(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
2013 年 9 月 6 日(06.09.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/129665 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 21/27 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/055738

(22) 国際出願日: 2013 年 3 月 1 日(01.03.2013)

(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:
PCT/JP2012/055245 2012 年 3 月 1 日(01.03.2012) JP
特願 2012-275865 2012 年 12 月 18 日(18.12.2012) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本精工株式会社(NSK Ltd.) [JP/JP]; 〒1418560 東京都品川区大崎１丁目６番３号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(71) 出願人 (米国についてのみ): 横山 景介(YOKOYAMA, Keisuke) [JP/JP]; 〒2518501 神奈川県藤沢市鵠沼神明１－５－５０ 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 古川 秀樹(FURUKAWA, Hideki) [JP/JP]; 〒2518501 神奈川県藤沢市鵠沼神明１－５－５０ 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 笹尾 邦彦(SASAO, Kunihiko) [JP/JP]; 〒2518501 神奈川県藤沢市鵠沼神明１－５－５０ 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 奥谷 暢子(OKUTANI, Nobuko) [JP/JP]; 〒2518501 神奈川県藤沢市鵠沼神明１－５－５０ 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP). 小口 寿明(OGUCHI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒2518501 神奈川県藤沢市鵠沼神明１－５－５０ 日本精工株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 酒井 宏明(SAKAI, Hiroaki); 〒1006020 東京都千代田区霞が関三丁目２番５号 霞が関ビルディング 酒井国際特許事務所 Tokyo (JP).

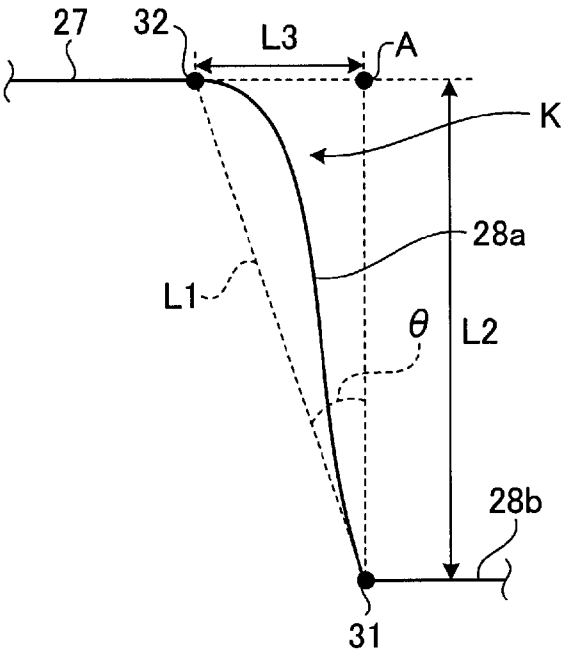
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, 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

[続葉有]

(54) **Title**: TARGET-MATERIAL-CAPTURING DEVICE AND TARGET-MATERIAL DETECTION DEVICE PROVIDED WITH SAME

(54) 発明の名称 : 標的物質捕捉装置およびそれを備えた標的物質検出装置



(57) **Abstract**: A target-material detection device includes a photonic-crystal biosensor, a photodetection unit, and a processing unit. A recess (28B) is formed so as to satisfy formulas (1) and (2) when the photonic-crystal biosensor has: an intersection point (A) set as the point of intersection between a straight line passing through a first boundary section (31) in a direction perpendicular to a surface (27), and a straight line passing through a second boundary section (32) in a horizontal direction in relation to the surface (27); L1 set as the distance connecting the first boundary section (31) and the second boundary section (32) with a straight line; L2 set as the distance connecting the first boundary section (31) and the intersection point (A) with a straight line; L3 set as the distance connecting the second boundary section (32) and the intersection point (A) with a straight line; and θ set as the angle formed between L1 and L2. $\tan\theta=L3/L2$ ... (1) $0\leq\tan\theta\leq1.0$ ... (2)

(57) 要約: 標的物質検出装置は、フォトニック結晶バイオセンサーと、光検出部と、処理部とを含む。フォトニック結晶バイオセンサーは、表面２７に対して垂直方向に第１境界部３１を通る直線と、表面２７に対して水平方向に第２境界部３２を通る直線との交点を交点Ａとし、第１境界部３１と第２境界部３２とを直線で結ぶ距離をＬ１とし、第１境界部３１と交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ２とし、第２境界部３２と前記交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ３とし、前記Ｌ１と前記Ｌ２とが成す角度をθとするとき、凹部２８Ｂは、下記式（１）、（２）を満たすように形成されている。 $\tan\theta=L3/L2$ ・・・（１） $0\leqq\tan\theta\leqq1.0$ ・・・（２）

WO 2013/129665 A1

ア (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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

標的物質捕捉装置およびそれを備えた標的物質検出装置

技術分野

[0001] 本発明は、標的物質を検出する標的物質捕捉装置およびそれを備えた標的物質検出装置に関する。

背景技術

[0002] タンパク質、細胞などの標的物質を検出したり濃度を測定したりする手段として、フォトニック結晶を用いたバイオセンサーが知られている（例えば、非特許文献１）。非特許文献１に記載されているバイオセンサーは、金薄膜を形成したフォトニック結晶基板に光を照射し、フォトニック結晶基板で反射された反射光の波長のピークの変化を測定することにより、標的物質の検出や標的物質の濃度の計測などを行っている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：「Investigation of Plasmon resonances in metal films with nanohole arrays for biosensing applications」：Takumi Sannomiya, Olivier Scholder, Konstantins Jefimovs, Christian Hafner, and Andreas B. Dahlin, Received 10th December 2010, Revised 1th February 2011

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、非特許文献１に記載されているバイオセンサーは、反射光の波長のスペクトルの形状は幅が広く、波長のピーク強度が低いため、ピーク波長の特定が困難となる可能性がある。このため、非特許文献１に記載されているバイオセンサーは、標的物質の検出精度が低下する可能性がある。

[0005] 本発明は、標的物質を精度よく検出することができる標的物質捕捉装置お

よびそれを備えた標的物質検出装置を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、周期的に凹部の形成されている表面が金属膜で被覆され、かつ標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体を含み、前記凹部の平坦となる底面の重心を通る断面において、前記凹部の壁面と前記凹部の底面との境界を第１境界部とし、前記表面と前記凹部の壁面との境界を第２境界部とし、前記表面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記表面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａとし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１とし、前記第１境界部と前記交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ２とし、前記第２境界部と前記交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ３とし、前記Ｌ１と前記Ｌ２とが成す角度をθとするとき、前記凹部は、下記式（１）、（２）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置である。

$\tan\theta = L3 / L2$ ・・・（１）

$0 \leqq \tan\theta \leqq 1.0$ ・・・（２）

[0007] この標的物質検出装置は、凹部の形状が上記式（１）、（２）を満たすように形成されている。これにより、反射面の表面に光を照射すると、反射光の波長のスペクトルの形状は幅が狭くなる。このため、標的物質を精度よく検出することができる。

[0008] 本発明は、表面に凸部が周期的に形成されるとともに金属膜で被覆され、かつ標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体を含み、前記凸部の平坦となる先端面の重心を通る断面において、前記凸部の壁面と前記表面との境界を第１境界部とし、前記先端面と前記凸部の壁面との境界を第２境界部とし、前記先端面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記先端面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａ’とし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１’とし、前記第１境界部と前記交点Ａ’とを直線で結ぶ距離をＬ２’とし、前記第２境界部と前記交点Ａ’とを直線で結ぶ距離をＬ３

’とし、前記Ｌ１’と前記Ｌ２’とが成す角度をθ’とするとき、前記凸部は、下記式（３）、（４）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置である。

ｔａｎθ’＝Ｌ３’／Ｌ２’　・・・（３）

０≦ｔａｎθ’≦１．０　・・・（４）

[0009] この標的物質検出装置は、凸部の形状が上記式（３）、（４）を満たすように形成されている。これにより、反射面の表面に光を照射すると、反射光の波長のスペクトルの形状は幅が狭くなる。このため、標的物質を精度よく検出することができる。

[0010] 本発明は、周期的に凹部の形成されている表面が金属膜で被覆され、かつ標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体を含み、前記凹部内の前記金属膜の最深部を通る断面において、前記最深部を第１境界部とし、前記表面と前記凹部の壁面との境界を第２境界部とし、前記表面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記表面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａ’’とし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１１とし、前記第１境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１２とし、前記第２境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１３とし、前記Ｌ１１と前記Ｌ１２とが成す角度をθ’’とするとき、前記凹部は、下記式（５）、（６）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置である。

ｔａｎθ’’＝Ｌ１３／Ｌ１２　・・・（５）

０≦ｔａｎθ’’≦１．０　・・・（６）

[0011] この標的物質検出装置は、凹部の形状が上記式（５）、（６）を満たすように形成されている。これにより、反射面の表面に光を照射すると、反射光の波長のスペクトルの形状は幅が狭くなる。このため、標的物質を精度よく検出することができる。

[0012] 本発明は、表面に凸部が周期的に形成されるとともに金属膜で被覆され、かつ標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射す

る構造体を含み、隣接する前記凸部同士の間に形成される前記金属膜の窪み部の最深部を通る断面において、前記最深部を第１境界部とし、前記凸部の平坦となる先端面と前記凸部の壁面との境界を第２境界部とし、前記先端面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記先端面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａ’’とし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１１’とし、前記第１境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１２’とし、前記第２境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１３’とし、前記Ｌ１１’と前記Ｌ１２’とが成す角度をθ’’’とするとき、前記凸部は、下記式（７）、（８）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置である。

ｔａｎθ’’’＝Ｌ１３’／Ｌ１２’　・・・（７）

０≦ｔａｎθ’’’≦１．０　・・・（８）

[0013] この標的物質検出装置は、凹部の形状が上記式（７）、（８）を満たすように形成されている。これにより、反射面の表面に光を照射すると、反射光の波長のスペクトルの形状は幅が狭くなる。このため、標的物質を精度よく検出することができる。

[0014] 本発明において、前記標的物質を捕捉する標的物質捕捉物質が前記反射面に固定されていることが好ましい。このようにすることで、反射面に容易に標的物質を捕捉し、固定することができる。

[0015] 本発明において、検出対象の標的物質と同種の標的物質が一定量固定された前記反射面が、前記反射面に固定された標的物質と特異的に反応する既知量の標的物質捕捉物質と検出対象の標的物質と前記検出対象の標的物質を含む試料との混合物と接触させられることが好ましい。このようにすることで、反射面の表面状態の変化をより大きくすることができるので、標的物質をより精度よく検出することができる。

[0016] 本発明において、前記金属膜の最表面は金であることが好ましい。このようにすることで、反射光の極値における波長のシフトを観測することができる。

[0017] 本発明において、前記金属膜の膜厚は、３０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であることが好ましい。このようにすることで、反射面からの反射光に含まれる不要な情報を低減して、標的物質の検出精度及び濃度の計測精度を向上させることができる。また、反射面に詳細なパターン形状を容易に作製することができる。

[0018] 本発明において、前記構造体は、フォトニック結晶であることが好ましい。

[0019] 本発明は、上記いずれか１つに記載の標的物質捕捉装置と、前記反射面に平行光を照射するとともに、前記反射面で反射された前記平行光の反射光を検出する光検出部と、前記光検出部が検出した前記反射光の極値の波長を求めるとともに、求めた前記極値の波長のシフトに基づいて、少なくとも前記標的物質の有無を検出する処理部と、を含むことを特徴とする標的物質検出装置である。

[0020] 本発明において、前記光検出部は、光源からの光を導く第１光ファイバーと、前記第１光ファイバーから出射した光を前記平行光にするコリメートレンズと、前記反射光を受光して受光部へ導く第２光ファイバーと、を含むことが好ましい。このようにすることで、平行光を反射面に照射できるとともに、反射面に光を直入射させ反射面で垂直に反射した光を受光することができる。

[0021] 本発明において、前記第１光ファイバーと前記第２光ファイバーとは、前記第１光ファイバーの出射側と前記第２光ファイバーの入射側とで一体となっていることが好ましい。このようにすることで、反射面に照射する入射光と、反射面からの反射光とをほぼ同一の位置から出射し、入射させることができる。

[0022] 本発明において、５００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下の光が前記反射面に照射されることが好ましい。また、本発明において、７００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下の光が前記反射面に照射されることが好ましい。このようにすることで、標的物質の検出精度の低下をより効果的に抑制でき、かつ反射光のピ

ーク波長を検出する素子も安価なものを使用できる。

[0023] 本発明において、７００ｎｍ以上９００ｎｍ以下の光が前記反射面に照射されることが好ましい。このようにすることで、標的物質の検出精度の低下をさらに効果的に抑制できる。

[0024] 本発明において、前記凸部同士の中心間の距離又は前記凹部同士の中心間の距離は、４００ｎｍ以上８００ｎｍ以下であることが好ましい。このようにすることで、標的物質捕捉装置の感度を向上させることができる。

[0025] 本発明において、前記凸部同士の中心間の距離又は前記凹部同士の中心間の距離は、５６０ｎｍ以上７２０ｎｍ以下であることが好ましい。このようにすることで、標的物質捕捉装置の感度をさらに向上させることができる。

発明の効果

[0026] 本発明の標的物質捕捉装置を用いれば、標的物質を精度よく検出することができる。

本発明の標的物質検出装置は、標的物質を精度よく検出することができる。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]図１は、標的物質検出装置を示す図である。

[図2]図２は、金属膜被覆フォトニック結晶の斜視図である。

[図3]図３は、金属膜被覆フォトニック結晶の平面図である。

[図4]図４は、図３におけるＡ－Ａ断面を示す図である。

[図5]図５は、金属膜被覆フォトニック結晶の凹部の壁面の部分拡大図である。

[図6]図６は、金属膜被覆フォトニック結晶の他の凹部の壁面の部分拡大図である。

[図7]図７は、実施例１のピーク波長（スペクトル）に対する反射率を示す図である。

[図8]図８は、実施例２のピーク波長（スペクトル）に対する反射率を示す図である。

[図9]図９は、実施例１および実施例２の時間とピーク波長（スペクトル）との関係を示す図である。

[図10]図１０は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。

[図11]図１１は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。

[図12]図１２は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。

[図13]図１３は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図14]図１４は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図15]図１５は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図16]図１６は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図17]図１７は、フォトニック結晶バイオセンサーを説明する図である。

[図18]図１８は、フォトニック結晶バイオセンサーを説明する図である。

[図19]図１９は、フォトニック結晶バイオセンサーを説明する図である。

[図20]図２０は、フォトニック結晶バイオセンサー固定手段を説明する図である。

[図21]図２１は、フォトニック結晶バイオセンサー固定手段を説明する図である。

[図22]図２２は、フォトニック結晶バイオセンサーの別の形態を説明する図である。

[図23]図２３は、標的物質検出装置の光検出部がフォトニック結晶バイオセンサーに光を照射する例を示す図である。

[図24]図２４は、標的物質検出装置の光検出部が有する測定プローブの構造を示す図である。

[図25]図２５は、標的物質検出装置の光検出部の評価条件を示す図である。

[図26]図２６は、標的物質検出方法のフローチャートである。

[図27]図２７は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図28]図２８は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図29]図２９は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図30]図３０は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図31]図３１は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。

[図32]図３２は、金属膜被覆フォトニック結晶の斜視図である。

[図33]図３３は、金属膜被覆フォトニック結晶の表面と直交する平面でフォトニック結晶を切ったときの断面を示す図である。

[図34]図３４は、金属膜被覆フォトニック結晶の凸部の壁面の部分拡大図である。

[図35]図３５は、金属膜被覆フォトニック結晶の凹部の最深部を通る断面を示す図である。

[図36]図３６は、図３５の金属膜被覆フォトニック結晶の凹部の壁面の部分拡大図である。

[図37]図３７は、金属膜被覆フォトニック結晶の窪み部の最深部を通る断面を示す図である。

[図38]図３８は、図３７の金属膜被覆フォトニック結晶の凸部同士の部分拡大図である。

[図39]図３９は、フォトニック結晶に使用される金属膜に光を照射したときの反射スペクトルと反射率との関係を示す図である。

[図40]図４０は、フォトニック結晶に使用される金属膜に光を照射したときの反射スペクトルと反射率との関係を示す図である。

[図41]図４１は、金属被覆フォトニック結晶の凸部又は凹部の中心間の距離

とピーク波長との関係を示す図である。

[図42]図４２は、金属被覆フォトニック結晶の凸部又は凹部の中心間の距離と感度との関係を示す図である。

発明を実施するための形態

[0028] 以下、本発明に係る標的物質検出装置を実施するための形態（以下、実施形態という）を図面に基づいて詳細に説明する。なお、下記の実施形態により本発明が限定されるものではない。また、下記実施形態における構成要素には、当業者が容易に想定できるもの、実質的に同一のもの、いわゆる均等の範囲のものが含まれる。さらに、下記実施形態で開示した構成要素は適宜組み合わせることが可能である。

[0029] ［第１の実施形態］

＜標的物質検出装置＞

本発明の第１の実施形態に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説明する。図１は、標的物質検出装置を示す図である。標的物質検出装置１０は、本実施形態に係るフォトニック結晶バイオセンサー（標的物質捕捉装置）１１と、光検出部１２と、処理部１３とを含む。

[0030] ［フォトニック結晶バイオセンサー］

まず、フォトニック結晶バイオセンサー１１について説明する。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、金属膜被覆フォトニック結晶２１と、上部プレート２２と、下部プレート２３とを含む。上部プレート２２は、開口部２４が設けられている。本実施形態においては、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、上部プレート２２と下部プレート２３とにより金属膜被覆フォトニック結晶２１を挟む構造である。なお、本実施形態においては、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、上部プレート２２および下部プレート２３を含んで形成されているが、これに限定されるものではなく、金属膜被覆フォトニック結晶２１のみで形成されていてもよい。

[0031] （金属膜被覆フォトニック結晶）

図２は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の斜視図である。図３は、金属

膜被覆フォトニック結晶２１の平面図である。図４は、図３におけるＡ－Ａ断面を示す図であり、フォトニック結晶２５の表面２７と直交する平面でフォトニック結晶２５を切ったときの断面を示す。後述する図５、図６も同様である。なお、図２～図６は、模式的に示した図であるため、金属膜被覆フォトニック結晶２１を構成する成分の厚さ、大きさ等は実際とは異なる。以下、本実施形態及び後述する他の実施形態においても同様である。図２～図４に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶２１は、フォトニック結晶２５および金属膜２６を含んでいる。金属膜被覆フォトニック結晶２１は、フォトニック結晶２５の表面２７に円柱状の凹部（以下、単に凹部という）２８Ａが周期的に形成された反射面２９を金属膜２６で被覆している。

[0032] まず、フォトニック結晶２５について説明する。フォトニック結晶は、表面に所定深さの凹部または所定高さの凸部が周期的に形成された反射面を有し、前記反射面に特定波長の光（平行光）を照射すると、その反射光が得られる構造体である。表面に凹部または凸部が周期的に形成された反射面に光を照射すると、特定波長の反射光が得られる構造体は、一般にフォトニック結晶と呼ばれる。

[0033] フォトニック結晶とは、サブ波長間隔の格子構造を有する構造体である。そして、それは構造体の表面（以後、反射面という）に広領域波長の光を照射すると、フォトニック結晶の表面状態に依存した特定の波長帯の光を、反射または透過するものである。フォトニック結晶の表面状態は、たとえばフォトニック結晶の形状及び材質に依存する。この反射光または透過光の変化を読み取ることにより、フォトニック結晶の表面状態の変化を定量化することができる。フォトニック結晶の表面状態の変化としては、表面への物質の吸着、構造変化などが挙げられる。表面に金属薄膜が形成されたフォトニック結晶も、光が照射されると、光の反射率または光の透過率に極値（極大値または極小値）が現れる。この反射率または透過率の極値は、金属の種類、金属の膜厚、フォトニック結晶の表面形状に依存するものである。この光の反射率または光の透過率を読み取ることにより、フォトニック結晶の表面状

態の変化を定量化することができる。金属薄膜については後述する。フォトニック結晶の表面状態の変化を反射光または透過光の変化から定量化するには、次の方法を用いることができる。例えば、極値（極大値または極小値）での反射率または透過率の変化量、あるいは反射率または透過率が極値となる波長のシフト量を求めるなどである。なお、反射率または透過率の極値が複数ある場合には、任意の極値に着目する。そして、着目した極値について変化量を求めるか着目した極値となる波長のシフト量を求めることにより、フォトニック結晶の表面状態の変化を定量することができる。

[0034] 図２～図４に示すように、フォトニック結晶２５は、表面２７に凹部２８Ａが周期的に形成された反射面２９を有している。この反射面２９に光を照射すると、フォトニック結晶２５の形状と材質に依存した特定波長の光が反射される。

[0035] 本実施形態において、凹部２８Ａは、三角形の格子状に配置されている。また、凹部２８Ａの直径Ｄ１は、５０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、１００ｎｍ以上５００ｎｍ以下である。また、凹部２８Ａの中心間の距離Ｃ１は、１００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、２００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下である。また、凹部２８Ａの深さをＨ１としたとき、凹部２８Ａのアスペクト比（Ｈ１／Ｄ１）は、０．１以上１０以下であることが好ましく、より好ましくは、０．５以上５．０以下である。なお、凹部２８Ａの寸法は、上記のものに限定されず、凹部２８Ａは、四角の格子、六角の格子などでもよい。凹部２８Ａは、三角形、四角、六角が組み合わされて格子状になっていてもよい。

[0036] フォトニック結晶２５の形状及び寸法は、図２～図４に示した形状に限定されることはない。例えば、矩形または多角形の格子状のパターンが表面に形成されたもの、または平行線状パターンや波型形状パターンなどが表面に形成されたもの（詳しくは周期的にパターンなどが形成されたもの）、またはこれらのパターンの組合せであってもよい。

[0037] フォトニック結晶２５の材質としては、合成樹脂などの有機材料、金属・セラミックなどの無機材料を使用することができる。

[0038] 合成樹脂としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメチルペンテン、ポリシクロオレフィン、ポリアミド、ポリイミド、アクリル、ポリメタクリル酸エステル、ポリカーボネート、ポリアセタール、ポリテトラフルオロエチレン、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリフェニレンサルファイド、ポリエーテルサルフォン、ポリエーテルエーテルケトンなどの熱可塑性樹脂、フェノール樹脂、ユリア樹脂、エポキシ樹脂などの熱硬化性樹脂が使用することができる。

[0039] セラミックとしては、シリカ、アルミナ、ジルコニア、チタニア、イットリアなどのセラミックを好適に使用することができる。

[0040] 金属としては、鉄鋼材料をはじめとして各種合金が使用可能である。具体的には、ステンレス鋼、チタンまたはチタン合金などを好適に使用することができる。

[0041] 上記した各種材料の中でも、光学特性、加工性、標的物質（ターゲットとなる物質）を含有する溶液に対する耐性、標的物質捕捉物質（特異的結合物質）の吸着性、洗浄剤に対する耐性などを考慮すると、ポリシクロオレフィン系合成樹脂若しくはシリカ系のセラミックがより好ましい。この中でも、ポリシクロオレフィン系合成樹脂は、加工性に優れており最も好適である。

[0042] フォトニック結晶２５は、上記材料基板の表面に微細な加工を施すことにより作製される。加工方法としては、レーザー加工、熱ナノインプリント、光ナノインプリント、フォトマスクとエッチングの組合せなどが使用できる。特に、ポリシクロオレフィン系合成樹脂などの熱可塑性樹脂を材料とする場合には、熱ナノインプリントによる方法が好適である。

[0043] 次に、金属膜２６について説明する。本実施形態において、図４に示すように、フォトニック結晶２５は、その反射面２９が金属膜２６で被覆されている。金属膜２６は、金（Ａｕ）、銀（Ａｇ）、白金（Ｐｔ）またはアルミ

ニウム（ＡＩ）のうちの何れか１種類以上を用いて形成されることが好ましい。本実施形態において、金属膜２６はＡｕで形成されている。Ａｕは、安定性に優れるため、反射面２９として好ましい。金属膜２６に銀（Ａｇ）またはアルミニウム（ＡＩ）のうちの何れか１種類以上を用いる場合、金で表面を被覆することが好ましい。このようにすることで、金の使用量を低減してフォトニック結晶２５の製造コストを抑制することができる。

[0044] 金属膜２６の膜厚が小さいと、フォトニック結晶２５への入射光の一部は金属膜２６を透過することがある。その結果、反射光から得られる情報量の低下、回折光またはフォトニック結晶２５の裏面からの反射光など、フォトニック結晶２５からの反射光には不要な情報が多く含まれる可能性がある。金属膜２６の膜厚を適度に大きくすることにより、フォトニック結晶２５からの反射光に含まれる不要な情報を低減して、標的物質の検出精度及び濃度の計測精度を向上させることができる。また、金属膜２６の膜厚が適度に小さいと、フォトニック結晶２５の表面２７に詳細なパターン形状を作製することが容易であるので好ましい。例えば、パターンの角がシャープになって、パターンの寸法を確保することが容易となる。このような観点から、本実施形態において、金属膜２６の膜厚は、好ましくは３０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であり、より好ましくは１５０ｎｍ以上５００ｎｍ以下であり、さらに好ましくは２００ｎｍ以上４００ｎｍ以下である。波長に対する反射率の変化は、金属膜２６の膜厚が２００ｎｍを超えるとほぼ同様になるためである。

[0045] また、金属膜２６は、スパッタリングまたは蒸着装置などによってフォトニック結晶２５の反射面２９に形成することができる。金属膜２６の最表面は、Ａｕとすることが好ましい。金属膜２６にＡｇ、Ｐｔ、ＡＩを用いた場合、それぞれの極値における反射光の波長は、Ａｕを金属膜２６として用いた場合に対して１．５倍となる。このように、Ａｇ、Ｐｔ、ＡＩは、Ａｕよりも１．５倍の感度を有する。なお、Ａｇは酸化されやすいので、フォトニック結晶２５の反射面２９にＡｇを形成した後、酸化されにくいＡｕまたは

SiO_2などの酸化物薄膜を形成することが好ましい。この場合、２００ｎｍの厚さを有するＡｇの膜の表面に、５ｎｍの厚さを有するＡｕの膜を形成することができる。２００ｎｍの厚さを有するＡｇの膜の表面に５ｎｍの厚さを有するＡｕの膜を形成した場合、２００ｎｍの厚さを有するＡｕの膜に比べて、感度が１．５倍になる。また、５ｎｍのＡｕの膜の有無で、感度の変化は見られなかった。ＡｌもＡｇと同様に酸化されやすいので、フォトニック結晶２５の表面２７にＡｌの膜を形成した後、酸化されにくいＡｕまたはSiO_2などの酸化物薄膜を形成することが好ましい。抗体などで修飾するために、Ｐｔも、ＡｕまたはSiO_2などの酸化物薄膜を形成することが好ましい。

[0046] また、フォトニック結晶２５の反射面２９は、3-triethoxysilylpropylamine（ＡＰＴＥＳ）などを用いて改質されることが好ましい。フォトニック結晶２５の反射面２９に、ＡｕまたはＡｇの金属膜２６を形成させた場合には、ＡＰＴＥＳではなく、一端にチオール基を有し、他端にアミノ基やカルボキシル基などの官能基を有する炭素鎖を用いてフォトニック結晶２５の反射面２９を改質することが好ましい。ＡｕまたはＡｇ以外の金属膜２６をフォトニック結晶２５の反射面２９に形成させた場合は、一端に官能基を有するシラン系カップリング剤、例えばＡＰＴＥＳを使用して、フォトニック結晶２５の反射面２９を改質することが好ましい。

[0047] 金属膜被覆フォトニック結晶２１は、フォトニック結晶２５の反射面２９を金属膜２６で被覆したものであるため、フォトニック結晶２５の凹部２８Ａに対応して反射面２９に金属膜被覆フォトニック結晶２１の凹部２８Ｂが周期的に形成されている。凹部２８Ｂは、凹部２８Ａと同様、三角形の格子状に配置されている。また、凹部２８Ｂの直径Ｄ２は、金属膜２６の厚さにもよるが、５０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、１００ｎｍ以上５００ｎｍ以下である。また、凹部２８Ｂの中心間の距離Ｃ２は、凹部２８Ａの中心間の距離Ｃ１と同様、１００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、２００ｎｍ以上１０

００ｎｍ以下である。また、凹部２８Ｂの深さをＨ２としたとき、凹部２８Ｂのアスペクト比（Ｈ２／Ｄ２）は、０．１以上１０以下であることが好ましく、より好ましくは、０．５以上５．０以下である。なお、凹部２８Ｂの寸法は、上記のものに限定されない。

[0048] 凹部２８Ｂは、凹部２８Ｂの壁面２８ａが凹部２８Ｂの底面２８ｂに所定の角度を有して形成されている。図５は、凹部２８Ｂの壁面２８ａの部分拡大図である。また、後述する図６も同様である。なお、図５では、説明の便宜上、フォトニック結晶２５の表面２７に設けられる金属膜２６は省略する。図５に示すように、凹部２８Ｂの壁面２８ａは、凹部２８Ｂの平坦となる底面２８ｂに所定の角度を有している。凹部２８Ｂの底面２８ｂの重心を通る断面において、凹部２８Ｂの壁面２８ａと底面２８ｂとの境界を第１境界部３１とする。表面２７と凹部２８Ｂの壁面２８ａとの境界を第２境界部３２とする。底面２８ｂに対して垂直方向に第１境界部３１を通る直線と、底面２８ｂに対して水平方向に第２境界部３２を通る直線との交点を交点Ａとする。第１境界部３１と第２境界部３２とを直線で結ぶ距離をＬ１とする。第１境界部３１と交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ２とする。第２境界部３２と交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ３とする。Ｌ１とＬ２とが成す角度をθとする。このとき、凹部２８Ｂは、下記式（１）、（２）を満たすようにＬ１とＬ２とが成す角度θが形成されている。

$\tan\theta = L3 / L2$ ・・・（１）

$0 \leqq \tan\theta \leqq 1.0$ ・・・（２）

[0049] 凹状の穴（ホール）が周期的に配列して設けられた構造を有する金属の表面に光を照射したとき、反射光の波長スペクトルにピークが観察される。反射光の波長に対する反射率が最大となる波長（ピーク波長）は、一般的に下記式（ｉ）で求めることができる。式（ｉ）中、λ_{peak}は、ピーク波長であり、a_0は、ホールの周期であり、ｉ、ｊは、回折次数であり、ε_mは、金属の誘電率であり、ε_dは、環境の誘電率である。

[0050]

[数1]

$$\lambda_{peak} = a_0\left[\frac{4}{3}\left(i^2 + ij + j^2\right)\right]^{-1/2}\left(\frac{\varepsilon_d\varepsilon_m}{\varepsilon_d + \varepsilon_m}\right)^{1/2} \quad \cdots(i)$$

[0051] 上記式（ｉ）によれば、凹部２８Ｂが配置される周期を与えられればピーク波長が求まる。ピーク波長のスペクトルを観察する場合、ピーク波長のスペクトルの幅が小さい方が容易にピーク波長の位置を特定することができる。よって、凹部２８Ｂの配置される周期が明確に与えられることで、ピーク波長のスペクトルの幅は小さくなり、ピーク波長の位置が特定し易くなる。

[0052] 金属膜被覆フォトニック結晶２１は、凹部２８Ｂが反射面２９に周期的に形成された周期構造を有するものである。凹部２８Ｂの壁面２８ａが、上記式（１）、（２）を満たすように反射面２９に形成されることにより、反射光の波長スペクトルの形状は幅が狭くなり、反射光のピーク波長を容易に特定することができる。これにより、標的物質を精度よく検出することができる。この結果、フォトニック結晶バイオセンサー１１のセンサ感度を高めることができる。なお、反射光の波長スペクトルの形状の幅は、半値幅などである。

[0053] また、凹部２８Ｂは、下記式（２）’を満たすように形成されていることが好ましい。凹部２８Ｂの壁面２８ａが、上記式（１）、下記式（２）’を満たすように形成されることにより、反射光の波長スペクトルの形状は更に幅が狭くなり、反射光のピーク波長を更に容易に特定することができる。この結果、標的物質を更に精度よく検出することができる。

０≦ｔａｎθ≦０．７・・・（２）’

[0054] 式（２）及び（２）’から、θは０度以上となる。θ＝０度である場合、金属被膜フォトニック結晶２１の表面２７と凹部２８Ｂの壁面２８ａとの接続部分Ｋが略９０度になる。接続部分Ｋが略９０度になると、金属膜被覆フォトニック結晶２１の形状の制御、特に凹部２８Ｂの形状の制御が難しくなる。すなわち、凹部２８Ｂの所期の形状を得ることが難しくなる。ｔａｎθ

＞０、すなわちθを０よりも大きくすることにより、特に凹部２８Ｂの所期の形状を得やすくなるので好ましい。例えば、フォトニック結晶２５を射出成形型またはインプリント等で作る場合は、抜き勾配も確保できるため、好ましい。また、金属膜被覆フォトニック結晶２１は、比較的圧力の高い水で洗浄されるが、接続部分Ｋの角度が略９０度になると、角が取れやすくなる。その結果、凹部２８Ｂは所期の形状を有さなくなる可能性がある。ｔａｎθ＞０、すなわちθを０よりも大きくすることにより、接続部分Ｋの角が取れる可能性を低減できるので、凹部２８Ｂは、洗浄後においても所期の形状を有するようになるので好ましい。さらに、ｔａｎθ＞０、すなわちθを０よりも大きくすることにより、凹部２８Ｂ内に水が入りやすくなるので、標的物質を確実に凹部２９Ｂに捕捉することができる。

[0055] 図５に示す金属膜被覆フォトニック結晶２１を用いて波長スペクトルを測定した結果を実施例１とする。図６は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の他の凹部２８Ｂの壁面２８ａの部分拡大図である。図６に示す金属膜被覆フォトニック結晶２１を用いて波長スペクトルを測定した結果を実施例２とする。図７は、実施例１の反射光の波長に対する反射率を示す図である。図８は、実施例２の反射光の波長に対する反射率を示す図である。図９は、実施例１および実施例２の時間とピーク波長との関係を示す図である。なお、実施例１では、ｔａｎθを約０．３１とし、実施例２では、ｔａｎθを約０．７１とした。また、図６中、第１境界部３１と第２境界部３２とを直線で結ぶ距離をＬ１とする。第１境界部３１と交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ２とする。第２境界部３２と交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ３とする。また、図７、図８中、波長幅は、２００ｎｍとした。図７～図９中、照射する光は白色光を用いた。反射率は、標準物質（アルミニウム板）の反射光強度に対する比率である。

[0056] 図７、図８に示すように、実施例１の方が実施例２よりもピーク波長の形状は幅が狭く、反射光のピーク波長を容易に特定することができる。また、図９に示すように、実施例１の方が実施例２よりもピーク波長の波長幅のぶ

れは小さく、ノイズが少ない。よって、実施例２のように、ｔａｎθが大きいと、反射面２９における凹部２８Ｂの周期が不明瞭となり易くなるため、ピーク波長のスペクトルの幅が大きくなり、ピーク波長の位置が特定し難くなると共に、ノイズの発生源となりやすいことがいえる。これに対し、実施例１のように、ｔａｎθが小さいと、反射面２９における凹部２８Ｂの周期がより明確となるため、ピーク波長のスペクトルの幅が小さくなり、ピーク波長の位置が特定し易くなると共に、ノイズを減少することができるといえる。このことから、反射光の波長スペクトルの形状の幅が狭く、反射光のピーク波長を容易に特定することができるようにするためには、反射面２９の表面２７における凹部２８Ｂの周期が明確であることが重要であるといえる。そして、凹部２８Ｂの周期を明確にすることは、凹部２８Ｂの壁面２８ａが底面２８ｂに対して形成される角度に依存するといえる。

[0057] 金属膜被覆フォトニック結晶２１の表面は、凹部２８Ｂの壁面２８ａが上記式（１）、（２）を満たすように形成されている。そのため、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に光を照射すると、反射光の波長スペクトルの形状は幅が狭くなり、反射光のピーク波長を容易に特定することができる。これにより、標的物質を精度よく検出することができ、フォトニック結晶バイオセンサー１１のセンサ感度を高めることができる。

[0058] （フォトニック結晶の作製方法）

次に、熱ナノインプリントにより金属膜被覆フォトニック結晶２１を作製する工程の一例を説明する。図１０、図１１及び図１２は、フォトニック結晶の作製方法を説明する図である。図１０に示すように、熱ナノインプリントでは、ナノメートルレベルの微細構造、またはナノメートルレベルの周期構造のパターンを有する金型ＤＩを用いる。そして、図１１に示すように、加熱した金型ＤＩをシート状の樹脂Ｐに押し付けて、所定圧力で所定時間押圧し、金型ＤＩの表面温度が所定温度になったところで離型し、微細構造及び周期構造をシート状の樹脂Ｐに転写する。これにより、フォトニック結晶２５が得られる。

[0059] 樹脂Ｐがシクロオレフィン系ポリマーの場合には、金型ＤＩを１６０℃程度まで加熱し、約１２ＭＰａの圧力で所定時間押圧し、金型ＤＩの表面温度が６０℃程度になったところで離型することが好ましい。

[0060] フォトニック結晶２５を作製した後、図１２に示すように、金型ＤＩと接していた表面に、スパッタリングまたは蒸着装置などによって金属膜２６を形成して、金属膜被覆フォトニック結晶２１が完成する。

[0061] （標的物質捕捉物質）

次に、標的物質を捕捉する標的物質捕捉物質について説明する。標的物質とは、標的物質検出装置１０が検出する対象物であって、タンパク質などの高分子、オリゴマー、低分子のいずれであってもよい。標的物質は、単分子に限定されず、複数の分子からなる複合体であってもよい。標的物質として、例えば、大気中の汚染物質、水中の有害物質、人体内のバイオマーカー（Biomarker）などが挙げられる。中でも、コルチゾールなどが好ましい。コルチゾールは、分子量３６２ｇ／ｍｏｌの低分子物質である。コルチゾールは、人間がストレスを感じると唾液中のコルチゾール濃度が増加するため、人間が感じているストレスの度合いを評価する物質として注目されている。コルチゾールを標的物質としてその濃度を測定すれば、例えば、ヒトの唾液中に含まれるコルチゾールの濃度を測定することで、ストレスの度合いを評価することができる。ストレスの度合いを評価すれば、被測定者がうつ病などの精神疾患につながるレベルのストレス状態にあるか否かを判断することができる。

[0062] 標的物質捕捉物質とは、標的物質と結合し、標的物質を捕捉する物質である。ここで、結合するとは、化学的に結合する場合の他、例えば物理吸着、ファンデルワールス力による結合のように、化学的結合によらない結合であってもよい。好ましくは、標的物質捕捉物質は、標的物質と特異的に反応して標的物質を捕捉するものであり、標的物質を抗原とした抗体であることが好ましい。特異的に反応するとは、選択的に標的物質と可逆的または不可逆的な結合をして複合体を形成することを意味し、化学反応に限定されない。

また、特異的に反応する物質が標的物質以外に存在していても構わない。試料中に標的物質の他に標的物質捕捉物質と反応する物質があっても、その親和性が標的物質と比較して非常に小さい場合は、標的物質を定量することができる。標的物質捕捉物質は、標的物質を抗原とした抗体、人工的に作製した抗体、アデニン、チミン、グアニン、シトシンなどのＤＮＡを構成する物質から構成される分子、ペプチドなどを用いることができる。標的物質がコルチゾールである場合は、標的物質捕捉物質は、コルチゾール抗体であることが好ましい。

[0063] 標的物質捕捉物質を作製するには公知の方法を採用することができる。例えば、抗体は、血清法、ハイブリドーマ法、ファージディスプレイ法によって作製できる。ＤＮＡを構成する物質から構成される分子は、例えばＳＥＬＥＸ法（Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment:試験管内人工進化法）により作製できる。ペプチドは、例えばファージディスプレイ法により作製できる。標的物質捕捉物質は、何らかの酵素・同位体により標識されている必要はない。しかし、酵素・同位体によって標識されていてもよい。

[0064] 本実施形態において、標的物質捕捉物質は、図４に示す金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に固定される。標的物質捕捉物質を金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に固定する手段として、共有結合、化学吸着、物理吸着などの化学的結合、物理的結合方法が挙げられる。これらの手段を、標的物質捕捉物質の性質に応じて適宜選択することができる。例えば、固定する手段として吸着を選択した場合、吸着の操作は以下のようなものである。例えば、標的物質捕捉物質を含んだ溶液を、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に滴下し、金属膜被覆フォトニック結晶２１を、所定の時間、室温で、または必要に応じて冷却・加温して、標的物質捕捉物質を反射面２９に吸着させる。

[0065] フォトニック結晶バイオセンサー１１は、特定の抗原（例えばコルチゾール）とのみ結合する抗体（例えばコルチゾール抗体）を金属膜被覆フォトニ

ック結晶２１の反射面２９の表面に予め吸着（固定）させておく。これにより、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、特定の抗原を検出することができる。これは、フォトニック結晶２５の光学的特性と、フォトニック結晶２５の表面または表面近傍で起こる各種の生体・化学反応、例えば特定の抗原は特定の抗体とのみ反応するという抗原抗体反応とを利用するものである。

[0066] フォトニック結晶バイオセンサー１１は、標的物質捕捉物質である抗体が固定された反射面２９に、ブロッキング剤（保護物質）が固定されたものであってもよい。ブロッキング剤は、標的物質がフォトニック結晶バイオセンサー１１に接触させられる前に固定される。フォトニック結晶２５の反射面２９の表面は、一般的に超疎水性である。このため、疎水性相互作用によって標的物質捕捉物質である抗体以外の不純物が、反射面２９に吸着してしまうおそれがある。さらに、フォトニック結晶２５の光学特性は表面状態に大きく影響されるので、フォトニック結晶２５の反射面２９には、不純物が吸着されていないことが好ましい。フォトニック結晶２５の反射面２９にブロッキング剤が固定されることで、反射光の検出精度を向上させることができる。

[0067] したがって、標的物質捕捉物質である抗体がフォトニック結晶２５の反射面２９に吸着（固定）された部分以外の箇所には、不純物などが固定されないように、いわゆるブロッキング剤を予め固定させておくことが好ましい。ブロッキング剤を予め吸着させておくには、ブロッキング剤を、フォトニック結晶２５の表面に接触させる。ブロッキング剤として、スキムミルクやウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）などを使用することができる。

[0068] 次に、フォトニック結晶バイオセンサー１１が標的物質である抗原及びその濃度を検出する基本的な原理を説明する。図１３～図１６は、フォトニック結晶バイオセンサー１１の原理を説明する図である。一般的に、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、フォトニック結晶２５の光学的特性と、フォトニック結晶２５の表面または表面近傍で起こる各種生体・化学反応、例

えば、特定の抗原は特定の抗体とのみ反応するという抗原抗体反応とを利用して、微量のタンパク質または低分子物質を検出するものである。そして、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に特定波長の光を照射したときの表面プラズモン共鳴現象及び／または局在表面プラズモン共鳴現象による反射光の波長の極値がシフトする現象を利用する。

[0069] 図１３に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９の表面には、抗体（標的物質捕捉物質）３４が吸着により固定されている。

[0070] 次に、図１４に示すように、反射面２９の抗体３４が吸着した部分以外の箇所、すなわち、抗体３４が吸着した部分以外の反射面２９に、ブロッキング剤（保護物質）３５を予め吸着させる。これにより、反射面２９の抗体３４が吸着した部分以外の箇所に不純物などが吸着しないようにする。

[0071] 次に、図１５に示すように、抗体３４とブロッキング剤３５とが吸着されているフォトニック結晶バイオセンサー１１に抗原（標的物質）３６を接触させ、抗原抗体反応を行う。抗体３４に抗原３６が捕捉された複合体３７が、反射面２９に固定される。

[0072] 次に、図１に示す光検出部１２は、図１６に示すように、抗原３６がフォトニック結晶２５の反射面２９に捕捉されている状態で特定波長の光（入射光）ＬＩを平行光で金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に照射する。そして、図１に示す光検出部１２は、反射面２９で反射された反射光ＬＲを検出し、反射光ＬＲの極値の波長を求める。そして、図１に示す処理部１３は、反射光ＬＲの強度の極値における波長及び強度の極値における波長のシフト量を求めて、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に捕捉された抗原３６の有無を検出したり、抗原３６の濃度を求めたりする。

[0073] フォトニック結晶バイオセンサー１１は、上記原理に基づき、抗体３４および抗原３６の組合せの種類を変えることにより、検出対象の物質であるタンパク質などの各種生体物質または低分子量物質の種類を変えることができる。

[0074] フォトニック結晶バイオセンサー１１では、反射面２９に固定された抗体３４に抗原３６が捕捉されることにより、反射面２９の状態が変化し、反射光ＬＲに変化が生じる。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、光学的な物理量を出力する。この物理量は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９における表面状態の変化に相関し、反射面２９に固定された抗体３４に抗原３６が捕捉されて形成される複合体３７の量と相関する。光学的な物理量は、例えば、反射光ＬＲの強度が極値となる波長のシフト量、光の反射率の変化量、光の反射率が極値となる波長のシフト量、反射光ＬＲの強度、反射光ＬＲの強度の極値の変化量などである。本実施形態では、反射光ＬＲの強度または光の反射率が極値となる波長のシフト量を用いる。

[0075] 光学的な物理量を出力させるには、例えば以下のようにして行う。金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に対して垂直に光を入射し、反射光ＬＲを検出する。金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９の垂線に対して角度をつけて光を入射し、反射光ＬＲを検出することもできる。反射光ＬＲを検出することにより、図１に示す標的物質検出装置１０をコンパクトにすることができる。垂直に入射され、垂直に反射された光を検出する場合には、二股の光ファイバーを用いて光を入射し、反射光ＬＲを検出することが好ましい。この構造については後述する。

[0076] （フォトニック結晶バイオセンサーの作製方法）

次に、図１に示すフォトニック結晶バイオセンサー１１の作製の一例について説明する。図１７、図１８及び図１９は、フォトニック結晶バイオセンサー１１の説明図である。図１７に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶２１を下部プレート２３に設置した後、図１８に示すように、上部プレート２２を下部プレート２３の上に設置して、金属膜被覆フォトニック結晶２１を、下部プレート２３と上部プレート２２とにより挟むことにより、フォトニック結晶バイオセンサー１１が作製される。開口部２４の下部プレート２３側における端部は、フォトニック結晶２５の反射面２９により閉塞される。このような構造により、上部プレート２２は、開口部２４側の内壁と反

射面２９とで囲まれて形成される、一定容積の液滴保持部３８を有する。開口部２４側の内壁とは、上部プレート２２と開口部２４との境界面である、上部プレート２２の内壁をいう。

[0077] 図１９は、液滴保持部３８に所定の溶液を滴下した状態を示す。この場合、液滴保持部３８が液滴保持機能を発揮するため、開口部２４から溶液が流出するのを抑制する。また、溶液の量としては、液滴保持部３８に広がる程度の量があれば、標的物質の十分な検出・測定が可能となる。

[0078] 開口部２４の形状は、円柱形に限らず、開口部２４の内部に液滴を保持することができれば、他の形状としてもよい。また、開口部２４を円柱状とした場合、その直径などは、抗体３４及び抗原３６の組合せの種類、必要な測定精度または反射光の検出器の光学系に合わせて様々な直径とすることができる。開口部２４の直径は、上述した抗体３４に抗原３６を吸着させる際の操作、取扱いの利便性などを考慮し、０．５ｍｍ～１０ｍｍであることが好ましく、より好ましくは、２ｍｍ～６ｍｍである。

[0079] 上部プレート２２および下部プレート２３の材質などは、特に限定されない。ただし、上部プレート２２および下部プレート２３の表面の清浄度などを考慮すると、ステンレス鋼、ポリシクロオレフィン系樹脂、シリカなどを用いて形成されることが好ましい。

[0080] 次に、フォトニック結晶バイオセンサー１１の別の形態について説明する。上部プレート２２は、疎水性の材料で形成してもよい。特に、唾液などのいわゆる親水性の溶液の検出・測定を行う場合に、上部プレート２２が疎水性の材料で形成されていれば、液滴保持部３８に的確に溶液を集めることができる。また、脂質などのいわゆる親油性の溶液の検出・測定を行う場合、上部プレート２２が疎水性の材料で形成されていれば、液滴保持部３８に的確に溶液を集めることができる。

[0081] さらに、上部プレート２２は、撥水性若しくは撥油性または撥水撥油性のある材料で形成してもよい。すなわち、疎水性、親油性、親水性、撥水性、撥油性を発揮する表面処理またはコーティングを溶液の性質に合わせて上部

プレート２２に施してもよい。このようにすることで、液滴保持部３８に的確に溶液を集めることができる。

[0082] フォトニック結晶バイオセンサー１１は、フォトニック結晶バイオセンサー１１の下部に、図１に示す光検出部１２に対してフォトニック結晶バイオセンサー１１の位置を定めて、フォトニック結晶バイオセンサー１１を固定するための固定材（標的物質捕捉部固定手段、フォトニック結晶バイオセンサー固定手段）を装着することが好ましい。固定材としては、マグネットシート、両面テープ、接着剤などが使用できる。また、フォトニック結晶バイオセンサー１１を固定するために、固定材ではなく、固定機構として真空チャックまたは静電チャックを用いてもよい。フォトニック結晶バイオセンサー１１を固定しておくことにより、検出・測定時の振動などによる測定位置のずれを減少することが可能となる。その結果、より正確な検出・測定ができる。

[0083] 図２０、図２１は、フォトニック結晶バイオセンサー固定手段を説明する図である。図２０は、マグネットシート３９の取付け前の状態を示し、図２１は、マグネットシート３９の取付け後の状態を示す。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、フォトニック結晶バイオセンサー１１の下部側にマグネットシート３９が取り付けられている。マグネットシート３９は、フォトニック結晶バイオセンサー固定手段として機能する。

[0084] フォトニック結晶バイオセンサー１１は、熱ナノインプリントなどにより均一に作製されている。標的物質検出装置１０がより正確に反射光の検出ができるようにするため、フォトニック結晶バイオセンサー１１に照射される光の入射部位、反射部位を正確に位置決めすることが好ましい。

[0085] すなわち、フォトニック結晶バイオセンサー１１と後で説明する測定プローブとの測定時の位置関係は、抗原抗体反応の前後で同一であることが好ましく、同一の部分を測定することが好ましい。したがって、測定プローブとフォトニック結晶バイオセンサー１１の反射面２９との距離は、抗原抗体反応の前後で同一であることが好ましく、５０μｍ～５００μｍに固定するこ

とが好ましい。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、上部プレート２２を含むことで、上部プレート２２がスペーサとして機能し、測定プローブとフォトニック結晶バイオセンサー１１の反射面２９との距離を一定にすることができる。

[0086] また、フォトニック結晶バイオセンサー１１に、反射面２９における特定の位置を表示する、位置決め用のマーカーによってマークを付けるようにしてもよい。マーカーは、フォトリソグラフィー、スパッタリング、蒸着、これらを利用したリフトオフプロセス、インクなどによる印刷またはインプリントによるパターン形成などによって付けることができる。マーカーは、その位置を読み取ることができればフォトニック結晶バイオセンサー１１の表面（反射面２９側）または裏面（反射面２９の反対側）のどちらに付けてもよい。また、フォトニック結晶２５の測定部分を外してフォトニック結晶２５自体にマーカーを付けてもよい。さらに、マーカーを上部プレート２２、下部プレート２３に付けてもよい。

[0087] 次に、フォトニック結晶バイオセンサー１１の更に別の形態について説明する。図２２は、フォトニック結晶バイオセンサー１１の別の形態を説明する図である。図２２に示すように、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、開口部２４を塞ぐ部材を含む。開口部２４を塞ぐ部材は、孔付カバー４１とシート４２とを含む。孔付カバー４１は、開口部４３を有する板状部材であり、孔付カバー４１は、フォトニック結晶バイオセンサー１１の表面（反射面２９側）に設けられる。シート４２は、孔付カバー４１のフォトニック結晶バイオセンサー１１とは反対側（光の入射側）に設けられる。シート４２は、被覆部材として機能する。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、孔付カバー４１とシート４２とにより開口部２４、４３が塞がれる。

[0088] 孔付カバー４１の開口部４３側の内壁と、開口部２４側の内壁と、フォトニック結晶２５の反射面２９とで囲まれた空間が、一定容積の液滴保持部４４となる。開口部４３側の内壁とは、孔付カバー４１と開口部４３との境界面である、孔付カバー４１の内壁をいう。開口部４３は、液滴保持部４４に

標的物質が配置された後、シート４２により覆われる。これにより、液滴保持部４４はシート４２により塞がれる。

[0089] フォトニック結晶バイオセンサー１１は、孔付カバー４１及びシート４２を備えることで、フォトニック結晶バイオセンサー１１の開口部２４に滴下された溶液の蒸発を抑制することができる。このため、抗原抗体反応時の蒸発などによる溶液の濃度が変化するのを抑制することができる。また、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、孔付カバー４１及びシート４２を備えることで、外部から溶液へ異物が混入することを防止することができる。

[0090] さらに、液滴保持部４４に溶液を充填することにより、溶液を充填した状態で反射光の測定をより正確に行うことも可能である。この場合、シート４２は透明な材料であることが好ましく、より好ましくは、反射光の強度の極値における波長の光の吸収が少ないものが好ましい。例えば、シート４２の材料は、可視光線領域から紫外線領域の反射光で測定する場合は石英（シリカ）などが好ましい。

[0091] ［光検出部１２］

次に、図１に示す光検出部１２について説明する。図１に示す光検出部１２は、光源５１と、測定プローブ５２と、光検出装置５３と、第１光ファイバー５４と、第２光ファイバー５５と、コリメートレンズ５６とを含む。光源５１と測定プローブ５２とは、第１光ファイバー５４により光学的に接続されている。測定プローブ５２と光検出装置５３とは、第２光ファイバー５５により光学的に接続されている。必要に応じて、光源５１及び光検出装置５３などに接続され、光源５１の制御及び光検出装置５３からの信号を処理する制御装置を設けてもよい。

[0092] 図２３は、光検出部１２がフォトニック結晶バイオセンサー１１に光を照射する例を示す図である。図１に示す第１光ファイバー５４は、図１に示す光源５１からの光を測定プローブ５２に導き、測定プローブ５２からフォトニック結晶バイオセンサー１１が有する金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９へ照射する。コリメートレンズ５６は、第１光ファイバー５４か

ら出射し、測定プローブ５２から照射された光を平行光にしてから、フォトニック結晶２５の反射面２９へ入射光ＬＩとして照射する。第２光ファイバー５５は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９で反射した光を反射光ＬＲとして受光し、図１に示す光検出装置５３へ導く。コリメートレンズ５６の種類は特に限定されないが、例えば、ナノストラクチャーを持つ反射防止フィルムを用いることができる。光検出装置５３は、例えば、フォトトランジスタまたはＣＣＤ（Charge Coupled Device）などの受光素子を備えた、光を検出するための装置である。

[0093] 図２４は、図１に示す光検出部１２が有する測定プローブ５２の構造を示す図である。測定プローブ５２は、第１光ファイバー５４と第２光ファイバー５５とが接合される。そして、測定プローブ５２は、第１光ファイバー５４の光の出射面６１と、第２光ファイバー５５の反射光ＬＲの入射面６２とが同一の面（入出射面）６３上に配置される。このように、測定プローブ５２は、第１光ファイバー５４と第２光ファイバー５５とが、第１光ファイバー５４の出射側（出射面６１側）と第２光ファイバー５５の入射側（入射面６２側）とで一体となっている。そして、測定プローブ５２は、第１光ファイバー５４と第２光ファイバー５５とを用いて光を入射し、反射光ＬＲを検出する。

[0094] 測定プローブ５２は、このような構造としているため、フォトニック結晶２５の反射面２９に照射する入射光ＬＩと、反射面２９からの反射光ＬＲとをほぼ同一の位置から出射し、入射させることができる。測定プローブ５２を上述したような構造にするとともに、コリメートレンズ５６を用いて測定プローブ５２からの光を平行光にすることで、光検出部１２は、反射面２９に平行光の入射光ＬＩを垂直に入射することができる。それとともに、反射面２９から垂直に反射した反射光ＬＲを受光することができる。このようにすることで、測定プローブ５２は、反射光強度の低下を最小限に抑えることができるとともに、主として反射光ＬＲの０次光成分を検出することができる。これにより、処理部１３は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面

２９の正確な情報を得ることができるため、標的物質の検出精度及び濃度の計測精度が向上する。なお、反射光ＬＲを検出する手法は、上述したような測定プローブ５２に限定されない。例えば、コリメートレンズ５６と反射面２９との間にハーフミラーを配置し、ハーフミラーによって反射光ＬＲを分離して第２光ファイバー５５から光検出装置５３に導いてもよい。

[0095] 次に、光検出部１２の評価条件を説明する。図２５は、本実施形態に係る標的物質検出装置１０の光検出部１２の評価条件を示す図である。図２５に示すように、光検出部１２は、測定プローブ５２の入出射面６３と金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９との間にコリメートレンズ５６を配置する。コリメートレンズ５６と反射面２９との距離（計測距離）をｈ、コリメートレンズ５６から出射した平行光の反射面２９における直径をｄ１、フォトニック結晶２５の反射面２９が露出する開口部２４の直径をｄ２とする。本評価では、ｈを１５ｍｍまたは４０ｍｍとし、ｄ１を３．５ｍｍ、ｄ２を５ｍｍとした。反射面２９に照射される光の光軸ＺＬ及び反射面２９で反射された反射光の光軸ＺＬは、いずれも反射面２９に対して直交している。測定プローブ５２の直径は２００μｍである。照射する光は白色光を用いた。反射率は、標準物質（アルミニウム板）の反射光強度に対する比率である。

[0096] ［処理部１３］

次に、図１に示す処理部１３について説明する。処理部１３は、光検出部１２が検出した反射光の極値の波長を求める。処理部１３は、それとともに、求めた極値の波長のシフト（波長シフト量）に基づいて、少なくとも標的物質（例えば、図１５、図１６などに示す抗原３６）の有無を検出する。処理部１３は、例えば、マイクロコンピュータである。波長シフト量と金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に捕捉された標的物質の濃度とは相関がある。このため、処理部１３は、波長シフト量から反射面２９に捕捉された標的物質の濃度を求めることができる。

[0097] （標的物質を検出する方法）

次に、図１に示す標的物質検出装置１０を用いて標的物質を検出する方法（標的物質検出方法）を説明する。この例においては、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９にコルチゾール抗体を吸着させて、唾液中のコルチゾールを検出対象の標的物質として、検出・測定する場合を説明する。フォトニック結晶２５としては、熱ナノインプリントにより所定の微細構造を表面に形成したシクロオレフィン系ポリマーのシートを所定の大きさに切断したものを用いている。

[0098] 図２６は、本実施形態に係る標的物質検出方法の一例を示すフローチャートである。まず、ステップＳ１１では、光検出部１２は、フォトニック結晶２５の反射面２９に光を照射したときの反射面２９からの反射光ＬＲを検出し、処理部１３は、反射光ＬＲを計測する（ステップＳ１１）。処理部１３は、例えば、反射光ＬＲの反射光強度のスペクトルを計測する。反射面２９に照射する光（入射光ＬＩ）の波長は、例えば３００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下である。

[0099] 次に、ステップＳ１２では、コルチゾール抗体溶液（コルチゾール抗体濃度１μｇ／ｍｌ～５０μｇ／ｍｌ）を金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に滴下する。そして、所定の時間または必要であれば、フォトニック結晶バイオセンサー１１を所定の温度で所定の時間静置し、コルチゾール抗体を金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に吸着させる。

[0100] 次に、ステップＳ１３では、リン酸緩衝液（ＰＢＳ：Phosphate buffered saline）を金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に滴下する。その後、遠心力などにより除去するリンス処理を複数回行う。

[0101] 次に、ステップＳ１４では、ブロッキング剤３５としてスキムミルクをフォトニック結晶２５の反射面２９に滴下し、フォトニック結晶バイオセンサー１１を所定の時間または必要であれば所定の温度で所定の時間静置し、スキムミルクを金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９におけるコルチゾール抗体の非吸着部に吸着させる。

[0102] その後、ステップＳ１５では、リンス処理（ステップＳ１３）と同様に、

リン酸緩衝液によりリンス処理を複数回行う。上述した操作により、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に所定の処理がなされ、フォトニック結晶バイオセンサー１１が形成される。

[0103] 次に、ステップＳ１６では、まず、コルチゾールを含む溶液としての唾液の準備をする。唾液のサンプリング及び不純物の除去などの前処理は、例えば、市販の唾液採取キットを用いて行う。唾液の準備は、フォトニック結晶バイオセンサー１１に唾液を滴下する前であればいつ行ってもよい。例えば、フォトニック結晶バイオセンサー１１を形成する前に行ってもよく、フォトニック結晶バイオセンサー１１を形成するのと並行して行ってもよく、反射光強度を計測した後に行ってもよい。サンプリング及び前処理の終了した唾液１０μＬ～５０μＬをフォトニック結晶バイオセンサー１１に滴下する。

[0104] 次に、ステップＳ１７では、フォトニック結晶バイオセンサー１１を、所定の時間、また必要であれば所定の温度で所定の時間、静置して抗原抗体反応を行う。

[0105] その後、ステップＳ１８では、リンス処理（ステップＳ１５）と同様に、リン酸緩衝液によりリンス処理を複数回行う。

[0106] 次に、ステップＳ１９では、標的物質検出装置１０を用いて、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に光を照射する。このときに照射する光は、ステップＳ１１で反射面２９に照射した光と同一である。そして、標的物質検出装置１０は、反射面２９からの反射光ＬＲ、例えば、反射光強度のスペクトルを計測する。

[0107] フォトニック結晶バイオセンサー１１の反射光強度の極値における波長は、反射面２９または反射面２９の近傍での抗原抗体反応などにより影響を受けて変化する。このため、反応前後の反射光強度の極値における波長の差、すなわち波長シフト量から、唾液中のコルチゾールを検出できる。また、波長シフト量から唾液中のコルチゾールの濃度を求めることができる。

[0108] ステップＳ２０では、処理部１３は、ステップＳ１９で計測した反射光強

度（または反射率）の極値（極小値）における波長のシフト（波長シフト量）を求める。波長シフト量は、例えば、反射面２９に標的物質が捕捉された後における波長λ２と、反射面２９に標的物質が捕捉されていないときにおける反射光強度（または反射率）の極値（最小値）に対応する波長λ１との差分λ２－λ１である。

[0109] ステップＳ２１で、処理部１３は、例えば、所定量以上の波長シフト量がある場合、唾液中にコルチゾールが存在すると判定する。また、処理部１３は、波長シフト量に基づき、例えば、波長シフト量とコルチゾールの濃度との関係式を用いてコルチゾールの濃度を決定する。このとき、前記関係式は予め求めておき、処理部１３の記憶部に保存しておく。

[0110] 上述した例では、標的物質が捕捉されていない状態の反射面２９における反射光強度の極値の波長を用いて波長シフト量を求めたが、これに限定されるものではない。例えば、リンス処理（ステップＳ１３またはステップＳ１５）が終わった後における反射面２９からの反射光強度の極値の波長を用いて波長シフト量を求めてもよい。また、ステップＳ１１、ステップＳ１９において、極値が複数ある場合には、着目する極値を適宜選定する。そして、選定された極値について、波長λ１及び波長λ２を求める。

[0111] このように、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、反射面２９に凹部２８Ｂを周期的に複数設けた金属膜被覆フォトニック結晶２１を含む。凹部２８Ｂは、凹部２８Ｂの壁面２８ａが凹部２８Ｂの底面２８ｂに対して所定の角度を有するように金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に形成されている。これにより、凹部２８Ｂの周期が明確になり、反射光ＬＲの波長のスペクトルの形状の幅（例えば、半値幅）が小さくなるため、ピーク波長を容易に特定することができる。したがって、標的物質検出装置１０は、少なくとも溶液中から標的物質（この例では、コルチゾール）を精度よく検出することができる。

[0112] また、標的物質検出装置１０は、平行光でフォトニック結晶バイオセンサー１１の反射面２９に対して垂直に光（入射光ＬＩ）を照射し、反射面２９

で垂直に反射した反射光ＬＲを受光して、標的物質（例えば、コルチゾール）を検出したり、標的物質の濃度を求めたりする。そして、金属膜被覆フォトニック結晶２１は、凹部２８Ｂの壁面２８ａが凹部２８Ｂの底面２８ｂに対して所定の角度を有するように反射面２９に形成されているため、反射光ＬＲのピーク波長の特定を容易に行うことができる。このため、標的物質の検出精度及び濃度の計測精度を更に向上させることができる。また、コルチゾール抗体溶液、唾液、リンス液などの使用量を大幅に低減することができる。

[0113] なお、本実施形態では、金属膜被覆フォトニック結晶２１は、反射面２９に抗体３４を固定しているが、これに限定されるものではなく、金属膜被覆フォトニック結晶２１は、反射面２９に抗体３４を固定しないで用いてもよい。

[0114] ［第２の実施形態］

本発明の第２の実施形態に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説明する。本実施形態に係る標的物質捕捉装置は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に固定するものを抗原（標的物質）３６とし、この抗原３６に抗体３４を吸着させることに変更したこと以外は第１の実施形態と同様であるため、重複した説明は省略する。

[0115] 図２７～図３１は、フォトニック結晶バイオセンサーの原理を説明する図である。抗体３４と、抗原３６との特異的反応として、本実施形態では、抗原３６としてコルチゾールと、抗体３４として抗コルチゾール抗体とを用いて説明する。

[0116] まず、図２７に示すように、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に抗原３６を固定する手段として、抗体３４を反射面２９に固定する手段と同様に行うことができる。抗原３６を反射面２９に固定する手段としては、例えば、共有結合、化学吸着、物理吸着などの、化学的結合、物理的結合方法が挙げられる。これらの手段は、抗原３６の性質に応じて適宜選択することができる。

[0117] 金属膜被覆フォトニック結晶２１に固定される抗原３６の量は、一定量である。これにより、金属膜被覆フォトニック結晶２１に固定される抗原３６に抗体３４が吸着して複合体６５（図２９、図３０参照）が形成された場合に、形成された複合体６５の量と相関する物理量を、フォトニック結晶バイオセンサー１１が出力できる。固定される抗原３６の一定量は、適宜変更してもよく、例えば、試料Ｓに含まれる抗原３６の量の範囲によって最適な量に設定することができる。

[0118] その後、図２８に示すように、ブロッキング剤３５を反射面２９の抗原３６の付着していない箇所に固定させる。

[0119] 次に、フォトニック結晶２５の反射面２９に、例えば３００ｎｍ以上９００ｎｍ以下の光（入射光）ＬＩを平行光で、かつ光軸が反射面２９と直交するように照射する。このときの反射光ＬＲの強度または反射率が極値（この例では極小値）となる波長をλ１とする。

[0120] 次に、図２９に示すように、抗原３６と抗体３４との複合体６５と、抗体３４とを含む混合物Ｍを準備する。混合物Ｍは、抗原３６を含む試料Ｓと既知量の抗体３４を含む溶液とを混合することで得られる。複合体６５は、抗原３６を含む試料Ｓと既知量の抗体３４を含む溶液とを混合することで、抗体３４と抗原３６とが反応して得られる。抗体３４は、抗体３４の既知量を試料Ｓに含まれる抗原３６の結合する部位の量よりも多くすることにより、混合物Ｍ中に抗原３６と反応せずに残ったものである。混合物Ｍを、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に接触させる。これにより、図３０に示すように、反射面２９に固定された抗原３６と抗体３４とで複合体６５を反射面２９に形成させる。その後、図３１に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に、例えば３００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下の光（入射光）ＬＩを平行光で、かつ光軸が反射面２９と直交するように照射する。このときの、反射光ＬＲの反射光強度または反射率が極値（この例では極小値）となる波長をλ２とする。

[0121] 光の反射率が極値となる波長の波長シフト量は、λ２－λ１である。金属

膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９における表面状態の変化に応じて、波長シフト量は変化する。この波長シフト量に基づいて、抗原３６の検出及び定量を行う。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、光学的な物理量を出力する。この物理量は、反射面２９における表面状態の変化に相関し、反射面２９に固定された抗原３６と抗体３４とで形成される複合体６５の量と相関する。

[0122] 本実施形態は、金属膜被覆フォトニック結晶２１に抗原３６であるコルチゾールを固定させて、抗体３４である抗コルチゾール抗体を反応させている。上記第１の実施形態のように、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に抗体３４を固定させた後、抗体３４に抗原３６を反応させる場合と比較して、本実施形態のように、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９にコルチゾールを固定させた後、コルチゾールに抗コルチゾール抗体を反応させる場合の方が、金属膜被覆フォトニック結晶２１の表面状態の変化が大きくなり、フォトニック結晶バイオセンサー１１の感度が向上する。また、本実施形態では、凹部２８Ｂは、凹部２８Ｂの壁面２８ａが凹部２８Ｂの底面２８ｂに対して所定の角度を有するように金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に形成されているため、ピーク波長を容易に特定することができる。このため、本実施形態によれば、フォトニック結晶バイオセンサー１１の感度を更に高くすることができる。

[0123] 次に、抗原３６の濃度の測定方法を説明する。試料Ｓに含まれる抗原３６の結合する部位の量をＸ、混合物Ｍ中の抗体３４の既知量をＣとする。このとき、ＸとＣとの関係は、ＸをＣよりも少なくする（Ｘ＜Ｃ）。混合物Ｍ中において、抗原３６と抗体３４とが抗原抗体反応して、複合体６５が形成される。ＸはＣよりも少ない（Ｘ＜Ｃ）ので、混合物Ｍ中の抗体３４の量は、Ｃ－Ｘとなる。そして、混合物Ｍを、一定量の抗原３６が固定された反射面２９に接触させると、混合物Ｍ中の抗体３４が反射面２９の抗原３６と抗原抗体反応して、複合体６５が形成される。反射面２９に固定されている抗原３６の量は、混合物Ｍ中の抗体３４の量Ｃ－Ｘ以上である。

[0124] 混合物Ｍ中のすべての抗体３４が反射面２９の抗原３６と抗原抗体反応すると、複合体６５の量はＣ－Ｘになる。混合物Ｍを反射面２９に接触させる前後において計測した波長λ１、λ２から求めた波長シフト量Δλは、反射面２９に固定された複合体６５の量に相当する。したがって、Δλ＝ｋ×（Ｃ－Ｘ）となる。ｋは、波長シフト量Δλを複合体６５の量に変換するための定数である。反射面２９に固定された複合体６５の量と波長シフト量Δλとの関係は、予め求めておく。上記関係式から、抗原３６の量Ｘは、Ｃ－Δλ／ｋで求めることができる。抗原３６の濃度は、抗原３６の量Ｘに基づいて求めることができる。

[0125] また、本実施形態では、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、例えば、複合体６５と特異的に反応する二次抗体を、複合体結合物質として、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に固定された複合体６５と反応させるようにしてもよい。二次抗体は第１複合体６５よりも過剰な量を、金属膜被覆フォトニック結晶２１の反射面２９に接触させる。そして、全ての複合体６５に二次抗体を付加させて第二複合体とする。このようにすることで、金属膜被覆フォトニック結晶２１の表面状態の変化が更に大きくなる。この結果、フォトニック結晶バイオセンサー１１の感度が更に上昇する。二次抗体は、そのまま使用することもできるし、他の物質を付加して使用してもよい。二次抗体が大きいほど金属膜被覆フォトニック結晶２１の表面状態の変化が大きくなるため、二次抗体に他の物質を付加した後、複合体６５と反応させることで、フォトニック結晶バイオセンサー１１の感度が更に大きくなる。

[0126] 反射面２９に、第二複合体を形成させる場合は、第二複合体を形成させた後の反射面２９に光を照射する。その結果得られる反射光強度または反射率が極値（この例では極小値）となる波長をλ２とする。極値が複数ある場合には、着目する極値を適宜選定する。選定された任意の極値について、波長λ１及び波長λ２を求める。フォトニック結晶バイオセンサー１１は、光学的な物理量を出力する。この物理量は、反射面２９における表面状態の変化

に相関し、反射面２９に固定された第２複合体の量と相関する。これにより、第２複合体を検出及び定量する。第２複合体の量は、複合体６５の量と同一であるから、複合体６５を定量することができる。

[0127] ［第３の実施形態］

本発明の第３の実施形態に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説明する。本実施形態に係る標的物質捕捉装置は、フォトニック結晶２５を、表面に凸部が周期的に形成された反射面を備えるフォトニック結晶に変更したこと以外は第１および第２の実施形態と同様であるため、重複した説明は省略する。

[0128] 図３２は、金属膜被覆フォトニック結晶の斜視図であり、図３３は、金属膜被覆フォトニック結晶の反射面と直交する平面で金属膜被覆フォトニック結晶を切ったときの断面を示す図である。図３２、図３３に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶７１は、フォトニック結晶７２および金属膜２６を含んでいる。フォトニック結晶７２は、表面２７に所定高さを有する円柱状の凸部（以下、単に凸部という）７３Ａが周期的に形成された反射面７４を有している。金属膜被覆フォトニック結晶７１は、反射面７４を金属膜２６で被覆している。この反射面７４に光を照射すると、フォトニック結晶７２および金属膜２６の形状と材質に依存した特定波長の光が反射される。

[0129] 本実施形態において、凸部７３Ａは、第１の実施形態と同様、三角形の格子状に配置されている。また、凸部７３Ａの中心間の距離Ｃ１’と、凸部７３Ａの直径Ｄ１’とは、第１の実施形態と同様である。凸部７３Ａの高さをＨ１’としたとき、凸部７３Ａのアスペクト比（Ｈ１’／Ｄ１’）は、０．１以上１０以下であることが好ましく、より好ましくは、０．５以上５．０以下である。なお、凸部７３Ａの寸法は、上記のものに限定されない。

[0130] 金属膜被覆フォトニック結晶７１は、フォトニック結晶７２の反射面７４を金属膜２６で被覆したものであるため、フォトニック結晶７２の凸部７３Ａに対応して反射面７４に金属膜被覆フォトニック結晶７１の凸部７３Ｂが周期的に形成されている。凸部７３Ｂは、凸部７３Ａと同様、三角形の格子

状に配置されている。また、凸部７３Ｂの直径Ｄ２’は、金属膜２６の厚さにもよるが、５０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、１００ｎｍ以上５００ｎｍ以下である。また、凸部７３Ｂの中心間の距離Ｃ２’は、凸部７３Ａの中心間の距離Ｃ１’と同様、１００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、２００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下である。また、凸部７３Ｂの高さをＨ２’としたとき、凸部７３Ｂのアスペクト比（Ｈ２’／Ｄ２’）は、０．１以上１０以下であることが好ましく、より好ましくは、０．５以上５．０以下である。なお、凸部７３Ｂの寸法は、上記のものに限定されない。

[0131] 凸部７３Ｂは、凸部７３Ｂの壁面７３ａが表面２７に所定の角度を有して形成されている。図３４は、凸部７３Ｂの壁面７３ａの部分拡大図である。なお、図３４では、説明の便宜上、フォトニック結晶７２の表面に設けられる金属膜２６は省略する。図３４に示すように、凸部７３Ｂの平坦となる先端面７３ｂの重心を通る断面において、凸部７３Ｂの壁面７３ａと底面７３ｃとの境界を第１境界部７５とする。凸部７３Ｂの先端面７３ｂと凸部７３Ｂの壁面７３ａとの境界を第２境界部７６とする。底面７３ｃに対して垂直方向に第１境界部７５を通る直線と、底面７３ｃに対して水平方向に第２境界部７６を通る直線との交点を交点Ａ’とする。なお、底面７３ｃは、フォトニック結晶７２の表面２７上の金属膜２６に対応する。第１境界部７５と第２境界部７６とを直線で結ぶ距離をＬ１’とする。第１境界部７５と交点Ａ’とを直線で結ぶ距離をＬ２’とする。第２境界部７６と交点Ａ’とを直線で結ぶ距離をＬ３’とする。Ｌ１’とＬ２’とが成す角度をθ’とする。このとき、凸部７３Ｂは、下記式（３）、（４）を満たすようにＬ１’とＬ２’とが成す角度θ’が形成されている。

$$\tan\theta' = L3' / L2' \quad \cdots (3)$$

$$0 \leqq \tan\theta' \leqq 1.0 \quad \cdots (4)$$

[0132] 式（４）から、θ’は０度以上となる。θ’＝０度である場合、金属皮膜フォトニック結晶７１の凸部７３Ｂの先端面７３ｂと壁面７３ａとの接続部

分Ｋが略９０度になる。接続部分Ｋが略９０度になると、金属膜被覆フォトニック結晶７１の形状の制御、特に凸部７３Ｂの形状の制御が難しくなる。すなわち、凸部７３Ｂの所期の形状を得ることが難しくなる。ｔａｎθ’＞０、すなわちθ’’を０よりも大きくすることにより、特に凸部７３Ｂの所期の形状を得やすくなるので好ましい。例えば、フォトニック結晶２５を射出成形型またはインプリント等で作る場合は、抜き勾配も確保できるため、好ましい。また、金属膜被覆フォトニック結晶７１は、比較的圧力の高い水で洗浄されるが、接続部分Ｋの角度が略９０度になると、角が取れやすくなる。その結果、凸部７３Ｂは所期の形状を有さなくなる可能性がある。ｔａｎθ’＞０、すなわちθ’を０よりも大きくすることにより、接続部分Ｋの角が取れる可能性を低減できるので、凸部７３Ｂは、洗浄後においても所期の形状を有するようになるので好ましい。さらに、ｔａｎθ’＞０、すなわちθ’を０よりも大きくすることにより、隣接する凸部７３Ｂ同士の間に水が入りやすくなるので、標的物質を確実に金属皮膜フォトニック結晶７１に捕捉することができる。

[0133] 本実施形態のように、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、反射面７４に凸部７３Ｂを周期的に複数設けた金属膜被覆フォトニック結晶７１を備えることで、凸部７３Ｂは、凸部７３Ｂの壁面７３ａが底面７３ｃに対して所定の角度を有するようにフォトニック結晶７２の反射面７４に形成されている。そのため、凸部７３Ｂの周期が明確になり、反射光の波長のスペクトルの形状の幅（例えば、半値幅）が小さくなるため、ピーク波長を容易に特定することができる。よって、標的物質検出装置１０は、反射面７４に凸部７３Ｂを周期的に複数設けた金属膜被覆フォトニック結晶７１を備えたフォトニック結晶バイオセンサー１１を用いた場合でも、溶液中から標的物質（この例では、コルチゾール）を精度よく検出することができる。

[0134] ［第４の実施形態］

本発明の第４の実施形態に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説明する。本実施形態に係る標的物質捕捉装置は、フォトニック

結晶２５の反射面２９に形成される金属膜２６をフォトニック結晶２５の表面と直交する平面でフォトニック結晶２５を切ったときの断面形状が変更されていること以外は第１～第３の実施形態と同様であるため、重複した説明は省略する。

[0135] 図３５は、金属膜被覆フォトニック結晶の凹部の最深部を通る断面を示す図であり、図３６は、図３５の金属膜被覆フォトニック結晶の凹部の壁面の部分拡大図である。なお、図３６は、説明の便宜上、フォトニック結晶２５の反射面２９に設けられる金属膜２６は省略する。図３５、図３６に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶８１は、凹部２８Ｃ内の最深部８２を通る断面が略三角形状に形成されている。凹部２８Ａの直径Ｄ１、凹部２８Ａの深さＨ１、または凹部２８Ａ上に形成される金属膜２６の厚さなどにより、フォトニック結晶２５の反射面２９に形成される凹部２８Ａには、凹部２８Ｃ内の最深部８２を通る断面が略三角形状に形成される場合がある。

[0136] 本実施形態では、凹部２８Ｃの壁面２８ａは、最深部８２を通る水平な直線に対して所定の角度を有している。凹部２８Ｃ内の金属膜２６の最深部８２を通る断面において、最深部８２を第１境界部とする。金属膜被覆フォトニック結晶８１の表面８１ｂと金属膜被覆フォトニック結晶８１の凹部２８Ｃの壁面２８ａとの境界を第２境界部８３とし、金属膜被覆フォトニック結晶８１の表面８１ｂに対して垂直方向に最深部（第１境界部）８２を通る直線と、金属膜被覆フォトニック結晶８１の表面８１ｂに対して水平方向に第２境界部８３を通る直線との交点を交点Ａ’’とする。最深部（第１境界部）８２と第２境界部８３とを直線で結ぶ距離をＬ１１とする。最深部（第１境界部）８２と交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１２とする。第２境界部８３と交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１３とする。Ｌ１１とＬ１２とが成す角度をθ’’とする。このとき、凹部２８Ｃは、下記式（５）、（６）を満たすようにＬ１１とＬ１２とが成す角度θ’’が形成されている。

$$\tan\theta'' = L13 / L12 \quad \cdots (5)$$

$$0 \leqq \tan\theta'' \leqq 1.0 \quad \cdots (6)$$

[0137] 式（４）から、θ’’は０度以上となる。θ’’＝０度である場合、金属膜被覆フォトニック結晶８１の表面８１ｂと凹部２８Ｃの壁面２８ａとの接続部分が略９０度になる。接続部分が略９０度になると、金属膜被覆フォトニック結晶８１の形状の制御、特に凹部２８Ｃの形状の制御が難しくなる。すなわち、凹部２８Ｃの所期の形状を得ることが難しくなる。ｔａｎθ’’＞０、すなわちθ’’を０よりも大きくすることにより、特に凹部２８Ｃの所期の形状を得やすくなるので好ましい。例えば、フォトニック結晶２５を射出成形型またはインプリント等で作る場合は、抜き勾配も確保できるため、好ましい。また、金属膜被覆フォトニック結晶８１は、比較的圧力の高い水で洗浄されるが、接続部分の角度が略９０度になると、角が取れやすくなる。その結果、凹部２８Ｃは所期の形状を有さなくなる可能性がある。ｔａｎθ’’＞０、すなわちθ’’を０よりも大きくすることにより、接続部分の角が取れる可能性を低減できるので、凹部２８Ｃは、洗浄後においても所期の形状を有するようになるので好ましい。さらに、ｔａｎθ’’＞０、すなわちθ’’を０よりも大きくすることにより、凹部２８Ｃに水が入りやすくなるので、標的物質を確実に凹部２８Ｃに捕捉することができる。

[0138] 金属膜被覆フォトニック結晶８１は、フォトニック結晶２５の反射面２９を金属膜２６で被覆したものであるため、フォトニック結晶２５の凹部２８Ａに対応して反射面２９に金属膜被覆フォトニック結晶８１の凹部２８Ｃが周期的に形成されている。凹部２８Ｃは、凹部２８Ａと同様、三角形の格子状に配置されている。また、凹部２８Ｃの直径Ｄ３は、金属膜２６の厚さにもよるが、５０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは１００ｎｍ以上５００ｎｍ以下である。また、凹部２８Ｃの中心間の距離Ｃ３は、凹部２８Ａの中心間の距離Ｃ１と同様、１００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、２００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下である。また、凹部２８Ｃの深さはＬ１２と等しいため、凹部２８Ｃのアスペクト比（Ｌ１２／Ｄ３）は、０．１以上１０以下であることが好ましく、より好ましくは０．５以上５．０以下である。なお、凹部２８Ｃ

の寸法は、上記のものに限定されない。

[0139] 本実施形態では、凹部２８Ｃは、凹部２８Ｃの壁面２８ａが最深部８２を通る水平な直線に対して所定の角度を有するようにフォトニック結晶２５の反射面２９に形成されている。そのため、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、フォトニック結晶２５の反射面２９上の金属膜２６により形成される凹部２８Ｃ内の最深部８２を通る断面が略三角形状に形成される場合でも、凹部２８Ｃの周期が明確になり、反射光の波長のスペクトルの形状の幅（例えば、半値幅）が小さくなるため、ピーク波長を容易に特定することができる。よって、標的物質検出装置１０は、反射面２９に凹部２８Ｃを周期的に複数設けた金属膜被覆フォトニック結晶８１を備えたフォトニック結晶バイオセンサー１１を用いた場合でも、溶液中から標的物質（この例では、コルチゾール）を精度よく検出することができる。

[0140] ［第５の実施形態］

本発明の第５の実施形態に係る標的物質捕捉装置を備えた標的物質検出装置について説明する。本実施形態に係る標的物質捕捉装置は、フォトニック結晶７２の反射面７４に形成される金属膜２６をフォトニック結晶７２の表面と直交する平面でフォトニック結晶７２を切ったときの断面形状が変更されていること以外は第１～第４の実施形態と同様であるため、重複した説明は省略する。

[0141] 図３７は、金属膜被覆フォトニック結晶の窪み部の最深部を通る断面を示す図であり、図３８は、図３７の金属膜被覆フォトニック結晶の凸部同士の部分拡大図である。なお、図３８は、説明の便宜上、フォトニック結晶７２の反射面７４に設けられる金属膜２６は省略する。図３７、図３８に示すように、金属膜被覆フォトニック結晶９１は、隣接する凸部７３Ｃ同士の間に形成される金属膜２６の窪み部９２の最深部９３を通る断面が略三角形状に形成されている。凸部７３Ａの直径Ｄ１’、凸部７３Ａの高さＨ１’、または凸部７３Ａ上に形成される金属膜２６の厚さなどにより、フォトニック結晶７２の反射面７４の隣接する凸部７３Ａ同士の間に形成される金属膜２６

の窪み部９２の最深部９３を通る断面が略三角形状に形成される場合がある。

[0142] 本実施形態では、窪み部９２は、窪み部９２の壁面９２ａが最深部９３を通る水平な直線に対して所定の角度を有している。窪み部９２の最深部９３を通る断面において、最深部９３を第１境界部とする。凸部７３Ｃの平坦となる先端面７３ｂと凸部７３Ｃの壁面との境界を第２境界部９４とする。先端面７３ｂに対して垂直方向に第１境界部９３を通る直線と、先端面７３ｂに対して水平方向に第２境界部９４を通る直線との交点を交点Ａ’’’とする。第１境界部９３と第２境界部９４とを直線で結ぶ距離をＬ１１’とする。第１境界部９３と交点Ａ’’’とを直線で結ぶ距離をＬ１２’とする。第２境界部９４と交点Ａ’’’とを直線で結ぶ距離をＬ１３’とする。Ｌ１１’とＬ１２’とが成す角度をθ’’’とする。このとき、凸部７３Ｃは、下記式（７）、（８）を満たすようにＬ１１’とＬ１２’とが成す角度θ’’’が形成されている。

ｔａｎθ’’’＝Ｌ１３’／Ｌ１２’ ・・・（７）

０≦ｔａｎθ’’’≦１．０ ・・・（８）

[0143] 式（３）から、θ’’’は０度以上となる。θ’’’＝０度である場合、金属膜被覆フォトニック結晶９１の凸部７３Ｃの平坦となる先端面７３ｂと凸部７３Ｃの壁面との接続部分が略９０度になる。接続部分が略９０度になると、金属膜被覆フォトニック結晶９１の形状の制御、特に凸部７３Ｃの形状の制御が難しくなる。すなわち、凸部７３Ｃの所期の形状を得ることが難しくなる。ｔａｎθ’’’＞０、すなわちθ’’’を０よりも大きくすることにより、特に凸部７３Ｃの所期の形状を得やすくなるので好ましい。例えば、フォトニック結晶２５を射出成形型またはインプリント等で作る場合は、抜き勾配も確保できるため、好ましい。また、金属膜被覆フォトニック結晶９１は、比較的圧力の高い水で洗浄されるが、接続部分の角度が略９０度になると、角が取れやすくなる。その結果、凸部７３Ｃは所期の形状を有さなくなる可能性がある。ｔａｎθ’’’＞０、すなわちθ’’’を０よりも

大きくすることにより、接続部分の角が取れる可能性を低減できるので、凸部７３Ｃは、洗浄後においても所期の形状を有するようになるので好ましい。さらに、ｔａｎθ’’’＞０、すなわちθ’’’を０よりも大きくすることにより、隣接する凸部７３Ｃの間に水が入りやすくなるので、標的物質を確実に金属膜被覆フォトニック結晶９１に捕捉することができる。

[0144] 金属膜被覆フォトニック結晶９１は、フォトニック結晶７２の反射面７４を金属膜２６で被覆したものであるため、フォトニック結晶７２の凸部７３Ａに対応して反射面７４に金属膜被覆フォトニック結晶９１の凸部７３Ｃが周期的に形成されている。凸部７３Ｃは、凸部７３Ａと同様、三角形の格子状に配置されている。また、凸部７３Ｃの直径Ｄ３’は、金属膜２６の厚さにもよるが、５０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは１００ｎｍ以上５００ｎｍ以下である。また、凸部７３Ｃの中心間の距離Ｃ３’は、凸部７３Ａの中心間の距離Ｃ１’と同様、１００ｎｍ以上２０００ｎｍ以下であることが好ましく、より好ましくは、２００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下である。また、凸部７３Ｃの高さはＬ１２’と等しいため、凸部７３Ｃのアスペクト比（Ｌ１２’／Ｄ３’）は、０．１以上１０以下であることが好ましく、より好ましくは０．５以上５．０以下である。なお、凸部７３Ｃの寸法は、上記のものに限定されない。

[0145] 本実施形態では、凸部７３Ｃは、窪み部９２の壁面９２ａが最深部９３を通る水平な直線に対して所定の角度を有するようにフォトニック結晶７２の反射面７４に形成されている。そのため、フォトニック結晶バイオセンサー１１は、フォトニック結晶７２の反射面７４上の金属膜２６により形成される窪み部９２の最深部９３を通る断面が略三角形状に形成される場合でも、窪み部９２の周期が明確になり、反射光の波長のスペクトルの形状の幅（例えば、半値幅）が小さくなるため、ピーク波長を容易に特定することができる。よって、標的物質検出装置１０は、反射面７４に凸部７３Ｃを周期的に複数設けた金属膜被覆フォトニック結晶９１を備えたフォトニック結晶バイオセンサー１１を用いた場合でも、溶液中から標的物質（この例では、コル

チゾール）を精度よく検出することができる。

[0146]（波長と中心間の距離との関係について）

図３９、図４０は、フォトニック結晶に使用される金属膜に光を照射したときの反射スペクトルと反射率との関係を示す図である。図４１は、金属被覆フォトニック結晶の凸部又は凹部の中心間の距離とピーク波長との関係を示す図である。図４２は、金属被覆フォトニック結晶の凸部又は凹部の中心間の距離と感度との関係を示す図である。図３９、図４０の結果は、水環境下において計測されたものである。照射する光は白色光を用いた。反射率は、標準物質（アルミニウム板）の反射光強度に対する比率である。図３９、図４０に示すように、金属被覆フォトニック結晶２１等は、照射される光の波長が４００ｎｍ以上１４００ｎｍ以下の範囲において、高い反射率を示す。照射される光の波長が４００ｎｍ以上であれば、紫外線領域よりも高い波長の領域であるため、生体物質等の有機物に対するダメージを極小にすることができる。また、照射される光の波長が１４００ｎｍ以下であれば、水による光の吸収、熱又は構造体分子の影響によるノイズを抑制することができる。結果として、金属被覆フォトニック結晶２１等に照射される光の波長が４００ｎｍ以上１４００ｎｍ以下の範囲であれば、標的物質の検出精度の低下を抑制することができる。

[0147] 照射される光の波長を５００ｎｍ以上とすることで、Ａｕによる吸収を抑制できるので、より好ましい。反射光のピーク波長を検出する素子として、照射される光の波長が５００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下ではＳｉを用いるが、１０００ｎｍを超えるとＩｎＧａＡｓを用いる。反射光のピーク波長が長波長になると、熱による影響の他、素子も高価になるので、照射される光の波長は１０００ｎｍ以下が好ましい。このように、照射される光の波長を５００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下とすることで、標的物質の検出精度の低下をより効果的に抑制でき、かつ反射光のピーク波長を検出する素子も安価なものを使用できる。

[0148] 反射光のピークシフトを考慮すると、金属被覆フォトニック結晶２１等に

照射される光の波長は５００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下が好ましく、さらには７００ｎｍ以上９００ｎｍ以下がより好ましい。このようにすることで、反射光のピークがシフトした場合でも、標的物質の検出精度の低下をより効果的に抑制できる。

[0149] 図４１は、金属被覆フォトニック結晶の凸部又は凹部の中心間の距離とピーク波長との関係を示す図である。図４２は、金属被覆フォトニック結晶の凸部又は凹部の中心間の距離と感度との関係を示す図である。図４１に示すように、図３に示す凹部２８Ａの中心間の距離Ｃ１又は図３２に示す凸部７３Ｂの中心間の距離Ｃ２’等が大きくなると反射光のピーク波長は大きくなる。図４２に示すように、図３に示す凹部２８Ａの中心間の距離Ｃ１又は図３２に示す凸部７３Ｂの中心間の距離Ｃ２’等が大きくなると、金属被覆フォトニック結晶２１、７１等の感度（ｎｍＲＩＵ$^{-1}$）は高くなる。図４１に示す中心間の距離Ｃ１、Ｃ２’とピーク波長との関係から、中心間の距離Ｃ１、Ｃ２’は、ピーク波長の０．８倍程度となる。この関係から、金属被覆フォトニック結晶２１等に照射される光の波長が５００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下である場合、中心間の距離Ｃ１、Ｃ２’は４００ｎｍ以上８００ｎｍ以下が好ましく、金属被覆フォトニック結晶２１等に照射される光の波長が７００ｎｍ以上９００ｎｍ以下である場合、中心間の距離Ｃ１、Ｃ２’は５６０ｎｍ以上７２０ｎｍ以下が好ましい。このようにすることで、金属被覆フォトニック結晶２１等の感度を向上させることができる。

符号の説明

[0150] １０　標的物質検出装置

１１　フォトニック結晶バイオセンサー（標的物質捕捉装置）

１２　光検出部

１３　処理部

２１、７１、８１、９１　金属膜被覆フォトニック結晶

２２　上部プレート

２３　下部プレート

２４、４３　開口部

２５、７２　フォトニック結晶

２６　金属膜

２７、８１ｂ　表面

２８Ａ、２８Ｂ、２８Ｃ　円柱状の凹部（凹部）

２８ａ、７３ａ　壁面

２８ｂ、７３ｃ　底面

２９、７４　反射面

３１、７５　第１境界部

３２、７６　第２境界部

３４　抗体（標的物質捕捉物質）

３５　ブロッキング剤（保護物質）

３６　抗原（標的物質）

３７、６５　複合体

３８、４４　液滴保持部

３９　マグネットシート

４１　孔付カバー

４２　シート

５１　光源

５２　測定プローブ

５３　光検出装置

５４　第１光ファイバー

５５　第２光ファイバー

５６　コリメートレンズ

６１　出射面

６２　入射面

６３　同一の面（入出射面）

７３Ａ、７３Ｂ　円柱状の凸部（凸部）

７３ｂ　先端面

８２、９３　最深部

Ａ、Ａ’　交点

Ｍ　混合物

ＬＩ　入射光

ＬＲ　反射光

請求の範囲

［請求項1］ 周期的に凹部の形成されている表面に標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体と、前記反射面の少なくとも一部を被覆する金属膜とを含む金属膜被覆構造体を有し、

前記金属膜被覆構造体の凹部の平坦となる底面の重心を通る断面において、前記金属膜被覆構造体の凹部の壁面と前記金属膜被覆構造体の凹部の底面との境界を第１境界部とし、前記金属膜被覆構造体の表面と前記金属膜被覆構造体の凹部の壁面との境界を第２境界部とし、前記金属膜被覆構造体の表面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記金属膜被覆構造体の表面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａとし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１とし、前記第１境界部と前記交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ２とし、前記第２境界部と前記交点Ａとを直線で結ぶ距離をＬ３とし、前記Ｌ１と前記Ｌ２とが成す角度をθとするとき、

前記金属膜被覆構造体の凹部は、下記式（１）、（２）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置。

$\tan\theta = L3 / L2$ ・・・（１）

$0 \leqq \tan\theta \leqq 1.0$ ・・・（２）

［請求項2］ 周期的に凸部の形成されている表面に標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体と、前記反射面の少なくとも一部を被覆する金属膜とを含む金属膜被覆構造体を有し、

前記金属膜被覆構造体の凸部の平坦となる先端面の重心を通る断面において、前記金属膜被覆構造体の凸部の壁面と前記金属膜被覆構造体の表面との境界を第１境界部とし、前記先端面と前記金属膜被覆構造体の凸部の壁面との境界を第２境界部とし、前記先端面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記先端面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａ’とし、前記第１境界

部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１’とし、前記第１境界部と前記交点Ａ’とを直線で結ぶ距離をＬ２’とし、前記第２境界部と前記交点Ａ’とを直線で結ぶ距離をＬ３’とし、前記Ｌ１’と前記Ｌ２’とが成す角度をθ’とするとき、

前記凸部は、下記式（３）、（４）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置。

ｔａｎθ’＝Ｌ３’／Ｌ２’　・・・（３）

０≦ｔａｎθ’≦１．０　・・・（４）

［請求項3］ 周期的に凹部の形成されている表面に標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体と、前記表面を被覆する金属膜とを含む金属膜被覆構造体を有し、

前記金属膜被覆構造体の凹部内の前記金属膜の最深部を通る断面において、前記最深部を第１境界部とし、前記金属膜被覆構造体の表面と前記金属膜被覆構造体の凹部の壁面との境界を第２境界部とし、前記金属膜被覆構造体の表面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記金属膜被覆構造体の表面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａ’’とし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１１とし、前記第１境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１２とし、前記第２境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１３とし、前記Ｌ１１と前記Ｌ１２とが成す角度をθ’’とするとき、

前記凹部は、下記式（５）、（６）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置。

ｔａｎθ’’＝Ｌ１３／Ｌ１２　・・・（５）

０≦ｔａｎθ’’≦１．０　・・・（６）

［請求項4］ 凸部が周期的に形成されている表面に標的物質を捕捉する反射面を有し、前記反射面に照射された光を反射する構造体と、前記表面を被覆する金属膜とを含む金属膜被覆構造体を有し、

隣接する前記金属膜被覆構造体の凸部同士の間に形成される前記金属膜の窪み部の最深部を通る断面において、前記最深部を第１境界部とし、前記金属膜被覆構造体の凸部の平坦となる先端面と前記金属膜被覆構造体の凸部の壁面との境界を第２境界部とし、前記先端面に対して垂直方向に前記第１境界部を通る直線と、前記先端面に対して水平方向に前記第２境界部を通る直線との交点を交点Ａ’’とし、前記第１境界部と前記第２境界部とを直線で結ぶ距離をＬ１１’とし、前記第１境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１２’とし、前記第２境界部と前記交点Ａ’’とを直線で結ぶ距離をＬ１３’とし、前記Ｌ１１’と前記Ｌ１２’とが成す角度をθ’’’とするとき、

前記凸部は、下記式（７）、（８）を満たすように形成されていることを特徴とする標的物質捕捉装置。

ｔａｎθ’’’＝Ｌ１３’／Ｌ１２’　・・・（７）

０≦ｔａｎθ’’’≦１．０　・・・（８）

［請求項5］ 前記標的物質を捕捉する標的物質捕捉物質が前記反射面または前記反射面上の前記金属膜に固定されている請求項１から４のいずれか１つに記載の標的物質捕捉装置。

［請求項6］ 検出対象の標的物質と同種の標的物質が一定量固定された前記反射面または前記反射面上の前記金属膜が、前記反射面に固定された標的物質と特異的に反応する既知量の標的物質捕捉物質と検出対象の標的物質と前記検出対象の標的物質を含む試料との混合物と接触させられる請求項１から５のいずれか１つに記載の標的物質捕捉装置。

［請求項7］ 前記金属膜の最表面は金である請求項１から６のいずれか１つに記載の標的物質捕捉装置。

［請求項8］ 前記金属膜の膜厚は、３０ｎｍ以上１０００ｎｍ以下である請求項７に記載の標的物質捕捉装置。

［請求項9］ 前記構造体は、フォトニック結晶である請求項１から８のいずれか１つに記載の標的物質捕捉装置。

[請求項10] 請求項１から９のいずれか１つに記載の標的物質捕捉装置と、

前記反射面に平行光を照射するとともに、前記反射面で反射された前記平行光の反射光を検出する光検出部と、

前記光検出部が検出した前記反射光の極値の波長を求めるとともに、求めた前記極値の波長のシフトに基づいて、少なくとも前記標的物質の有無を検出する処理部と、

を含むことを特徴とする標的物質検出装置。

[請求項11] 前記光検出部は、

光源からの光を導く第１光ファイバーと、

前記第１光ファイバーから出射した光を前記平行光にするコリメートレンズと、

前記反射光を受光して受光部へ導く第２光ファイバーと、

を含む請求項１０に記載の標的物質検出装置。

[請求項12] 前記第１光ファイバーと前記第２光ファイバーとは、前記第１光ファイバーの出射側と前記第２光ファイバーの入射側とで一体となっている請求項１１に記載の標的物質検出装置。

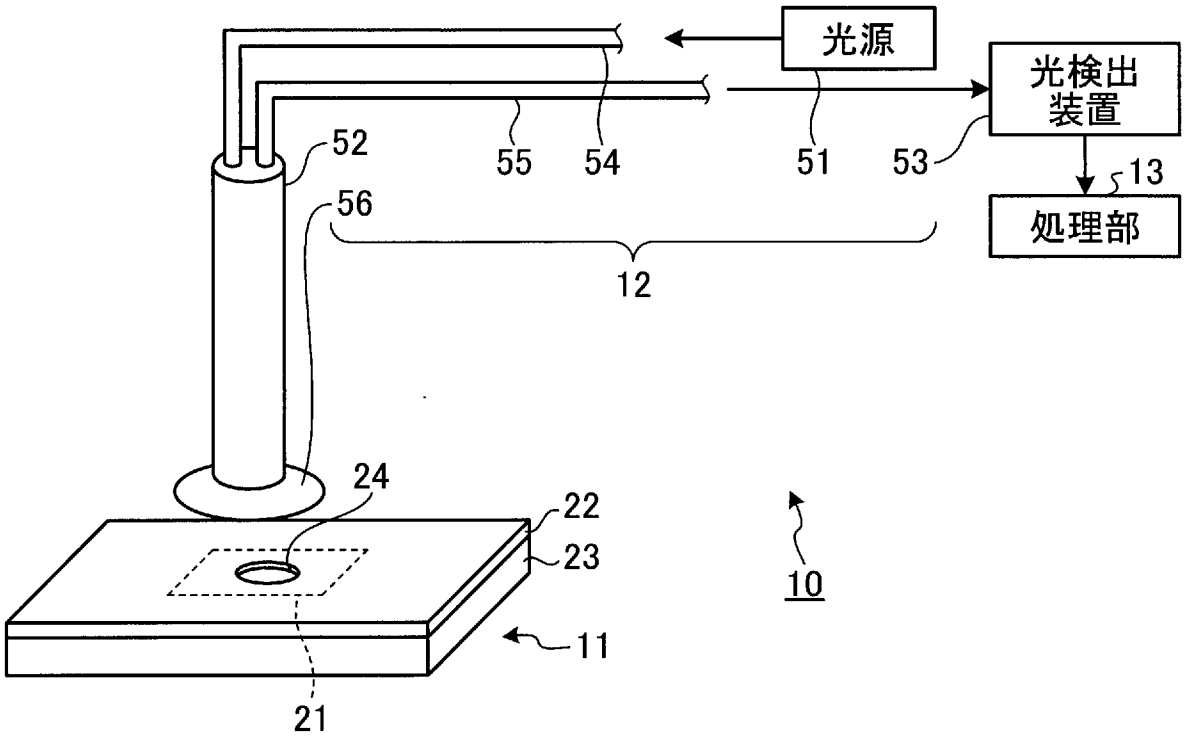
[請求項13] ５００ｎｍ以上１０００ｎｍ以下の光が前記反射面に照射される、請求項１０から１２のいずれか１項に記載の標的物質検出装置。

[請求項14] ７００ｎｍ以上９００ｎｍ以下の光が前記反射面に照射される、請求項１０から１２のいずれか１項に記載の標的物質検出装置。

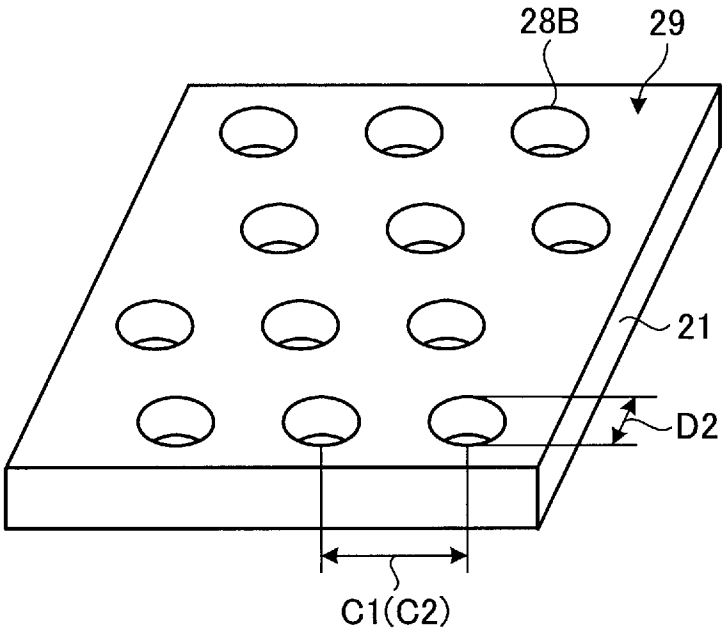
[請求項15] 前記凸部同士の中心間の距離又は前記凹部同士の中心間の距離は、４００ｎｍ以上８００ｎｍ以下である、請求項１３に記載の標的物質検出装置。

[請求項16] 前記凸部同士の中心間の距離又は前記凹部同士の中心間の距離は、５６０ｎｍ以上７２０ｎｍ以下である、請求項１４に記載の標的物質検出装置。

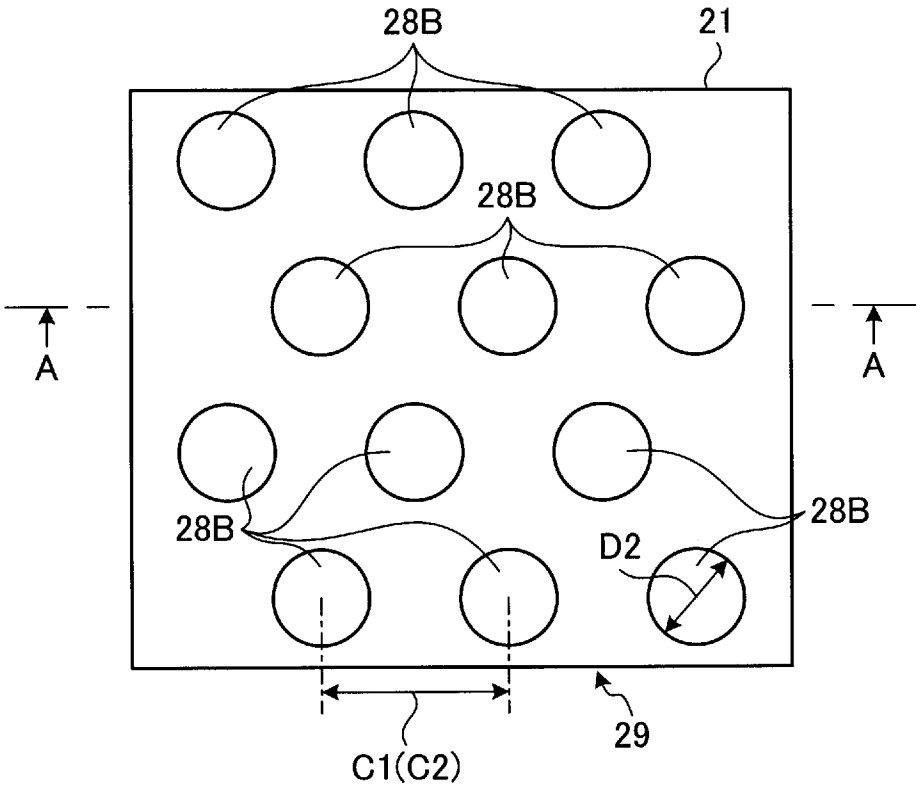
[図1]



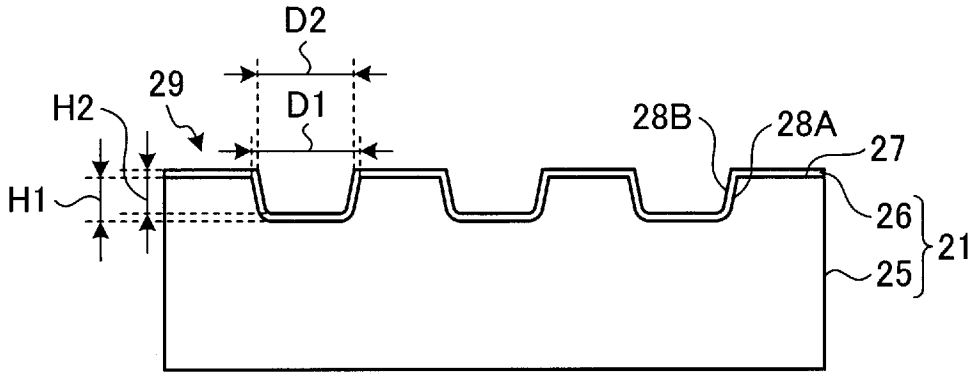
[図2]



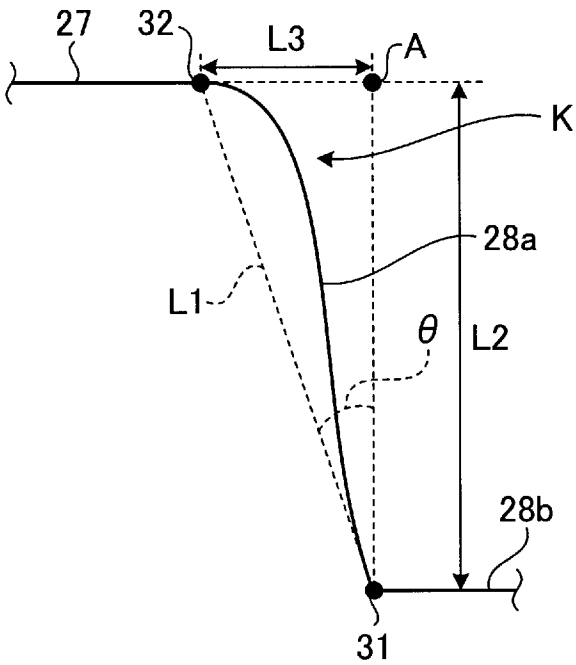
[図3]



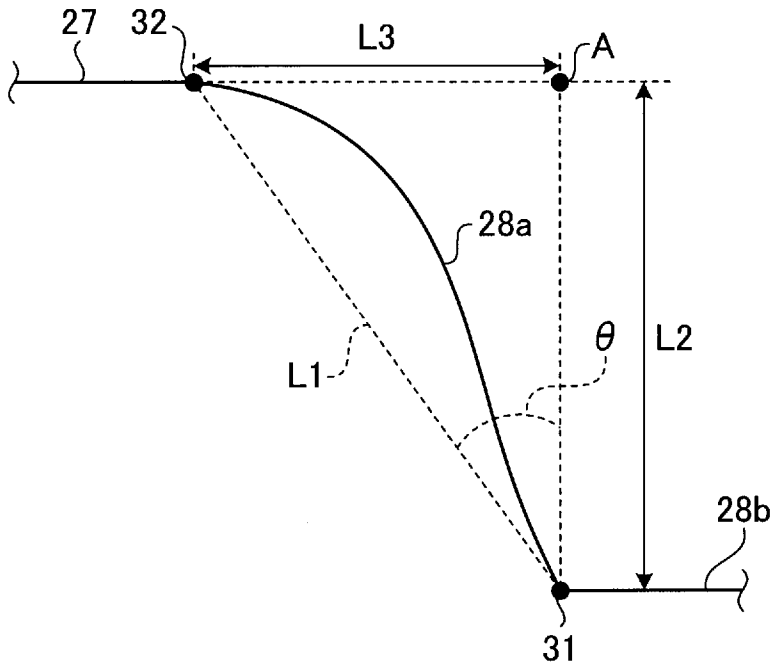
[図4]



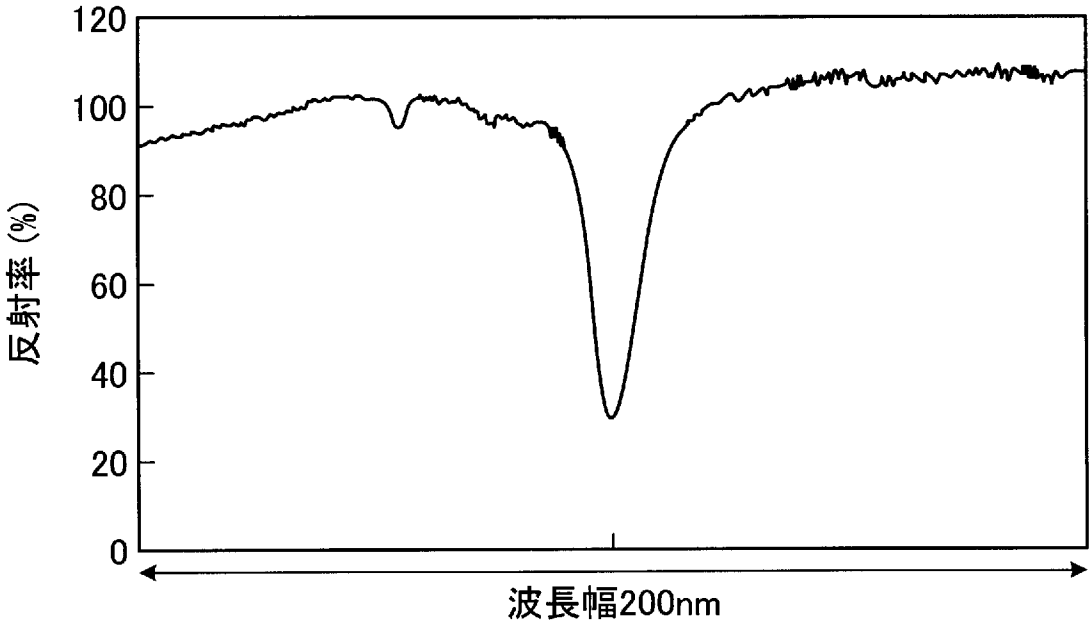
[図5]



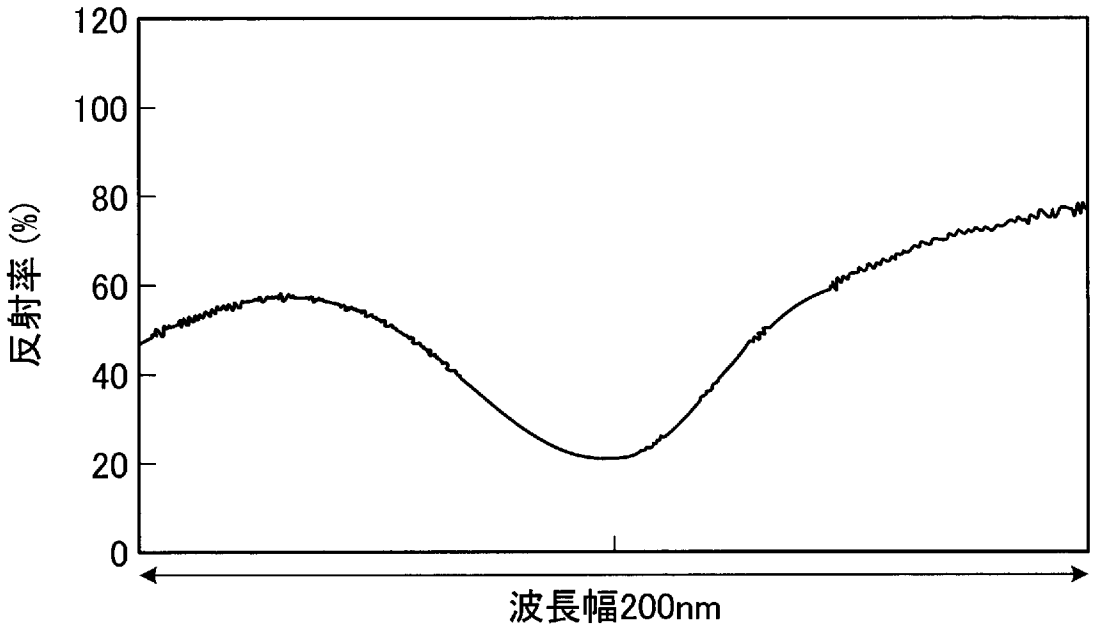
[図6]



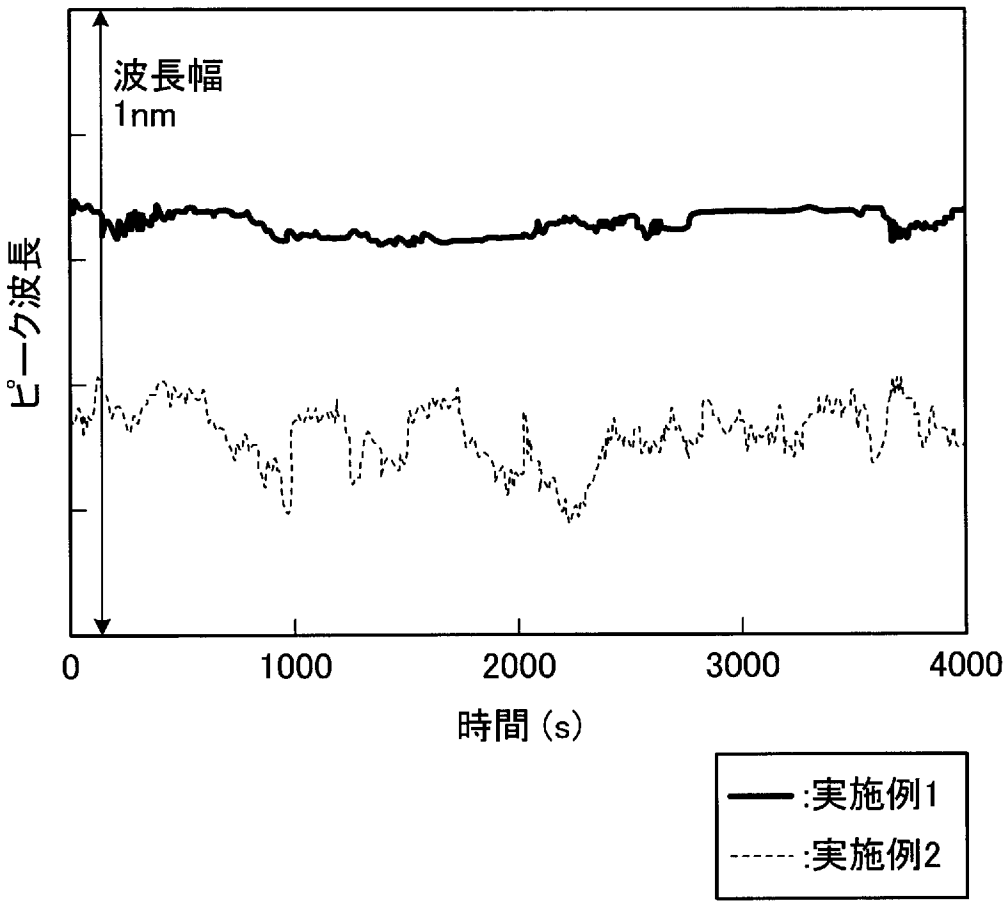
[図7]



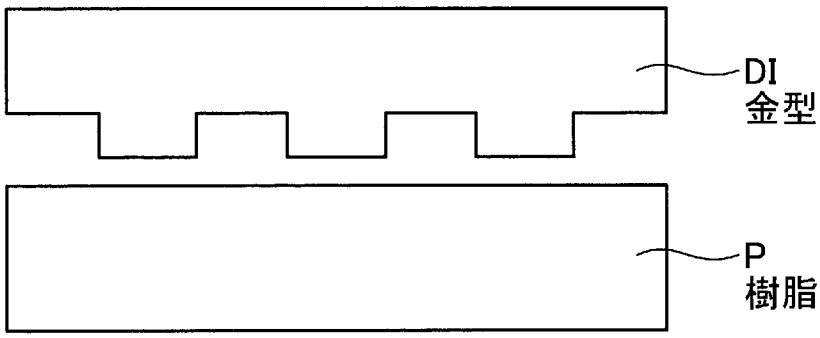
[図8]


120
100
80
60
40
20
0
反射率 (%)
波長幅200nm

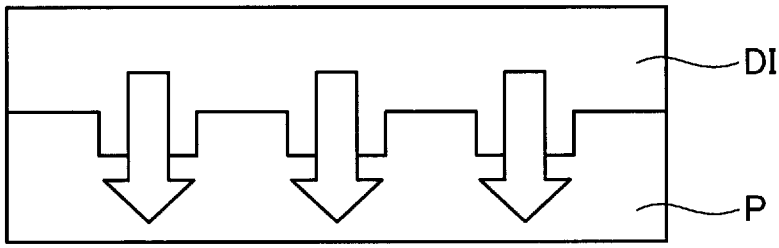
[図9]


波長幅
1nm
ピーク波長
0
1000
2000
3000
4000
時間 (s)
:実施例1
:実施例2

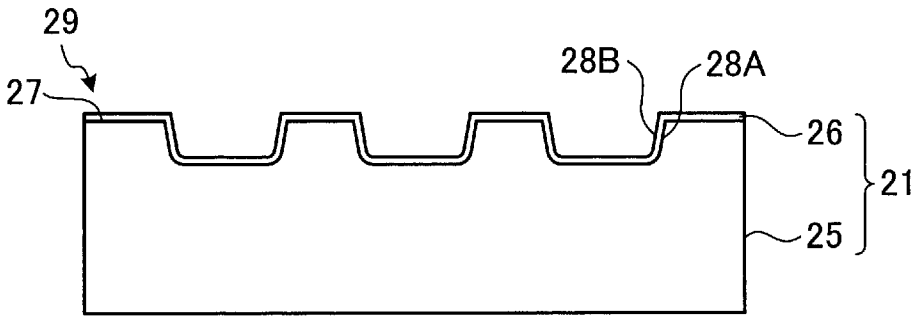
[図10]



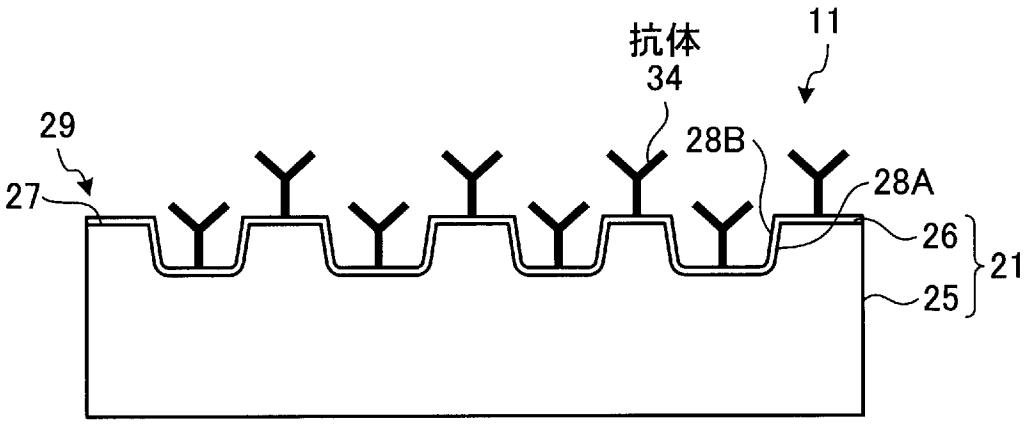
[図11]



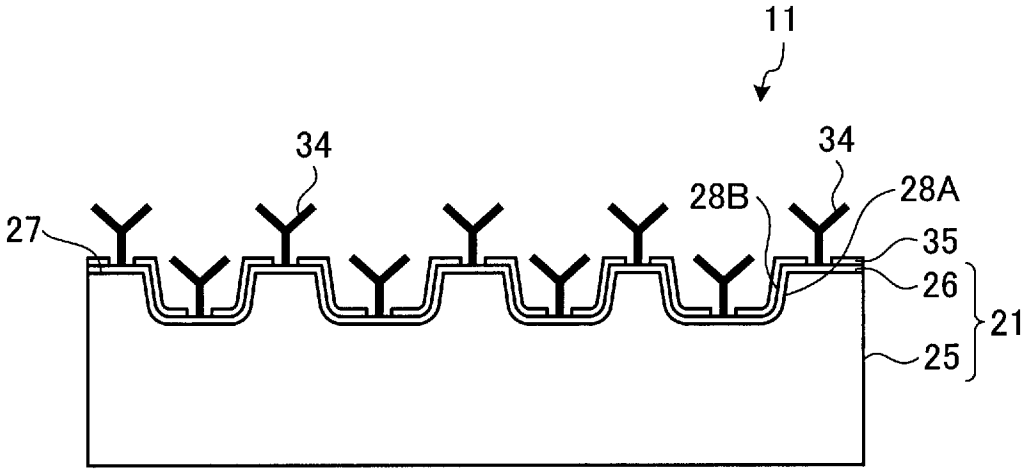
[図12]



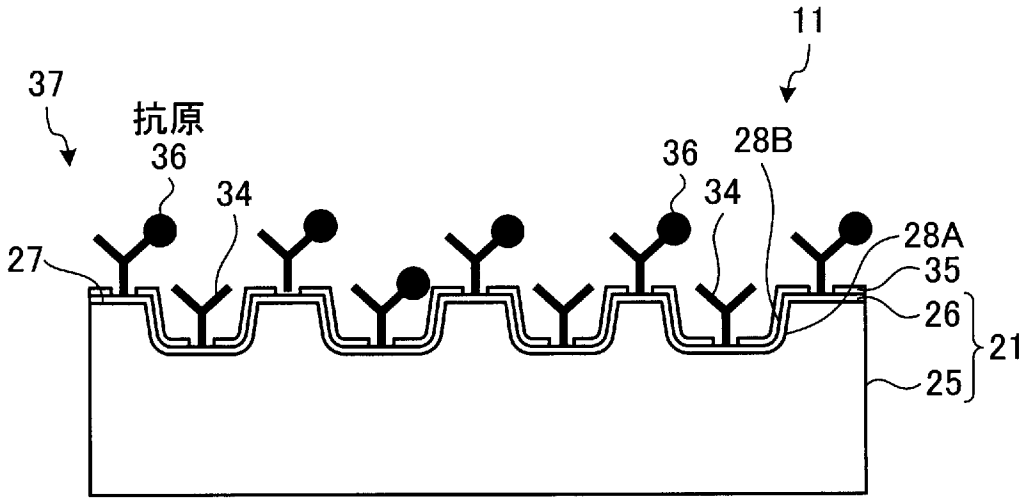
[図13]



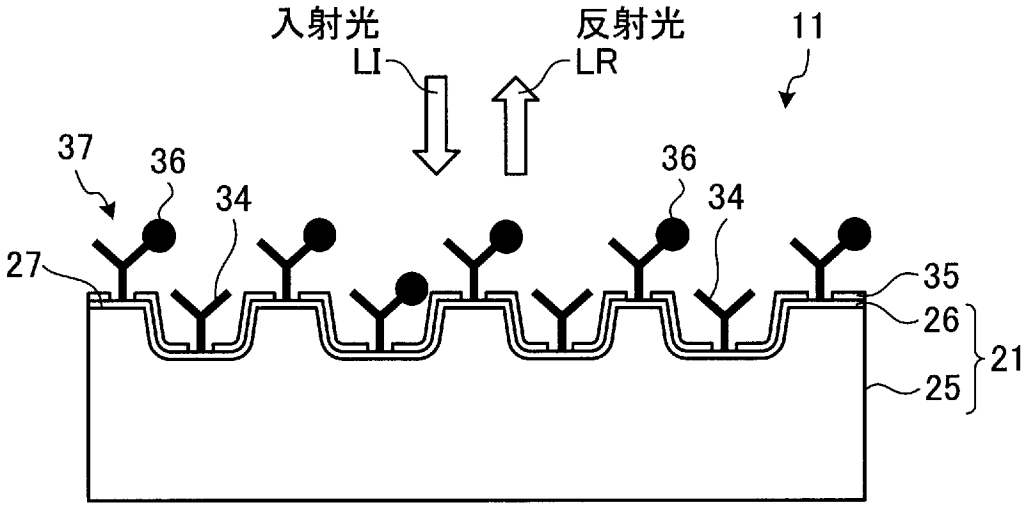
[図14]


11
34
34
28B
28A
27
35
26
21
25

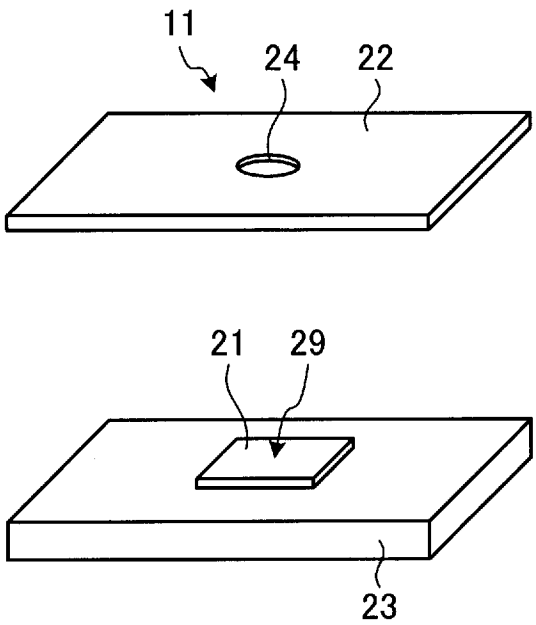
[図15]


11
37
抗原
36
36
28B
34
34
28A
27
35
26
21
25

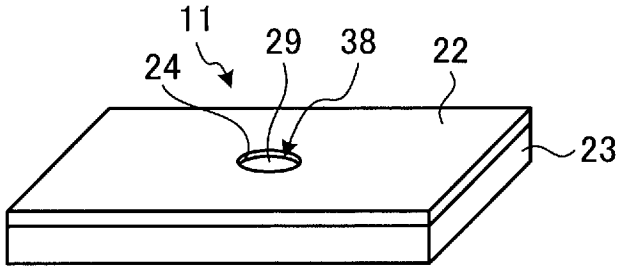
[図16]



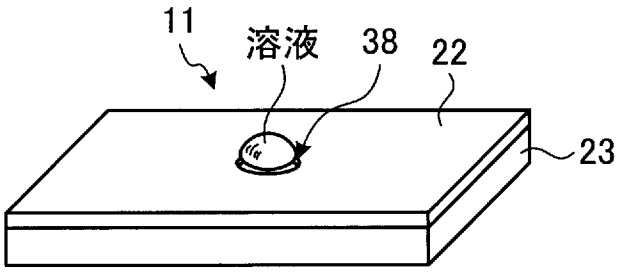
[図17]



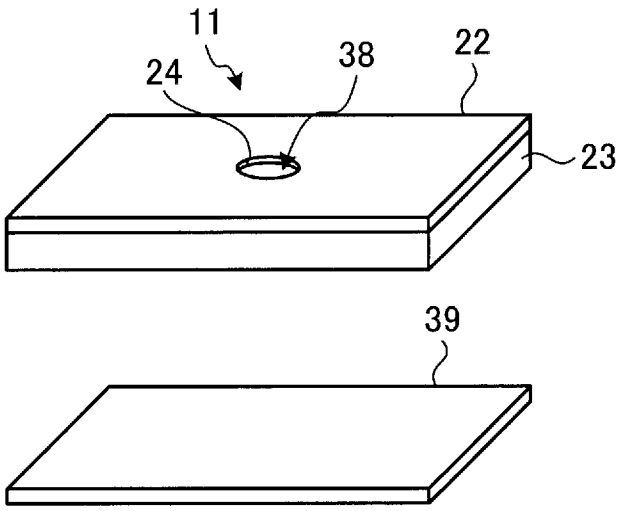
[図18]



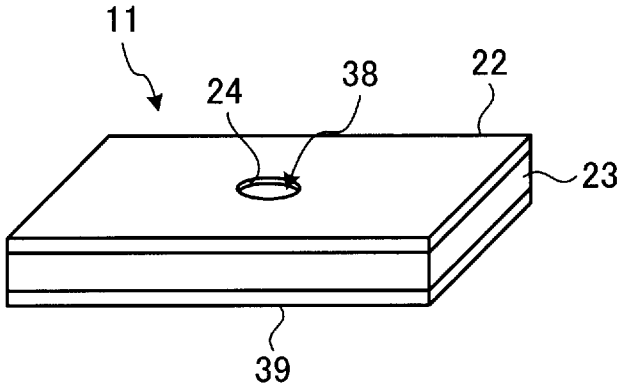
[図19]



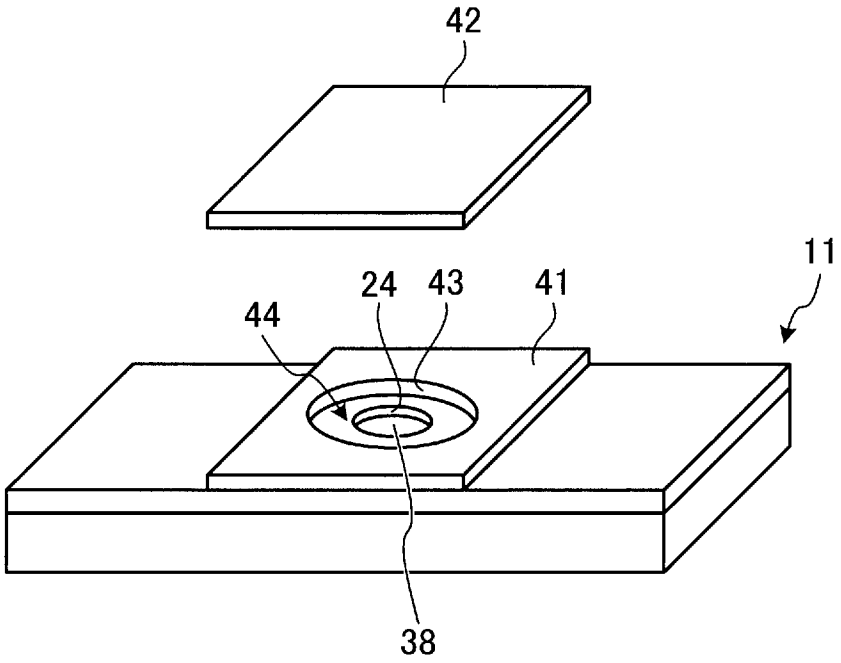
[図20]



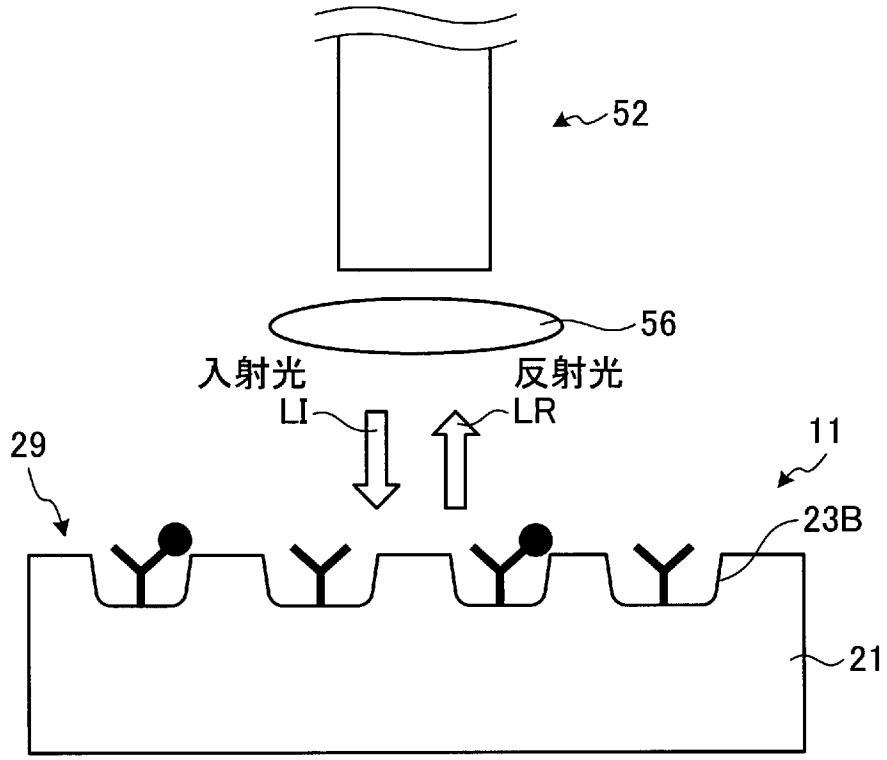
[図21]



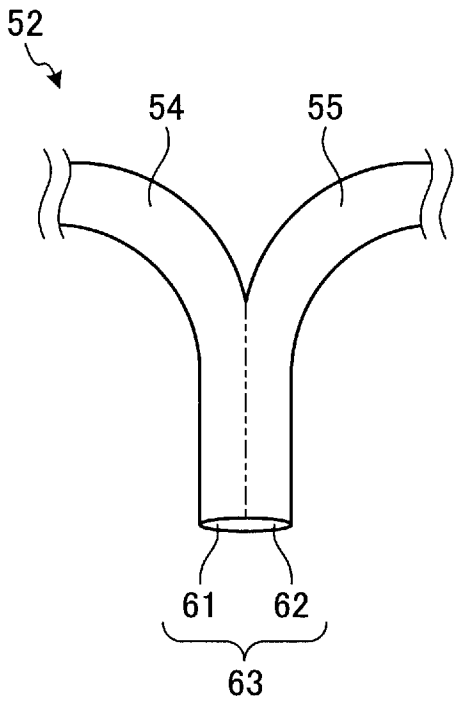
[図22]



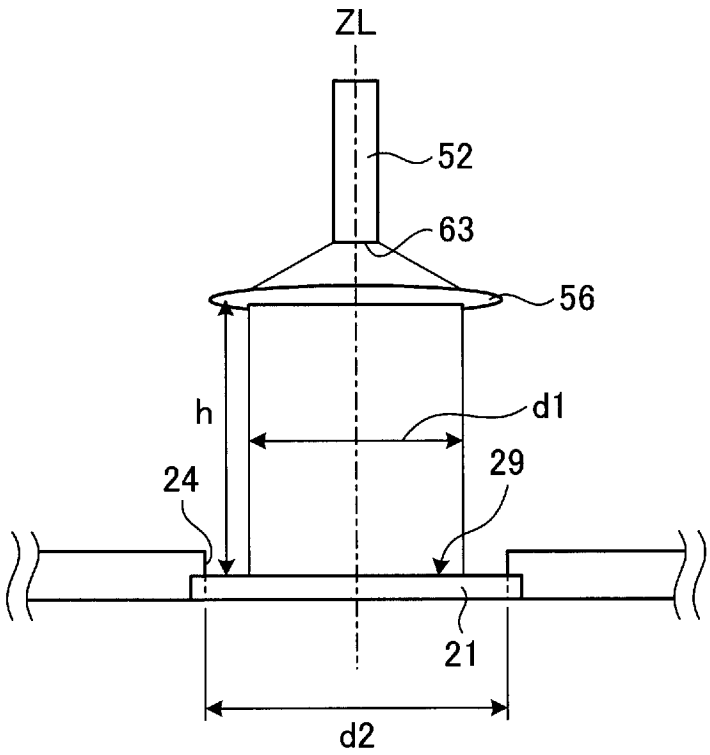
[図23]



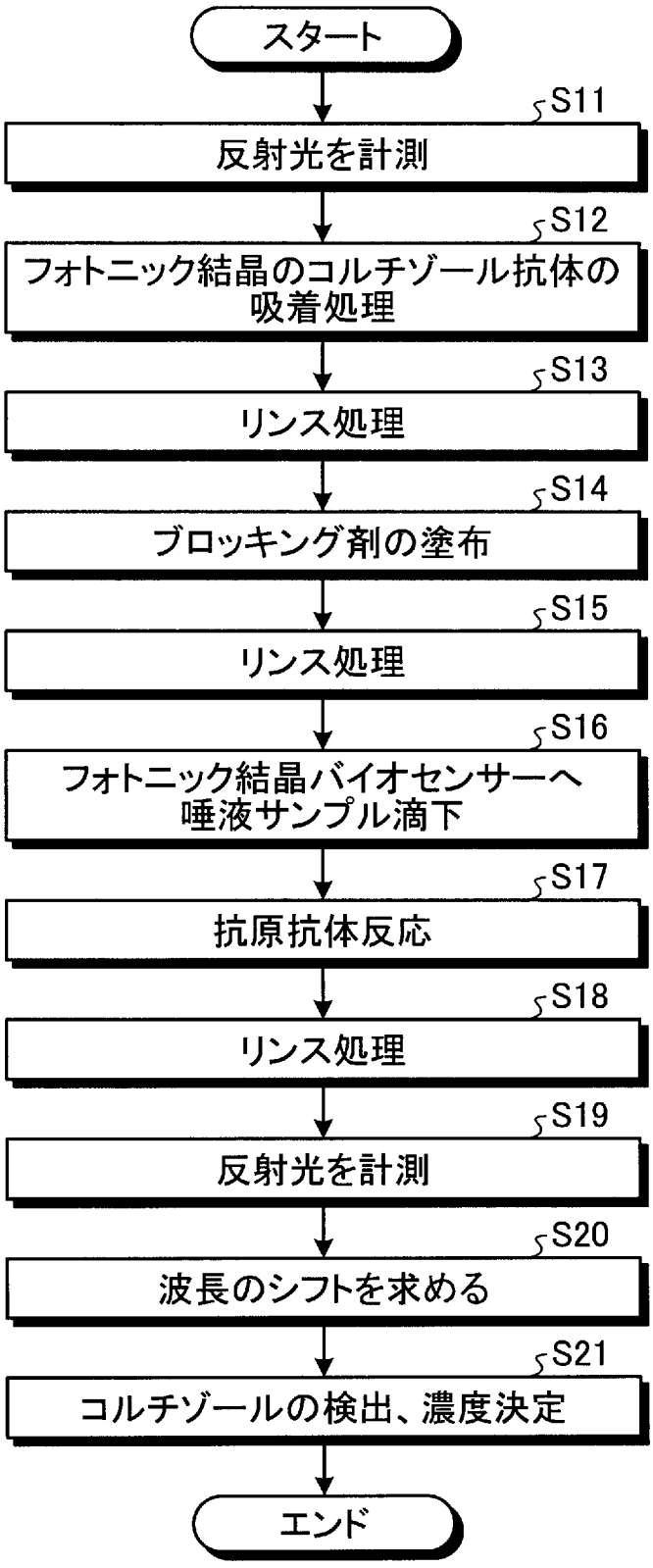
[図24]



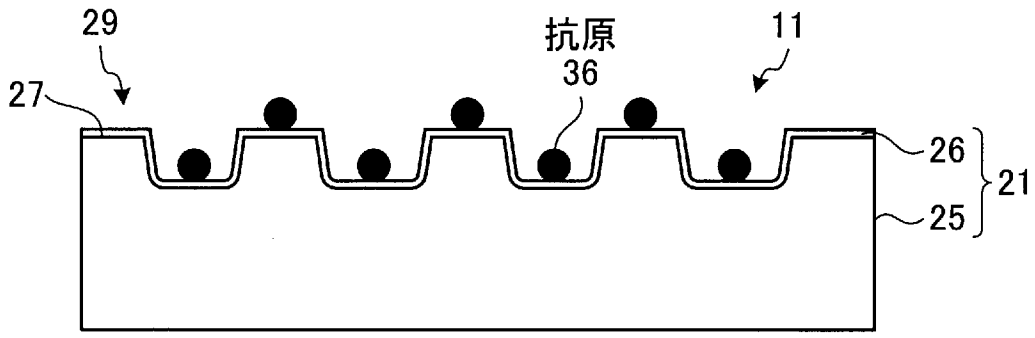
[図25]



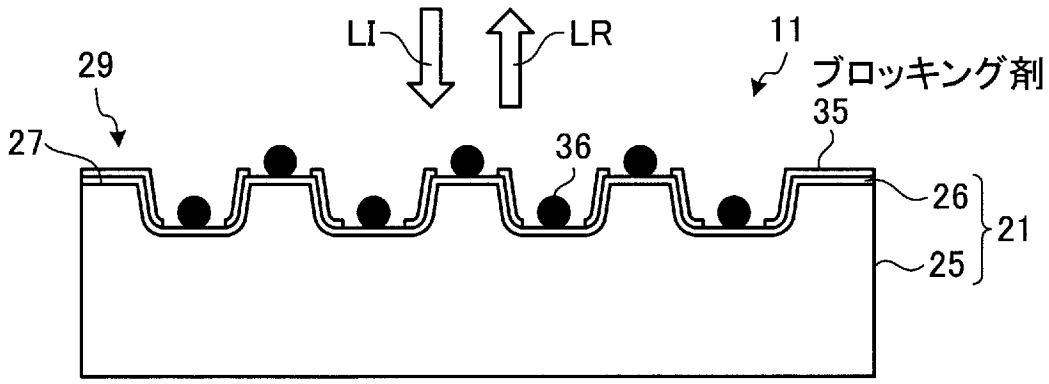
[図26]


スタート
S11
反射光を計測
S12
フォトニック結晶のコルチゾール抗体の吸着処理
S13
リンス処理
S14
ブロッキング剤の塗布
S15
リンス処理
S16
フォトニック結晶バイオセンサーへ唾液サンプル滴下
S17
抗原抗体反応
S18
リンス処理
S19
反射光を計測
S20
波長のシフトを求める
S21
コルチゾールの検出、濃度決定
エンド

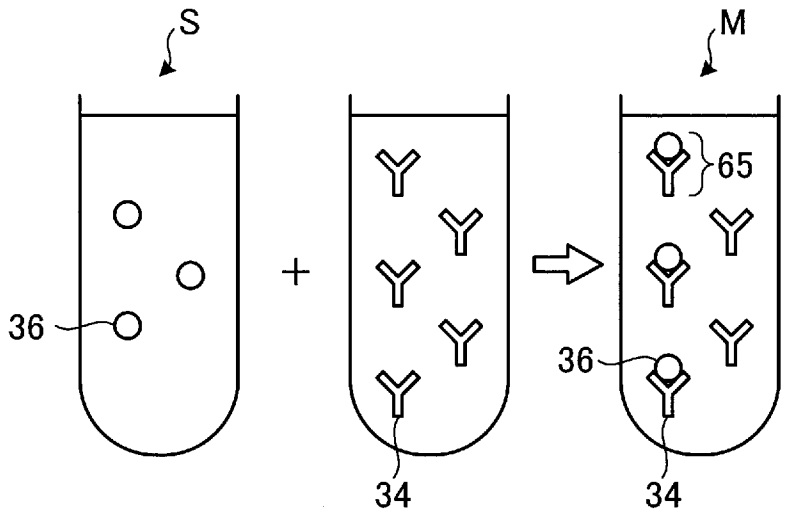
[図27]



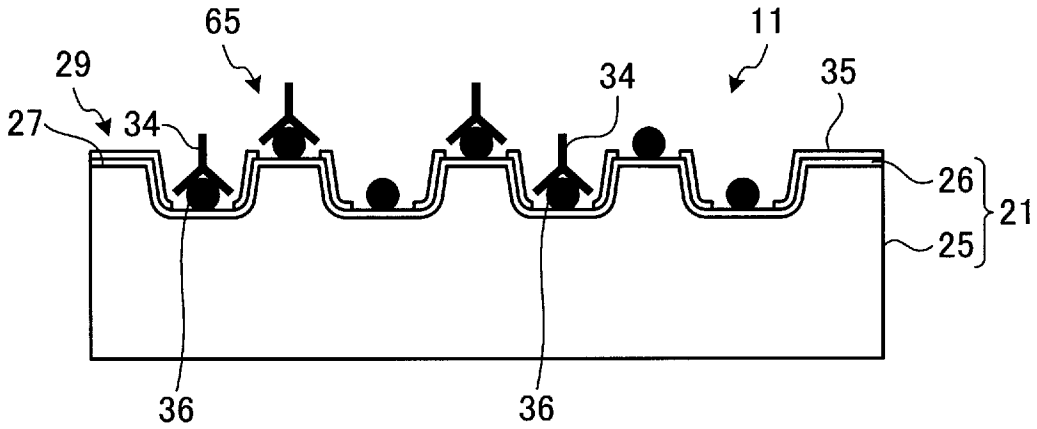
[図28]



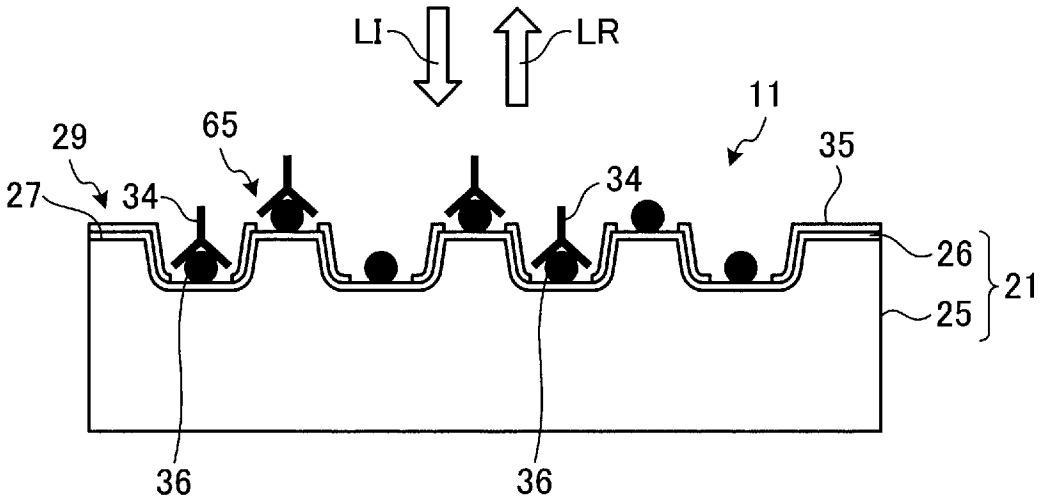
[図29]



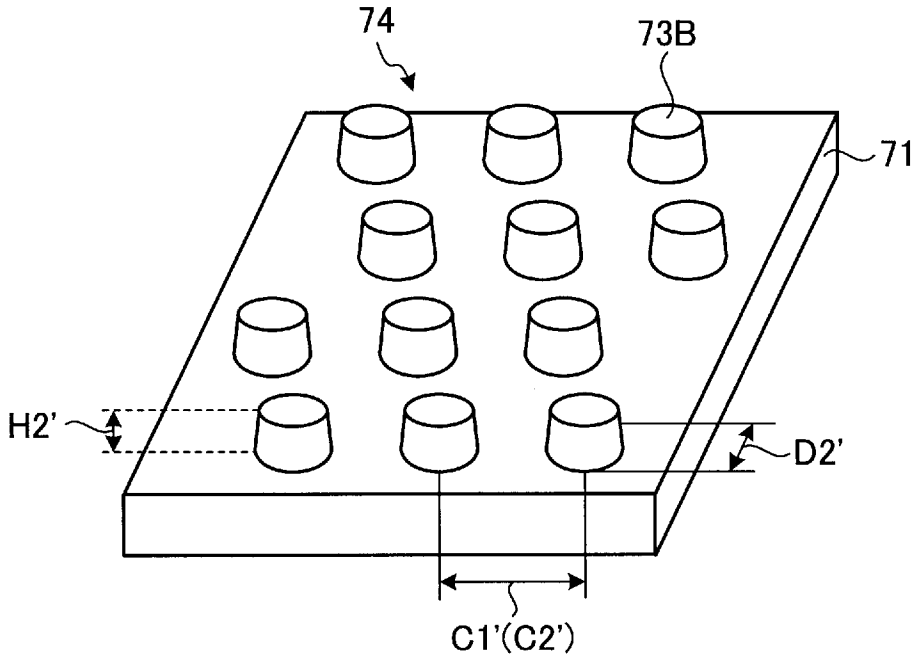
[図30]



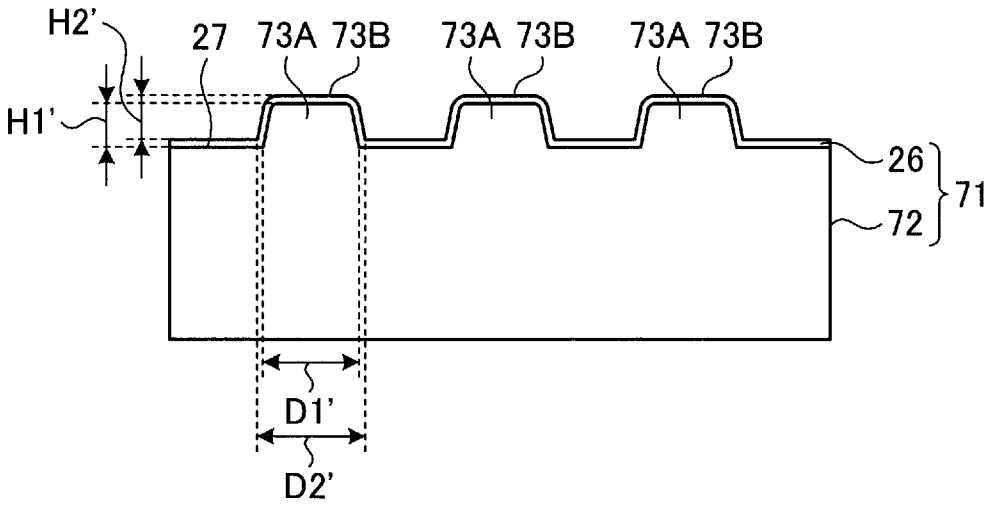
[図31]



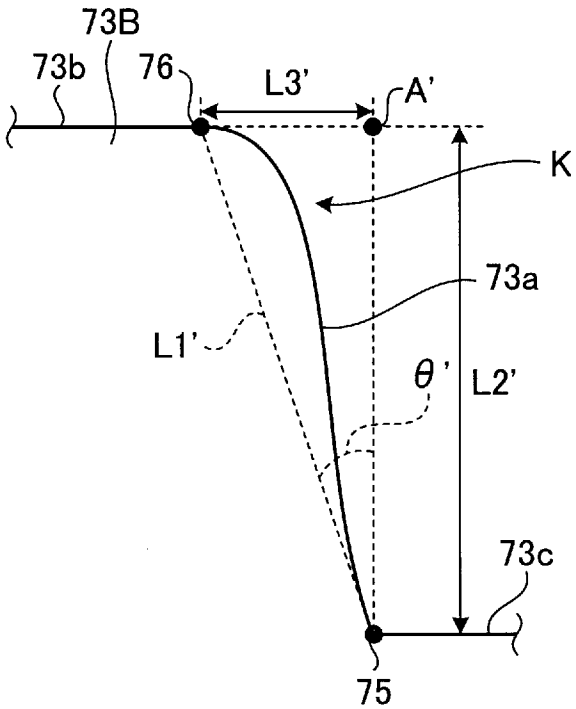
[図32]



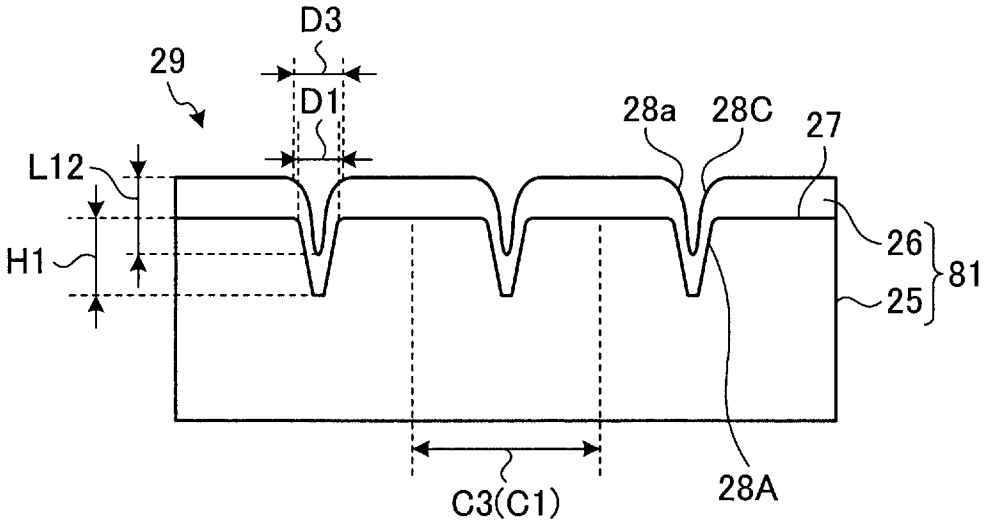
[図33]


H2'
27
73A 73B
73A 73B
73A 73B
H1'
26
72
71
D1'
D2'

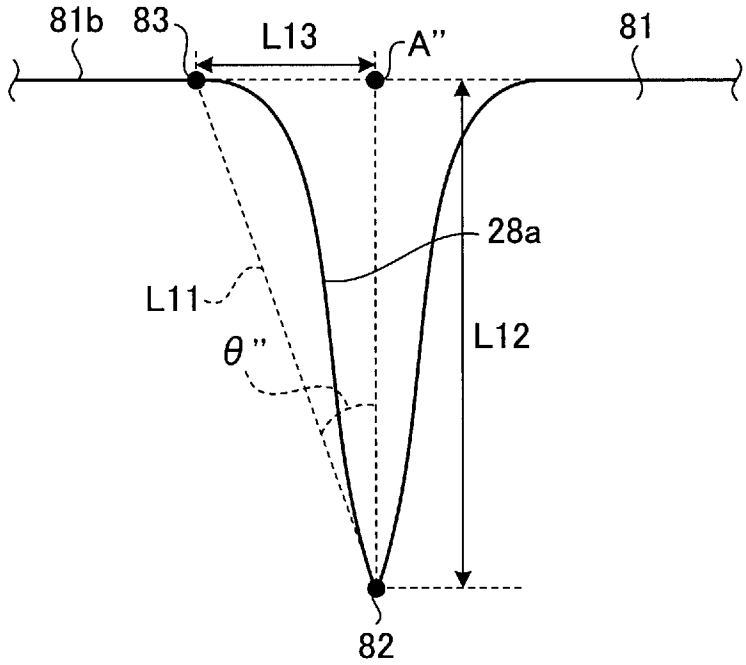
[図34]


73B
73b
76
L3'
A'
K
73a
L1'
θ'
L2'
73c
75

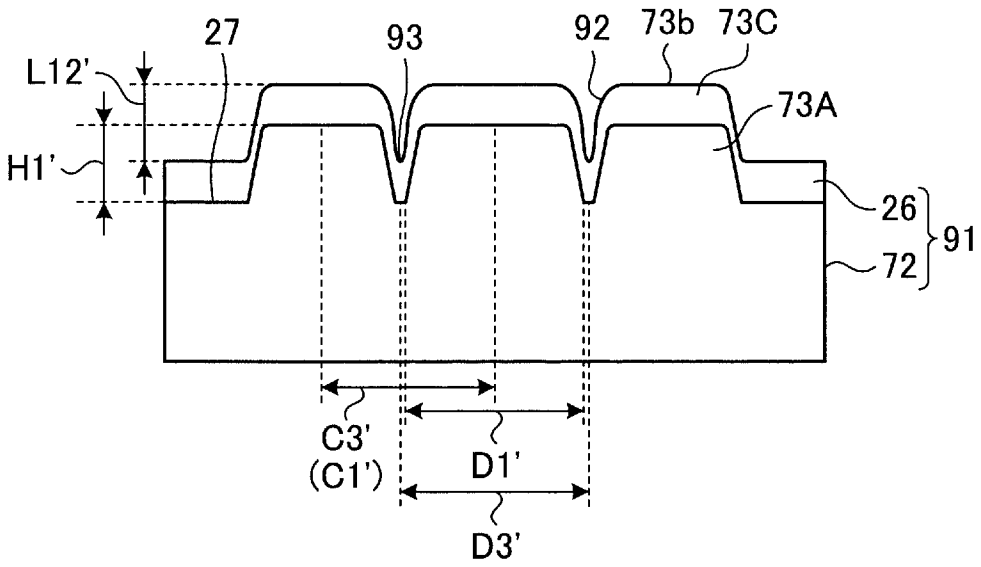
[図35]


D3
29
D1
28a
28C
27
L12
H1
26
81
25
C3(C1)
28A

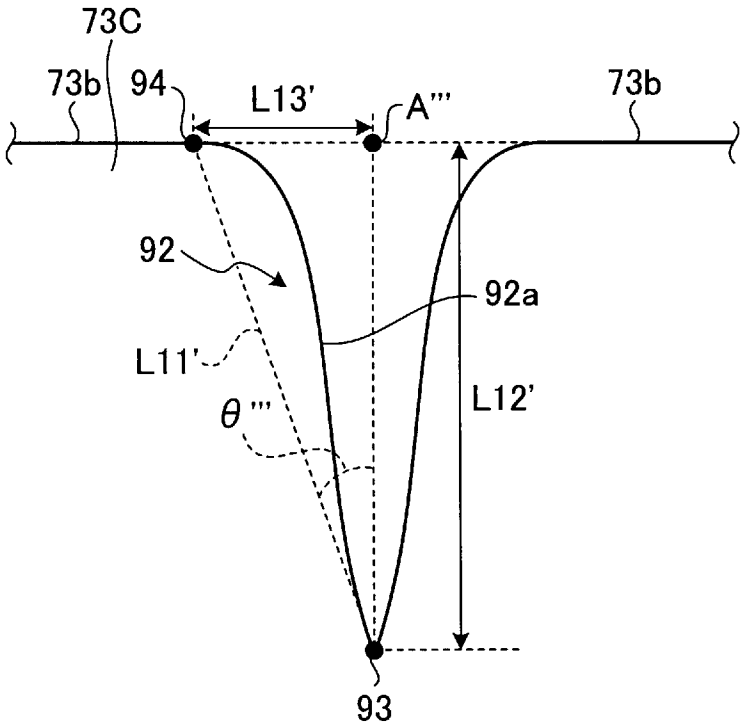
[図36]


81b
83
L13
A"
81
28a
L11
θ"
L12
82

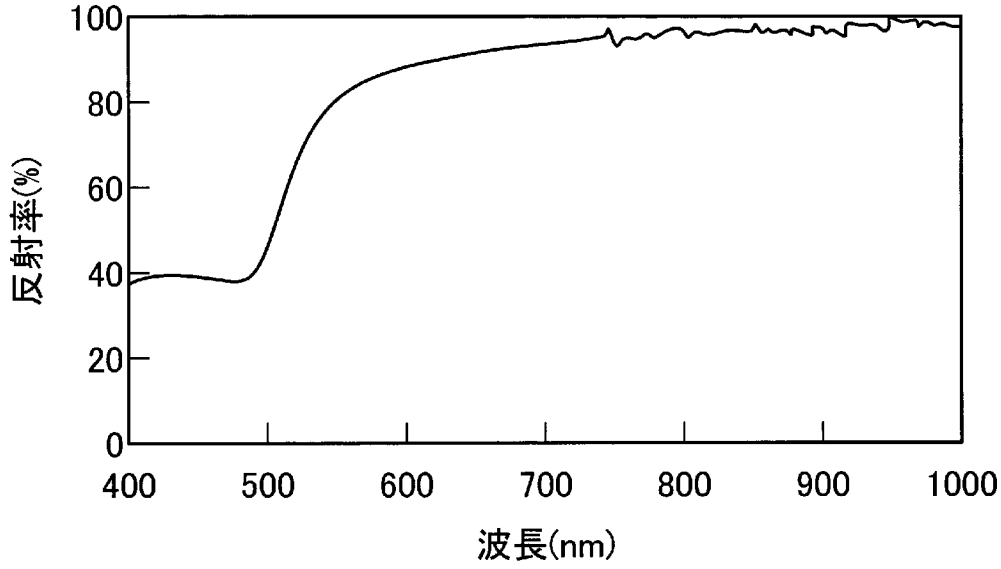
[図37]


27
93
92
73b
73C
73A
L12'
H1'
26
91
72
C3'
(C1')
D1'
D3'

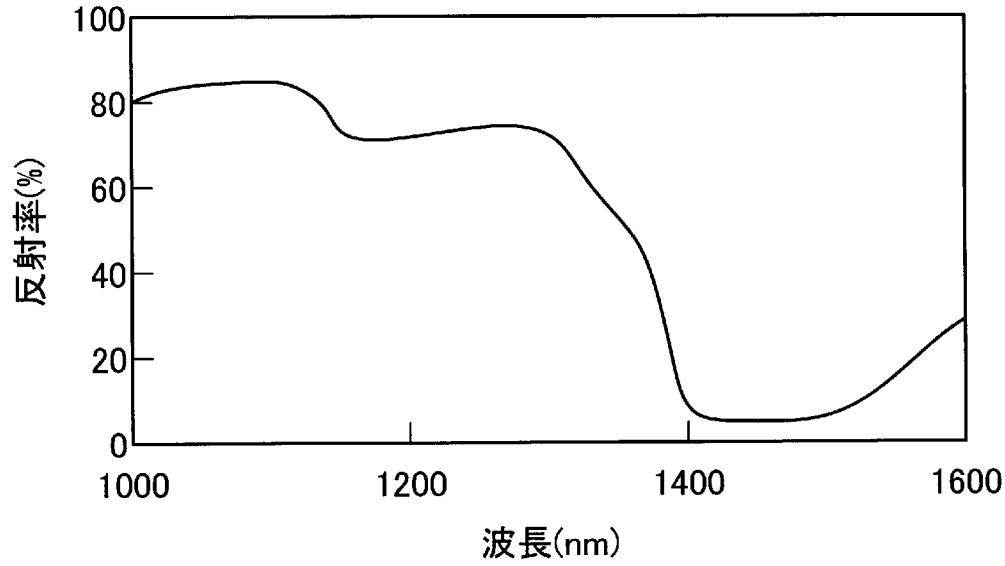
[図38]


73C
73b
94
L13'
A'''
73b
92
92a
L11'
θ'''
L12'
93

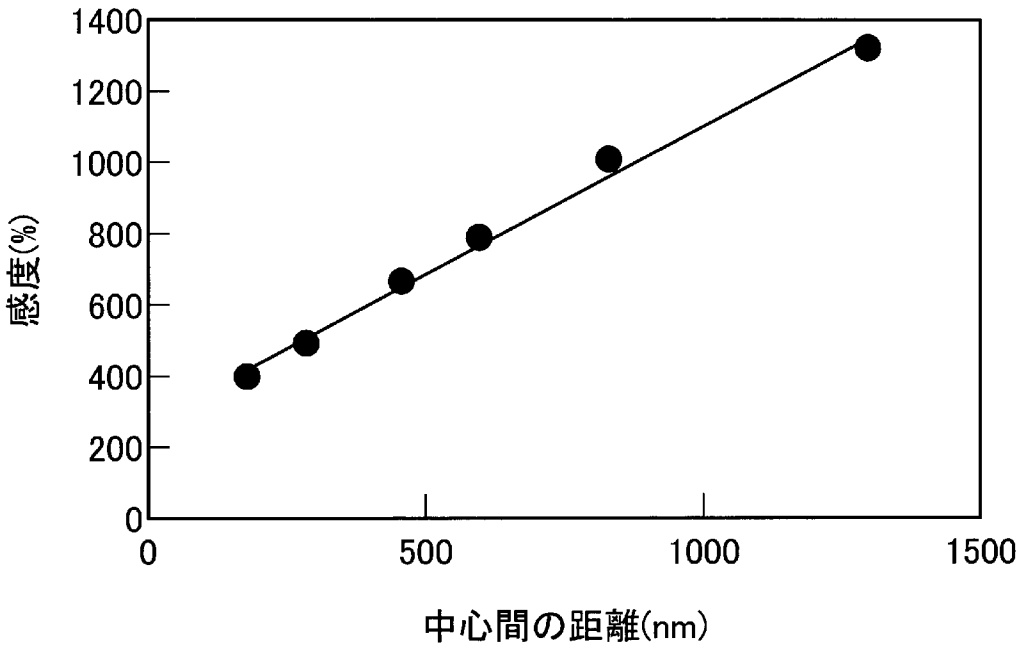
[図39]


100
80
60
40
20
0
反射率(%)
400
500
600
700
800
900
1000
波長(nm)

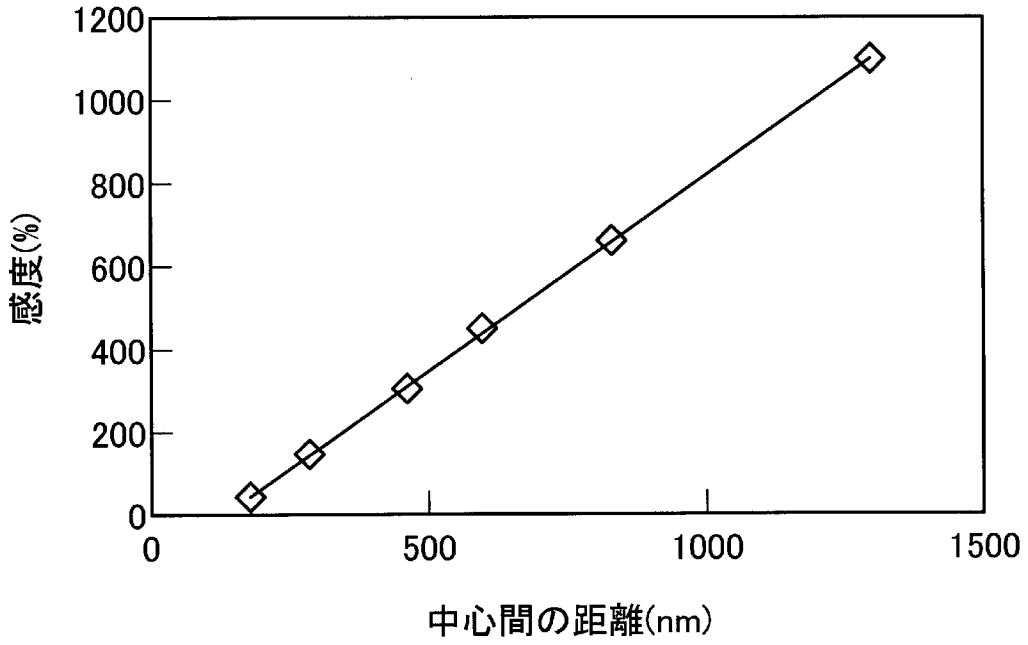
[図40]


100
80
60
40
20
0
反射率(%)
1000
1200
1400
1600
波長(nm)

[図41]


1400
1200
1000
800
600
400
200
0
感度(%)
0
500
1000
1500
中心間の距離(nm)

[図42]


1200
1000
800
600
400
200
0
感度(%)
0
500
1000
1500
中心間の距離(nm)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/055738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N21/27(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)
G01N21/27

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-16963 A (Canon Inc.), 20 January 2005 (20.01.2005), entire text; all drawings & WO 2004/113880 A2	1-16
X	JP 2005-308658 A (Rohm Co., Ltd.), 04 November 2005 (04.11.2005), entire text; all drawings (Family: none)	1-16
X	JP 2011-128135 A (Seiko Epson Corp.), 30 June 2011 (30.06.2011), entire text; all drawings & EP 2325634 A2	1-16

☒ 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	Date of mailing of the international search report
21 March, 2013 (21.03.13)	02 April, 2013 (02.04.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/055738

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2011-141265 A (Seiko Epson Corp.), 21 July 2011 (21.07.2011), entire text; all drawings & EP 2325634 A2	1-16
A	WO 2010/044274 A1 (Tokyo Institute of Technology), 22 April 2010 (22.04.2010), entire text; all drawings & US 2012/0038926 A1	1-16
A	JP 2008-191097 A (Tohoku University), 21 August 2008 (21.08.2008), entire text; all drawings (Family: none)	1-16

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０５５７３８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N21/27(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N21/27

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３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）

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	JP 2005-16963 A (キヤノン株式会社) 2005.01.20, 全文全図 & WO 2004/113880 A2	1-16
X	JP 2005-308658 A (ローム株式会社) 2005.11.04, 全文全図（ファミリーなし）	1-16
X	JP 2011-128135 A (セイコーエプソン株式会社) 2011.06.30, 全文全図 & EP 2325634 A2	1-16

☑　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 ２１．０３．２０１３	国際調査報告の発送日 ０２．０４．２０１３
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 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）　2W　9403 森口　正治 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２９２

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
X	JP 2011-141265 A (セイコーエプソン株式会社) 2011.07.21, 全文全図 & EP 2325634 A2	1-16
A	WO 2010/044274 A1 (国立大学法人東京工業大学) 2010.04.22, 全文全図 & US 2012/0038926 A1	1-16
A	JP 2008-191097 A (国立大学法人東北大学) 2008.08.21, 全文全図 (ファミリーなし)	1-16