

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4569346号  
(P4569346)

(45) 発行日 平成22年10月27日 (2010.10.27)

(24) 登録日 平成22年8月20日 (2010.8.20)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 21/64	(2006.01)	GO 1 N 21/64	F
GO 1 N 21/78	(2006.01)	GO 1 N 21/78	C
GO 1 N 37/00	(2006.01)	GO 1 N 37/00	1 O 2
GO 1 N 33/53	(2006.01)	GO 1 N 33/53	M

請求項の数 1 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2005-93945 (P2005-93945)	(73) 特許権者	000001443
(22) 出願日	平成17年3月29日 (2005.3.29)		カシオ計算機株式会社
(65) 公開番号	特開2006-275699 (P2006-275699A)		東京都渋谷区本町1丁目6番2号
(43) 公開日	平成18年10月12日 (2006.10.12)	(74) 代理人	100090033
審査請求日	平成20年3月21日 (2008.3.21)		弁理士 荒船 博司
		(74) 代理人	100093045
			弁理士 荒船 良男
		(72) 発明者	岩館 光史
			東京都羽村市栄町3丁目2番1号 カシオ
			計算機株式会社 羽村技術センター内
		審査官	廣田 健介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体高分子分析方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の第1電極の上において複数の第2電極線を直交させるとともに前記第1の電極線と第2の電極線との各交差部に光電変換素子を形成した単純マトリクス構造の固体撮像デバイスを、

既知の生体高分子からなる複数種のスポットを前記第2の電極線の上の受光面上に点在させ、

前記受光面をバッファ液で覆い、

標識化した生体高分子のサンプルを前記バッファ液に添加し、

前記スポットの下にある光電変換素子の前記第1の電極線及び前記第2の電極線に選択的に正電圧を印加し、前記バッファ液中の生体高分子のサンプルを引き寄せ、  
ことを特徴とする生体高分子分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、固体撮像デバイスを用いた生体高分子分析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、様々な生物種の遺伝子の発現解析を行っている。遺伝子の発現解析とは、細胞で発現している遺伝子を同定することであり、具体的には、遺伝子をコードするDNAから

10

20

転写されている mRNA を同定することである。

【 0 0 0 3 】

遺伝子の発現解析のために DNA マイクロアレイ及びその読取装置が開発されている。DNA マイクロアレイは、プローブとなる既知の塩基配列の cDNA をスライドガラス等の固体担体上にマトリックス状に整列固定させたものである（例えば特許文献 1 参照）。ここで、既知の塩基配列の cDNA としては、検体において既知の mRNA と同一、またはその一部と同一の塩基配列の cDNA が用いられる。DNA マイクロアレイ及びその読取装置を用いた遺伝子の発現解析は次のようにして行う。

【 0 0 0 4 】

まず、複数種類の配列既知の cDNA（以下、プローブ DNA という）をスライドガラス等の固体担体に整列固定させた DNA マイクロアレイを準備する。次に、検体から mRNA を抽出し、逆転写酵素を用いて蛍光物質で標識した cDNA（以下、サンプル DNA という）を合成する。次に、サンプル DNA を蛍光物質で標識化してから DNA マイクロアレイ上に添加すると、サンプル DNA が相補的なプローブ DNA とハイブリダイズすることにより DNA マイクロアレイ上に固定される。サンプル DNA を標識する蛍光物質は励起されるとサンプル DNA が結合したプローブ DNA の位置から蛍光を発することになる。

【 0 0 0 5 】

次いで、DNA マイクロアレイを読取装置にセッティングし、読取装置にて分析する。読取装置は、励起光の照射点を DNA マイクロアレイに対して二次元的に移動し、それと共に集光レンズ及びフォトマルチプライヤーによって DNA マイクロアレイを二次元走査する。励起光により励起された蛍光物質から発した蛍光を集光レンズで集光させ、蛍光強度をフォトマルチプライヤーで計測することで、DNA マイクロアレイの面内の蛍光強度分布を計測し、これにより、DNA マイクロアレイ上の蛍光強度分布が二次元の画像として出力される。出力された画像内で蛍光強度が大きい部分には、プローブ DNA の塩基配列と相補的な塩基配列を有したサンプル DNA が含まれていることを表している。従って、二次元画像中のどの部分の蛍光強度が大きいかにによって、配列既知の mRNA のうち、どれが検体で発現しているかを同定することができる。

【特許文献 1】特開 2 0 0 0 - 1 3 1 2 3 7 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

ところで、複数の光電変換素子を二次元アレイ状に配列した固体撮像デバイスの受光面にプローブ DNA をスポットした生体高分子分析チップが開発されている。このような生体高分子分析チップでは、スポットに付着したサンプル DNA 等の生体高分子を標識する蛍光物質、発光物質等の標識物質からの光を各光電変換素子により計測する。固体撮像デバイスの受光面にスポットが点在しており、標識物質から発した光を個々の光電変換素子が検知するというものである。

【 0 0 0 7 】

しかしながら、サンプル DNA と相補的なプローブ DNA の塩基配列はそれぞれ異なっているため、サンプル DNA とのハイブリダイゼーションのしやすさも互いに異なる。サンプル DNA と相補的な塩基配列にもにもかかわらずハイブリダイゼーションしにくいスポットでは必然的に蛍光の量が小さい。また各スポットのサンプル DNA の数が違っていても同様のことが生じる。

【 0 0 0 8 】

そこで、本発明は、このような問題点を解決しようとしてなされたものであり、効率的に蛍光を読み取ることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

以上の課題を解決するために、請求項 1 に係る発明は、複数の第 1 電極の上において複

10

20

30

40

50

数の第 2 電極線を直交させるとともに前記第 1 の電極線と第 2 の電極線との各交差部に光電変換素子を形成した単純マトリクス構造の固体撮像デバイスを用い、既知の生体高分子からなる複数種のスポットを前記第 2 の電極線の上の受光面上に点在させ、前記受光面をバッファー液で覆い、標識化した生体高分子のサンプルを前記バッファー液に添加し、前記スポットの下にある光電変換素子の前記第 1 の電極線及び前記第 2 の電極線に選択的に正電圧を印加し、前記バッファー液中の生体高分子のサンプルを引き寄せることを特徴とする。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、効率的に蛍光を読み取ることができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下に、本発明を実施するための最良の形態について図面を用いて説明する。但し、以下に述べる実施形態には、本発明を実施するために技術的に好ましい種々の限定が付されているが、発明の範囲を以下の実施形態及び図示例に限定するものではない。

【0015】

〔1〕分析支援装置 1 の全体構成

図 1 は、本発明を適用した実施形態における分析支援装置 1 の概略平面図であり、図 2 は、図 1 の切断線 II - II に沿った面の矢視断面図であり、図 3 は、分析支援装置 1 のブロック図である。

20

【0016】

図 1 及び図 2 に示すように、この分析支援装置 1 においては、矩形枠状の浴槽 71 の底に固体撮像デバイス 3 が設けられ、浴槽 71 にはバッファー液 72 が注入されている。また、固体撮像デバイス 3 の受光面に複数のスポット 60 が点在し、固体撮像デバイス 3 の受光面に励起光照射装置 73 が対向し、受光面の反対面に可視光照射装置 74 が対向している。更に、この分析支援装置 1 には、固体撮像デバイス 3 の駆動回路を有したコントローラ 75 が設けられ、このコントローラ 75 によって固体撮像デバイス 3 が駆動されるとともに、励起光照射装置 73 及び可視光照射装置 74 の点灯・消灯が行われる。また、コントローラ 75 には出力装置 76 が接続され、コンピュータ 75 の信号により出力装置 75 にて出力（表示又はプリント）が行われる。

30

【0017】

〔2〕固体撮像デバイス

図 1 ~ 図 2、図 4 ~ 図 5 を用いて固体撮像デバイス 3 について詳細に説明する。ここで、図 4 は、固体撮像デバイス 3 の画素である光電変換素子の電極構造を示した平面図であり、図 5 は、図 4 の切断線 IV - IV に沿った面の矢視断面図である。

【0018】

この固体撮像デバイス 3 は単純マトリクス構造となっている。即ち、互いに平行に配列された複数のボトムゲートライン（第 1 の電極線）41 が透明基板 17 上に配列され、複数のトップゲートライン（第 2 の電極線）44 が平面視してボトムゲートライン 41 に対して直交するよう配列され、ボトムゲートライン 41 とトップゲートライン 44 の各交差部に光電変換素子としてのダブルゲート型薄膜トランジスタ（以下、ダブルゲートトランジスタという。）20 が設けられている。

40

【0019】

透明基板 17 は、光を透過する性質（以下、光透過性という。）を有するとともに絶縁性を有し、石英ガラス等といったガラス基板又はポリカーボネート、PMMA 等といったプラスチック基板である。

【0020】

ダブルゲートトランジスタ 20 は何れも、受光層である半導体膜 23 と、ボトムゲート絶縁膜 22 を挟んで半導体膜 23 に対向したボトムゲート電極 21 と、トップゲート絶縁膜 29 を挟んで半導体膜 23 に対向したトップゲート電極 30 と、半導体膜 23 の一部に

50

重なるよう形成された不純物半導体膜 2 5 と、半導体膜 2 3 の別の部分に重なるよう形成された不純物半導体膜 2 6 と、不純物半導体膜 2 5 に重なったソース電極 2 7 と、不純物半導体膜 2 5 に重なったドレイン電極 2 8 と、を備え、半導体膜 2 3 において受光した光量に従ったレベルの電気信号に変換するものである。

【 0 0 2 1 】

ボトムゲート電極 2 1 は、ボトムゲートライン 4 1 と一体形成されたものである。ボトムゲートライン 4 1 に沿って配列された同一の列のダブルゲートトランジスタ 2 0 はそのボトムゲートライン 4 1 を共有している。ボトムゲート電極 2 1 及びボトムゲートライン 4 1 は、導電性及び遮光性を有し、例えばクロム、クロム合金、アルミ若しくはアルミ合金又はこれらの合金からなる。

10

【 0 0 2 2 】

ボトムゲート電極 2 1 及びボトムゲートライン 4 1 はボトムゲート絶縁膜 2 2 によって被覆されている。すなわち、ボトムゲート絶縁膜 2 2 は、全てのダブルゲートトランジスタ 2 0 に共通して形成された膜であり、べた一面に成膜されている。ボトムゲート絶縁膜 2 2 は、絶縁性及び光透過性を有し、例えば窒化シリコン ( S i N ) 又は酸化シリコン ( S i O<sub>2</sub> ) からなる。

【 0 0 2 3 】

ボトムゲート絶縁膜 2 2 上に半導体膜 2 3 が形成されている。半導体膜 2 3 は、ダブルゲートトランジスタ 2 0 ごとに独立して形成されている。半導体膜 2 3 は、平面視して略矩形状を呈しており、受光した光量に応じた量の電子 - 正孔対を生成するアモルファスシリコン又はポリシリコンで形成された層である。

20

【 0 0 2 4 】

半導体膜 2 3 上には、チャネル保護膜 2 4 が形成されている。チャネル保護膜 2 4 は、ダブルゲートトランジスタ 2 0 ごとに独立してパターニングされており、それぞれのダブルゲートトランジスタ 2 0 において半導体膜 2 3 の中央部上に形成されている。チャネル保護膜 2 4 は、絶縁性及び光透過性を有し、例えば窒化シリコン又は酸化シリコンからなる。チャネル保護膜 2 4 は、パターニングに用いられるエッチャントから半導体膜 2 3 を保護するものである。半導体膜 2 3 に光が入射すると、入射した光量に従った量の電子 - 正孔対がチャネル保護膜 2 4 と半導体膜 2 3 との界面付近を中心に発生するようになってくる。この場合、半導体膜 2 3 側にはキャリアとして正孔が発生し、チャネル保護膜 2 4 側には電子が発生する。

30

【 0 0 2 5 】

半導体膜 2 3 の一端部上には、不純物半導体膜 2 5 が一部チャネル保護膜 2 4 に重なるようにして形成されており、半導体膜 2 3 の他端部上には、不純物半導体膜 2 6 が一部チャネル保護膜 2 4 に重なるようにして形成されている。不純物半導体膜 2 5 , 2 6 は、ダブルゲートトランジスタ 2 0 ごとに独立してパターニングされている。不純物半導体膜 2 5 , 2 6 は、n 型の不純物イオンを含むアモルファスシリコン ( n<sup>+</sup>シリコン ) からなる。

【 0 0 2 6 】

不純物半導体膜 2 5 上には、ソース電極 2 7 が形成され、不純物半導体膜 2 6 上には、ドレイン電極 2 8 が形成されている。ソース電極 2 7 は、ボトムゲートライン 4 1 に対して平行となったソースライン 4 2 と一体形成され、ドレイン電極 2 8 は、ボトムゲートライン 4 1 に対して平行となったドレインライン 4 3 と一体形成されている。ソースライン 4 2 及びドレインライン 4 3 に沿って配列された同一の列のダブルゲートトランジスタ 2 0 はそのソースライン 4 2 及びドレインライン 4 3 を共有している。ソース電極 2 7 、ドレイン電極 2 8 、ソースライン 4 2 及びドレインライン 4 3 は、導電性及び遮光性を有しており、例えばクロム、クロム合金、アルミ若しくはアルミ合金又はこれらの合金からなる。

40

【 0 0 2 7 】

ソース電極 2 7 、ドレイン電極 2 8 、ソースライン 4 2 及びドレインライン 4 3 は、ト

50

トップゲート絶縁膜 29 によって被覆されている。トップゲート絶縁膜 29 は全てのダブルゲートトランジスタ 20 に共通して形成された膜であり、べた一面に成膜されている。トップゲート絶縁膜 29 は、絶縁性及び光透過性を有し、例えば窒化シリコン又は酸化シリコンからなる。

#### 【0028】

トップゲート絶縁膜 29 上にはトップゲート電極 30 が形成され、トップゲート電極 30 が半導体膜 23 に対して対向配置されている。トップゲート電極 30 は、トップゲートライン 44 と一体形成されたものである。トップゲートライン 44 に沿って配列された同一の列のダブルゲートトランジスタ 20 はそのトップゲートライン 44 を共有している。トップゲート電極 30 及びトップゲートライン 44 は、導電性及び光透過性を有し、例えば、酸化インジウム、酸化亜鉛若しくは酸化スズ又はこれらのうちの少なくとも一つを含む混合物（例えば、錫ドーパ酸化インジウム（ITO）、亜鉛ドーパ酸化インジウム）で形成されている。

10

#### 【0029】

トップゲート電極 30 及びトップゲートライン 44 は保護絶縁膜 31 によって被覆され、保護絶縁膜 31 は全てのダブルゲートトランジスタ 20 に共通して形成された膜であり、べた一面に成膜されている。保護絶縁膜 31 は、絶縁性及び光透過性を有し、窒化シリコン又は酸化シリコンからなる。

#### 【0030】

保護絶縁膜 31 上には、励起光を遮蔽するとともに蛍光を透過する励起光遮蔽膜 32 が成膜されている。励起光と蛍光は異なる波長であり、例えば励起光が紫外線波長域の光であり、蛍光が可視光波長域の光である。

20

#### 【0031】

ダブルゲートトランジスタ 20 の光電変換は次のように行われる。ソース電極 27 及びソースライン 42 が接地された状態で、図 6 に示すようなタイミングで電圧が印加される。図 6 に示すように、トップゲートライン 44 を介してトップゲート電極 30 に +5V のリセットパルスが印加されると、半導体膜 23 内や半導体膜 23 とチャネル保護膜 24 との界面近傍に蓄積されたキャリア（ここでは、正孔である。）がトップゲート電極 30 の電圧により反発して吐出される。トップゲート電極 30 にリセットパルスが印加されている期間をリセット期間という。

30

#### 【0032】

リセットパルスが終了してから、ボトムゲートライン 41 を介してボトムゲート電極 21 に +10V のリードパルスが印加されるまでの間（この期間をキャリア蓄積期間という。）、光量に従った量の電子・正孔対が半導体膜 23 内で生成されるが、そのうちの正孔がトップゲート電極 30 の電界により半導体膜 23 内や半導体膜 23 とチャネル保護膜 24 との界面近傍に蓄積される。

#### 【0033】

キャリア蓄積期間中に、ドレインライン 43 を介してドレイン電極 28 に +10V のプリチャージパルスが印加されるが、トップゲート電極 30 に印加されている電圧が -20V であり、ボトムゲート電極 21 に印加されている電位が ±0V であるため、たとえ半導体膜 23 内や半導体膜 23 とチャネル保護膜 24 との界面近傍に蓄積された正孔の電荷だけではゲート・ソース間電位が低いので半導体膜 23 にはチャネルが形成されず、ドレイン電極 28 とソース電極 27 との間に電流は流れない。そのため、ドレイン電極 28 に電荷がチャージされる。

40

#### 【0034】

次に、プリチャージパルスが終了するとともに、リードパルスがボトムゲート電極 21 に印加される。リードパルスが印加されている期間をリード期間という。リード期間においては、キャリア蓄積期間において蓄積されたキャリアがトップゲート電極 30 の負電界を緩和するように働くため、ボトムゲート電極 21 の正電界により半導体膜 23 に n チャネルが形成されて、ドレイン電極 28 からソース電極 27 に電流が流れるようになる。従

50

って、リード期間では、ドレイン電極 28 の電圧は、ドレイン - ソース間電流によって時間の経過とともに徐々に低下する傾向を示す。ここで、キャリア蓄積期間において半導体膜 23 に入射した光量が多くなるにつれて、蓄積されるキャリアも多くなり、蓄積されるキャリアが多くなるにつれて、リード期間においてドレイン電極 28 からソース電極 27 に流れる電流のレベルも大きくなる。従って、リード期間におけるドレイン電極 28 の電圧の変化傾向は、キャリア蓄積期間で半導体膜 23 に入射した光量に依存する。これにより、キャリア蓄積期間で半導体 23 に入射した光量がドレイン電極 30 の電圧として光電変換される。

#### 【0035】

上述のサイクルが 1 つのダブルゲートトランジスタ 20 の光電変換のサイクルであるが、トップゲートライン 44 がボトムゲートライン 41 及びドレインライン 43 に対して直交しているので、ボトムゲートライン 41 及びドレインライン 43 とトップゲートライン 44 との組み合わせによって、複数のダブルゲートトランジスタ 20 中から 1 つずつ順次選択していく。つまり、パッシブ駆動方式（単純マトリクス駆動方式）で固体撮像デバイス 3 を駆動すれば、これらダブルゲートトランジスタ 20 の光電変換が順次行われ、各ダブルゲートトランジスタ 20 に入射した光量が電圧として出力される。

#### 【0036】

##### 〔3〕スポット

次に、スポット 60 について説明する。図 1 に示すように、複数種のスポット 60 が互いに離間して、マトリクス状となって固体撮像デバイス 3 の受光面上に配列されている。1 つのスポット 60 は一本鎖ブローブ DNA が多数集まった群集であり、1 つのスポット 60 に含まれる多数の一本鎖ブローブ DNA は同じ塩基配列（ヌクレオチド配列）を有する。また、スポット 60 ごとに一本鎖ブローブ DNA の塩基配列が異なる配列となっている。一本鎖ブローブ DNA としては、検体において既知の mRNA の塩基配列、またはその一部と同一の、あるいは相補的な塩基配列の DNA が用いられる。

#### 【0037】

1 つのスポット 60 につき複数のダブルゲートトランジスタ 20 が覆われているが、スポット 60 に覆われていないダブルゲートトランジスタ 20 もある。

#### 【0038】

##### 〔4〕浴槽、バッファ液

次に、浴槽 71 及びバッファ液 72 について説明する。浴槽 71 によって固体撮像デバイス 3 の受光面が囲繞され、浴槽 71 にバッファ液 72 が注入されることによって、固体撮像デバイス 3 の受光面全体がバッファ液 72 によって覆われている。

#### 【0039】

##### 〔5〕励起光照射装置、可視光照射装置

励起光照射装置 73 は、固体撮像デバイス 3 の受光面の上から固体撮像デバイス 3 の受光面に向けて励起光を照射するものである。励起光照射装置 73 により放射される励起光は、励起光遮蔽膜 32 によって遮蔽される波長域の光であり、具体的には紫外線波長域である。

#### 【0040】

可視光照射装置 74 は、固体撮像デバイス 3 の受光面の反対の面の下からその面に向けて可視光を照射するものである。固体撮像デバイス 3 はボトムゲート電極 21、ボトムゲートライン 41、ソース電極 27、ソースライン 42、ドレイン電極 28、ドレインライン 43 の部分を除いて光透過性であるから、可視光がそれぞれのダブルゲートトランジスタ 20 の間において固体撮像デバイス 3 の受光面から上へ出射する。

#### 【0041】

##### 〔6〕コントローラ、出力装置

コントローラ 75 は、CPU、RAM、ROM、駆動回路等を備え、励起光照射装置 73 及び可視光照射装置 74 を消灯・点灯させる機能を有する。更に、コントローラ 75 は、固体撮像デバイス 3 を駆動することによって固体撮像デバイス 3 の各ダブルゲートトラ

10

20

30

40

50

ンジスタ 20 から光量を表す信号を入力する機能を有する。また、コントローラ 75 は、出力装置 76 に出力動作を行わせる。

【0042】

出力装置 76 は、プリンタ又はディスプレイであり、コントローラ 75 の画像信号により画像を出力するものである。

【0043】

〔7〕分析方法

上記分析支援装置 1 を用いてサンプルを分析する方法について説明する。

図 7 に示す工程順のように、分析方法は、サンプルを調製する工程 S1 と、各スポット 60 の点着位置を特定する工程 S2 と、スポット 60 にサンプルをハイブリダイゼーションする工程 S3 と、蛍光の発した箇所を特定する工程 S4 とからなる。以下、各工程について説明する。

【0044】

工程 S1 においては、検体から cDNA を採取して、場合によって PCR 増幅を行い、得られた DNA に蛍光物質を結合させ、DNA を蛍光物質で標識する。蛍光物質は、励起光照射装置 63 から出射される励起光で励起されるものであってその励起光によって蛍光を発するものを選択するが、蛍光物質としては、例えば CyDye の Cy2 (アマシャム社製) がある。得られた DNA は、溶液中に含まれている。以下では、この DNA をサンプル DNA という。

【0045】

工程 S2 においては、コントローラ 75 によって可視光照射装置 74 を点灯させる。そのため、固体撮像デバイス 3 に入射した可視光が固体撮像デバイス 3 の受光面から上へ出射するが、受光面で一部反射する。ここで、スポット 60 が点着されていない部分では一部の可視光が励起光遮蔽膜 32 の表面で反射し、スポット 60 が点着されている部分では可視光が励起光遮蔽膜 32 を通過しスポット 60 内に伝搬する。このためスポット 60 が点着されている部分の反射率は、スポット 60 が点着されていない部分の反射率よりも低い。したがって、スポット 60 の下にあるダブルゲートトランジスタ 20 に入射する光の強度は、スポット 60 の下でないダブルゲートトランジスタ 20 に入射する光の強度よりも弱い。

【0046】

可視光照射装置 74 が点灯した状態でコントローラ 75 によって固体撮像デバイス 3 を駆動すると、図 6 に示すようなチャートのようなタイミングの電圧が各ダブルゲートトランジスタ 20 に順次印加されるので、各ダブルゲートトランジスタ 20 に入射した光量が電気信号に変換される。上述したように、スポット 60 の下のダブルゲートトランジスタ 20 の光量がスポット 60 の下でないダブルゲートトランジスタ 20 の光量よりも大きいから、スポット 60 の下にあるダブルゲートトランジスタ 20 がコントローラ 75 によって特定され、これによりスポット 60 の位置も特定される。ここで、コントローラ 75 は、スポット 60 の位置及びそのスポット 60 の下にあるダブルゲートトランジスタ 20 の位置も記憶する。なお、コントローラ 75 が予めスポット 60 の位置を記憶し、そのスポットにあるダブルゲートトランジスタ 20 の位置を記憶している場合、工程 S2 を省略することができる。

【0047】

工程 S3 においては、浴槽 71 にバッファ液 72 を注入し、サンプル DNA を含有した溶液をバッファ液 72 に添加する。そして、図 1 に示すように、分析支援装置 1 の縦方向の列を左側から右側に向けて順に A, B, C, D, E, F, G, H 列とし、横方向の行を上側から下側に向けて順に、第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八行とすると、図 8 に示すように、スポット 60 が検知された位置に対応するダブルゲートトランジスタ 20 では、コントローラ 75 がボトムゲートライン 41 に正電圧 H を印加し更にトップゲートライン 44 を正電圧 H に印加して、それぞれのダブルゲートトランジスタ 20 のトップゲート電極 30 による電圧とボトムゲート電極 21 の電圧による電界によって

10

20

30

40

50

、負電位を帯びるサンプルDNAをダブルゲートトランジスタ20の上方まで順次引き寄せる。つまりパッシブ駆動方式のように複数のダブルゲートトランジスタ20中から1つずつ順次選択して電圧を印加していく。具体的には、第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八行の順に選択的に正電圧Hを順次印加し、その選択期間に、スポット60に対応しているダブルゲートトランジスタ20の列では(スポット60の下にあるダブルゲートトランジスタ20は、先ほどの工程S2においてコントローラ75が記憶している。)、ボトムゲート電極21に正電圧Hを印加し、スポット60に対応していないダブルゲートトランジスタ20の列ではボトムゲート電極21には負電圧Lが印加される。この選択された行において、スポット60に対応していないダブルゲートトランジスタ20ではボトムゲート電極21の負電圧Lによって、トップゲート電極30の正電圧Hを相殺するのでサンプルDNAを電氣的に吸い寄せにくい。また選択されていない行のダブルゲートトランジスタ20では、トップゲート電極30に負電圧Lが印加されボトムゲート電極21に正電圧Hが印加されているか、トップゲート電極30に負電圧Lが印加されボトムゲート電極21に負電圧Lが印加されているかなので、サンプルDNAを電氣的に吸い寄せにくい。

10

#### 【0048】

スポット60にサンプルDNAが電氣的に引き寄せられ凝集するので、スポット60のプロープDNAとサンプルDNAが相補的である場合に、それらがハイブリダイゼーションしやすくなり、結合に要する時間を短縮することができる。スポット60のプロープDNAとサンプルDNAが相補的でない場合には、それらは結合しない。一端ハイブリダイゼーションした後は、他の行のダブルゲートトランジスタ20のトップゲート電極30に正電圧Hが印加され且つボトムゲート電極21に正電圧Hが印加されても、そのダブルゲートトランジスタ20に吸い寄せられることはない。

20

#### 【0049】

全てのダブルゲートトランジスタ20を選択し終わった後に、再びダブルゲートトランジスタ20を1つずつ順次選択して電圧を印加しても良い。

#### 【0050】

工程S4においては、浴槽71からバッファ液72を排水し、固体撮像デバイス3の受光面をすすぐ。これにより、結合しなかったサンプルDNAを洗い流す。

#### 【0051】

次に、コントローラ75によって励起光照射装置73を点灯させる。サンプルDNAに結合したスポット60からは励起光によって蛍光が発する。サンプルDNAに結合していないスポット60からは蛍光が発しない。そのため、サンプルDNAと結合したスポット60の下にあるダブルゲートトランジスタ20には蛍光が入射するが、サンプルDNAと結合していないスポット60の下にあるダブルゲートトランジスタ20には蛍光が入射しない。なお、励起光は励起光遮蔽膜32によって遮蔽されるので、ダブルゲートトランジスタ20には励起光が入射しない。

30

#### 【0052】

励起光照射装置73が点灯した状態でコントローラ75によって固体撮像デバイス3を駆動すると、図6に示すようなチャートのようなタイミングの電圧が各ダブルゲートトランジスタ20に順次印加されるので、各ダブルゲートトランジスタ20に入射した光量が電気信号に変換される。ここで、スポット60の下にないダブルゲートトランジスタ20の選択は飛ばし、図6に示すようなチャートのようなタイミングの電圧をそのダブルゲートトランジスタ20に印加しない。

40

#### 【0053】

上述したように、サンプルDNAと結合したスポット60の下にあるダブルゲートトランジスタ20には蛍光が入射し、サンプルDNAと結合しなかったスポット60の下にあるダブルゲートトランジスタ20には蛍光が入射しないから、サンプルDNAに結合したスポット60の下にあるダブルゲートトランジスタ20がコントローラ75によって特定され、サンプルDNAに結合したスポット60の位置も特定される。

50



## 【 0 0 5 4 】

そして、コントローラ 7 5 によって出力装置 7 6 が出力動作を行い、サンプル DNA に結合したスポット 6 0 の位置が出力装置 7 6 から出力されたり、サンプル DNA に結合したスポット 6 0 の塩基配列が出力装置 7 6 から出力されたりする。これにより、サンプル DNA の塩基配列を特定することができるが、具体的にはサンプル DNA は、結合したスポットの塩基配列と相補的な配列である。

## 【 0 0 5 5 】

以上のように、本実施形態によれば、スポット 6 0 の位置を特定し、そのスポット 6 0 にサンプル DNA が凝集するように、トップゲート電極 3 0 に電圧を印加せずにボトムゲート電極 2 1 に正電圧を印加した。そのため、バッファ液 7 2 中のサンプル DNA がスポット 6 0 に相補的な場合、サンプル DNA とスポットが短時間で結合する。そのため、サンプル DNA の分析に要する時間を短縮することができる。

10

## 【 0 0 5 6 】

なお、本発明は、上記実施の形態に限定されることなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、種々の改良並びに設計の変更を行っても良い。以下、生体高分子分析方法の変形例について説明する。

## 【 0 0 5 7 】

上記実施形態では、スポット 6 0 に既知の塩基配列の一本鎖 DNA を用いたが、その他の既知の生体高分子や低分子等を用いてもよい。例えば、既知のアミノ酸配列のペプチドやタンパク、タンパク質と結合する抗体、低分子リガンド、既知の細胞等を用いてもよい。

20

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 5 8 】

【 図 1 】 生体高分子分析支援装置 1 の概略平面図である。

【 図 2 】 図 1 の切断線 II - II に沿った面の矢視断面図である。

【 図 3 】 生体高分子分析支援装置 1 のブロック図である。

【 図 4 】 ダブルゲートトランジスタ 2 0 の平面図である。

【 図 5 】 図 4 の切断線 IV - IV に沿った面の矢視断面図である。

【 図 6 】 ダブルゲートトランジスタ 2 0 に印加する電圧のタイミングチャートである。

【 図 7 】 生体高分子分析方法の工程順のフローチャートである。

30

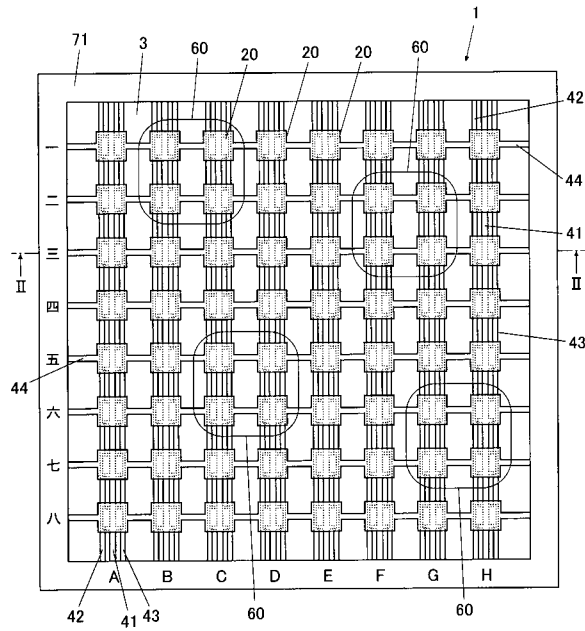
【 図 8 】 ハイブリダイゼーションのためのタイミングチャートである。

## 【 符号の説明 】

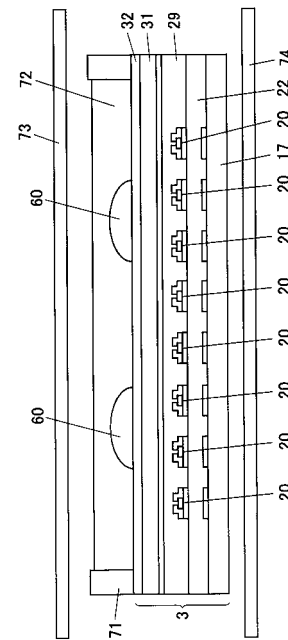
## 【 0 0 5 9 】

- 1 生体高分子分析支援装置
- 3 固体撮像デバイス
- 2 0 ダブルゲートトランジスタ ( 光電変換素子 )
- 4 1 ボトムゲートライン ( 第 1 の電極線 )
- 4 4 トップゲートライン ( 第 2 の電極線 )
- 6 0 スポット

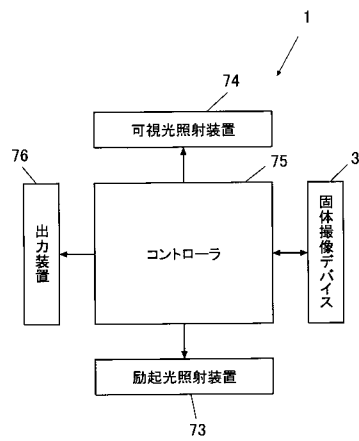
【図 1】



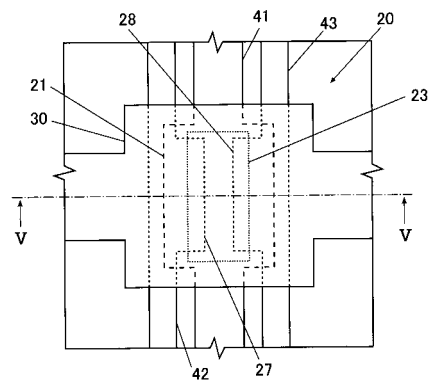
【図 2】



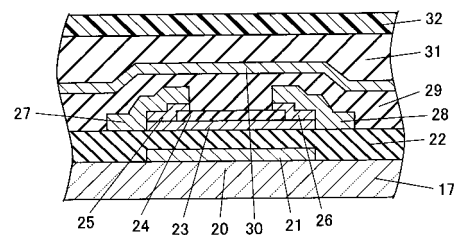
【図 3】



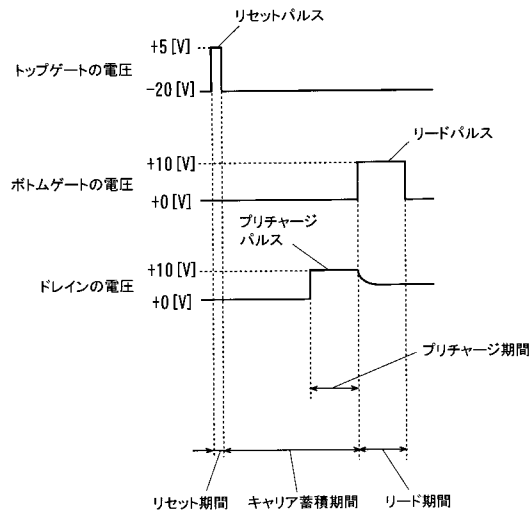
【図 4】



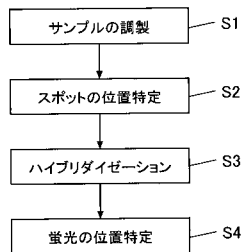
【図 5】



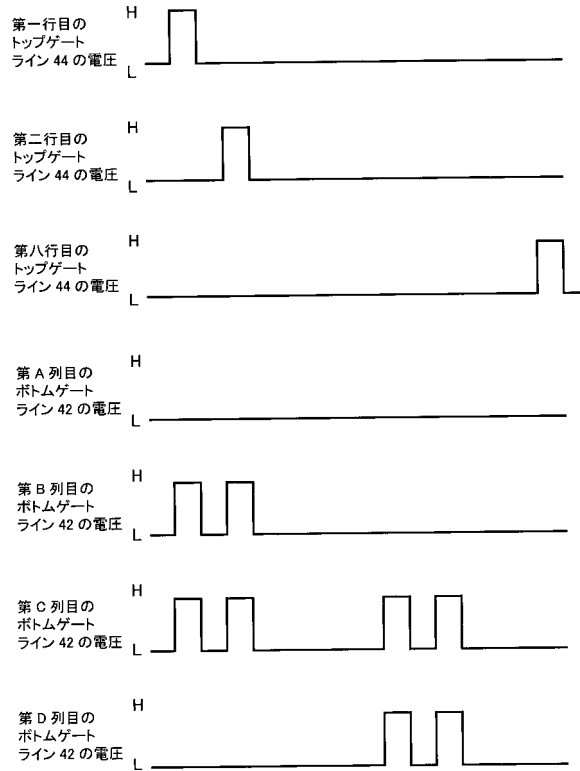
【図 6】



【図 7】



【図 8】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2004-205335(JP,A)  
特開2004-205340(JP,A)  
特開2006-098187(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/62 - 21/83

G01N 33/48 - 33/98

G01N 37/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)