなら、その光源から領域182内に入り領域180内に入って行く際、その拡散光は仕切部材184により高平行化されることとなる。

20

【0058】

図示されているように、層94の上面164に適当な入射角にて入射した光190は、その層94内を伝搬した後領域182内に入射する。領域182内は外気と同じ空気によって満たされているので、領域182内での光192の伝搬角は層94への入射角に等しくなる。また、領域182内を空気以外の気体で満たしてある場合や真空化してある場合も、領域182内での光192の伝搬角は層94への入射角にほぼ等しくなる。即ち、領域182内における光192の伝搬角は、領域182内の物質の屈折率と外気の屈折率との差に相当する分だけしか、層94への入射角と変わらない。光192は、領域182内から光透過性の仕切部材184に入射し更に領域180に入射する。領域180への入射角 θ' が適切な角度であれば、この出射光194は、反共振光導波モードのうち少なくとも1モードにて、領域180内の反共振光導波路に結合する。図示されている幾何学的関係から算出できるように、反共振光導波モードでの結合に適する出射角 θ' の値は、

30

(数1)

$$\theta' = \arcsin \{ (n_A / n_L) \sin \theta \}$$

となる。この式中、 n_A は領域182内に存する空気、気体若しくは真空の屈折率、 n_L は領域180内に存する流体の屈折率である。

40

【0059】

領域180内における光194の伝搬方向はチャンネル14の長手方向とほぼ平行である。こうした方向に沿って伝搬していくので光導波路に好適に結合でき、各種反共振光導波モードでの導波が可能になる。また、こうした方向に伝搬する光194は、支持層90に行き当たったときにこれを通り抜けることはなく、むしろ支持層90によって反射され領域180内に戻される。この作用もあり、光194は領域180内で長手方向に沿って伝搬することとなる。これと同じくほぼ長手方向と平行に光を伝搬させる手法を図10及び図11に示す。図10及び図11に示す手法によれば、領域180内での光伝搬角が長手方向に対して約 2° 以下の開きとなり、更に反射損失が低減される。

50

【 0 0 6 0 】

まず、図 1 0 に示す構成においては、その長手方向に直交する断面が方形のチャンネル 1 4 が、仕切部材 2 0 0 により流体可存在領域 1 8 0 と空気存在領域 1 8 2 とに区分されている。この構成の特徴は、仕切部材 2 0 0 の形状が図 9 中の仕切部材 1 8 4 と異なる点にある。即ち、仕切部材 2 0 0 の表面のうち領域 1 8 2 側を向いた面 2 0 2 が、チャンネル横断面に対し傾斜角 θ で傾斜している。この入射面 2 0 2 は、図 7 に示した入射面 1 4 0 と異なりチャンネル 1 4 の外面ではないが、やはり傾斜入射面として機能する。面 2 0 2 が傾斜している分、この構成では面 1 6 4 への入射角 θ' を大きめにすることができ、それによって面 1 6 4 における反射損失を低減することができる。図示されている幾何学的関係から計算できるように、チャンネル 1 4 の領域 1 8 0 内への光 2 1 2 の入射角 θ'' は、長手方向に対して、次の式

(数 2)

$$\theta'' = \arcsin [(n_B / n_L) \sin \{ \arcsin \{ (n_A / n_B) \sin (\theta + \alpha) \} - \beta \}]$$

により計算できる値を有している。この式中、 θ は光 2 1 0 の面 1 6 4 への入射角、 n_B は仕切部材 2 0 0 を形成する素材の屈折率である。面 2 0 2 が傾斜している分、角 θ' が小さくなるため、効率を損なわずに結合角 θ'' を増すことができ、それによって面 1 6 4 における反射損失を低減することができる。

【 0 0 6 1 】

また、図 1 1 に示す別の構成でも反射損失を低減できる（この構成を図 1 0 に示した構成と組み合わせれば更に反射損失が低減される）。即ち、図 1 1 に示す構成においては、層 9 4 の外面の一部を傾斜した楔状切り子面 2 2 0 とし、この面 2 2 0 を介し層 9 4 内に光 2 2 2 を入射することができる。面 2 2 0 への入射角は直角又はこれに近い角度としてある。このようにすることで、面 2 2 0 における反射を抑えることができ、また図 9 及び図 1 0 に示した構成に比べ入射角 θ を急峻にすることができ、それでいて領域 1 8 0 内における光 2 2 4 の伝搬方向をほぼ長手方向と平行にすることができる。更に、これと同じ又は類似した手法を、図 2 又は図 7 に示されている傾斜切り子面入射と組み合わせることや、図 9 又は図 1 0 に示されている仕切部材と組み合わせることができ、更にはそれら三者を組み合わせることもできる。

【 0 0 6 2 】

以上説明した構成に対しては種々の変形を施すことが可能である。例えば、領域 1 8 2 内を空気で満たすのに代えて、領域 1 8 2 内を真空化してもよいし、領域 1 8 2 内にその周りの層 9 0 及び 9 4 よりも低屈折率の気体、流体、固体等を入れてもよい。また、仕切部材を形成する素材として使用できる素材は数多くある。

【 0 0 6 3 】

図 1 2 及び図 1 3 に、図 4 ~ 図 1 1 に示した各種の手法を適用可能な用途、特に蛍光検知以外の用途の例を示す。

【 0 0 6 4 】

まず、図 1 2 に、線 1 2 - 1 2 (図 1 参照) に沿ったアナライザ 1 0 の断面、即ち光吸収検知部材 5 4 の特徴的構成例えば IC 6 4 の断面を、模式的に示す。

【 0 0 6 5 】

矢印線 2 4 2 で示すようにチャンネル 1 4 の構成部分 2 4 0 内を下流へと移動中の物体 1 6 は、図中光源 2 4 4 として示されている励起部材から励起光を受光する。光源 2 4 4 としては、その発光波長域が広い適当な照明部材、例えば LED やハロゲンランプ等の白色光源を使用する。光源 2 4 4 からの光の供給は、例えば図 4 ~ 図 1 1 に示した形態等、適当な形態にて行われる。図 2 に示した構成と同様、この構成におけるチャンネル構成部分 2 4 0 も、光標の間相互作用を強化する機能を有している。例えば、光源 2 4 4 からの光に反応して反共振光導波路として機能することによって、その光と物体 1 6 内の検体との間の相互作用を強化する。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

光源 244 から励起光を受光した物体 16 はその光を吸収又は散乱させる。その結果生じる反射光は、励起光のスペクトラム分布とは異なったスペクトラム分布を有しており、IC64 上のフォトセンサレイ 100 を構成するセル群により検知される。例えば、物体 16 に含有される検体がある特定のサブレンジに属する光子を吸収する検体である場合、当該吸収を表すスペクトラム分布即ち吸収性スペクトラム分布が検知されることとなる。また、物体 16 は、チャンネル構成部分 240 内を通り抜ける間、途切れなしに励起光を受光し続ける。そのため、物体 16 がチャンネル 14 の構成部分 240 内を通過している間、物体 16 からの反射光が途切れなしに且つ IC64 上の何れかのセルによって受光され続け、その結果として得られる検知結果はスペクトラム分布例えば吸収性スペクトラム分布の再現に使用できる内容になる。その後物体 16 が湾曲部 246 に着きチャンネル構成部分 240 については光吸収検知部材 54 から出ていくと、セル群により検知される光は励起光になり、再現できるスペクトラム情報も元々の即ち励起光のスペクトラムを示すものに戻る。

10

【0067】

図 13 に、アナライザ 10 の別の部分、即ちラマン後方散乱を検知するラマン散乱検知部材 60 の断面を模式的に示す。チャンネル 14 の湾曲部 250 からチャンネル構成部分 240 内に入ってきた物体 16 は、矢印線 242 により示されるようにチャンネル構成部分 240 内を下流方向に移動していく。物体 16 は、その間、図中光源 244 として示されている励起部材から励起光を受光する。チャンネル構成部分 240 は、光標的間相互作用を強化する機能を有している。

20

【0068】

上流側の光源 244 からの励起光が入射されると、その励起光は物体 16 又はそれに含有される検体により受光及びラマン散乱され、励起光スペクトラム分布と異なるスペクトラム分布を有する後方散乱光となって上流に向かい、検知器アセンブリ 252 に内蔵される IC70 上のフォトセンサレイ 100 を構成するセル群によって検知される。なお、ここでは励起光を上流から入射しているのでチャンネル 14 の構成部分 240 の上流端側でチャンネル 14 外の場所にセル群を配置してあるが、チャンネル構成部分 240 の下流側から光源 244 によりチャンネル構成部分 240 を照明する構成を採る場合はセル群もチャンネル構成部分 240 の下流端側でチャンネル 14 外の場所に配置する。検知器アセンブリ 252 の構成は相応の構成にすればよい。チャンネル構成部分 240 内を通過している間中、物体 16 は途切れなく励起光を受光し続けるので、検知器アセンブリ 252 に内蔵される IC 上のセル群も、物体 16 がチャンネル 14 の構成部分 240 内を通過している間中、後方散乱光スペクトラムを検知し続ける。物体 16 がラマン散乱検知部材 60 から出ていくと、セル群により検知される光のスペクトラム分布は元々の即ち励起光のそれに戻る。なお、検知器アセンブリ 252 に内蔵される IC70 を構成するフォトセンサレイ 100 は、チャンネル壁を含め図中のチャンネル 14 の切り子面全体を覆うように設けるとよい。

30

【0069】

図 14 に、図 1 に示したアナライザ 10 の如きアナライザの製造手順の一例を示す。

【0070】

図中のステップ 270 では、搬送対象物体が通るチャンネルを有する構造体即ち流路付構造物を形成する。例えば、構造形成されたスペーサ層を 2 個のクォーツスライド間に設けること例えば配置することによって、流路付構造物を製作する。スペーサ層としては、例えばパターン付の PDMS 層を設ける。但し、スペーサ層に適するものである限り、他種素材又は他種素材の組合せによってスペーサ層を形成してもよい。例えば、Gel film (登録商標) や水晶を使用できる。また、ステップ 270 にて使用できる手法にはこれ以外にも様々な手法がある。例えば、チャンネルが形成されるようガラスエッチング又は PDMS 成型を実施することによりクォーツスライド内に流体チャンネルを形成し、そしてその結果得られた構造の上にもう 1 枚のクォーツスライドを載せる、という手法を採ってもよい。或いは、別々の基板上にそれぞれ PDMS 層を製作し、一方の基板を上下裏返して他方の基板上に整列載置する、というチップオンチップアセンブリ方式も採りうる。そし

40

50

て、形成された流路付構造物にて最終的に基板として残る部分は、十分な硬度となるよう、例えばガラス、PCB、PDMS等の素材によって製作しておく。基板に十分な硬度があれば、制御、検知、計測等のための回路への直結が可能になる。

【0071】

また、ステップ270にて、チャンネル14内にゲルその他の素材を配する処置を実施してもよい。即ち、チャンネル14のある領域内に光を長手方向に対しある角度で斜めに入射したとき、その光が仕切部材を透過しチャンネル14の別の領域内に長手方向に対し別の角度で斜めに入射することとなるよう、その種の素材を配置しておくようにしてもよい。更に、ステップ270にて、チャンネル14の端部をゲル等の終端部材で閉止する処置を実施してもよい。そして、注入口及び排出口を設ける処置を実施してもよい。

10

【0072】

ステップ272では、形成された流路付構造物に各種流路形成用部品を取り付ける。即ち、チャンネル内物体移動を引き起こしその移動を制御するための部材が、ステップ272にて取り付けられる。

【0073】

ステップ274では、光標的間相互作用を強化するための部材を取り付ける。例えば、支持層90の片側に光学部品96を取り付けることによって、チャンネル14のうち反共振光導波路として機能する部分に入射光を結合できる面98を形成する。また例えば、複数個のスペーサ72を設けることによって、反共振光導波路に対する干渉、抵触を防ぐのに十分な間隙を形成する。スペーサ72があれば、後に検知器アセンブリ87を構成するICを取り付ける際、そのICと流路付構造物との間に空隙88が形成されるため、そのICによりチャンネル14内における光伝搬が邪魔されることはない。

20

【0074】

ステップ280では、互いに別々のサブレンジにて光子を検知するセル群を有する一群のフォトセンサアレイを取り付ける。これは検知器アセンブリ87の取付として実行される。基準セルを有するものも、検知器アセンブリ87として使用できる。

【0075】

ステップ282は、上述の流れに破線につながっていることから解るように、図示の時点でもまた図示以外の時点でも実施することができる。例えばステップ274にて実施することもできるし、ステップ274以後に実施することもできる。ステップ282は光源を位置決めするステップであり、検知器アセンブリと同様に光源も、一旦取り付け後はその位置で固定される。このステップ282では、チャンネル内を搬送されていく物体に励起光を供給できるよう、それら何個かの光源を配置する。

30

【0076】

以上説明した図14の手順は変形も可能である。例えば、ステップ272、274、280及び282における処置を適当な形態で組み合わせ、各種部材の取付をより望ましい順序でよりうまく行えるようにしてもよい。また、図示説明した処置以外の処置、例えばICやゲートや(マイクロプロセッサ若しくはコンピュータとの接続用の)コネクタ等、各種回路乃至回路間接続部材を整列させ、取り付け、接続する処置を、実施するようにしてもよい。また、こういった処置を、ステップ272、274、280及び282にて、部分的に或いは少しずつ実施するようにしてもよい。

40

【0077】

図15に、図14に示した手順により製作可能な別の構成を示す。この図に示すように、チャンネル14沿いに設ける複数個の検知部材のうち、例えば第1及び第2の蛍光検知部材56及び58を互いに隣り合うように配置する場合、それらを共に覆うようにIC290を取り付けるとよい。この構成においては、IC290を構成するフォトセンサアレイのセル群のうち一部が、チャンネル14のうち蛍光検知部材56が設けられた部分沿いに、また他の一部が、チャンネル14のうち蛍光検知部材58が設けられた部分沿いに、それぞれ配置されている。

【0078】

50

図16に、図15中の線16-16に沿った断面を示す。この図には、IC290を内蔵する検知器アセンブリ292の支持形態、即ち複数個のスペーサ72により空隙88の上方に検知器アセンブリ292を支持する形態が、示されている。透過構造を構成する膜の光学的厚みの横変(「横方向位置により異なる」という意味)具合は、例えば、蛍光検知部材56にて光子が検知される光子エネルギーレンジ及びサブレンジが蛍光検知部材58におけるそれと異なるように設定することもできるし、同じになるように設定することもできる。また、蛍光検知部材56と蛍光検知部材58の間に、光吸収壁として機能する形状及び配置で複数個のスペーサ72を設ければ、好適にも、蛍光検知部材56・蛍光検知部材58間クロストークを減らせる。

【0079】

図17に更に別の構成を示す。この図の構成においても、図15に示した構成と同様、検知器アセンブリ292が互いに平行な複数本のチャンネル294を覆うように配置されている。また、チャンネル294とチャンネル294の間は壁296によって仕切られている。こうした構造は、まず幅広のチャンネルを1個形成しておき、壁296を何個か設けることによってその幅広チャンネルを複数本のチャンネル294に区分する、という手法で形成できる。また、透過構造を構成する膜の光学的厚みの横変具合は、チャンネル294毎に異なる光子エネルギーレンジにて光子が検知されるように設定してもよいし、チャンネル294毎に異なるサブレンジにて光子が検知されるように設定してもよいし、どのチャンネル294でも同じ光子エネルギーレンジ及びサブレンジにて光子が検知されるように設定してもよい。

【0080】

図18に更に別の構成を示す。この構成においては、光源84からの光に応じチャンネル14の構成部分80が反共振光導波路として機能する。チャンネル構成部分80沿いには検知器アセンブリ87が配置されており、この検知器アセンブリ87は複数個のスペーサ72によってプレート層94から分離されている。チャンネル構成部分80より上流で光源84より下流に位置する箇所には、処理を起動するために使用される何個かの起動用フォトディテクタが配置される。この図では、起動用フォトディテクタ300が複数個のスペーサ302によって支持されている。

【0081】

チャンネル構成部分80内にある物体310、312及び314は、起動用フォトディテクタ300を動作させた後、チャンネル14内を搬送されていく。その間、励起光に応じ蛍光を発生させる。蛍光中の物体310、312及び314から放出される一群の光子は、この図ではそれぞれ光線322、324又は326として表されている。従って、検知器アセンブリ87内のフォトセンサアレイからの読出により光子量検知結果を得ることができ、またそれら光子量検知結果に基づき物体310、312及び314についての情報を得ることができる。これらの物体310、312及び314が同時にフォトセンサアレイの面前を通過していく場合でも、同様である。

【0082】

図19に、バス404を介し各種部材をCPU(中央処理ユニット)402に接続した構成を有するシステム400を示す。

【0083】

システム400は、共にバス404に接続された外部I/O(入出力部)406及びメモリ408を備えている。外部I/O406は、CPU402がシステム400外の装置と通信できるようにする部材である。

【0084】

バス404にはこれら以外にも様々な部材が接続されている。まず、集積回路I/O410は、CPU402がアナライザ10内のICと通信できるようにする部材であり、この図にはICとして第0IC412から第M-1IC414に至る個のICが示されている。また、それらIC412~414はフォトセンサアレイを内蔵している。この図では、第mIC416の内部にフォトセンサアレイ418が描かれている。フォトセンサアレイ418は、先に述べた通り、それぞれ対応するサブレンジにて光子を検知する一群の

10

20

30

40

50

セルを有している。同様に、照明装置 I / O 4 2 0 も CPU 4 0 2 が各種照明装置と通信できるようにする部材であり、この図には照明装置として第 0 装置 4 2 2 から第 N - 1 装置 4 2 4 に至る N 個の装置が示されている。

【 0 0 8 5 】

メモリ 4 0 8 としてはプログラムメモリ 4 3 0 等が設けられている。プログラムメモリ 4 3 0 内には、図示の如く、照明ルーチン 4 3 2、検知読出ルーチン 4 3 4 等のルーチンが格納されている。

【 0 0 8 6 】

CPU 4 0 2 は、照明ルーチン 4 3 2 を実行して光源 8 4 や光源 2 4 4 と通信する。これにより、CPU 4 0 2 は、例えば種々のセンサから信号を受け取って計算を行い、どのような照明動作が必要かを計算結果に基づき判別し、そして光源 8 4、2 4 4 等に信号を供給してそれらを作動させる。

10

【 0 0 8 7 】

CPU 4 0 2 は、検知読出ルーチン 4 3 4 を実行することによって、上述の IC 6 4、6 6、6 8、7 0、2 5 2、2 9 0 等を含む IC 4 1 2 ~ 4 1 4 内のセル群から、情報を取得する。例えば、CPU 4 0 2 から信号を供給して適当な検知周期の間に亘り光子の検知を実行させ、更にその結果を示す信号を IC 内のセル群から CPU 4 0 2 が取得する。

【 0 0 8 8 】

以上例示説明した構成によれば、コンパクト且つ安価なコンポーネントが得られる。また、得られるコンポーネントを使用すれば分光分析等の機能を実現でき、その際、概ね、機械部品や光学部品を別途追加する必要もない。検知結果の読出は多数の IC から迅速且つ並列的に行うことができ、従ってデータを高速で取得することができる。これは、物体の特徴を初期的に調査、特定する処理に利用できる。初期調査 / 特定の結果を利用すれば、その物体についてより細かな又はより立ち入った解析を行うべきかどうか、また別種解析を実施すべきかどうか、実施するとしたらどういう種類の解析か等を判別、決定することができる。このような多信号解析は試薬なしでの物体識別と相性がよく、また、この多信号解析によって様々な流体中に存する様々な物体を識別することができる。

20

【 0 0 8 9 】

また、上述した各種の構成においては、概略、アナライザ内に複数個の検体を連続的に流し込むことができる。従って、リアルタイムな解析を行うことができ、またインタラクティブ検知方式も採用可能である。

30

【 0 0 9 0 】

また、以上説明した各種部材は、説明したものと異なる様々な形状、寸法、特性数値、質的特性等を有し又は呈するものとすることができる。

【 0 0 9 1 】

更に、上の説明では各種部材で特定の素材を使用した例を示したが、使用できる素材は数多くある。

【 0 0 9 2 】

以上の説明においては、流路付構造物に対し特定の形態で IC を配置した例を示したが、流路付構造物に対する IC の配置の仕方、設け方は説明したものの以外にも色々あろう。また、本発明にて使用するフォトセンサアレイは、本発明にてフォトセンサアレイとして使用するのに適切なものである限り、上述したものと異なる種類のものであってもよい。例えば、ある単一の IC 上にある単一の二次元フォトセンサアレイ内で、ある行と別の行とに別様の被覆を施し、別々の光子エネルギーにて光子検知を行わせるようにしてもよい。

40

【 0 0 9 3 】

また、上述した手法は、自己発光 (self-emitting) 乃至自発蛍光 (auto-fluorescing) する物体例えば粒子に対しても適用できる。

【 0 0 9 4 】

また、光標的間相互作用を強化できる手法は反共振光導波以外にも数多くある。また、

50

それらの励起手法を経路沿いで実施する際、その場所は経路沿いの隣り合った場所とすることもできるし、実施場所間に距離を置くこともできる。更に、反共振光導波にまつわる各種パラメタを調整することも可能である。

【0095】

また、図19に例示した構成ではCPUが用いられているが、これは、適当なものである限り、マイクロプロセッサその他の部材に置き換えてもよい。

【0096】

上に例示した各種構成では、各種構成部材が特定の形態で動作するように製造及び使用されているが、説明した動作とは異なる動作を実行するようにしてもよいし、説明した順序とは異なる順序で動作を実行させてもよいし、説明外の動作を実行するようにしてもよい。

10

【図面の簡単な説明】

【0097】

【図1】流路付構造物上のアナライザを示す模式図である。

【図2】上記アナライザの2-2断面を示す模式的断面図である。

【図3】上記アナライザにて使用しうるアセンブリの一例構成を示す模式的平面図である。

【図4】上記アナライザの図2と直交する方向の断面を示す模式的断面図である。

【図5】図4中のz方向位置に対する光強度の関係を示すグラフである。

【図6】図2と同様の断面における端部切り子面經由光入射を示す模式的断面図である。

20

【図7】図6と同様の断面における傾斜端部切り子面經由光入射を示す模式的断面図である。

【図8】光透過性プレート層を介し且つその界面に沿った方向から図2中のチャンネルを照明する構成を示す模式的断面図である。

【図9】図8に示した構成と同じく光透過性プレート層を介し照明を行うが但しその照明光を反共振モード光導波路に結合可能な構成を示す模式的断面図である。

【図10】図9に示した構成に対する別例構成を示す模式的断面図である。

【図11】図9に示した構成に対する別例構成を示す模式的断面図である。

【図12】上記アナライザの12-12断面を示す模式的断面図である。

【図13】後方散乱検知部材について同様の断面を示す模式的断面図である。

30

【図14】上記アナライザの概略製造手順を示すフローチャートである。

【図15】上記アナライザの別例構成の一部分を示す模式図である。

【図16】図15に示した構成の16-16断面を示す模式的断面図である。

【図17】上記アナライザの別例構成の一部分を示す模式的平面図である。

【図18】図2中の検知部材の別例構成を示す模式的断面図である。

【図19】上記アナライザを制御するシステムを示す模式的ブロック図である。

【符号の説明】

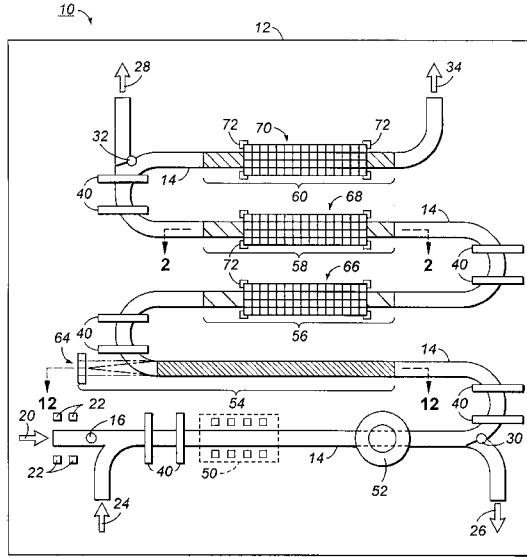
【0098】

10 アナライザ、12 流路付構造物、14, 294 チャンネル、16, 310, 312, 314 物体、64, 66, 68, 70, 290, 412, 414, 416 IC (集積回路)、80, 240 チャンネル構成部分、86, 322, 324, 326 蛍光・散乱光、87, 252, 292 検知器アセンブリ、90, 92, 94, 122, 160, 162, 296 チャンネルを囲む物質、98, 140, 164, 202, 220 入射面(励起光結合部)、100, 418 フォトセンサアレイ、106 サプレンジセル、126, 128 光強度分布曲線、130, 142, 170, 190, 192, 194, 210, 212, 222, 224 励起光、144 界面、150 インレットポート、152 アウトレットポート、180 流体可存在領域、182 空気存在領域、184, 200 仕切部材、400 システム、402 CPU、432 照明ルーチン、434 検知読出ルーチン、 仕切部材傾斜角、 , ' , ' , " , , ' 入射角・伝搬角。

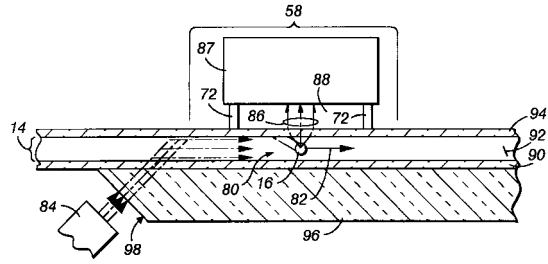
40

50

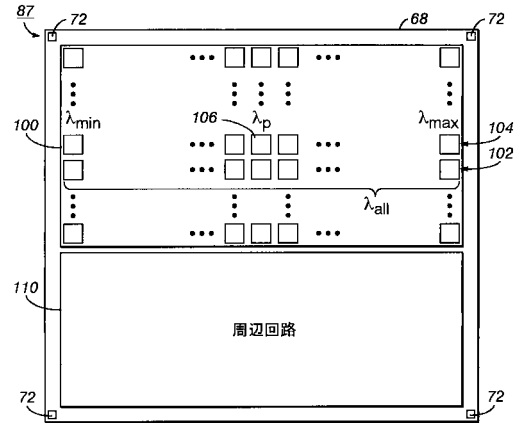
【 図 1 】



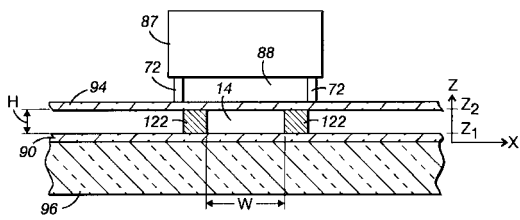
【 図 2 】



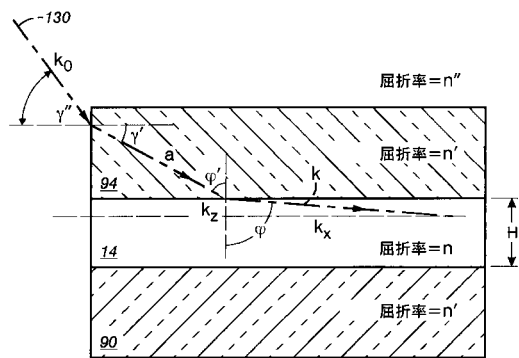
【 図 3 】



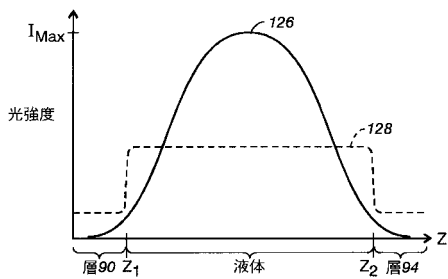
【 図 4 】



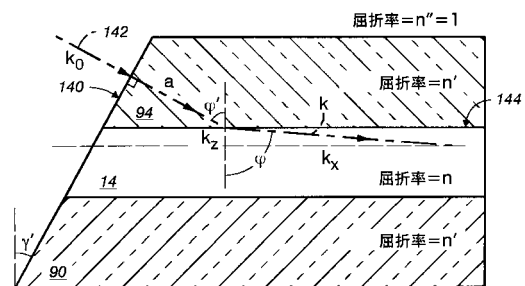
【 図 6 】



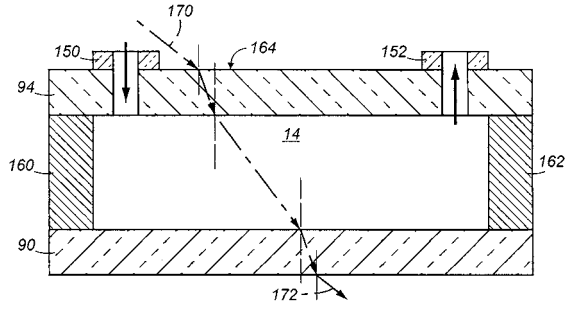
【 図 5 】



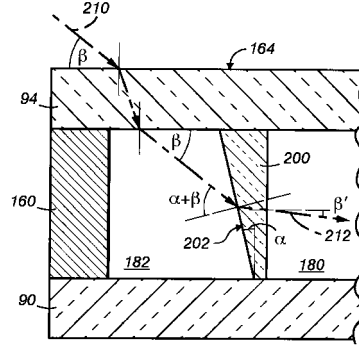
【 図 7 】



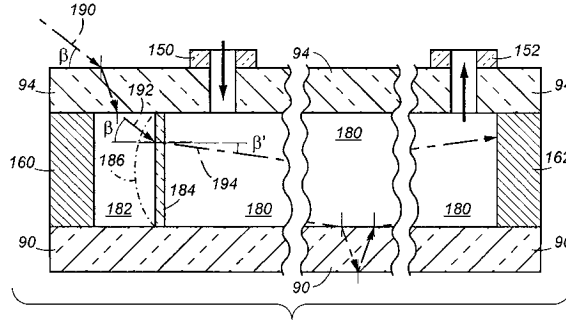
【図 8】



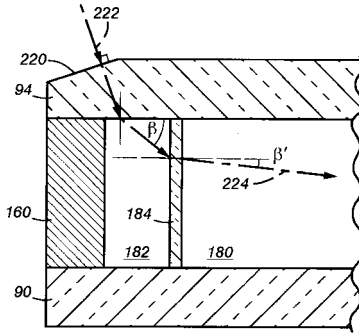
【図 10】



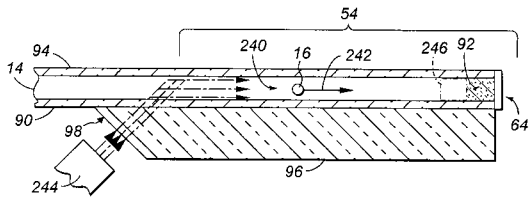
【図 9】



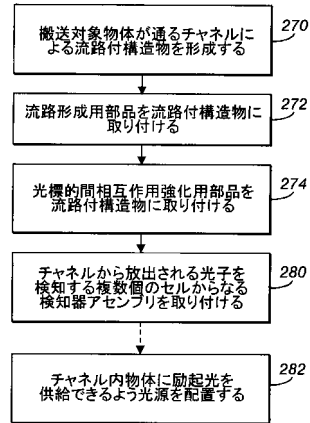
【図 11】



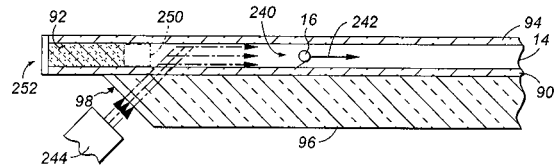
【図 12】



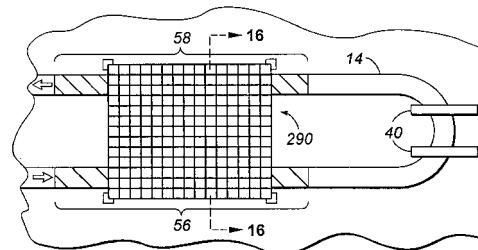
【図 14】



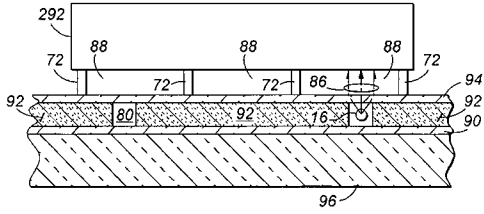
【図 13】



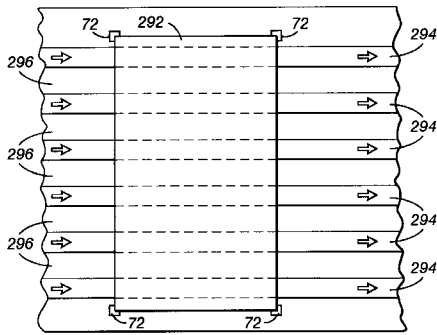
【図 15】



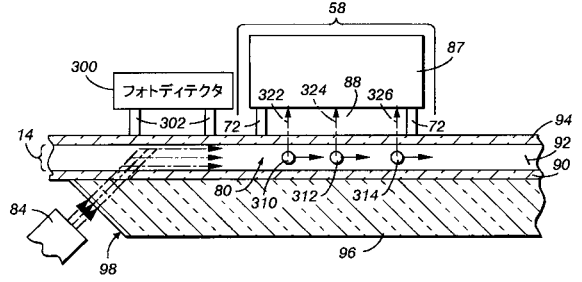
【図16】



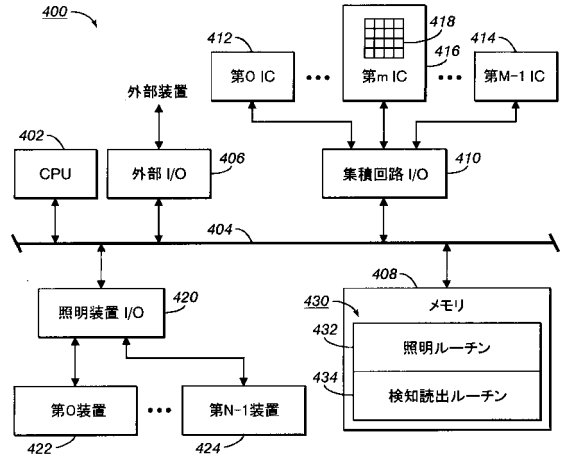
【図17】



【図18】



【図19】



フロントページの続き

- (72)発明者 オリバー シュミット
アメリカ合衆国 カリフォルニア パロ アルト ウィルキー ウェイ 4294 - シー
- (72)発明者 セツ モータ
インド ハリアナ グルガオン サウス シティ - フェーズ 1 ザ パームス タワー 6 #
502
- (72)発明者 ピーター キーゼル
アメリカ合衆国 カリフォルニア パロ アルト エル セントロ 3795

審査官 田中 洋介

- (56)参考文献 特開平02 - 049143 (JP, A)
特開平09 - 170981 (JP, A)
特開平10 - 058558 (JP, A)
特開平05 - 196565 (JP, A)
特開平02 - 049144 (JP, A)
特開2003 - 279471 (JP, A)
特許第3530078 (JP, B2)
特開2007 - 171181 (JP, A)
特開2007 - 171191 (JP, A)
Oliver Schmidt et al., Enhanced light-target interaction using a novel anti-resonant waveguide concept, Proceedings of SPIE, 2006年 2月10日, Vol.6094, pp.1-9
徐曉軒 他 XU,X.-X. 他, “小型線形可変濾光片分光的可見成像光譜儀及其特性研究” “Research of Image Spectrometer using Linear, 光譜学与光譜分析 Spectroscopy and Spectral Analysis, 2002年10月, Vol.22, No.5, pp.713-717
村田幸男, “分光装置として「くさび形干渉フィルタ」を用いたマルチスペクトルカメラ”, 平成15年度情報処理学会関西支部 支部大会 講演論文集, 2003年10月31日, pp.59-62

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 21/00 - 21/83
G01J 1/00 - 1/60
JSTPlus / JST7580 (JDreamII)