



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104272090 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201380022692. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 04. 23

G01N 21/65 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2012-104462 2012. 05. 01 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 10. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/002722 2013. 04. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/164904 JA 2013. 11. 07

(71) 申请人 精工爱普生株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 坂上裕介 山田耕平 山田明子

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

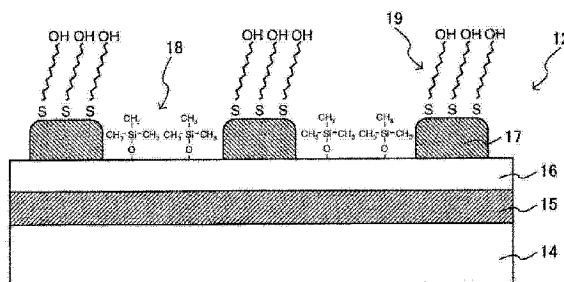
权利要求书1页 说明书11页 附图14页

(54) 发明名称

光学装置以及检测装置

(57) 摘要

提供一种即使是较低浓度的被检测对象,也能够检测宽范围浓度的被测定样品的光学装置以及检测装置。光学装置 12 射入有来自光源的光,并射出检测和 / 或鉴定被测定样品的光。该光学装置具有:形成在电介质 16 上的多个金属纳米结构 17、形成在多个金属纳米结构中相邻的两个金属纳米结构之间的电介质上的第一有机分子膜 18、以及形成在多个金属纳米结构上且与第一有机分子膜不同的第二有机分子膜 19。第一有机分子膜以及第二有机分子膜附着(捕捉)被测定样品 1。



1. 一种光学装置,其特征在于,
当激发光射入所述光学装置时,所述光学装置射出检测和 / 或鉴定被测定样品的光,
所述光学装置具有:
多个金属纳米结构,形成在电介质上;
第一有机分子膜,形成在所述多个金属纳米结构中相邻的两个金属纳米结构之间的所述电介质上;以及
第二有机分子膜,形成在所述多个金属纳米结构上,且与所述第一有机分子膜不同,
所述第一有机分子膜以及所述第二有机分子膜附着所述被测定样品。
2. 根据权利要求 1 所述的光学装置,其特征在于,
所述第一有机分子膜具有硅烷偶联剂、硅醇基 ($-\text{Si}-\text{OH}$)、钛偶联剂、或者钛醇基 ($-\text{Ti}-\text{OH}$)。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的光学装置,其特征在于,
所述第二有机分子膜具有巯基 ($-\text{SH}$)、二巯基 ($-\text{S}-\text{S}-$)、或者羧基 ($-\text{COOH}$)。
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的光学装置,其特征在于,
所述第一有机分子膜的分子长度比所述第二有机分子膜的分子长度短。
5. 一种检测装置,其特征在于,具有:
光源;
权利要求 1 至 4 中任一项所述的光学装置,来自所述光源的光射入所述光学装置;以及
光检测器,检测从所述光学装置射出的光。

光学装置以及检测装置

技术领域

[0001] 本发明涉及光学装置以及检测装置等。

背景技术

[0002] 最近,用于医疗诊断和食物饮料检查等的传感器芯片的需求增加,需要开发高灵敏度且小型的传感器芯片。为了满足上述需求,以电化学的方法为首对多种类型的传感器芯片进行研究。其中,从可以集成化、低成本、不选择测定环境等原因出发,使用了表面等离子体共振 (SPR; Surface Plasmon Resonance) 的分光分析,特别是,使用了表面增强拉曼散射 (SERS; Surface Enhanced Raman Scattering) 的传感器芯片受到很高的关注。

[0003] 在此,表面等离子体是基于表面固有的边界条件而与光发生耦合的电子波的振动模式。作为激发表面等离子体的方法,存在在金属表面刻上衍射光栅,使光与等离子体结合的方法和利用渐逝波的方法。例如,作为使用 SPR 的传感器,构成为具备全反射棱镜以及在该棱镜的表面形成的目标物质接触的金属膜。根据这种结构,检测在抗原抗体反应中是否吸附抗原等是否吸附目标物质。

[0004] 然而,在金属表面存在传播表面等离子体的另一方面,在金属纳米结构中存在局域表面等离子体。已知局域表面等离子体,即,当在表面的金属纳米结构上局部存在的表面等离子体被激发时,会引起显著增强的电场。

[0005] 而且,已知如果对通过使用有金属纳米结构的局域表面等离子体共振 (LSPR: Localized Surface Plasmon Resonance) 形成的增强电场照射拉曼散射光,则由于表面增强拉曼散射现象拉曼散射光被增强,因此,高灵敏度的传感器(检测装置)已被提出。通过使用该原理,能够检测各种微量物质。

[0006] 增强电场在金属纳米结构的周围,特别是在相邻的金属纳米结构之间的间隙处大,需要使流体样品中的目标分子停留在金属纳米结构间的间隙处。例如,在专利文献 1 和非专利文献 1 中,在传感器芯片的金属表面上形成自组装单分子膜 (SAM: self-Assembled Monolayer)。另外,在专利文献 2 中,提出将不同种类的 SAM 膜混合而形成。

[0007] 在先技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献 1: 日本专利特开 2009-222401 号公报

[0010] 专利文献 2: 日本专利特开 2009-216483 号公报

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献 1: P. Freunshcht et al., "Surface-enhanced Raman spectroscopy of trans-stilbene adsorbed on platinum or self-assembled monolayer-modified silver film over nanosphere surfaces", Chemical Physics Letters, 281(1997), 372-378

发明内容

[0013] 发明要解决的技术问题

[0014] 然而,虽然此种检测装置优点在于能够检测极低浓度的被测定样本,但是也能够预想到根据被测定样本不同,检测的浓度范围很宽。但是,即使是浓度相对较低的被测定对象,在检测其浓度范围宽的被测定样品时也是有限度的,且 SERS 信号电平饱和。

[0015] 在此,本发明的几个方式的目的在于提供一种即使是浓度相对较低的被测定对象,也能够检测宽范围浓度的被测定样品的光学装置以及检测装置。

[0016] 解决技术问题的技术方案

[0017] (1) 本发明的一个方式涉及一种光学装置,当激发光射入上述光学装置时,上述光学装置射出检测和 / 或鉴定被测定样品的光,上述光学装置具有:

[0018] 多个金属纳米结构,形成在电介质上;

[0019] 第一有机分子膜,形成在上述多个金属纳米结构中相邻的两个金属纳米结构之间的上述电介质上;以及

[0020] 第二有机分子膜,形成在上述多个金属纳米结构上,且与上述第一有机分子膜不同,

[0021] 上述第一有机分子膜以及上述第二有机分子膜附着(捕捉)上述被测定样品。

[0022] 在本发明的一个方式中,在金属纳米结构之间形成增强电场,成为热点(ホットスポット)。另一方面,与金属纳米结构相对的区域增强电场没有金属纳米结构之间的增强电场强。在此,着眼于金属纳米结构的区域与金属纳米结构之间的区域处的增强电场不同,并企图意图在从低浓度至高浓度的宽浓度范围下进行检测。

[0023] 在此,保持金属纳米结构吸附被测定样品状态的脱附活化能低时,导致室温程度的热能超过脱附活化能,被测定样品脱离。通过第一、第二有机分子膜确保比仅基于金属纳米结构的脱附活化能高的脱附活化能,能够抑制被测定样品的脱离。因此,能够提高检测信号电平。

[0024] 另外,因为由第一、第二有机分子膜确保的脱附活化能的大小不同,所以通过选择第一、第二有机分子膜,能够适当调整从低浓度至高浓度的浓度范围内的检测灵敏度。

[0025] 例如,形成有第一有机分子膜的金属纳米结构之间是增强电场的强热点,即使是低浓度的被测定样品也能够以高灵敏度检测。另一方面,在形成有第二有机分子膜的金属纳米结构的区域中,增强电场虽然相对较弱,但只要是高浓度的被测定样品,则基于将反映被测定样品的光作为检测光的信号电平就被确保。因此,第一分子膜的形成区域能够作为检测低浓度的被测定样品的第一检测区域,第二有机分子膜的形成区域能够作为检测高浓度的被测定样品的第二检测区域。这样一来,能够由一个检测装置检测的被测定样品的浓度范围被扩大。并且,通过选择第一、第二有机分子膜,能够在形成有第二有机分子膜的第二检测部中检测信号电平饱和的浓度范围的被测定样品,该信号电平基于在形成有第一有机膜的第一检测部中被检测的光。

[0026] (2) 在本发明的一个方式中,上述第一有机分子膜能够包括硅烷偶联剂、硅醇基(-Si-OH)、钛偶联剂、或者钛醇基(-Ti-OH)。

[0027] 具有这些基团的有机分子膜因为容易吸附于 SiO₂ 等电介质,所以适合作为第一有机分子膜。此外,硅烷偶联剂或钛偶联剂是通过加水分解与电介质带有的 OH 基结合的硅烷醇基(-Si-OH) 或者钛醇基(-Ti-OH) 而生成的产物。

[0028] 具有这些基团的有机分子膜因为容易吸附于金属,所以适合作为第二有机分子

膜。

[0029] (3) 在本发明的一个方式中,上述第二有机分子膜可以具有巯基(-SH)、二巯基(-S-S-)、或者羧基(-COOH)。

[0030] (4) 在本发明的一个方式中,上述第一有机分子膜的分子长度能够比上述第二有机分子膜的分子长度短。有机分子膜的分子长度优选与形成有机分子膜区域处的增强电场的大小匹配。因为在金属纳米结构的区域中在较宽范围内形成增强电场,所以能够选择分子长度长的第二有机分子膜,因为金属纳米结构之间在狭窄范围内形成增强电场,所以能够选择分子长度短的第一有机分子膜。

[0031] (5) 本发明的其他方式涉及检测装置,具有:

[0032] 光源;

[0033] 根据(1)至(4)中任一项的光学装置,来自上述光源的光射入上述光学装置;以及

[0034] 光检测器,检测从上述光学装置射出的光。

[0035] 该检测装置能够在从低浓度至高浓度的浓度范围内,提高灵敏度来检测被测定样品。

附图说明

[0036] 图1是示出本发明的第一实施方式所涉及的光学装置的基本结构的图。

[0037] 图2的图2(A)~图2(D)是表面增强拉曼光的检测原理的说明图。

[0038] 图3是示出在图1的基本结构中形成有第二有机分子膜的中间基板的图。

[0039] 图4是示出在图3的中间基板上形成有第一有机分子膜的本发明的第一实施方式所涉及的光学装置图。

[0040] 图5是示出暴露于各种饱和蒸汽气体而取得的SERS信号和各种饱和蒸汽气体的吸附量的测定结果的图。

[0041] 图6是示出将暴露于饱和蒸汽气体后的值设定为1,切换到暴露于空气后的脱附剩余量的比例的图。

[0042] 图7是示出吸附与脱附活化能之间的关系的图。

[0043] 图8是示出在QCM的表面吸附的分子的质量变化作为频率变化进行测定的图。

[0044] 图9是示出改变有机分子膜的有无以及种类测定的针对各种气体的脱附活化能的图。

[0045] 图10是示出在遍及浓度范围1、2的较宽范围内的检测的图。

[0046] 图11是示出基于液相法的有机分子膜的形成例的图。

[0047] 图12是示出基于液相法的有机分子膜的形成区域的界限的图。

[0048] 图13是示出基于气相法的有机分子膜的形成例的图。

[0049] 图14是示出基于气相法的有机分子膜的其他形成例的图。

[0050] 图15是示出用于第一、第二SAM的形成的SERS芯片的图。

[0051] 图16是示出第一SAM膜18的形成前后的SERS芯片的FT-IR光谱的图。

[0052] 图17是示出通过第一SAM膜18形成前后的SERS芯片测定的SERS光谱的图。

[0053] 图18是示出本发明的第四实施方式所涉及检测装置的整体结构的图。

[0054] 图19是图18所示的检测装置的控制系统的框图。

- [0055] 图 20 是示出图 18 所示的检测装置的光源的图。
- [0056] 图 21 是示出设置于图 18 所示的光源的两个谐振器与变形附加部（歪付加部）的图。
- [0057] 图 22 是示出图 1 所示的光学装置的基本结构的变形例的图。
- [0058] 图 23 是示出金属纳米结构作为 Ag 岛的光学装置的图。

具体实施方式

[0059] 下面,对本发明的优选实施方式进行详细说明。此外,下面说明的本实施方式不是对记载在权利要求书中的本发明的内容进行不适当地限定,而且本实施方式中说明的结构不一定全部都是作为本发明的解决手段所必须的。

[0060] 1. 第一实施方式

[0061] 1.1. 光学装置的基本结构

[0062] 图 1 示出作为第一实施方式所涉及的光学装置 12 的基本结构的基本基板 10。此外,第一实施方式的光学装置 12 以图 1 所示的基本基板 10 为基础,经由例如图 3 所示的形成有第二有机分子膜 19 的中间基板 11,如图 4 所示在基本基板 10A 上形成第一、第二有机分子膜 18、19 而完成。首先,对基本基板 10 进行说明。

[0063] 图 4 所示的光学装置 12 中,图 1 所示的基本基板 10 具有基板 14、在基板 14 上形成的金属（导体）膜 15、在金属膜 15 上形成的电介质 16、以及在电介质 16 上形成的金属纳米结构 17。金属纳米结构 17 可以是一维排列,也可以是二维排列。另外,金属纳米结构 17 是比入射光的波长小的纳米级的金属纳米粒子,尺寸为 $1\text{nm} \sim 1000\text{nm}$ 。作为金属纳米结构 17 使用例如金 (Au)、银 (Ag)、铜 (Cu)、铝 (Al)、钯 (Pd)、镍 (Ni)、铂 (Pt)、钼 (Mo)、铬 (Cr) 或者这些合金或复合物。金属纳米结构 17 可以覆盖电介质 16 的凸部而形成（参照图 2(D)）。

[0064] 金属膜 15 形成为传播等离子体的增强结构,光滑的膜（图 1）或者具有周期性的凹凸的金属衍射光栅（参照后述的图 22 以及图 23）等适用。在图 1 中示出通过真空蒸镀法或溅射法形成金 (Au) 的金属膜 15 的例子。优选 Au 膜的厚度大约为 $10\text{nm} \sim$ 数 10nm 。作为金属的种类,金 (Au)、银 (Ag)、铜 (Cu)、铝 (Al)、铂 (Pt)、镍 (Ni)、钯 (Pd)、钨 (W)、铑 (Rh)、钌 (Ru) 等适用。

[0065] 作为电介质 16, SiO_2 、 Al_2O_3 、 TiO_2 等适用,其厚度优选为大约 $10\text{nm} \sim 500\text{nm}$ 。

[0066] 1.2. 光检测原理

[0067] 使用图 2(A) ~ 图 2(D),作为反映流体样品的光检测原理的一个例子示出拉曼散射光的检测原理的说明图。如图 2(A) 所示,向吸附于光学装置 12 的检测对象的样品（样品分子）1 照射入射光（振动频率 ν ）。一般,多数的入射光作为瑞利散射光被散射,瑞利散射光的振动频率 ν 或者波长不针对入射光而变化。入射光的一部分作为拉曼散射光被散射,拉曼散射光的振动频率（ $\nu - \nu'$ 以及 $\nu + \nu'$ ）或波长反映样品分子 1 的振动频率 ν' （分子振动）。即,拉曼散射光是反映检测对象的样品分子 1 的光。入射光的一部分使样品分子 1 振动从而损失能量,但是有时样品分子 1 的振动能量也可以添加到拉曼散射光的振动能量或光能量。这种振动频率的位移（ ν' ）称为拉曼位移。

[0068] 图 2(B) 中作为目标分子固有的指纹谱示出乙醛的例子。通过该指纹谱,可以将检

测出的物质特定为乙醛。但是,拉曼散射光非常微弱,因此难以检测仅微量存在的物质。

[0069] 如图 2(D) 所示,在入射光入射的区域中,在相邻金属纳米结构 17 之间的间隙形成增强电场 13。特别是,如图 2(C) 所示,当向比入射光的波长 λ 小的金属纳米结构 17 照射入射光时,入射光的电场作用于在金属纳米结构 17 的表面上存在的自由电子,并引起共振。由此,在金属纳米结构 17 内激发基于自由电子的电偶极子,形成比入射光的电场强的增强电场 13。这也被称为局域表面等离子体共振 (LSPR:Localized Surface Plasmon Resonance)。该现象是具有比入射光的波长小的 $1\text{nm} \sim 1000\text{nm}$ 的凸部的金属颗粒特有的现象。

[0070] 在本实施方式中,能够并用局域表面等离子体与传播表面等离子体。传播表面等离子体能够通过金属膜 15 形成的传播结构而形成。例如本申请人申请的日本专利申请 2011-139526 号中公开的那样,如果金属膜 15 具有凹凸的晶格面,则光射入光栅的凹凸时产生表面等离子体。如果事先使入射光的偏光方向与光栅的槽方向正交,则随着金属光栅内的自由电子振动,激发电磁波的振动。由于该电磁波的振动对自由电子的振动产生影响,因此形成作为两个振动结合而成的系统的表面等离子体激元。但是,即使金属膜 15 是光滑的,也会产生传播表面等离子体。该表面等离子体激元沿着金属膜 15 与电介质 16 的界面传播,进一步使增强电场 13 增强。

[0071] 1.3. 具有第一、第二有机分子膜的光学装置

[0072] 在本实施方式中,如图 4 所示,作为完成品的光学装置 12 在表面具有第一有机分子膜 18 以及第二有机分子膜 19。第一、第二有机分子膜 18、19 是捕获作为流体样品的分子的吸附膜,例如由自组装单分子膜 (SAM) 形成。第一、第二有机分子膜 18、19 由互不相同的 SAM 膜形成。第一有机分子膜 18 在相邻两个金属纳米结构 17 之间的电介质 16 上形成。第二有机分子膜 19 在金属纳米结构 17 上形成。根据后述的制造上的理由,如图 3 所示首先形成第二有机分子膜 19,然后如图 4 所示形成第一有机分子膜 18。但是,不限于该顺序。

[0073] 为了检测图 2(A) ~ 图 2(D) 中说明的 SERS 信号,需要目标分子吸附于光学装置 12 的表面。作为金属中等离子体共振的效果大的金属报告有银 (Ag)、金 (Au)、铂 (Pt) 等,但并不是所有的目标分子与这些金属都具有优异的吸附性。即使暂时吸附在金属上,在脱附活化能 E_d 小的情况下,由于室温程度的热能量而立即导致脱离,不能得到 SERS 信号。

[0074] 图 5 示出将在石英玻璃基板上形成作为金属纳米结构的 Ag 纳米结构后的基板暴露于各种饱和蒸汽气体的结果。除了水之外,暴露于空气中残留的量多的 (图 5 的右侧区域的气体) 检测到 SERS 信号。图 5 还示出同样将厚度振动型石英晶体谐振器 (QCM) 暴露于各种饱和蒸汽气体,根据石英晶体谐振器的频率变化测定吸附量的结果。在图 5 中,在 1 分钟暴露于饱和蒸汽气体下的吸附量,与从暴露于饱和蒸汽气体切换到暴露于空气下 1 分钟后残留的脱附剩余量分别通过条形图示出。

[0075] 为了使这些容易理解,图 6 中将暴露于饱和蒸汽气体时的值设定为 1,切换至暴露于空气后残留的量以比例表示。可以考虑未检测到 SERS 信号的气体几乎都即使吸附于石英晶体谐振器表面 (Au) 也立即脱离,而检测到 SERS 信号的气体某种程度上吸附于石英晶体谐振器表面 (Au)。

[0076] 为了理解该现象,尝试考虑石英晶体谐振器表面的气体分子的能量,如图 7 所示,

如果气体分子接近金属表面,则存在能垒,虽然超过能垒后能够进入低能量的状态(吸附)而稳定,但如果脱附活化能 E_d 小,则以室温程度的热能量就能够超越 E_d , 气体分子

[0077] 此处, 吸附气体的脱附速度 $v(t)$ 根据 Polanyi-Wigner 公式, 表示如下。

[0078] 数学式 1

$$[0079] \quad v(t) = -C \frac{d\theta(t)}{dt} = C v_n \exp\left(-\frac{E_d}{RT}\right) \times (\theta(t))^n$$

[0080] 此处, $v(t)$ 是脱附速度, $\theta(t)$ 是覆盖率, C 是气体吸附量, v_n 是频率因子, n 是反应级数, E_d 是脱附活化能, R 是气体常数, T 是绝对温度。

[0081] 因为使用一个空位置吸附分子时 $n = 1$, 所以以 θ_0 为初始覆盖率时, 覆盖率如下表示。

[0082] 数学式 2

$$[0083] \quad \theta(t) = \theta_0 \exp(-At)$$

$$[0084] \quad A = v_1 \exp\left(-\frac{E_d}{RT}\right)$$

[0085] 因此脱附残量 $\sigma(t)$ 通过积分脱附速度 $v(t)$ 而如下示出。

[0086] 数学式 3

$$[0087] \quad \sigma(t) = \int v(t) dt = \int \left(-C \frac{d\theta(t)}{dt}\right) dt = C \times \theta(t)$$

$$[0088] \quad \sigma(t) = C \theta_0 \exp(-At)$$

[0089] 此处, 如图 8 所示, 通过将吸附于 QCM(石英晶体谐振器)表面的分子的质量变化作为频率变化能够测定脱附活化能 E_d 。即, 脱附活化能 E_d 能够作为图 8 的曲线 A 区域的频率变化进行测定。

[0090] 另一方面, 为了保持气体分子吸附在金属表面的状态, 只要使脱附活化能 E_d 比形成增强电场的金属纳米结构大即可。因此, 能够预测如果对金属纳米结构进行表面处理则能够实现。并且, 优选气体分子容纳在金属纳米结构所形成的增强电场的范围内的程度的表面处理。即使将通常的树脂类材料在溶剂中溶解并进行旋涂, 也形成大约数十 nm 的厚度, 落在增强电场的强范围之外, 所以难以得到强的表面增强拉曼效果。

[0091] 因此, 在第一实施方式中通过有机分子膜例如自组装单分子膜(SAM膜)来提高脱附活化能。

[0092] 图 9 示出在石英晶体谐振器(Au 电极)上形成 SAM 膜, 根据脱附残留量(吸附量)的时间的变化求得脱附活化能的结果。图 9 中的数值的单位为 kJ/mol, 一个样品测定 3 次并取这些的平均值。另外, 图 9 中 PEG 是聚乙二醇。如图 9 所示, 除了乙酸, 与没有 SAM 膜时相比, 具有 SAM 膜的一方脱附活化能变大。在此, SAM 膜的分子长度中, 分子长度相对较短的是吡啶硫醇, 分子长度相对较长的是 PEG 硫醇、十六烷基硫醇。

[0093] 1.4. 能够检测从低浓度至高浓度的宽范围的原理

[0094] 在第一实施方式中, 如图 10 所示能够在宽浓度范围下检测流体样品。这通过改变在不同强度的增强电场中形成的有机分子膜 18、19 的种类而实现。

[0095] 首先,在金属纳米结构 17 之间如上所述形成强的增强电场 13,成为热点。另一方面,与金属纳米结构 17 相对的区域的增强电场没有金属纳米结构 17 之间的增强电场强。

[0096] 然后,通过第一、第二有机分子膜 18、19 确保比仅基于金属纳米结构 17 的脱附活化能大的脱附活化能,从而能够抑制被测定样品的脱离。由此,能够提高检测信号电平。

[0097] 而且由于通过第一、第二有机分子膜 18、19 确保的脱附活化能的大小不同,因此通过选择第一、第二有机分子膜 18、19,能够适当调整从低浓度至高浓度的浓度范围内的检测灵敏度。

[0098] 形成第一有机分子膜 18 的金属纳米结构 17 之间是增强电场强的热点,通过由第一有机分子膜 18 提高被测定样品的吸附性,即使是低浓度的被测定样品,也能够以高灵敏度进行检测。因此,如图 10 所示,基于在形成第一有机分子膜 18 的金属纳米结构 17 之间的区域的拉曼散射光的 SERS 信号的强度,如标记有“吸附膜 1”的虚线所示,在低浓度区域变化。

[0099] 另一方面,形成第二有机分子膜 19 的金属纳米结构 17 的区域虽然增强电场相对较弱,但如果通过第二有机分子 19 提高被测定样品的吸附性,则只要是高浓度的被测定样品,基于将反映被测定样品的光作为检测光的信号电平就被确保。因此,如图 10 所示,基于在形成第二有机分子膜 19 的金属纳米结构 17 的区域的拉曼散射光的 SERS 信号的强度,如标记有“吸附膜 2”的虚线所示,在高浓度区域变化。

[0100] 这样一来,能够通过一个检测装置检测的被测定样品的浓度范围被扩大。在此,如图 10 中标记有“吸附膜 1”的虚线所示,基于来自第一有机分子膜 18 的形成区域的拉曼散射光的 SERS 信号电平饱和。因此,通过选择第一、第二有机分子膜 18、19 能够进行调整,以便从图 10 所示的由“吸附膜 1”表示的 SERS 信号电平饱和的浓度范围检测基于来自第二有机分子膜 19 的形成区域的拉曼散射光的 SERS 信号电平(标记有“吸附膜 2”的虚线)。

[0101] 这里,在图 10 中标记有“吸附膜 1”以及“吸附膜 2”的两个虚线的电平相加的信号电平从光检测器输出。通过上述调整,如图 10 中标记有“吸附膜 1+ 吸附膜 2”的实线所示,能够使来自光检测器的输出以一定的倾斜度改变。

[0102] 1.5. 第一、第二有机分子膜

[0103] 图 3 所示的第二有机分子膜 19(第二 SAM 膜)能够通过图 11 的液相法形成。在图 11 中,容纳有液体的 SAM 膜材料 40 的容器 41 中浸渍有图 1 所示的具有光学装置 10 的基本结构的基本基板 10。第二 SAM 膜 19 的巯基容易吸附于金属纳米结构 17,而且由于分子结构中的烷基彼此通过范德华力保持一定程度的距离地相互作用,因此第二 SAM 膜 19 以排列在金属纳米结构 17 上的方式被吸附。

[0104] 然而,在液相法中,如图 12 所示,液体的 SAM 膜材料 40 由于表面张力而不进入金属纳米结构 17 之间的间隙中。因此,仅仅在金属纳米结构 17 上形成第二 SAM 膜 19。这种情况下,选择与表面附近的增强电场匹配的分子长度的 SAM 膜的种类。在金属纳米结构 17 上由增强结构产生的增强电场涉及比较宽的范围,通过液相法形成适于宽范围的增强电场的分子长度较长的第二 SAM 膜 19。

[0105] 作为第二 SAM 膜 19 选择 11- 巯基-1- 十一醇、11- 巯基十一烷酸、PEG3-OH 烷基硫醇(PEG3-OH alkanethiol)或者羟基-EG3- 十一烷硫醇(Hydroxy-EG3-undecanethiol)、硫醇-dPEG4- 酸(Thiol-dPEG4-acid)、十六硫醇、丙硫醇、4- 巯基吡啶、硫代烟酸、硅烷偶联

剂等适合增强电场的分子长度的 SAM 膜 19,但不局限于上述例示。作为在金属纳米结构 17 上形成的第二 SAM 膜 19,优选具有巯基 (-SH)、二巯基 (-S-S-)、羧基 (-COOH)。除此之外,作为第二 SAM 膜 19 可以使用具有烷基链或 PEG 链,并在末端具有 OH 或 COOH 等官能基的硫醇试剂。

[0106] 其次,通过图 13 或图 14 的气相法形成图 4 所示的第一有机分子膜 18(第一 SAM 膜)。在气相法中,只要可以蒸发或升华,则任何 SAM 膜材料都可以,也可以在液相法无法进入的图 12 所示的金属纳米结构 17 之间的间隙中形成。在图 4 中作为第一 SAM 膜 18 例示出硫代烟酸的例子,但不局限于此。这样,通过组合液相法与气相法,能够经由图 3 所示的中间基板 11 完成图 4 所示的光学装置 12。

[0107] 在图 13 的气相法中,示出 SAM 膜的材料为液体的情况,向容器 42 中放入少量液体的 SAM 膜材料 43 并使其蒸发,成为气体的 SAM 膜材料 44 进入并吸附在放置于容器 42 的开口部的中间基板 11 的金属纳米结构 17 之间。如图 14 所示,当 SAM 膜材料 48 为固体或粉末时,通过利用加热装置 47 加热容纳在容器 46 底部的 SAM 膜材料 48 而使其升华,成为气体的 SAM 膜材料 49 进入并吸附在放置于容器 44 的开口部的中间基板 11 的金属纳米结构 17 之间。

[0108] 作为在金属纳米结构 17 之间的电介质 16 上形成的第一 SAM 膜 18,优选具有硅烷偶联剂、硅烷醇基 (-Si-OH)、钛偶联剂、钛醇基 (-Ti-OH)。

[0109] 作为其他的例子,其次,对在金属纳米结构 17 上形成作为第二 SAM 膜 19 的 11- 巯基 -1- 十一醇、在金属纳米结构 17 之间形成作为第一 SAM 膜 18 的硫代烟酸从而制造 SERS 芯片的例子进行说明。

[0110] 首先,分别制备 11- 巯基 -1- 十一醇 ($\text{OH}(\text{CH}_2)_{11}\text{SH}$, 西格玛奥德里奇公司 447528-1G) 的 1mM 乙醇溶液,将银 SERS 芯片浸渍一晚从而在银表面形成烷基硫醇膜。作为银 SERS 芯片,如图 15 所示,使用在玻璃基板的表面上形成有粒径为 140nm、组成颗粒之间的间隙为 10nm 左右的 Ag 纳米结构的芯片。

[0111] 接着,通过气相法形成硫代烟酸作为第一 SAM 膜 18。在玻璃容器 (6ml) 中放入大约 1g 的作为 SAM 形成材料的硫代烟酸,在其上覆盖形成有第二 SAM 膜 19 的 SERS 芯片,在室温、大气压力下静置两个小时。

[0112] 作为第一 SAM 膜 18 的形成前后的 SERS 芯片的 SERS 测定结果,分别在图 16 示出 FT-IR 光谱,在图 17 示出 SERS 信号强度。在 SERS 中如上所述由于金属纳米结构 17 之间的间隙中电场增强强,因此当目标分子存在于该间隙内时,该目标分子的信息作为信号被得到。

[0113] 由图 17 可知,在作为第一 SAM 膜 18 的硫代烟酸 SAM 形成前(即,仅仅形成作为第二 SAM 的 11- 巯基 -1- 十一醇 SAM)不能观察到 SAM 由来的信号。与此相对,在硫代烟酸 SAM 形成后的芯片中,图 17 中仅仅观察到由箭头示出的硫代烟酸由来的信号。由该结果可知,在金属纳米结构 17 之间的间隙内仅仅形成硫代烟酸,11- 巯基 -1- 十一醇 SAM 仅仅在金属纳米结构 17 的顶部形成。

[0114] 2. 第二实施方式

[0115] 2.1. 检测装置的整体结构

[0116] 下面,作为第二实施方式,对检测装置的整体结构进行说明。图 18 示出本实施方

式的检测装置的具体的结构例。图 18 所示的检测装置 100 包括：具有吸入口 101A 以及除尘过滤器 101B 的样品供给流路 101、具有排出口 102A 的样品供给流路 102、以及具备具有图 4 所示结构的光学装置（传感器芯片）103 等的光学装置单元 110。光射入光学装置 103 中。检测装置 100 的框体 120 具备通过铰链部 121 可以打开闭合的传感器盖 122。光学装置单元 110 在传感器盖 122 内，可自由装卸地配置在框体 120 上。光学装置单元 110 的安装 / 非安装状态可以通过传感器检测器 123 进行检测。

[0117] 样品供给流路 101 以及样品排出流路 102 通过迂回地形成，而形成外部光难以入射的结构。

[0118] 此外，关于吸引以及排出流体样品的路径形状，分别考虑了使从外部的光不进入传感器，并且，对流体样品的流体阻力变小。通过使外部光不进入光学装置，从而拉曼散射光以外的噪声光不会进入，信号的 S/N 比提高。与流路形状相同，形成流路的材料也需要选择难以反射光的材料、颜色、表面形状。另外，通过对流体样品的流体阻力变小，能够更多地收集该装置附近的流体样品，可以进行高灵敏度的检测。流路的形状通过尽量消除角部采用光滑的形状，从而消除角部处的滞留。另外，作为设置于流体排出流路 102 的负压产生部 103，也需要选择具有符合流路阻力的静压、风量的风扇或泵。

[0119] 在框体 120 内设置有光源 130、光学系统 131、光检测部 132、信号处理控制部 133 以及供电部 134。

[0120] 在图 18 中，光源 130 是例如激光，从小型化的观点出发优选能够使用垂直腔面发射激光器，但不限于此。

[0121] 来自光源 130 的光通过构成光学系统 131 的准直透镜 131A 转换成平行光。可以在准直透镜 131A 的下游设置偏光控制元件，转换为线偏振光。但是，作为光源 130 例如采用面发射激光器，只要可以发射具有线偏振光的光，则能够省略偏光控制元件。

[0122] 通过准直透镜 131A 转换为平行光的光通过半反射镜（分色镜）131B 向光学装置 103 的方向引导，通过物镜 131C 聚光后射入光学装置 103。来自光学装置 103 的瑞利散射光以及拉曼散射光通过物镜 131C 后，经由半反射镜 131B 向光检测部 100 的方向引导。

[0123] 来自光学装置 103 的瑞利散射光以及拉曼散射光通过聚光透镜 131D 聚光后，输入光检测部 132。在光检测部 132 中首选到达光滤波器 132A。通过光滤波器 132A（例如陷波滤波器）取出拉曼散射光。该拉曼散射光进一步经由分光器 132B 被受光元件 132C 接收。分光器 132B 例如由利用了法布里 - 珀罗谐振的标准具等形成，能够改变通过波段。通过分光器 132B 的光的波长可以由信号处理控制电路 133 控制（选择）。通过受光元件 132C 得到样品分子 1 所特有的拉曼光谱，通过对比得到的拉曼光谱与预先保持的数据，能够对样品分子 1 进行特定。

[0124] 供电部 134 将来自电源连接部 135 的电力供给光源 130、光检测部 132、信号处理控制部 133 以及风扇 104 等。供电部 134 例如可以由二次电池构成，也可以由一次电池、AC 适配器等构成。通信连接部 136 与信号处理控制部 133 连接，对信号处理控制部 133 传播数据和控制信号等。

[0125] 在图 18 的例中，信号处理控制部 133 能够向图 18 所示的光源 130 以外的光检测部 132、风扇 104 等发送命令。而且，信号处理控制部 133 能够执行基于拉曼光谱的光谱分析，信号处理控制部 133 能够对样品分子 1 进行特定。此外，信号处理控制部 133 例如能够

向与通信连接部 136 连接的外部设备（未图示）发送基于拉曼散射光的检测结果、基于拉曼光谱的光谱分析结果等。

[0126] 图 19 是图 18 的检测装置 100 的控制系统的框图。如图 19 所示，检测装置 100 还可以包括例如接口 140、显示部 150 以及操作面板 160 等。另外，图 19 所示的信号处理控制部 133 能够包括作为控制部的例如 CPU (Central Processing Unit: 中央处理器) 133A、RAM (Random Access Memory: 随机存取存储器) 133B、ROM (Read Only Memory: 只读存储器) 133C 等。

[0127] 而且，检测装置 100 可以包括驱动图 18 所示的各部分的光源驱动电路 130A、分光 32B1、传感器检测电路 123A、受光电路 132C1、风扇驱动电路 104A 等。

[0128] 2. 2. 光源

[0129] 图 20 示出作为图 18 所示的光源 130 的垂直腔表面发射激光器的结构例。在图 20 的例中，在 n 型 GaAs 基板 200 上形成 n 型 DBR (Diffraction Bragg Reflector: 分布布拉格反射镜) 层 201。在 n 型 DBR (Diffraction Bragg Reflector: 分布布拉格反射镜) 层 201 的中央部设置活性层 202 以及氧化限制层 203。在氧化限制层 203 上设置 p 型 DBR 层 204。在这些的周边部间隔着绝缘层 205 形成电极 206。在 n 型 GaAs 基板 200 的背侧也形成电极 207。在图 20 的例中，活性层 202 介于 n 型 DBR 层 201 与 p 型 DBR 层 204 之间，形成活性层 202 产生的光在 n 型 DBR 层 201 与 p 型 DBR 层 204 之间共振的垂直谐振器 210。另外，垂直腔表面发射激光器不限于图 20 的例子，例如可以省略氧化限制层。

[0130] 图 18 所示的光源 130 优选为通过使光在相对于基板表面垂直的方向上谐振，从而能够在与基板表面垂直的方向（光源的光轴）发射光的垂直腔表面发射激光器（广义上的面发射激光器）。通过使用垂直腔表面发射激光器，能够构成单色（单波长）且线偏振光的光源。另外，垂直腔表面发射激光器可以小型化，适合组装到便携式检测装置上。另外，就垂直腔表面发射激光器的结构而言，可以在制造过程中不劈开基板而形成谐振器 210 并可以检查激光器特性，因此适合大量生产。而且，垂直腔表面发射激光器与其他的半导体激光器相比，可以以较低的成本制造，例如也能够提供二维阵列型的垂直腔表面发射激光器。而且，垂直腔表面发射激光器的阈值电流小，因此，能够降低检测装置 100 的耗电。另外，即使是低电流也可以实现垂直腔表面发射激光器的高速调制，相对于温度变化垂直腔表面发射激光器的特性变化的幅度小，因此能够简化垂直腔表面发射激光器的温度控制部。

[0131] 在此，难以将从以往的表面发射型半导体激光器射出的激光的偏光面控制为特定的方向，存在偏光面依存于光输出或环境温度而发生变动或者转换（スイッチング）的问题。为了克服这些，如在专利 3482824 号中记载的那样，可以与图 21 所示的谐振器 210 相邻地配置变形附加部（歪み付加部）220。变形附加部 220 向谐振器 210 施加各向异性的应力而使其变形，从而在谐振器内生成双折射、增益（利得）的偏光依赖性。通过在谐振器 210 的周边部设置变形附加部 220，可以实现稳定的面偏光控制。

[0132] 此外，虽然如上所述对本实施方式进行了详细说明，但是本领域技术人员能够容易理解在实质上不脱离本发明的新事项以及效果的前提下可以进行多种变形。因为，这种变形例全部包括在本发明的范围内。例如，在说明书或附图中，至少一次，与更广义或同义的不同的术语一起记载的术语在说明书或附图的任何地方，都可以置换为该不同的术语。另外，光学装置、检测装置、分析装置等的结构、动作也不限于在本实施方式中所说明的，

可以进行各种变形。

[0133] 在图 22 中,例如将图 1 所示的平坦的金属层 15 置换为具有凹凸的金属层 15A。该结构是如上所述由本申请申请人进行的日本专利申请 2011-139526 号中公开的结构。金属层 15A 的凹凸的周期比金属纳米结构 17 的排列周期例如大 10 倍以上。这样如果金属膜 15 为凹凸的晶格面,则光射入光栅的凹凸时能够产生表面等离子体,能够增强传播等离子体。

[0134] 图 23 示出在例如 40nm 厚的 SiO_2 层(电介质层)16 上作为 Ag 的金属岛形成图 22 的金属纳米结构后的光学装置。此外,图 22 中电介质 16 的表面被平坦化,而在图 23 中未被平坦化,例如由 Au 构成的金属膜 15 的凹凸图案也在电介质 16 的表面反映。即,电介质 16 的表面可以被平坦化,也可以不被平坦化。图 23 所示的 Ag 粒子的大小在 20nm ~ 80nm 的范围内有偏差,而且没有周期性。

[0135] 1 被测定样品(流体样品)、12 光学装置(传感器芯片)、16 电介质、17 金属纳米结构、18 第一有机分子膜、19 第二有机分子膜、100 检测装置、130 光源、132 光检测器。

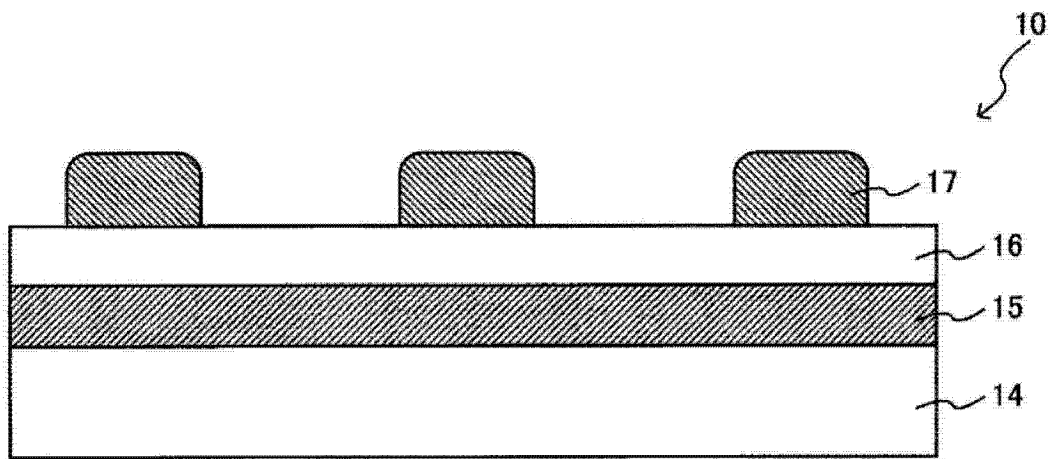


图 1

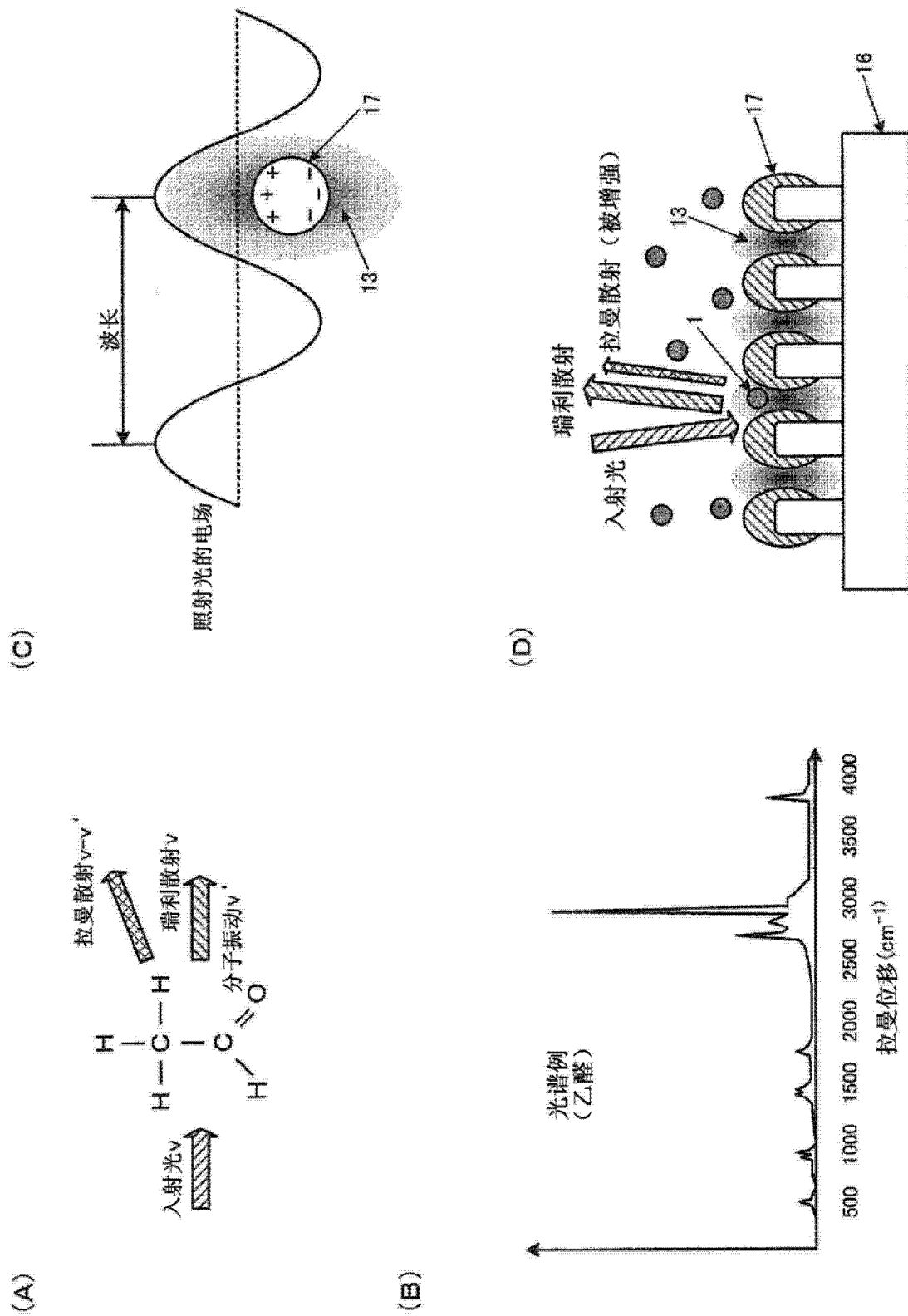


图 2

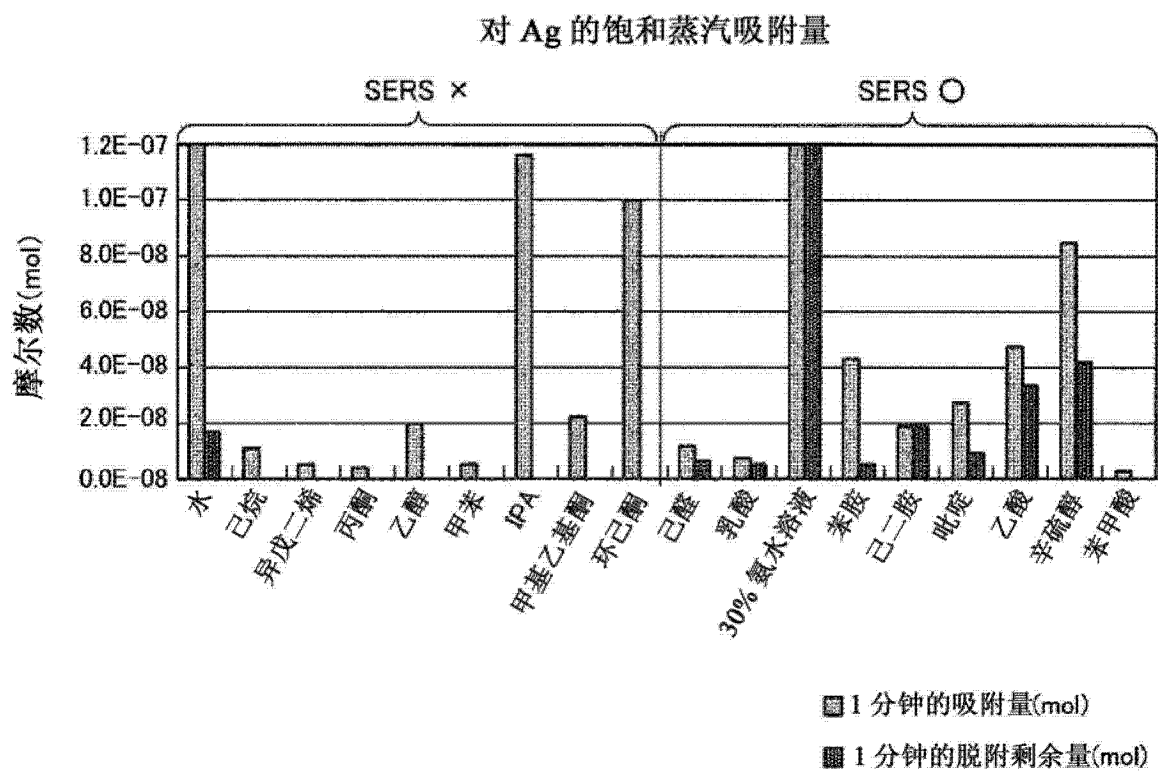


图 5

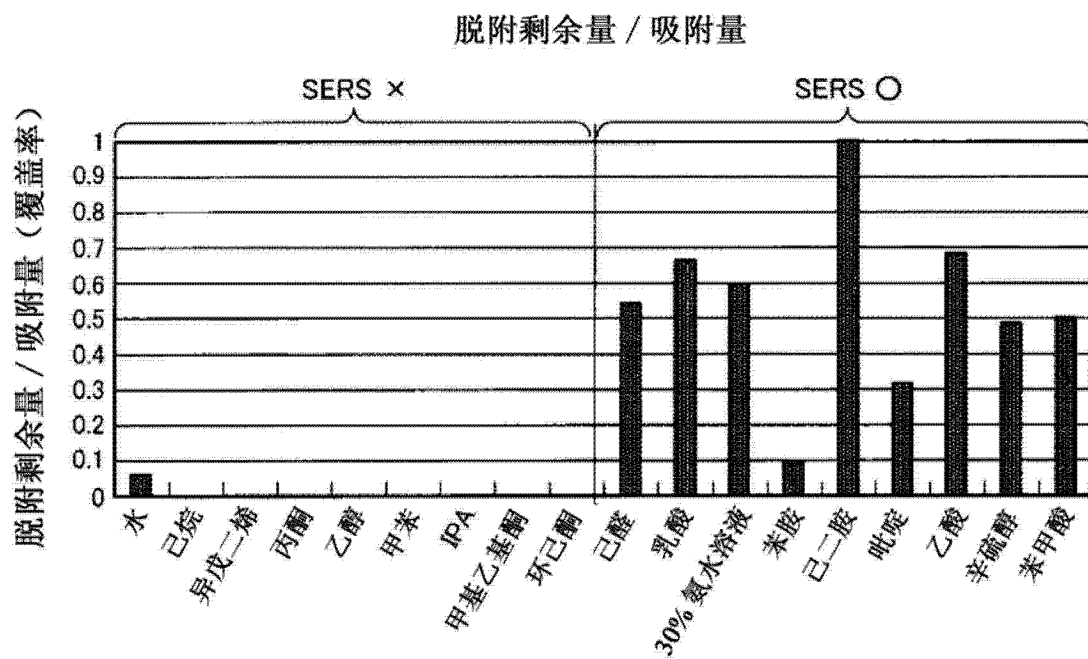


图 6

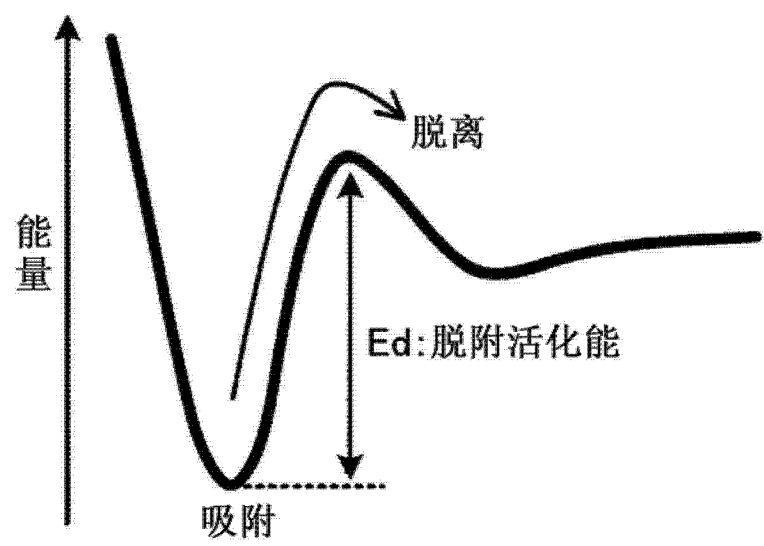


图 7

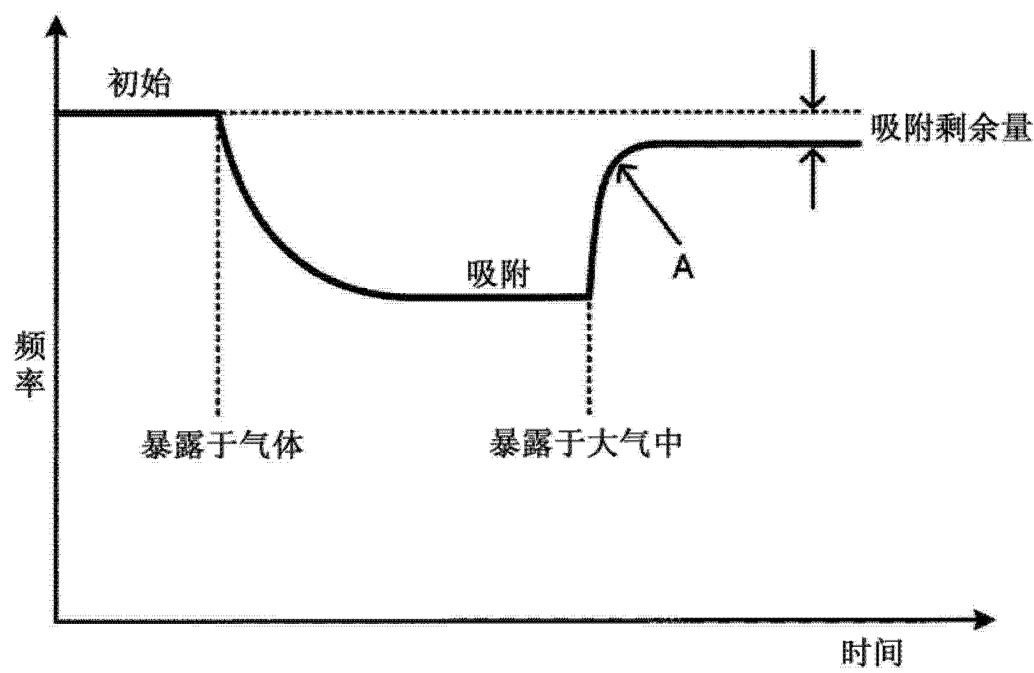


图 8

SAM/气体	丙酮	甲苯	吡啶	乙酸
无 (仅仅 Au)	78.7	78.3	82.3	90.3
②PEG 硫醇	85.0	84.3	88.7	89.0
④吡啶硫醇	81	80	—	—
①HDT (十六烷基硫醇)	82	81	84.3	—

图 9

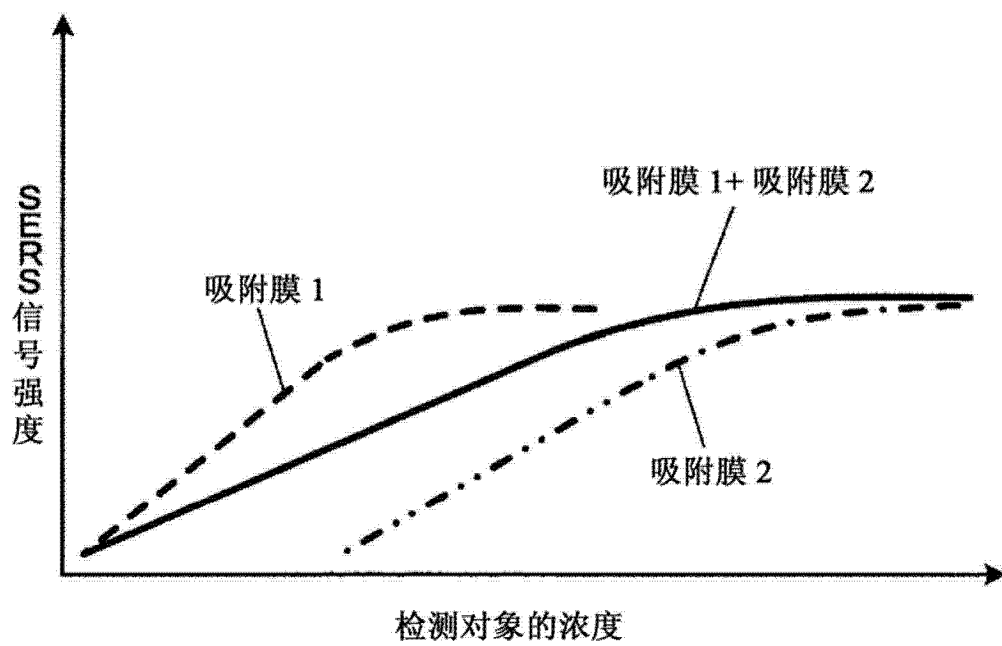


图 10

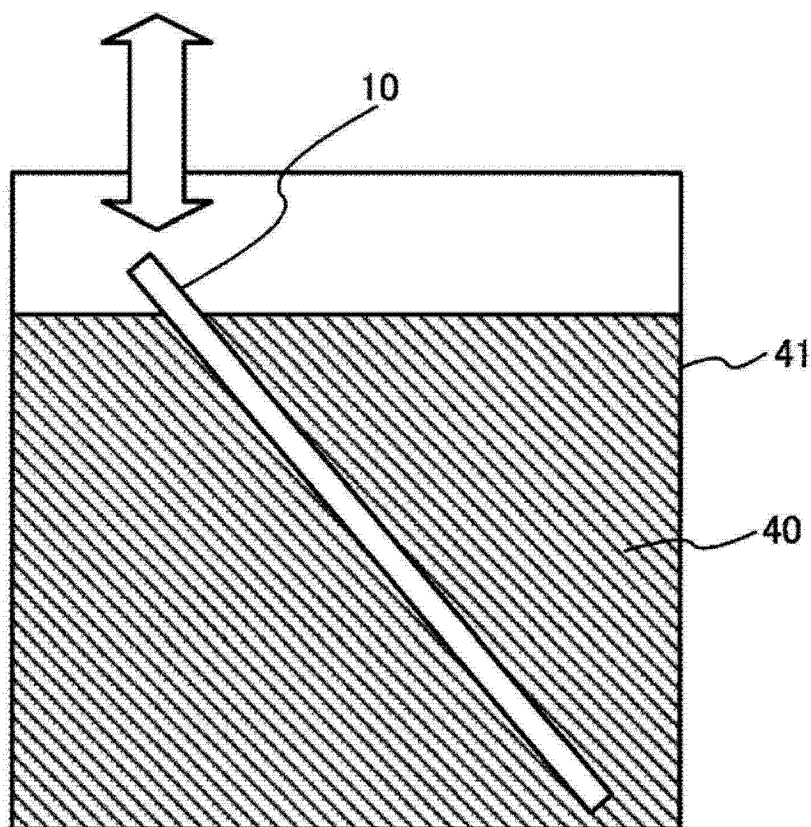


图 11

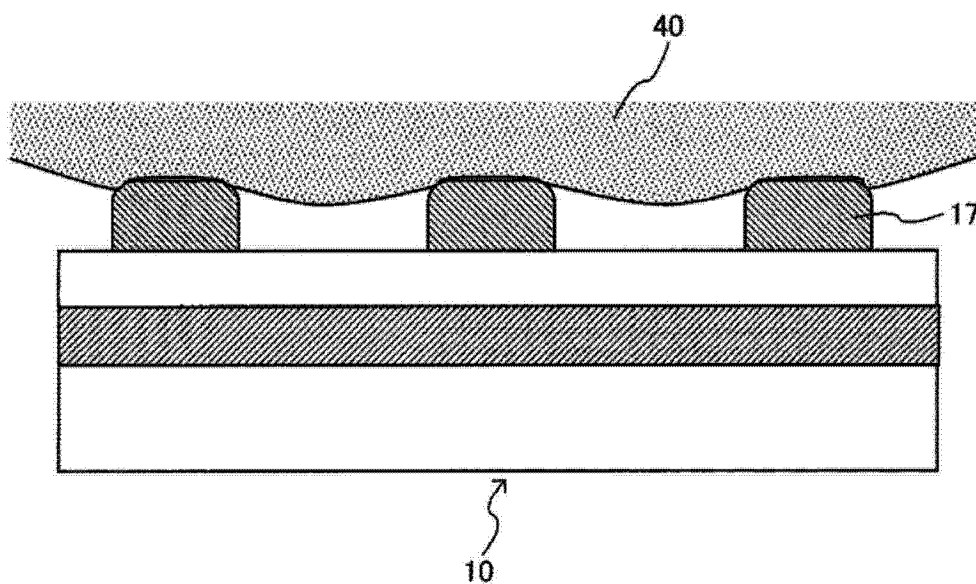


图 12

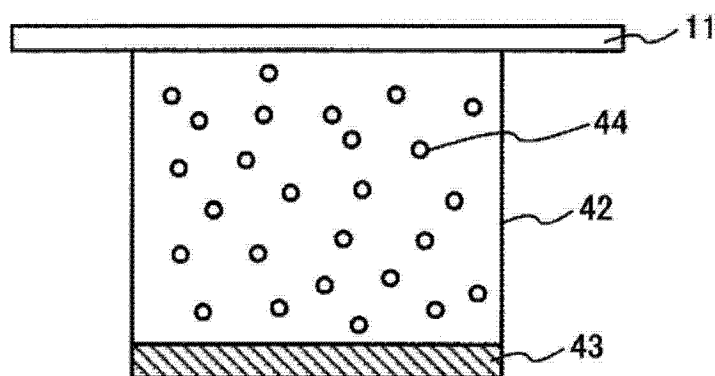


图 13

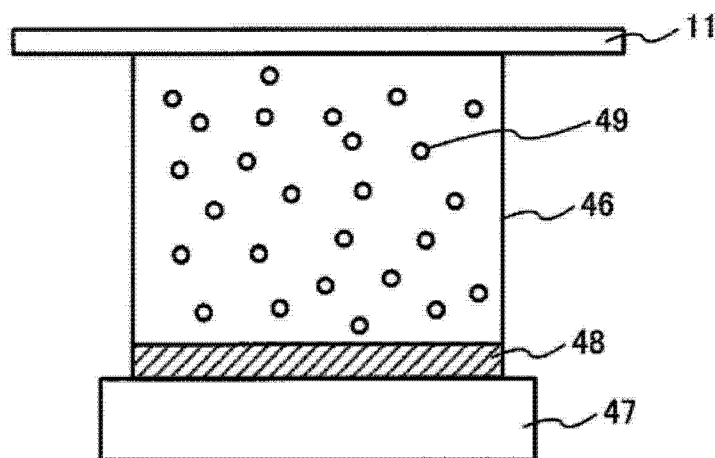


图 14

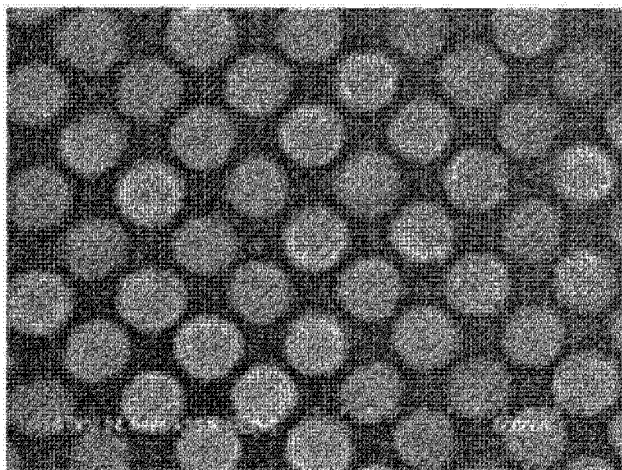


图 15

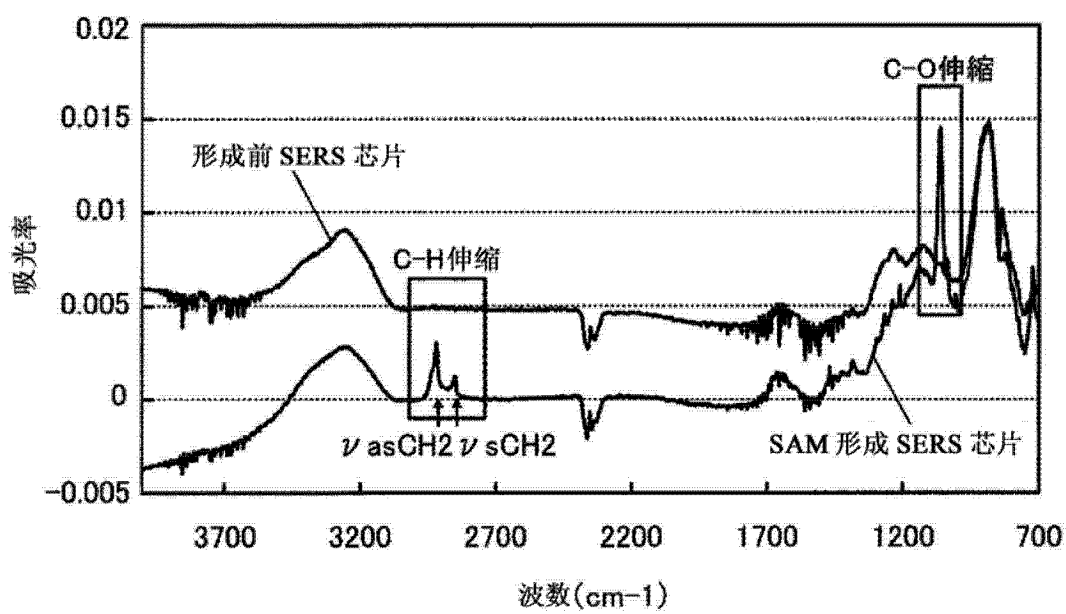


图 16

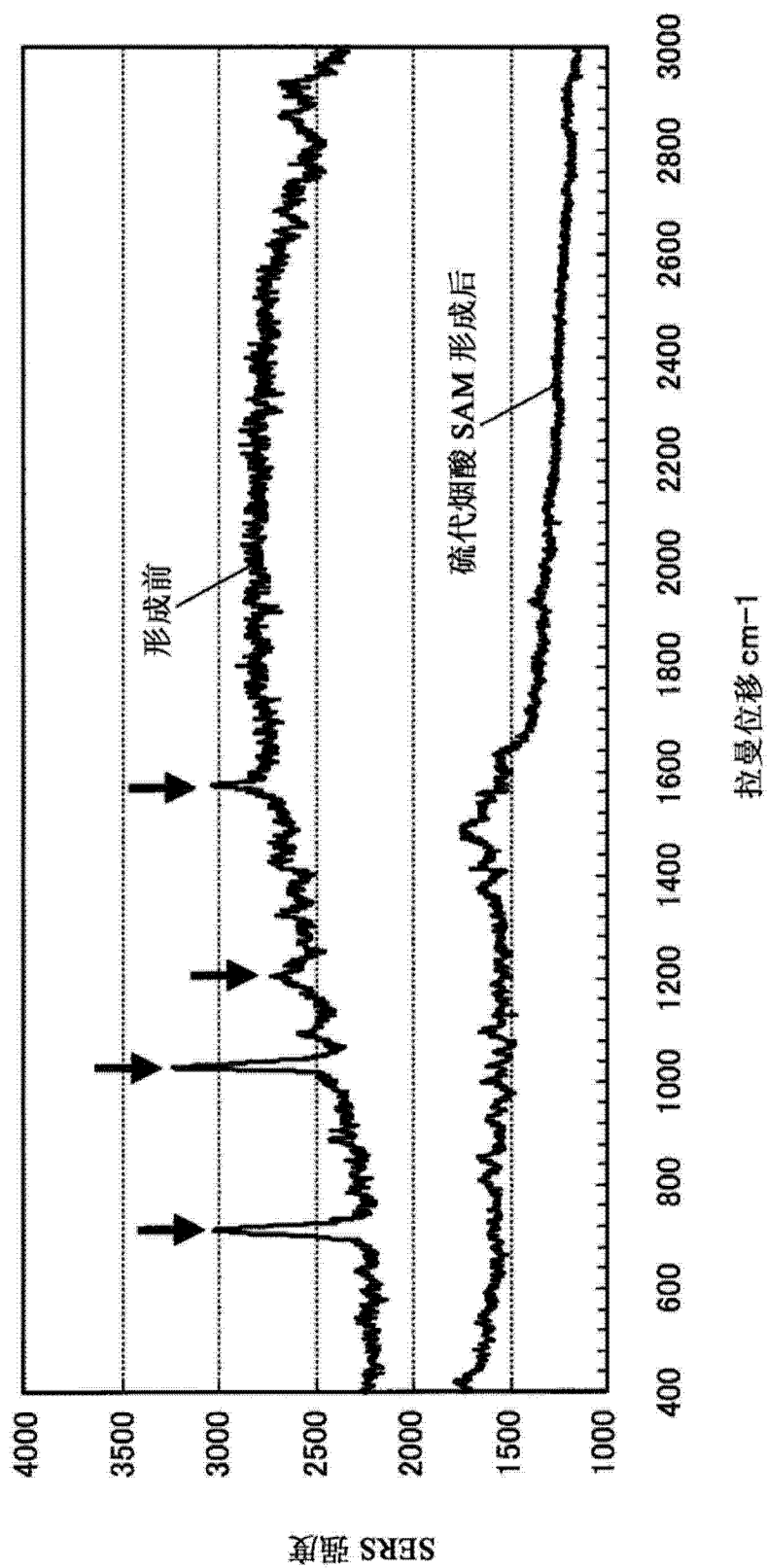


图 17

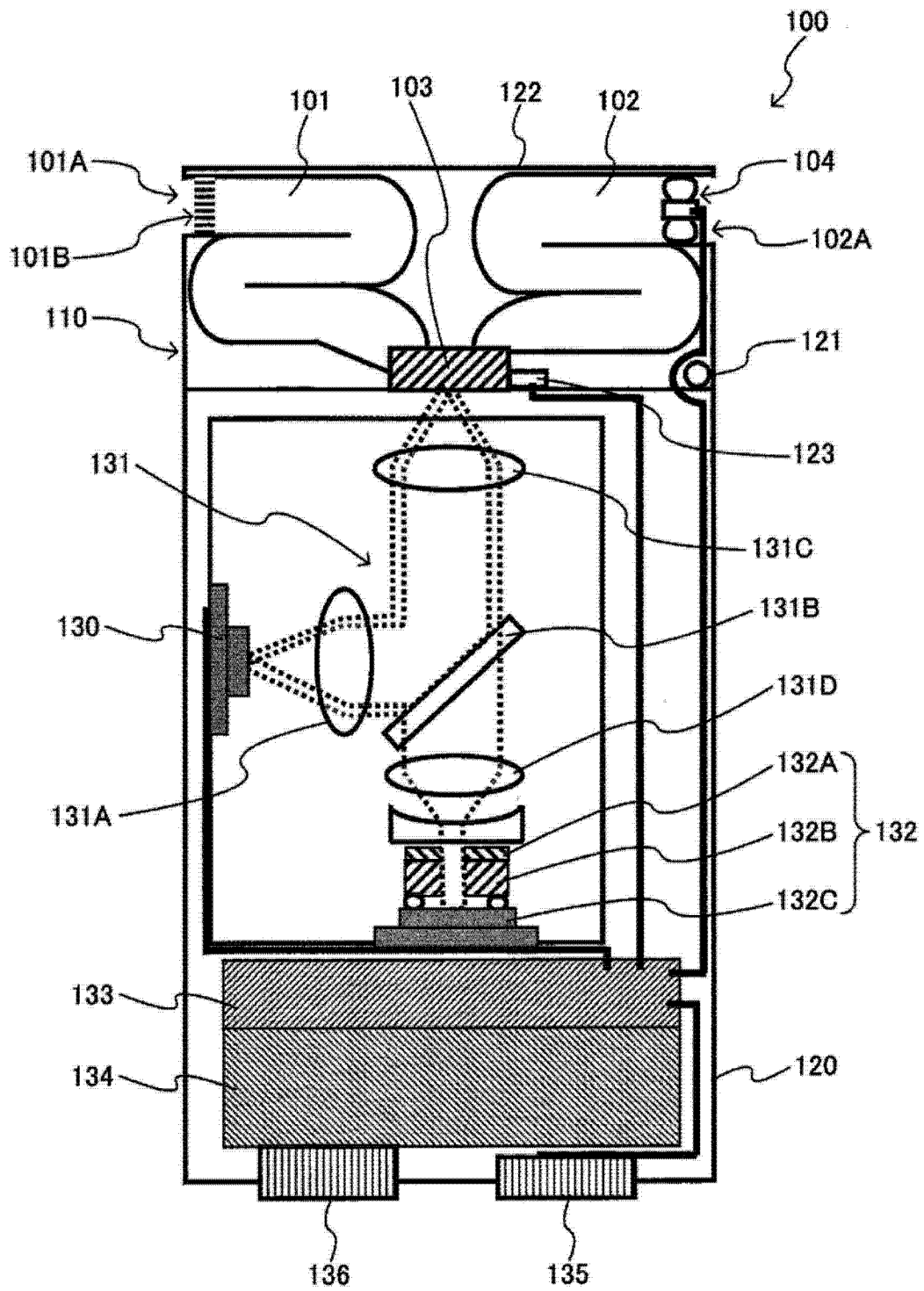


图 18

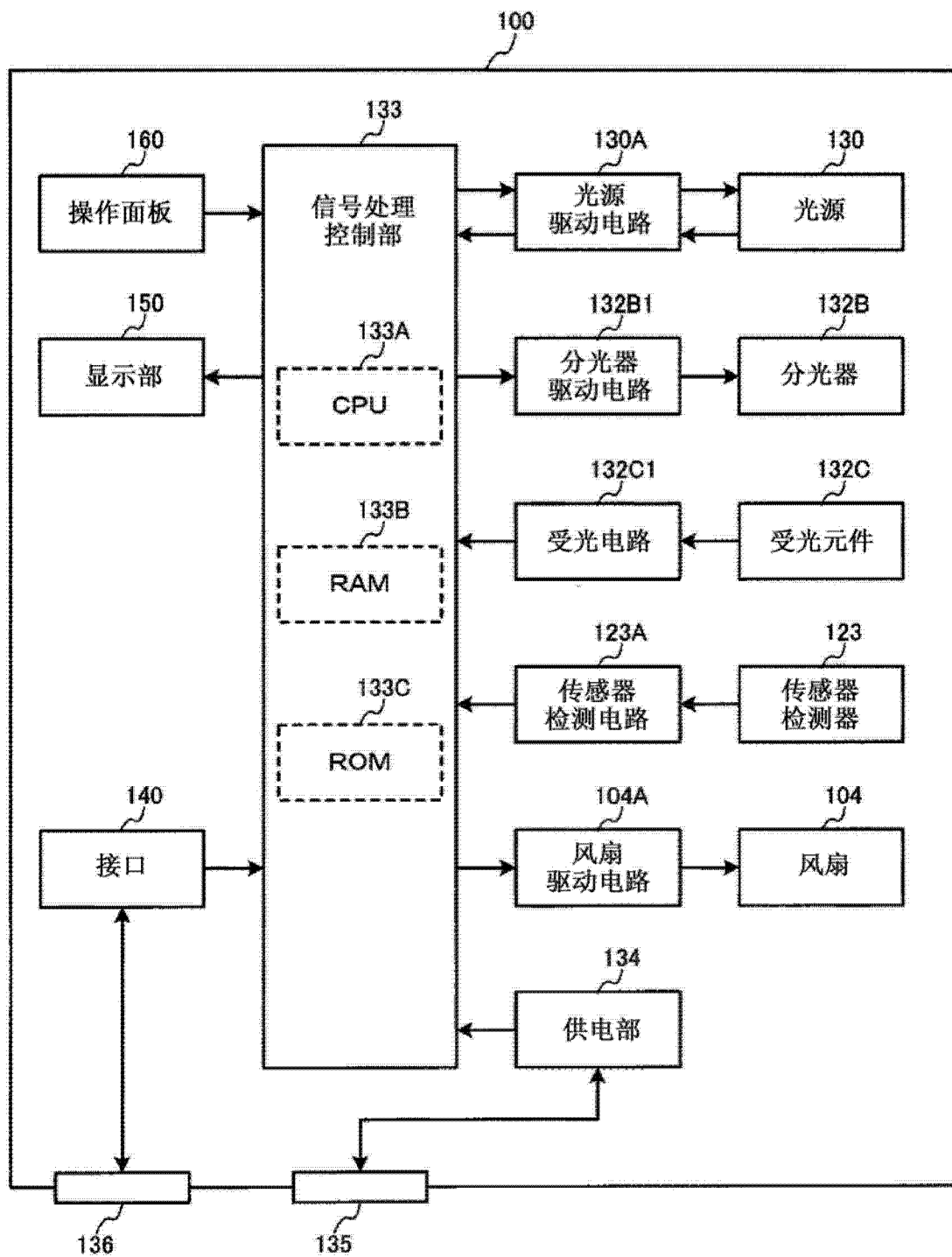


图 19

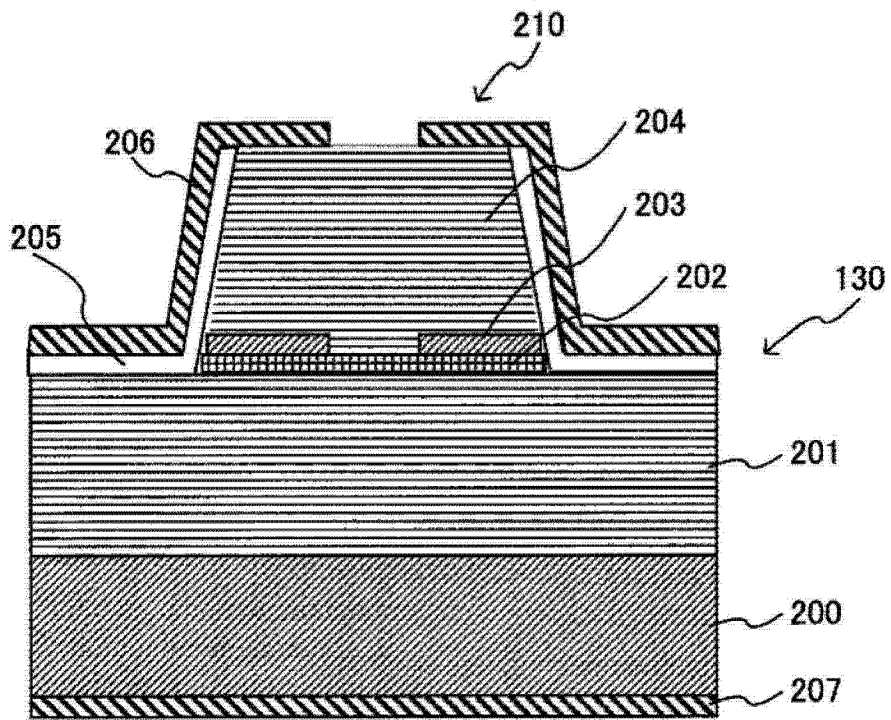


图 20

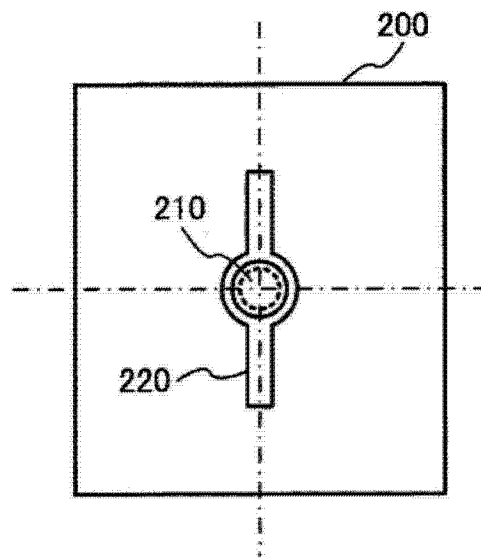


图 21

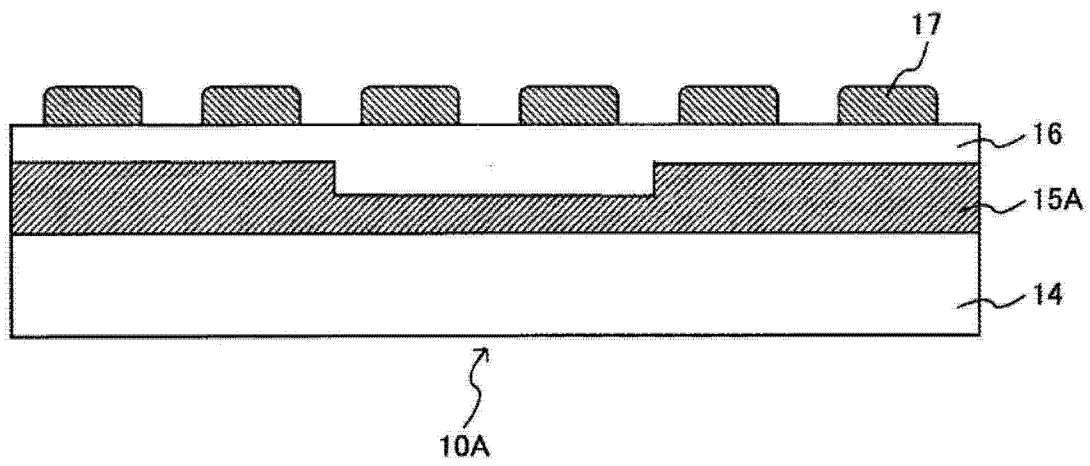


图 22

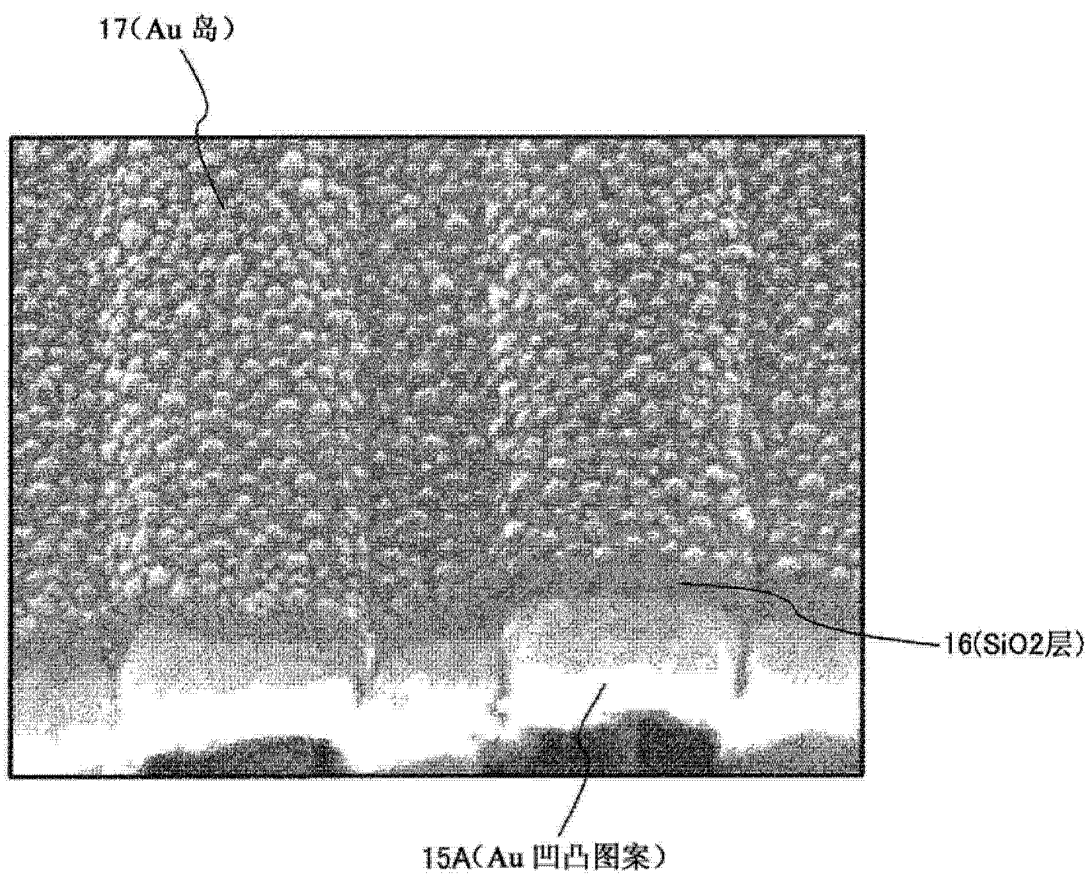


图 23