

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4224641号
(P4224641)

(45) 発行日 平成21年2月18日(2009.2.18)

(24) 登録日 平成20年12月5日(2008.12.5)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 21/27 (2006.01) GO 1 N 21/27 C

請求項の数 19 (全 26 頁)

| | |
|---|--|
| <p>(21) 出願番号 特願2004-309844 (P2004-309844)</p> <p>(22) 出願日 平成16年10月25日(2004.10.25)</p> <p>(65) 公開番号 特開2005-181296 (P2005-181296A)</p> <p>(43) 公開日 平成17年7月7日(2005.7.7)</p> <p>審査請求日 平成17年10月20日(2005.10.20)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願2003-400520 (P2003-400520)</p> <p>(32) 優先日 平成15年11月28日(2003.11.28)</p> <p>(33) 優先権主張国 日本国(JP)</p> <p>特許法第30条第1項適用 2003年5月29日ナノ学会発行の「ナノ学会創立大会講演予稿集」に発表</p> | <p>(73) 特許権者 304021417 国立大学法人東京工業大学 東京都目黒区大岡山2丁目12番1号</p> <p>(74) 代理人 100097320 弁理士 官川 貞二</p> <p>(74) 代理人 100100398 弁理士 柴田 茂夫</p> <p>(74) 代理人 100131820 弁理士 金井 俊幸</p> <p>(72) 発明者 梶川 浩太郎 神奈川県横浜市緑区長津田町4259 東京工業大学内</p> <p>審査官 横井 亜矢子</p> |
|---|--|

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局在化表面プラズモンセンサ、センシング装置およびセンシング方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

光ファイバの端面に、局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法の金属微粒子層を形成し、前記金属微粒子層の表面に検出対象分子に相補的な分子の分子層を形成し、前記金属微粒子層内に局在化した表面プラズモン共鳴による、前記光ファイバに入力され、前記金属微粒子層及び前記相補的な分子の分子層が形成された前記光ファイバの端面から反射又は散乱された光の変化を用いて、前記相補的な分子に吸着又は結合した検出対象分子を検出する局在化表面プラズモンセンサ。

【請求項2】

光ファイバの端面に局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法に、検出対象分子に相補的な分子の機能を有する金属微粒子層を形成し、前記金属微粒子層内に局在化した表面プラズモン共鳴による、前記光ファイバに入力され、前記金属微粒子層が形成された前記光ファイバの端面から反射又は散乱された光の変化を用いて、前記相補的な分子に吸着又は結合した検出対象分子を検出する局在化表面プラズモンセンサ。

10

【請求項3】

前記金属微粒子層が貴金属を主成分とする請求項1又は請求項2に記載の局在化表面プラズモンセンサ。

【請求項4】

前記金属微粒子層の厚さが1nmから1µmである請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載の局在化表面プラズモンセンサ。

20

【請求項 5】

前記光ファイバの端面における検出部分の径が 5 mm 以下である請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項に記載の局在化表面プラズモンセンサ。

【請求項 6】

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の局在化表面プラズモンセンサ（当該局在化表面プラズモンセンサを構成する光ファイバを第 1 の光ファイバとする）と、前記表面プラズモン共鳴を励起する光を発光する光源と、光を検出する光検出器と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラと、前記光源で発光した光を前記光ファイバカプラに導く第 2 の光ファイバと、前記第 1 の光ファイバと前記光ファイバカプラとを接続して、前記光源で発光した光を前記光ファイバカプラから前記局在化表面プラズモンセンサの前記第 1 の光ファイバの端面（当該端面を第 1 の端面とする）に導き、前記第 1 の端面から反射又は散乱された光を前記光ファイバカプラに導く第 3 の光ファイバと、前記第 1 の端面から反射又は散乱された光を前記光ファイバカプラから前記光検出器に導く第 4 の光ファイバとを備える；

10

局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項 7】

前記局在化表面プラズモンセンサと前記第 3 の光ファイバとを、着脱可能なようにスプライサで接続する請求項 6 に記載の局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項 8】

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の局在化表面プラズモンセンサ（当該局在化表面プラズモンセンサを構成する光ファイバを第 1 の光ファイバとする）と、前記表面プラズモン共鳴を励起する光を発光する光源と、光を検出する光検出器と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラと、前記光源で発光した光を前記光ファイバカプラに導く第 2 の光ファイバと、局在化表面プラズモンセンサからの光を前記光ファイバカプラから前記光検出器に導く第 4 の光ファイバとを備え；

20

前記第 1 の光ファイバは前記光ファイバカプラと接続されて、前記光源で発光した光を前記光ファイバカプラから前記局在化表面プラズモンセンサの前記第 1 の光ファイバの端面（当該端面を第 1 の端面とする）に導き、前記第 1 の端面から反射又は散乱された光を前記光ファイバカプラに導き、前記第 4 の光ファイバは前記第 1 の端面から反射又は散乱された光を前記光ファイバカプラから前記光検出器に導く；

30

局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項 9】

前記光検出器で検出される反射又は散乱された光信号の強度、位相又は前記局在化した表面プラズモン共鳴の共鳴波長のシフト量から前記検出対象分子の膜厚、吸着量若しくは結合量、又は前記局在化表面プラズモンセンサ周囲の前記相補的な分子を含む物質の屈折率を算定する演算装置を備える請求項 6 乃至請求項 8 のいずれか 1 項に記載の局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項 10】

前記光検出器から出力される信号をロックイン検出するロックインアンプを備え、前記演算装置は前記ロックインアンプを経由して前記光検出器から出力される信号を取得する請求項 9 に記載の局在化表面プラズモンセンシング装置。

40

【請求項 11】

前記光源は波長範囲 550 nm 乃至 740 nm 内のいずれかの波長の光を発光する請求項 6 乃至請求項 10 のいずれか 1 項に記載の局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項 12】

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の局在化表面プラズモンセンサ（当該局在化表面プラズモンセンサを構成する光ファイバを第 1 の光ファイバとする）と、前記表面プラズモン共鳴を励起する所定の波長範囲を含む光を発光する光源と、前記所定の波長範囲を含む光の光スペクトルを検出する分光計と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラと、前記所定の波長範囲を含む光を前記光源から前記光ファイバカプラに導く

50

第2の光ファイバと、前記第1の光ファイバと前記光ファイバカプラとを接続して、前記所定の波長範囲を含む光を前記光ファイバカプラから前記局在化表面プラズモンセンサの前記第1の光ファイバの端面（当該端面を第1の端面とする）に導き、前記第1の端面から反射又は散乱された前記所定の波長範囲を含む光を前記光ファイバカプラに導く第3の光ファイバと、前記第1の端面から反射又は散乱された前記所定の波長範囲を含む光を前記光ファイバカプラから前記分光計に導く第4の光ファイバとを備える；

局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項13】

前記局在化表面プラズモンセンサと前記第3の光ファイバとを、着脱可能なようにスプライサで接続する請求項12に記載の局在化表面プラズモンセンシング装置。

10

【請求項14】

請求項1乃至請求項5のいずれか1項に記載の局在化表面プラズモンセンサ（当該局在化表面プラズモンセンサを構成する光ファイバを第1の光ファイバとする）と、前記表面プラズモン共鳴を励起する所定の波長範囲を含む光を発光する光源と、前記所定の波長範囲を含む光の光スペクトルを検出する分光計と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラと、前記所定の波長範囲を含む光を前記光源から前記光ファイバカプラに導く第2の光ファイバと、局在化表面プラズモンセンサからの光を前記光ファイバカプラから前記分光計に導く第4の光ファイバとを備え；

前記第1の光ファイバは前記光ファイバカプラと接続されて、前記所定の波長範囲を含む光を前記光ファイバカプラから前記局在化表面プラズモンセンサの前記第1の光ファイバの端面（当該端面を第1の端面とする）に導き、前記第1の端面から反射又は散乱された前記所定の波長範囲を含む光を前記光ファイバカプラに導き、前記第4の光ファイバは前記第1の端面から反射又は散乱された前記所定の波長範囲を含む光を前記光ファイバカプラから前記分光計に導く；

20

局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項15】

前記所定の波長範囲は波長550nm乃至740nmである請求項12乃至請求項14に記載の局在化表面プラズモンセンシング装置。

【請求項16】

光ファイバの端面に、局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法の金属微粒子層を形成し、前記金属微粒子層の表面に検出対象分子に相補的な分子の分子層を形成した局在化表面プラズモンセンサを準備する工程と、

30

前記光ファイバの端面に、前記表面プラズモン共鳴を励起する光を導入する工程と、

前記局在化表面プラズモンセンサの前記金属微粒子内に前記表面プラズモン共鳴を励起する光に基く局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、前記金属微粒子層及び前記相補的な分子の分子層が形成された前記光ファイバの端面からの反射光又は散乱光を検出する工程と、

前記局在化表面プラズモンセンサの前記光ファイバの端面を、前記検出対象分子を含む試料内に浸漬して、前記相補的な分子に前記検出対象分子を吸着又は結合させる工程と、

前記試料内に浸漬された前記局在化表面プラズモンセンサの前記金属微粒子内に前記表面プラズモン共鳴を励起する光に基く局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、前記金属微粒子層及び前記相補的な分子の分子層が形成された前記光ファイバの端面からの反射光又は散乱光を検出する工程と、

40

前記光ファイバの端面が試料内に浸漬されていない時の反射光又は散乱光と、前記光ファイバの端面が試料内に浸漬されている時の反射光又は散乱光とを比較して、前記検出対象分子を検出する工程とを備える；

局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシング方法。

【請求項17】

前記表面プラズモン共鳴を励起する光の波長が波長範囲550nm乃至740nm内のいずれかの波長である請求項16項に記載の局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシ

50

ング方法。

【請求項 18】

光ファイバの端面に、局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法の金属微粒子層を形成し、前記金属微粒子層の表面に検出対象分子に相補的な分子の分子層を形成した局在化表面プラズモンセンサを準備する工程と、

前記光ファイバの端面に、所定の波長範囲を含む光を導入する工程と、
前記局在化表面プラズモンセンサの前記金属微粒子内に前記所定の波長範囲を含む光に基づく局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、前記金属微粒子層及び前記相補的な分子の分子層が形成された前記光ファイバの端面からの反射光又は散乱光のスペクトルを検出する工程と、

10

前記局在化表面プラズモンセンサの前記光ファイバの端面を、前記検出対象分子を含む試料内に浸漬して、前記相補的な分子に前記検出対象分子を吸着又は結合させる工程と、

前記試料内に浸漬された前記局在化表面プラズモンセンサの前記金属微粒子内に前記所定の波長範囲を含む光に基づく局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、前記金属微粒子層及び前記相補的な分子の分子層が形成された前記光ファイバの端面からの反射光又は散乱光のスペクトルを検出する工程と、

前記光ファイバの端面が試料内に浸漬されていない時の反射光又は散乱光のスペクトルと、前記光ファイバの端面が試料内に浸漬されている時の反射光又は散乱光のスペクトルとを比較して、前記検出対象分子を検出する工程とを備える；

局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシング方法。

20

【請求項 19】

前記所定の波長範囲は波長 550 nm 乃至 740 nm である；

請求項 18 に記載の局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシング方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はセンサに関する。詳しくは、微小領域に存在する検出対象分子を検出する局在化表面プラズモンセンサ、センシング装置およびこれらを用いたセンシング方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

遺伝子工学や生命科学の急速な発展により得られた知見を医療や薬学、工学などに応用するためには、タンパク質や DNA の相互作用、抗原 - 抗体反応を高感度かつ高スループットでセンシングする技術の開発が求められている。既存のセンシング装置では、蛍光ラベルを用いた手法や全反射減衰法を用いた表面プラズモン共鳴測定を利用した手法、水晶振動子を利用したセンシング手法（水晶振動子上に吸着する分子量を発振周波数の変化として読み取る手法）等が用いられている。これらのセンシング手法は優れた方法であるが、プローブ構造の制限が大きく、DNA のハイブリッド化を検出できるような高い感度を保ったまま、ミクロンサイズあるいはそれ以下のサイズへ微小化することは難しい。

40

【0003】

図 13 は表面プラズモン共鳴を用いたセンシングの原理を説明するための図である。101 は表面プラズモンセンサである。基板 102 の端面 103 にトランスジューサとしての金属微粒子層 104（例えば金微粒子からなる）を形成する。次に検出対象分子 105 a, b (analyte: アナライト) に相補的な（親和性の強い）分子 106 a, b (ligand: リガンド) の分子層（例えば単分子層）を金属微粒子層 104 の表面に構築する。ここでトランスジューサは相補的な分子の吸着や結合、屈折率変化などを反射光強度、散乱光強度、共鳴波長などの光信号に変換する。このセンサを搭載した基板 102 を試料溶液中に浸した際に、アナライト 105 a, b があれば、それぞれ、その相互作用

50

(親和力)により選択的にリガンド106a, bに吸着又は結合する。アナライト105a, bとリガンド106a, bは互いに相補的であるため鍵と鍵穴のような関係になっており、相補的な物質同士(例えば105aと105b)の相互作用は大変強力であるが、相補的でない物質同士(例えば105aと106b)の相互作用は非常に弱い。吸着又は結合したアナライト105の量をリアルタイムでセンシングできれば、即座に試料溶液の分析や分子間の相互作用についての議論を行うことができる。たとえば、リガンド106としてオリゴヌクレオチドを用いれば、相補的な塩基配列を持つオリゴDNAがハイブリダイゼーションを起し、その検出ができる。ハイブリダイゼーションの速度論的な議論を行えば、塩基のミスマッチの議論が可能である。また、リガンドとして抗体を用いた実験では、対象となる抗体を高感度に検出することが可能である。同様の原理で、脂質 - タンパク質、糖 - タンパク質の相互作用の検出も可能であり、この手法の汎用性は高い。

10

【0004】

このような生体分子間の相互作用を追跡する手段に求められることは、(a)数nm程度の単分子層の吸着又は結合が検出できる高い感度、(b)溶液中でのリアルタイム検出が可能であること、(c)簡単な装置で検出が可能であること、である。局在プラズモン共鳴は、光の波長に比べて十分に小さい(数nmから100nm程度の)金属粒子中に光のエネルギーを閉じ込めたり伝播できる、金属微細構造近傍には電場強度の著しい増強が起こる、共鳴条件は表面近傍の状態に敏感であり、物質の吸着・結合や脱離により共鳴条件が大きく変化する、という特徴を持つ。したがって、局在プラズモン共鳴を使ったバイオセンシングは、生体分子の相互作用を蛍光標識を用いることなく検出できることに加えて、ナノメートルサイズの金属微粒子を用いるため、センシング部分のマイクロメートルあるいはナノメートルサイズの微小化が期待される。

20

【0005】

図14に従来の表面プラズモンセンサ111の構成例を示す(非特許文献1参照)。プリズム112がマッチングオイル113により第1のガラス基板114の一面に密着されている。第1のガラス基板114のプリズム112と反対側の面に金薄膜115(約50nm厚)が堆積されている。第1のガラス基板114の金薄膜115が堆積された側に第2のガラス基板116がスペーサ117を介して配置され、第1、第2のガラス基板114、116とスペーサ117の間の空間に、試料容器118から検出対象分子(アナライト)を含む試料119を注入する。プリズム112に第1のガラス基板114の面に対する法線から入射角(全反射が起こる条件)で入射光120を入射する。表面プラズモン共鳴により、入射角が共鳴角の近傍の場合、入射光のエネルギーが吸収され、反射光121の反射率が減少する。反射光121を光検出器で検出する。

30

【0006】

表面プラズモン共鳴の分散関係はその表面状態に敏感であり、表面に吸着した物質の高感度な検出を可能にする。例えば屈折率が1.5で厚さが1nmの超薄膜が表面に吸着することにより、共鳴角は高角度側へ約0.2度シフトし、反射率に差Rが生じる。この表面プラズモンセンサ111を用いて、超薄膜試料が蛍光色素などのラベルを持たなくても単分子層以下の感度で吸着や脱離を観測可能である。しかしながら、金薄膜115は第1のガラス基板114の広い面に修飾される必要があり、また、生体内などの微小領域に挿入できるほど小型化されてはいない。

40

【0007】

図15に従来の局在化表面プラズモンセンサ131の構成例を示す(非特許文献2参照)。セル132の内壁に金微粒子133を付着させ、セル132の中に検出対象分子(アナライト)を含む試料135を注入してセル132に光(入射光 I_0)を入射し(図15(a))、又は基板上の金微粒子133の表面をPMMAフィルム134で覆って光(入射光 I_0)を入射し(図15(b))、透過光Iを検出することにより、表面プラズモン共鳴による光の吸収を測定できる。金微粒子133を用いているため局在化表面プラズモンが励起される。

【0008】

50

この局在化表面プラズモンセンサ131を用いて、金微粒子133の吸収スペクトルのピークが浸漬した試料135の屈折率又は表面を覆った高分子誘電体(PMMAフィルム等)134の膜厚に依存すること、膜厚に対してピークシフトが指数関数的になることが示されている。この結果は直接生体由来分子の検出をした例ではないが、局在プラズモン共鳴におけるバイオセンシングが高感度を実現できること、定量性が高いことを示唆している。しかしながら、金微粒子133はセル132内壁等の比較的広い面に修飾される必要があり、また、生体内などの微小領域に挿入できるほど小型化されてはいない。

【0009】

図16に従来の別の局在化表面プラズモンセンサ141の構成例及び、そのセンサを用いたセンシング装置140の構成例を示す(非特許文献3参照)。タングステン-ハロゲン光源142で発光した光は、コリメータレンズ143、光アイバカプラ144を介して、単層の金粒子145を修飾した光ファイバのコア146を有するセンサ141に入射される。金粒子145は光ファイバのコア146の側面および先端に修飾される。単層の金粒子145で修飾された光ファイバのコア146を、検出対象分子(アナライト)を含む試料147を注入したセル148の中に浸漬し、光ファイバのコア146を透過した光をファイバオプティックスpektrometa149で検出し、検出信号はコンピュータ150に送信され処理される。蔗糖濃度を変えた屈折率が異なる試料147を用いて、透過光の強度の変化が測定されている。この変化は検出対象分子(アナライト)の結合によるもので、局在表面プラズモン共鳴によるものとされている。

【0010】

このセンサは光ファイバを用いており、前2例に比べて小型化されている。しかしながら、金微粒子145は光ファイバ146の側面も修飾しており、この部分におけるエバネッセント光で励起された局在化プラズモン共鳴を主に利用している。そのため、ミクロンオーダ以下の微小立体領域を測定することはできない。また、透過光を測定するので、光ファイバ先端を測定したいところに挿入するような処理ができない。

【0011】

図17に従来の別の表面プラズモンセンサ151の構成例を示す(特許文献1参照)。光ファイバ152の端面153において、クラッド154の端面を基準面としてコア155の部分のみに尖鋭化した円錐状の凸部156(または凹部)を設ける。凸部156(または凹部)の尖鋭化した円錐面に金属薄膜157を固着し、SPR(Surface Plasmon Resonance:表面プラズモン共鳴)測定面158とする。円錐状の凸部156(または凹部)に光ファイバ152のコア155から光を入射すると、入射光159が円錐面となす角度が共鳴角となる場合に、表面プラズモン波160が発生し、反射光161を検出することにより、表面プラズモン共鳴を検出できる。なお、図17中でDは光ファイバ径、dはそのコア径を示す。

【0012】

光ファイバ152の端面153に金属薄膜157を固着して、コア155の端面部分を検出部分とするので、微小部位における測定や微量の試料に対する測定が可能となる。また、表面プラズモン共鳴の測定面の位置を自由に設定でき、生体内の物質間の相互作用等をリアルタイムに測定可能である。しかしながら、端面153に尖鋭化された円錐状の凸部156(または凹部)を形成する必要があり、その分、角度の調整を含め製造プロセスが煩雑になる。また、平坦な金属膜を用いているため、局在化表面プラズモンが起こったとしてもその部分は、凸部や凹部の頂点部分に限られると考えられ、必ずしも高感度である局在化表面プラズモンを用いているとはいえない。

【0013】

【特許文献1】特開2001-165852(段落0017-0030、図1-8)

【非特許文献1】「有機超薄膜の表面プラズモン共鳴測定」梶川浩太郎 表面科学Vol.21, No.10, pp630-634, 2000

【非特許文献2】「Local plasmon sensor with gold colloid monolayers deposited upon glass

10

20

30

40

50

substrates」 Takayuki Okamoto and Ichirou Yamaguchi, Optical Letters Vol. 25, No. 6, pp 372 - 374, March 15, 2000

【非特許文献3】「Colloidal Gold - Modified Optical Fiber for Chemical and Biochemical Sensing」 Shu-Fang Cheng and Lai-Kwan Chau, Anal. Chem. 2003, 75, 16 - 21

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

高感度センサ、特に生体分子間の相互作用を追跡する手段に求められることは、(a) 数nm程度の単分子層の吸着又は結合が検出できる高い感度、(b) 溶液中でのリアルタイム検出が可能であること、(c) 簡単な装置で検出が可能であること、である。局在化したプラズモン共鳴の利用はこれらの条件を満たす手法である。しかし、いずれの既存の手法も(図17のセンサを除く)、 μm オーダーの超小型化が困難である。

【0015】

そこで、従来の表面プラズモン共鳴を用いずに、局在化した表面プラズモンを用い、かつ、光ファイバの端面に検出部分を形成してセンシングプローブ(またセンサヘッド)を小型化すると共に、光ファイバカプラを用いて光学系の小型化を追求することとした。また、端面に尖鋭化された凸部(または凹部)を形成することや角度の調整を必要とせず、製造が容易で安価なセンサを追求することとした。

【0016】

本発明は、(1) 測定領域が μm オーダー(200 μm 以下を目標)の超小型化を行なえること、(2) 製造が容易で安価であること、特にセンサヘッドにおける金属を固着する面の角度の調整を要しないこと、(3) 蛍光色素などでラベルすることなく、抗原-抗体反応、DNAやタンパク質などの相互作用を高感度にその場で検出できること、(4) センサヘッドに光ファイバを用いて微小領域へ導入できること、また、携帯可能とし、測定可能な範囲を広げられること、また、大きな光学系を必要としないこと、(5) センサヘッドは使い捨てにできるように安価であり、また、その取替えが容易であること、(6) 生体に有害な試薬や材料を使わないこと、光源を肉眼で直視しても安全であること、の条件を満たすセンサ及びセンシング装置を提供することを目的とする。

【0017】

また、本発明は、金微粒子中の局在化表面プラズモンに基づいて、蛋白質溶液のように少量の試料の検出が要望される場合においても、高感度で検出できる局在化表面プラズモンセンサの実現を目的とする。また、測定の効率化と、データのより高い信頼性を確保するため、広範囲の光スペクトルを一時に測定できるようにすることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0018】

上記課題を解決するために、本発明の第1の態様に係る局在化表面プラズモンセンサは、例えば図1に示すように、光ファイバ2の端面3に、局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法の金属微粒子層4を形成し、金属微粒子層4の表面に検出対象分子5に相補的な分子6の分子層を形成し、金属微粒子層4内に局在化した表面プラズモン共鳴による光ファイバ2に入力された光の変化を用いて、相補的な分子6に吸着又は結合した検出対象分子5を検出する。

【0019】

ここにおいて、相補的とは親和力が強力であることを意味する。また、吸着は物理吸着を、結合は化学結合を意味する。また、局在化した表面プラズモン共鳴は金属の微小な構造中(例えば1nm~1 μm 、一般的には数10nm~100nm程度)に励起される局在した電子の波であり、金属微粒子や荒い金属表面で起こる。金属微粒子では粒径が波長程度以下であれば励起される。

10

20

30

40

50

【0020】

このように構成すると、測定領域（検出部分）が μm オーダーの超小型化が行なえる、センサヘッドにおける金属微粒子を固着するための円錐状の凸部や凹部を形成する必要や、円錐の傾斜角を調整する必要がなく、製造が容易で安価である、蛍光色素などでラベルすることなく、抗原 - 抗体反応、DNAやタンパク質などの相互作用を高感度にその場で検出できるなどの効果を得られる。

【0021】

また、本発明の第2の態様に係る局在化表面プラズモンセンサは、光ファイバ2の端面3に局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法に、検出対象分子5に相補的な分子6の機能を有する金属微粒子層4を形成し、金属微粒子層4内に局在化した表面プラズモン共鳴による光ファイバ2に入力された光の変化を用いて、相補的な分子6に吸着又は結合した検出対象分子5を検出する。

10

【0022】

このように構成すると、第1の態様の場合と同様に、測定領域（検出部分）が μm オーダーの超小型化が行なえる、センサヘッドにおける金属微粒子を固着するための円錐状の凸部や凹部を形成する必要や、円錐の傾斜角を調整する必要がなく、製造が容易で安価である、蛍光色素などでラベルすることなく、抗原 - 抗体反応、DNAやタンパク質などの相互作用を高感度にその場で検出できるなどの効果を得られる。

【0023】

また、本発明の第3の態様は、第1又は第2の態様の局在化表面プラズモンセンサにおいて、金属微粒子層4が貴金属を主成分とする。このように構成すると、局在化表面プラズモンを得るのに好適である。特に、金および銀を用いると高感度の測定が可能である。

20

【0024】

また、本発明の第4の態様は、第1乃至第3のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンサにおいて、金属微粒子層4の厚さが 1nm から $1\mu\text{m}$ である。このように構成すると、局在化表面プラズモンを得るのに好適である。このうち、厚さが 1nm から 100nm 位がさらに好適である。

【0025】

また、本発明の第5の態様は、第1乃至第4のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンサにおいて、光ファイバの端面3における検出部分の径が 5mm 以下である。このうち、 $200\mu\text{m}$ 以下が微細領域を検出できて好ましく、 $100\mu\text{m}$ 以下がさらに微細領域を検出できて好適である。また、コア径 $5\mu\text{m}$ の光ファイバが存在することから、検出部分の径 $1\mu\text{m}$ まで微小化の可能性があり、 $1\mu\text{m}$ 以上が好ましい。

30

【0026】

また、本発明の第6の態様に係る局在化表面プラズモンセンシング装置は、例えば図2に示すように、第1乃至第5のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンサ1（当該局在化表面プラズモンセンサ1を構成する光ファイバを第1の光ファイバ2とする）と、前記表面プラズモン共鳴を励起する光を発光する光源8と、光を検出する光検出器9と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラ10と、光源8で発光した光を光ファイバカプラ10に導く第2の光ファイバ11と、第1の光ファイバ2と光ファイバカプラ10とを接続して、光源8で発光した光を光ファイバカプラ10から局在化表面プラズモンセンサ1の第1の光ファイバ2の端面3（当該端面を第1の端面とする）に導き、第1の端面3から反射又は散乱された光を光ファイバカプラ10に導く第3の光ファイバ12と、第1の端面3から反射された光を光ファイバカプラ10から光検出器9に導く第4の光ファイバ15とを備える。

40

【0027】

ここにおいて第1の端面3から散乱された光とは、第1の端面3を通過して金属微粒子層4内に入り、励起された局在化表面プラズモン共鳴により散乱され、第1の端面3を通過して第1の光ファイバに戻った光をいう。また、第1の端面3から反射された光には、第1の端面3を通過して金属微粒子層4に照射され、反射された後に、第1の端面3を通過して第

50

1の光ファイバ2に戻った光も含むものとする。

【0028】

このように構成すると、光ファイバ2を用いた μm オーダーの超小型化センシングプローブ1(先端にセンサヘッドを有する)を取り付けて使用でき、さらに光学系を小型化することが可能になる。また、センシングプローブ1(即ちその先端のセンサヘッド)を微小領域へ導入でき、微小部位における測定や微量の試料に対する測定が可能である。さらに、センシングプローブ1を携帯可能であるため測定可能な範囲が広がる。また、生体内の物質間の相互作用等をリアルタイムに測定可能である。

【0029】

また、本発明の第7の態様は、例えば図2に示すように、第6の態様の局在化表面プラズモンセンシング装置7において、局在化表面プラズモンセンサ1と第3の光ファイバ12とを、着脱可能なようにスプライサ18で接続する。このように構成すると、スプライサ18を用いてセンシングプローブ1(センサヘッドを有する)を交換でき、また、センシングプローブ1の取り替え時にアライメントをする必要がほとんどなく、取替えが容易である。

【0030】

また、本発明の第8の態様の局在化表面プラズモンセンシング装置は、第1乃至第5のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンサ1(当該局在化表面プラズモンセンサ1を構成する光ファイバを第1の光ファイバ2とする)と、表面プラズモン共鳴を励起する光を発光する光源8と、光を検出する光検出器9と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラ10と、光源8で発光した光を光ファイバカプラ10に導く第2の光ファイバ11と、局在化表面プラズモンセンサ1からの光を光ファイバカプラ10から光検出器9に導く第4の光ファイバ15とを備え、第1の光ファイバ2は光ファイバカプラ10と接続されて、光源8で発光した光を光ファイバカプラ10から局在化表面プラズモンセンサ1の第1の光ファイバ2の端面3(当該端面を第1の端面とする)に導き、第1の端面3から反射又は散乱された光を光ファイバカプラ10に導き、第4の光ファイバ15は第1の端面3から反射又は散乱された光を光ファイバカプラ10から光検出器9に導く。このように構成すると、光ファイバ2を用いた μm オーダーの超小型化センシングプローブ1によるセンシングが可能になると共に、スプライサ18を用いずに、センサプローブ1を構成できる。

【0031】

また、本発明の第9の態様は、例えば図2に示すように、第6乃至第8のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンシング装置において、光検出器9で検出される反射又は散乱された光信号の強度、位相又は前記局在化した表面プラズモン共鳴の共鳴波長のシフト量から検出対象分子5の膜厚、吸着量若しくは結合量、又は局在化表面プラズモンセンサ1周囲の相補的な分子6を含む物質の屈折率を算定する演算装置20を備える。このように構成すると、検出された光信号に基づいて定量的な検出が可能になる。また、局在化した表面プラズモン共鳴波長は周囲の気体・液体等の屈折率により変化するので、局在化表面プラズモンセンサ1は屈折率センサとしても機能する。

【0032】

また、本発明の第10の態様は、例えば図2に示すように、第9の態様の局在化表面プラズモンセンシング装置において、光検出器9から出力される信号をロックイン検出するロックインアンプ19を備え、演算装置20はロックインアンプ19を経由して光検出器9から出力される信号を取得する。このように構成すると、ロックインアンプ19を用いて感度を向上でき、微量検出に好適である。

【0033】

また、本発明の第11の態様は、第6乃至第10のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンシング装置において、光源8は波長範囲550nm乃至740nm内のいずれかの波長の光を発光する。光源としては、発光ダイオード(LED)、レーザー等を単独で用いても良く、スーパーluminescenceダイオード、ハロゲンランプ等をフィルターや分

10

20

30

40

50

光器と組み合わせて単色化して用いても良い。このように構成すると、センサの感度を高くすることができる。

【0034】

また、本発明の第12の態様の局在化表面プラズモンセンシング装置7Aは、例えば図9に示すように、第1乃至第5のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンサ1（当該局在化表面プラズモンセンサ1を構成する光ファイバを第1の光ファイバ2とする）と、表面プラズモン共鳴を励起する所定の波長範囲を含む光を発光する光源21と、所定の波長範囲を含む光の光スペクトルを検出する分光計22と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラ10と、所定の波長範囲を含む光を光源21から光ファイバカプラ10に導く第2の光ファイバ11と、第1の光ファイバ2と光ファイバカプラ10とを接続して、所定の波長範囲を含む光を光ファイバカプラ10から局在化表面プラズモンセンサ1の第1の光ファイバ2の端面3（当該端面を第1の端面とする）に導き、第1の端面3から反射又は散乱された所定の波長範囲を含む光を光ファイバカプラ10に導く第3の光ファイバ12と、第1の端面3から反射された所定の波長範囲を含む光を光ファイバカプラ10から分光計22に導く第4の光ファイバ15とを備える。

10

【0035】

このように構成すると、光ファイバ2を用いた μm オーダーの超小型化センシングプローブ1によるセンシングが可能になると共に、広範囲の波長にわたる光スペクトルデータを一時に測定できる。また、生体内の物質間の相互作用等を高感度でリアルタイムに測定可能である。

20

【0036】

また、本発明の第13の態様は、例えば図9に示すように、第12の態様の局在化表面プラズモンセンシング装置において、局在化表面プラズモンセンサ1と第3の光ファイバ12とを、着脱可能なようにスプライサ18で接続する。このように構成すると、スプライサ18を用いてセンサヘッドを交換でき、また、センサヘッドの取り替え時にアライメントをする必要がほとんどなく、取替えが容易である。

【0037】

また、本発明の第14の態様の局在化表面プラズモンセンシング装置は、第1乃至第5のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンサ1（当該局在化表面プラズモンセンサ1を構成する光ファイバを第1の光ファイバ2とする）と、表面プラズモン共鳴を励起する所定の波長範囲を含む光を発光する光源21と、所定の波長範囲を含む光の光スペクトルを検出する分光計22と、入力した光を分割して出力できる光ファイバカプラ10と、所定の波長範囲を含む光を光源21から光ファイバカプラ10に導く第2の光ファイバ11と、局在化表面プラズモンセンサ1からの光を光ファイバカプラ10から分光計22に導く第4の光ファイバ15とを備え、第1の光ファイバ2は光ファイバカプラ10と接続されて、所定の波長範囲を含む光を光ファイバカプラ10から局在化表面プラズモンセンサ1の第1の光ファイバ2の端面3（当該端面を第1の端面とする）に導き、第1の端面3から反射又は散乱された所定の波長範囲を含む光を光ファイバカプラ10に導き、第4の光ファイバ15は第1の端面3から反射又は散乱された所定の波長範囲を含む光を光ファイバカプラ10から分光計22に導く。このように構成すると、光ファイバ2を用いた μm オーダーの超小型化センシングプローブ1によるセンシングが可能になると共に、スプライサ18を用いずに、センサプローブ1を構成できる。また、広範囲の波長にわたる光スペクトルデータを一時に測定できる。また、生体内の物質間の相互作用等を高感度でリアルタイムに測定可能である。

30

40

【0038】

また、本発明の第15の態様は、第12乃至第14のいずれかの態様の局在化表面プラズモンセンシング装置において、所定の波長範囲は波長550nm乃至740nmである。このように構成すると、センサの感度を高くすることができる。

【0039】

また、本発明の第16の態様の局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシング方法は

50

、光ファイバ2の端面3に、局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法の金属微粒子層4を形成し、金属微粒子層4の表面に検出対象分子5に相補的な分子6の分子層を形成した局在化表面プラズモンセンサ1を準備する工程と、光ファイバ2の端面に、表面プラズモン共鳴を励起する光を導入する工程と、局在化表面プラズモンセンサ1の金属微粒子4内に表面プラズモン共鳴を励起する光に基く局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、光ファイバ2の端面3からの反射光又は散乱光を検出する工程と、局在化表面プラズモンセンサ1の光ファイバ2の端面3を、検出対象分子5を含む試料17内に浸漬して、相補的な分子6に検出対象分子5を吸着又は結合させる工程と、試料17内に浸漬された局在化表面プラズモンセンサ1の金属微粒子4内に表面プラズモン共鳴を励起する光に基く局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、光ファイバ2の端面3からの反射光又は散乱光を検出する工程と、光ファイバ2の端面3が試料17内に浸漬されていない時の反射光又は散乱光と、光ファイバ2の端面3が試料17内に浸漬されている時の反射光又は散乱光とを比較して、検出対象分子5を検出する工程とを備える。

10

【0040】

このように構成すると、 μm オーダーの超小型化センシングプローブ1（先端にセンサヘッドを有する）を用いて、蛍光色素などでラベルすることなく、抗原-抗体反応、DNAやタンパク質などの相互作用を高感度にその場で検出できる。なお、反射光および散乱光については、請求項6と同様に解されるものとする。

【0041】

また、本発明の第17の態様は、第16の態様の局在化表面プラズモンを用いたセンシング方法において、表面プラズモン共鳴を励起する光の波長が波長範囲550nm乃至740nm内のいずれかの波長である。このように構成すると、センサの感度を高くすることができる。

20

【0042】

また、本発明の第18の態様の局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシング方法は、光ファイバ2の端面3に、局在化した表面プラズモン共鳴が励起される寸法の金属微粒子層4を形成し、金属微粒子層4の表面に検出対象分子5に相補的な分子6の分子層を形成した局在化表面プラズモンセンサ1を準備する工程と、光ファイバ2の端面3に、所定の波長範囲を含む光を導入する工程と、局在化表面プラズモンセンサ1の金属微粒子4内に所定の波長範囲を含む光に基く局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、光ファイバ2の端面3からの反射光又は散乱光のスペクトルを検出する工程と、局在化表面プラズモンセンサ1の光ファイバ2の端面3を、検出対象分子5を含む試料17内に浸漬して、相補的な分子5に検出対象分子5を吸着又は結合させる工程と、試料17内に浸漬された局在化表面プラズモンセンサ1の金属微粒子4内に所定の波長範囲を含む光に基く局在化した表面プラズモン共鳴を励起し、光ファイバ2の端面3からの反射光又は散乱光のスペクトルを検出する工程と、光ファイバ2の端面3が試料17内に浸漬されていない時の反射光又は散乱光のスペクトルと、光ファイバ2の端面3が試料17内に浸漬されている時の反射光又は散乱光のスペクトルとを比較して、検出対象分子5を検出する工程とを備える。

30

このように構成すると、光ファイバ2を用いた μm オーダーの超小型化センシングプローブ1によるセンシングが可能になると共に、広範囲の波長にわたる光スペクトルデータを一時に測定できる。

40

【0043】

また、本発明の第19の態様は、第18の態様の局在化表面プラズモンセンサを用いたセンシング方法において、所定の波長範囲は波長550nm乃至740nmである。このように構成すると、センサの感度を高くすることができる。

【発明の効果】

【0044】

以上説明したように、本発明（各請求項の発明を含む）による局在化表面プラズモンセンサおよびセンシング装置は次の効果を有する。（1） μm オーダーの超小型化が行なえ

50

る、例えば、検出部分（ほぼ光ファイバ端面のコア部分に相当）が直径200 μm以下のセンサヘッドを作製することができる。（2）センサヘッドにおける金属微粒子を固着するための円錐状の凸部や凹部を形成する必要や、円錐の傾斜角を調整する必要がなく、製造が容易で安価である。（3）蛍光色素などでラベルすることなく、抗原 - 抗体反応、DNAやタンパク質などの相互作用を高感度にその場で検出できる。（4）センサヘッドに光ファイバを用いることにより、センサヘッドを微小領域へ導入できる。また、携帯可能であり、このため測定可能な範囲を広げられる。また、光学系を小さくすることが可能になる。（5）スプライサを用いてセンサヘッドを交換でき、また、センサヘッドの取り替え時にアライメントをする必要がほとんどなく、取替えが容易である。（6）生体に有害な試薬や材料を使わない。また、光源は発光ダイオードを用いる場合には、生体への安全性が高い。このうち、（1）から（4）の第1文までが本発明に係る効果であり、（4）の第2文以下は本発明の好ましい態様による効果である。

10

【0045】

また、本発明によれば、金微粒子中の局在化表面プラズモンに基づいて、蛋白質溶液のように少量の試料の検出が要望される場合においても、少量の試料の検出が可能であり、かつ従来の表面プラズモンセンサ（大量の試料が必要）と同等の高感度な局在化表面プラズモンセンサを提供できる。また、本発明の好ましい態様によれば、広範囲の光スペクトルを一時に測定できる。

【0046】

なお、局在プラズモン共鳴を使ったバイオセンシングは、ナノメートルサイズの金属微粒子を用いるためセンシング部分のマイクロメートル、あるいはナノメートルサイズの微小化が期待される。さらに、局在プラズモン共鳴を利用したバイオセンシングは、単純な光学系で高い感度が得られるため、検出部分のサブマイクロメートルサイズの超小型化やそれを2次元的に並べた超高密度バイオチップアレイの構築が期待される。このチップを利用した超並列測定システムが実現できれば、小さなバイオチップ上で既存のDNAチップ等に比べて大量の情報解析が期待される。これらは、バイオインフォマテックスなどの大量のDNA情報が必要な分野での新しいツールとなるであろうし、また、オーダーメイド医薬などの分野に大きな貢献をすることが期待される。

20

【発明を実施するための最良の形態】**【0047】**

以下に、図面に基づき本発明の実施の形態について説明する。

30

【0048】

図1に第1の実施の形態における局在化表面プラズモンセンサの構成を示す。1は局在化表面プラズモンセンサ（センシングプローブ）である。光ファイバ2（第1の光ファイバ）の端面3（第1の端面）にトランスジューサとしての金属微粒子層4を形成し、金属微粒子層4上に検出対象分子5（analyte：アナライト）に相補的な（親和性の強い）分子6（ligand：リガンド）の分子層を形成する。典型的には、金属微粒子として、金の微粒子を使用し、リガンド6は単分子層とする。例えば、抗原 - 抗体反応のモデルとして、リガンド6としてその表面をビオチン単分子膜で修飾したセンシングプローブ1を用いて、アナライトであるアビジン5を検出する例が挙げられる。ビオチンとアビジンとは相補的な抗原 - 抗体であり、相互作用は強力である。

40

【0049】

図2に第1の実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置7の構成を示す。局在化表面プラズモンセンサを作成するにあたり、センシングプローブ1の検出部分を直径200 μm以下のサイズに小型化すること、簡単な光学系で検出できることを目的にした。ここでは、図2のような簡単な光学系を作製して、局在化表面プラズモンを用いた光ファイバ型センシングプローブによる検出を行った。

【0050】

7は局在化表面プラズモンセンシング装置である。光源8には、波長が実際の共鳴波長に近い520 nmの緑色の発光ダイオード（LED）を用いた。その理由は、レーザに比

50

べて、容易に安定度を向上でき、生体への安全性が高く、また、低コストで実用化に向いているからである。LEDには適当な発振器を用いて1.087kHzの変調をかけた。センシングプローブ1の検出部分(ほぼ光ファイバ端面のコア部分に相当)を直径50μmとした。

【0051】

局在化表面プラズモンセンシング装置7は、表面プラズモン共鳴を励起する光を発光する光源8と、光を検出する光検出器としての光電子増倍管9と、入力した光を分割して出力する光ファイバカプラ10と、光源8で発光した光を光ファイバカプラ10に導く第2の光ファイバ11と、第1の光ファイバ2と光ファイバカプラ10とを接続して、光源8で発光した光を光ファイバカプラ10から局在化表面プラズモンセンサ1の第1の光ファイバ2の端面3(第1の端面)に導き、第1の端面3から反射された光を光ファイバカプラ10に導く第3の光ファイバ12と、反射光を少なくするよう処理された第2の端面13を有し、他方を光ファイバカプラ10に接続された第5の光ファイバ14と、第1の端面3から反射された光を光ファイバカプラ10から光検出器9に導く第4の光ファイバ15とを備える。なお、第5の光ファイバ14はなくても良い。

10

【0052】

ここにおいて、センシングプローブ1の第1の光ファイバ2の第1の端面3側は、セル16に収容された検出対象分子5等を含む試料17内に浸漬でき、第1の光ファイバ2は他方の端面側で第3の光ファイバ12とスプライサ18により着脱可能に接続される。また、光検出器としての光電子増倍管9はロックインアンプ19を介して、光電子増倍管9

20

【0053】

すなわち、発光ダイオード(LED)8からの出射光は第2の光ファイバ11に入射され、光ファイバカプラ10(F-CPL-M22855、Newport社製)に導入される。光ファイバカプラ10を用いて入射光を分割した後に、一方の光は第3の光ファイバ12、メカニカルスプライサ18を介して接続された局在化表面プラズモンセンサ1(センシングプローブ)に導入され、リガンド6で修飾された第1の光ファイバ2の第1の端面3に到る。他方の光は第5の光ファイバ14の端面13(第2の端面)に到る。第2の端面13での反射光は測定に重大な影響を及ぼすために、マッチングオイルを用いることにより、第2の端面13で光を散乱させ、そこからの反射光を最小限に抑えた。

30

【0054】

センシングプローブ1の第1の端面3側で散乱、反射された信号光は、メカニカルスプライサ18を介して接続された第2の光ファイバ11から光ファイバカプラ10に戻る。光ファイバカプラ10では、信号光が第5の光ファイバ14の第2の端面13から戻った光(微量光)と合成され、差分が光検出器としての光電子増倍管9で検出される。検出された信号は光電子増倍管9で増幅され、S/N比を高くするためにロックインアンプ19(SR80,Stanford Research System社製)を用いて検出され、演算装置20で、A/D変換ボード(図示せず)を用いてデジタル信号に変換され、コンピュータ処理される。演算装置20では、光電子増倍管9で検出される光信号の強度、位相又は前記局在化した表面プラズモン共鳴の共鳴波長のシフト量から検出対象分子6

40

の膜厚、吸着量若しくは結合量、又は局在化表面プラズモンセンサ周囲の相補的な分子5を含む物質の屈折率を算定する。

【0055】

局在プラズモン共鳴は金属の微小な構造中(例えば1nm~1μm、一般的には数10nm~100nm程度の領域)に励起される局在した電子の波であり、金属微粒子や荒い金属表面で起こる。金属微粒子では粒径が概ね波長の1/4以下であれば励起される。また、金属薄膜でも波長程度の表面粗さがあれば励起される。たとえば、金のコロイド粒子が水中でワインレッド色を呈するのは、金微粒子(コロイド)中に局在プラズモンが励起されているためである。局在プラズモン共鳴について、多くの場合球体および回転楕円体に近似した解析が行なわれる。ここでは光の波長に比べて十分小さい金属微小球の光学応

50

答について考えてみる。複素誘電率 $\epsilon_1(\lambda)$ を持つ半径 a の微小な球状の金属粒子が誘電率 $\epsilon_2(\lambda)$ の媒質中に置かれている。 λ は波長に強く依存することに注意する。実際のセンサでは多数の金属微粒子を用いているが、微粒子間距離が大きい時には相互作用が無視できるため一つの微粒子の光学応答を考えればよい。

【0056】

金属微粒子の分極率は、
【数1】

$$\alpha(\lambda) = 4\pi a^3 \frac{\epsilon_1(\lambda) - \epsilon_2(\lambda)}{\epsilon_1(\lambda) + 2\epsilon_2(\lambda)} \quad (\text{式1})$$

10

と書くことができる。

【0057】

(式1)の分母の絶対値が最小となる波長において局在プラズモンが共鳴状態となり分極率の大きさが最大となる。相互作用が無視できると金の微粒子の光散乱断面積と粒子の数から散乱光強度が求まる。

20

【0058】

図3は、散乱光強度の共鳴波長依存性を説明するための図である。図中の実線は水中における直径15nmの金属粒子の散乱光強度を波長に対してプロットしたものである。波長 = 420nmに共鳴に起因するピークが見られる。共鳴波長が実測値(= 490 ~ 520nm)と若干異なるが、用いたモデル(Drude-Lorentzモデル)が金の誘電率を完全に再現できていないことによるものと解される。

【0059】

本実施の形態におけるセンサではリガンド分子が誘電体層として金属微小球を覆う構造となっている。また、相互作用によりアナライトがリガンド上に吸着することは、等価的に誘電体層の膜厚が増加することに対応する。このような誘電体層が金属微小球を覆った構造(シェル型構造)の場合も全体としての分極率()を解析的に求めることができる。図3中の破線は屈折率1.5の5nm厚の誘電体層が金の微粒子を覆った際の散乱光強度を示す。誘電体の吸着によりその散乱光スペクトルは大きく変化することが解る。

30

【0060】

図4は散乱光強度の誘電体(検出対象物)膜厚依存性を説明するための図である。共鳴波長 = 420nmに光源の波長を固定した場合の散乱光強度を膜厚 d に対して求め、誘電体層がない場合の散乱光強度に対する変化の割合としてプロットしたものである。1nmの誘電体の吸着により散乱光強度が5%変化する。このように波長を固定して散乱光強度の変化を観測することにより表面への物質の吸着を高感度にモニタすることができるため、局在プラズモン共鳴をセンサに応用できるのである。

40

【0061】

図5に本実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置7を用いてアビジンを検出した検出結果の例を示す。バイオセンシングの検出例として、抗原-抗体反応のモデル分子系であるビオチン分子で修飾した表面への蛋白質の一種であるストレプトアビジンの相互作用を追跡した。すなわち、アビジン5と、強い相互作用を持つビオチン6との相互作用の追跡結果を示すものである。光ファイバ端面3にシランカップリング剤を修飾して堆積した金微粒子4表面にリガンドとしてビオチン6単分子膜で修飾したセンシングプローブ1を、アナライトであるアビジン5のホウ酸緩衝液(1.5 μM)に浸漬して、その吸着過程を測定した。縦軸は信号(散乱光)強度(arbitrary unit)、横軸は時間(sec)を示す。

50

【 0 0 6 2 】

まず、バックグラウンド測定のためにセル 1 6 に溶媒を入れて信号が安定するのを確認した後、試料溶液 1 7 をセル 1 6 に注入して（図 5 中に矢印 A で示す）信号を観察すると、すぐに散乱光強度が増加して、数分で一定値になり、アビジン 5 のビオチン 6 への吸着反応が終了したことがわかる（図 5 中に矢印 B で示す）。アビジン 5 のサイズは約 5 nm であるが、実際には約 4 nm の誘電体層として働くことが知られており、後述するオクタデカンチオール分子に比べて得られる信号の変化量も大きい。この吸着過程の測定結果から、十分な感度と S / N 比で分子間の相互作用が捉えられていることがわかる。

【 0 0 6 3 】

アナライトとリガンドとの組み合わせについては、アビジンとビオチンに限られず、DNA - DNA、DNA - RNA（リボ核酸）、DNA - タンパク質、DNA - 糖、DNA - 有機化合物、タンパク質 - タンパク質、脂質 - タンパク質、糖 - タンパク質、タンパク質 - 有機化合物等の相互作用の検出も可能である。

【 0 0 6 4 】

第 2 の実施の形態は、金属微粒子が相補的な分子 6（*l i g a n d*：リガンド）を兼ねる形態である。この場合、局在化表面プラズモンセンサの構成を示す図 1 において、金属微粒子層 4 が検出対象分子 5（*a n a l y t e*：アナライト）に相補的な（親和性の強い）分子 6（*l i g a n d*：リガンド）の分子層を兼ねる（或いは含む）ことになる。例えば、金属微粒子として金を使用し、検出対象分子（*a n a l y t e*：アナライト）として、オクタデカンチオール 5（*O c t a d e c a n e t h i o l*：ODT）を用いる場合には、ODT は高い密度で金表面に吸着して自己組織化単分子膜を形成する。そのため、この場合では光ファイバ端面 3 に堆積した金微粒子表面自身をリガンド 6 とみなすことができる。そこで、バイオセンサとしての性能を評価するために、良く規定された試料として ODT を用いて、センシングプローブ 1 への吸着反応を検出した。

【 0 0 6 5 】

図 6 に本実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置 7（図 2 参照）を用いてオクタデカンチオールを検出した検出結果の例を示す。縦軸は信号（散乱光）強度（*a r b . u n i t*）、横軸は時間（*s e c*）を示す。まず、バックグラウンド測定のためにセル 1 6 に溶媒を入れて信号が安定するのを確認した後、試料溶液 1 7 をセル 1 6 に注入して（図 6 中に矢印 A で示す）信号を観察すると、すぐに散乱光強度が増加して、約 1 分で一定値になり、吸着が終了したことがわかる（図 6 中に矢印 B で示す）。走査型電子顕微鏡（SEM）による金微粒子の吸着密度の結果等を参考にしてあらかじめ測定しておいた検量線との比較により、得られた信号の変化量とノイズ、金微粒子上の ODT 分子 5 の量から、このセンシング装置（システム）の感度は $10 \text{ pg} / \text{mm}^2$ と見積もることができた。すなわち、全反射減衰法を用いた市販の表面プラズモン共鳴を使ったバイオセンサとほぼ同じ程度の感度を得た。

【 0 0 6 6 】

ODT 以外にも金属表面に相補的な（親和力が強い）アナライトがある。例えば、金に対しては、チオールやジスルフィド基を持つ有機硫黄化合物、アミノ基を持つ 1 級アミン、2 級アミン、3 級アミン化合物が相互作用し、銀に対しては、これらの化合物のほか、カルボキシル基を持つ化合物が相互作用する。

【 0 0 6 7 】

次に、第 3 の実施の形態について説明する。本実施の形態の局在化表面プラズモンセンシング装置 7 A は、光源 8 として赤色発光ダイオード（LED）を用いるものであるが、その他の構成は第 1 の実施の形態（図 2 参照）と同じである。

【 0 0 6 8 】

孤立した金属小球を用いたシミュレーションでは局在プラズモン共鳴の共鳴波長は 4 2 0 nm 近くになっているが、これは前述のように金の誘電体モデルとして単純化したドルーデ・ロレンツモデルを用いており、実際の金の誘電率を正確に再現できていないためである。金の誘電率の実測値を入れて計算すると局在プラズモン共鳴の共鳴波長は 5 2 0 n

10

20

30

40

50

m付近に現れる。この金の表面に誘電体が形成されると共鳴波長は長波長側にシフトし、長波長側の散乱光強度も増加する。このことは、以下の実施の形態で説明する実験データにも裏付けられている(図10参照)。したがって、光源として例えば赤色LED($\lambda = 623\text{ nm}$)が好適であり、第1の実施の形態よりもセンサの感度を高くでき、検出が容易になる。

【0069】

次にセンシングプローブの作成について説明する。これは第1、第3の実施の形態にも共通に適用できる。金微粒子層4のファイバ2の端面3への固定については、第2の実施の形態にも適用できる。金微粒子は、例えば NaAuCl_4 の還元により合成できる。0.254 mM (100 mL)の NaAuCl_4 の水溶液を水槽内で95℃に保持し、2.5 mLのクエン酸水溶液(33.3 mM)を添加、攪拌すると、1分以内に溶液の色がルビーレッドに変化した。溶液をさらに10分攪拌後に室温に冷却すると、例えば平均直径約20 nmの金微粒子が得られた。平均直径は透過型電子顕微鏡で測定した。清浄に割られた光ファイバ2の端面3は、N-(2-アミノエチル)3-アミノプロピル-トリメタオキシシランのエタノール溶液に5 vol%酢酸を添加した溶液中に室温で10 min保持され、120℃オープン中でシランカップリング剤を付着され、次いで上記金微粒子水溶液に浸漬され、金微粒子層4が光ファイバ2の端面3に固定された。かかる処理手順により80%以上の再現率でファイバの端面の約20%以上が金微粒子で覆われた(実験用としてはこれで十分である)。

【0070】

アビジンとビオチン間の親和力を測定するためには、センシングプローブ1の金微粒子層4表面をビオチンで修飾する必要がある。センシングプローブ1は濃度1 mMの11-アミノ-1-アンデカンチオールハイドロクロライドのエタノール溶液に10 min浸漬され、エタノールでリンスされ、サルフォサクシニミデル-D-ビオチンに10 min間浸漬され、緩衝溶液でリンスされた。これにより、センシングプローブ1の金微粒子層4表面をリガンドとしての末端をビオチンでラベルしたチオール層6で修飾できた。他方、アナライトとしてのアビジン5をテトラボレート緩衝溶液に溶解し、濃度20 $\mu\text{g/mL}$ 溶液をキュベットに用意した。

【0071】

図7に、センサの感度を求めるために、周辺媒体(グリセロールと水の混合体)の屈折率を変化させて戻り光強度(詳しくは反射光と散乱光を含む戻り光の強度)を測定した結果を示す。センシングプローブ1は金微粒子層4で覆ったものを用いた。周辺媒体の屈折率は水にグリセロールを0~2.5 wt%加えることで変化させられる。図7(a)は、グリセロール濃度を0.5 wt%ずつ段階的(AからFまで)に増加した場合のセンサの反応を示す。縦軸に戻り光強度を、横軸に時間を示す。図7(b)は、戻り光強度(縦軸)を周辺媒体の屈折率(横軸)に対してプロットしたものである。図7(b)における各プロットは図7(a)で示した各ステップの屈折率変化の 5.5×10^{-4} に相当する。各屈折率で1秒間に1回の測定を60回繰り返した測定値の標準偏差の値は 6×10^{-4} である。戻り光強度信号はほぼ屈折率に比例しており、その傾きは 29.9 RIU^{-1} である。 6×10^{-4} を29.9で割ると屈折率分解能 2×10^{-5} が得られ、これは一般的な誘電体層の吸着量20 pg/mm^2 に相当する。これにより、感度は全反射減衰法やグレーティングを用いた従来の伝播型表面プラズモンを利用したセンサと同等であることがわかる。しかるに、本センサがバイオセンサに応用できる十分な性能を有すると結論できる。従来の伝播型プラズモンを利用したセンサにおける実際の測定では、溶液セル中に試料を入れたり、流路などを形成しそこに試料を流したりしなければならず、相当量の試料を準備しなければならなかったが、本表面プラズモンセンサでは、溶液が直径数 μm ~1 mm程度の検出面に暴露されれば良く、数 μL 以下の試料でも検出が可能である。

【0072】

図8に、ビオチンへのアビジンの親和力の測定結果を示す。縦軸に戻り光強度(詳しくは反射光と散乱光を含む戻り光の強度)を、横軸に時間を示す。光ファイバ2の端面3を

10

20

30

40

50

末端をビオチンでラベルしたチオール単層 6 で覆われた金微粒子層 4 で修飾したセンシングプローブ 1 を使用した。アビジン溶液の注入前に、センシングプローブ 1 を数分間テトラボレート緩衝溶液に浸漬して戻り光強度の安定性を確認した。次に、濃度 1 mg / mL のアビジン溶液 20 . 4 μ L をテトラボレート緩衝溶液 1 mL に添加して、濃度 20 μ g / mL のアビジン溶液とした。図 8 より、アビジン 5 の注入により戻り光強度信号が急激に増加し、ビオチンとアビジンの親和力を示す明確な反応が得られた。戻り光強度信号は時間が約 2000 s で殆ど一定になり、ビオチンとアビジンの結合後の信号増加割合は結合前に比して 15 . 6 % である。

【 0 0 7 3 】

図 9 に第 4 の実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置 7 A の構成を示す。第 1 の実施の形態における光源をハロゲンランプ 2 1 に代え、光検出器として光電子増倍管 9 に代えて分光計 2 2 (USB - 2 0 0 0 : Ocean Optics Inc . 社製) を用い、ロックインアンプ 1 9 を除去した。さらに、本質的ではないが、光ファイバカプラ 1 0 を 2 \times 2 カプラから 2 \times 1 カプラに代え、第 5 の光ファイバ 1 4 を除去した。その他の構成は第 1 の実施の形態と同様である。この構成を用いると、所定の波長範囲にわたる反射光又は散乱光のスペクトルを検出できる。

【 0 0 7 4 】

図 1 0 に本実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置 7 A を用い、波長 400 ~ 700 nm で戻り光 (詳しくは反射光と散乱光を含む戻り光) のスペクトルを測定した例を示す。縦軸は戻り光強度を示し、横軸は波長を示す。実線は光ファイバ端面 3 に金微粒子 4 を堆積したセンシングプローブ 1 を水中に浸した場合の戻り光のスペクトルである。ベースライン (横軸) は光ファイバ端面 3 に金微粒子 4 を堆積していないセンシングプローブ 1 を水中に浸した場合の戻り光のスペクトルであり、図 1 0 のスペクトルはベースラインにより規格化したものである。波長約 550 nm に強い局在プラズモン共鳴が見られるが、周囲の水の屈折率のために空中での測定の場合に比して 30 nm 赤色側 (長波長側) にシフトしている。破線は光ファイバ端面 3 の金微粒子層 4 を末端をビオチンでラベルしたチオール 6 で修飾したときのスペクトルで、ビオチン単分子層 6 が非常に薄い (1 . 6 nm 厚さ) 誘電体層であるために、戻り光強度が僅かに変化している。点線はアビジン 5 を検出した結果で、金微粒子 4 はアナライトであるアビジン 5 で完全に覆われたときのスペクトルである。波長範囲 550 ~ 680 nm の範囲にわたって戻り光強度に大きな変化が見られる。この測定結果のプロファイルは擬似状態近似に基く理論的シミュレーションと良く一致する。この結果から、バイオセンシングには波長範囲 550 ~ 680 nm が最適であり、光源として例えば赤色 LED (= 623 nm) が好適であることがわかる。

【 0 0 7 5 】

図 1 1 は、図 1 0 に基づいて、光の波長に対して戻り光強度の変化量をプロットした図である。縦軸に変化量を、横軸に波長を示す。図中 は光ファイバ端面 3 に金微粒子 4 を堆積していないセンシングプローブ 1 を水中に浸した場合であり、 は光ファイバ端面 3 の金微粒子 4 をリガンドとしての末端をビオチンでラベルしたチオール 6 で修飾した場合であり、 は金微粒子層 4 及び末端をビオチンでラベルしたチオール 6 がアナライトとしてのアビジン 5 で完全に覆われた場合のデータである。波長範囲 550 ~ 680 nm にわたって、チオール 6 で修飾したデータには少し変化が見られ、ビオチンとアビジンが結合したデータでは変化量が約 1 . 2 倍以上と大きな変化が見られ、さらに、波長範囲 590 ~ 640 nm では変化量が約 1 . 3 倍以上と一層大きな変化が見られる。又波長約 610 nm で最大変化量が得られている。

【 0 0 7 6 】

図 1 2 は、光ファイバ端面 3 に堆積した金微粒子表面自身がリガンド 6 であり、アナライトとして、オクタデカンチオール 5 を用いた場合の、光の波長に対して戻り光強度の変化量をプロットした図である。プロットデータの差異はアナライト注入からの時間的変化によるものであり、 は注入時、 は 0 . 8 sec 後、 は 10 . 4 sec 後、 x は 1 2

10

20

30

40

50

6 sec 後、 は 1032 sec 後のデータである。波長範囲 550 ~ 740 nm にわたって、10.4 sec 後のデータには少し変化が見られ、126 sec より後のデータでは変化量が大きくなっている。波長範囲 590 ~ 690 nm では、126 sec より後のデータで約 1.2 倍以上と大きな変化が見られる。又波長約 630 nm で最大変化量を示し、変化量約 1.5 倍以上が得られている。

【0077】

以上、本発明の実施の形態について説明したが、実施の形態は以上の例に限られるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で、種々の変更を加え得ることは明白である。

【0078】

例えば、上記実施の形態では、光ファイバの端面について特に言及しなかったが、光ファイバの端面はファイバの軸に直交して形成されても傾いて形成されても良く、また平坦である必要はない。傾いて形成されても、平坦にしなくても（凹凸があっても良い）、又先鋭化した円錐面がなくても、光ファイバの端面を金属微粒子で修飾すれば、プラズモンの共鳴角の傾斜面を持つ金属の表面が多数存在し、共鳴が生じ得ると考えられるからである。また、金属微粒子の形状や寸法が様々であっても、プラズモンの共鳴角の傾斜面を持つ金属の表面が多数存在すれば良い。

10

【0079】

また、上記実施の形態では、金属微粒子が金の場合を説明したが、その他の金属微粒子を用いても良い。金属のうち貴金属が好ましく、特に、金は化学的安定性に優れ、銀は表面プラズモンの伝播長が大きく鋭い共鳴吸収プロファイルが得られ、好ましい。

20

【0080】

また、光ファイバの端面に形成される金属微粒子層は、単層でも良く、多層でも良い。また、金属微粒子間の隙間を誘電体で埋めても良い（このとき金属粒子層の表面は覆わない）。金属粒子層の表面にリガンドを修飾できる金属があれば、誘電体媒質中でも（式1）のモデルが成立し、局在表面プラズモンが励起されるからである。

【0081】

光ファイバの端面における検出部分の寸法についても広い範囲で使用可能である。光ファイバで 200 μm 以下、プラスチックファイバで 1 mm 以下を実現可能であり、このうち、光ファイバで 100 μm 以下がさらに微細領域を検出でき好適である。

【0082】

上記実施の形態では光源の波長は 550 nm 乃至 740 nm が好適であるが、表面プラズモンの共鳴波長は、周辺媒体や金属微粒子およびアナライトとリガンドとの組み合わせにより変化し得るのでこの範囲に限られるものではない。なお、センシングに伴い共鳴波長は長波長側にシフトし、かつ、戻り光の強度は長波長側で変化が大きい。

30

光源と検出系の組み合わせについては、光源を単色光とし光電子増倍管等の光検出器で検出する、光源をスペクトル光とし分光計で検出する組み合わせの他に、光源をスペクトル光とし光電子増倍管等の光検出器で検出する、光源を単色光とし分光計で検出する組み合わせも可能である。

【0083】

また、局在化表面プラズモンセンシング装置について、第5の光ファイバからの反射光を最小にする場合について説明したが、その反射光が、センサの先端を試料液に浸漬しない状態の反射光と同じになるように調整し、両反射光又は散乱光の差信号のみを光検出器に送信しても良い。この場合には、例えば第5の光ファイバにもスプリサを介して同じセンサを接続すれば良い。また、反射減衰量を測定しても良い。また、第5の光ファイバは無くても良い。また検出光は反射光でも散乱光でも良く、これらがミックスしたのもでも良い。

40

【0084】

アナライトとリガンドとの組み合わせについては、既に説明したように、アビジンとビオチン、ODTと金に限られず、DNA - DNA、DNA - RNA（リボ核酸）、DNA - タンパク質、DNA - 糖、DNA - 有機化合物、タンパク質 - タンパク質、脂質 - タン

50

パク質、糖 - タンパク質、タンパク質 - 有機化合物等の相互作用の検出、金、銀 - チオールやジスルフィド基を持つ有機硫黄化合物、アミノ基を持つ1級アミン、2級アミン、3級アミン化合物等の相互作用の検出も可能である。また、一般的なタンパク質のサイズは数nmから10nm程度であるが、得られる信号の変化量はアナライトとリガンドの結合の平衡定数にも依存する。そのため、センサの感度はシステムだけでなく選択したリガンドにも依存する。したがって、アナライトとリガンドの組み合わせに応じた光源や光検出器を選択すべきである。

【0085】

なお、本実施の形態に係る局在化表面プラズモンセンサは、アナライト検出用センサの他に、屈折率のセンサ（糖濃度の変化の検出、燃料電池のメタノール/水の比の変化の検出など）としても有用である。また、気体中の湿度に反応して屈折率や吸光係数が変化したり、その体積が変化する物質を塗布すれば、湿度センサにもなる。同様に特定のガスに暴露されたとき屈折率や吸光係数が変化したり、その体積が変化する物質を塗布すれば、ガスセンサとしても有用である。

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図1】第1の実施の形態における局在化表面プラズモンセンサの構成を示す図である。

【図2】第1の実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置の構成を示す図である。

【図3】散乱光強度の共鳴波長依存性を説明するための図である。

【図4】散乱光強度の誘電体（検出対象物）膜厚依存性を説明するための図である。

【図5】第1の実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置を用いてアビジンを検出した検出結果の例を示す図である。

【図6】第2の実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置を用いてオクタデカンチオールを検出した検出結果の例を示す図である。

【図7】周辺媒体の屈折率を変化させて戻り光強度を測定した結果を示す図である。

【図8】ピオチンへのアビジンの親和力の測定結果を示す図である。

【図9】第4の実施の形態における局在化表面プラズモンセンシング装置の構成を示す図である。

【図10】第4の実施の形態において戻り光のスペクトルを測定した例を示す図である。

【図11】第4実施の形態における、ピオチンをリガンド、アビジンをアナライトとしたときの、光の波長に対して戻り光強度の変化量を示す図である。

【図12】第4実施の形態における、金微粒子表面自身をリガンドとし、アナライトとしてオクタデカンチオールを用いた場合の、光の波長に対して戻り光強度の変化量を示す図である。

【図13】表面プラズモン共鳴を用いたセンシングの原理を説明するための図である。

【図14】従来の表面プラズモンセンサの構成例を示す図である。

【図15】従来の局在化表面プラズモンセンサの構成例を示す図である。

【図16】従来の別の局在化表面プラズモンセンサ及びセンシング装置の構成例を示す図である。

【図17】従来の別の表面プラズモンセンサの構成例を示す図である。

【符号の説明】

【0087】

- 1 局在化表面プラズモンセンサ（センシングプローブ）
- 2 第1の光ファイバ
- 3 第1の光ファイバの端面（第1の端面）
- 4 金属微粒子層
- 5 検出対象分子（アナライト）
- 6 相補的な分子（リガンド）
- 7、7A 局在化表面プラズモンセンシング装置

10

20

30

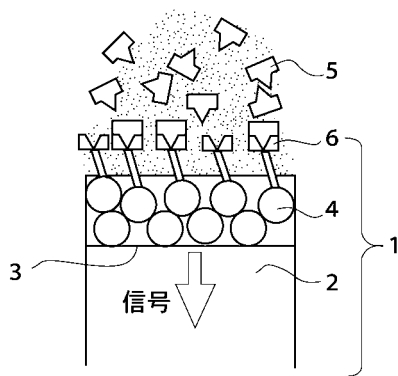
40

50

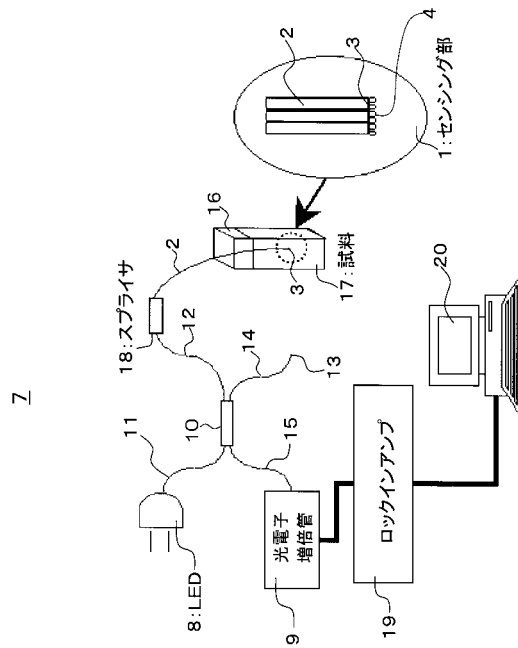
| | | |
|-----------------------|---------------------------|----|
| 8 | 光源 (L E D) | |
| 9 | 光検出器 (光電子増倍管) | |
| 1 0 | 光ファイバカプラ | |
| 1 1 | 第 2 の光ファイバ | |
| 1 2 | 第 3 の光ファイバ | |
| 1 3 | 第 5 の光ファイバの端面 (第 2 の端面) | |
| 1 4 | 第 5 の光ファイバ | |
| 1 5 | 第 4 の光ファイバ | |
| 1 6 | セル | |
| 1 7 | 試料 | 10 |
| 1 8 | スプライサ | |
| 1 9 | ロックインアンプ | |
| 2 0 | 演算装置 | |
| 2 1 | 光源 (ハロゲンランプ) | |
| 2 2 | 分光計 (スペクトロメータ) | |
| 1 0 1 | 表面プラズモンセンサ | |
| 1 0 2 | 基板 | |
| 1 0 3 | 基板の端面 | |
| 1 0 4 | 金属微粒子層 | |
| 1 0 5、1 0 5 a、1 0 5 b | 検出対象分子 (アナライト) | 20 |
| 1 0 6、1 0 6 a、1 0 6 b | 検出対象分子に相補的な分子 (リガンド) | |
| 1 1 1 | 表面プラズモンセンサ | |
| 1 1 2 | プリズム | |
| 1 1 3 | マッチングオイル | |
| 1 1 4 | 第 1 のガラス基板 | |
| 1 1 5 | 金薄膜 | |
| 1 1 6 | 第 2 のガラス基板 | |
| 1 1 7 | スペーサ | |
| 1 1 8 | 試料容器 | |
| 1 1 9 | 試料 | 30 |
| 1 2 0 | 入射光 | |
| 1 3 1 | 局在化表面プラズモンセンサ | |
| 1 3 2 | セル | |
| 1 3 3 | 金微粒子 | |
| 1 3 4 | P M M A フィルム。 | |
| 1 3 5 | 試料 | |
| 1 4 0 | 局在化表面プラズモンセンシング装置 | |
| 1 4 1 | 局在化表面プラズモンセンサ | |
| 1 4 2 | 光源 | |
| 1 4 3 | コリメータレンズ | 40 |
| 1 4 4 | 光ファイバカプラ | |
| 1 4 5 | 金粒子 | |
| 1 4 6 | 光ファイバのコア | |
| 1 4 7 | 試料 | |
| 1 4 8 | セル | |
| 1 4 9 | ファイバオプティックスペクトロメータ | |
| 1 5 0 | コンピュータ | |
| 1 5 1 | 表面プラズモンセンサ | |
| 1 5 2 | 光ファイバ | |
| 1 5 3 | 光ファイバの端面 | 50 |

- 1 5 4 クラッド
- 1 5 5 コア
- 1 5 6 凸部 (または凹部)
- 1 5 7 金属薄膜
- 1 5 8 S P R 測定面
- 1 5 9 入射光
- 1 6 0 表面プラズモン波
- 1 6 1 反射光

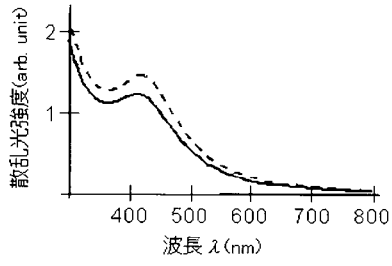
【 図 1 】



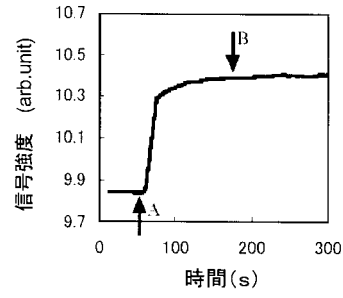
【 図 2 】



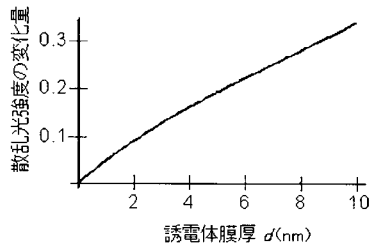
【 図 3 】



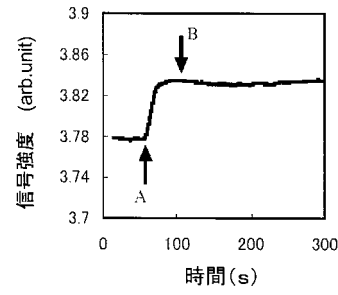
【 図 5 】



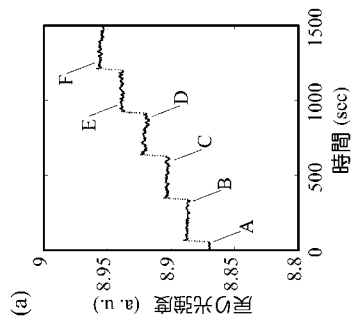
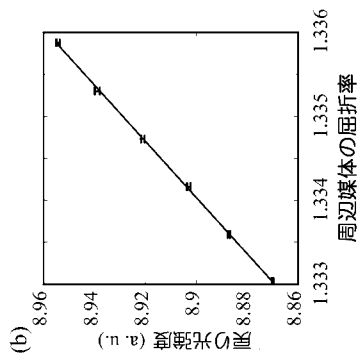
【 図 4 】



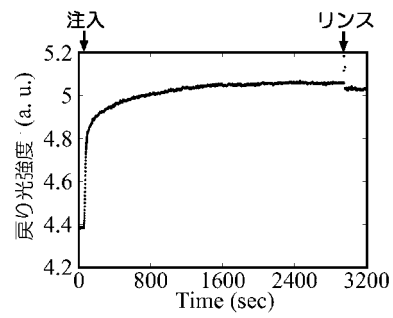
【 図 6 】



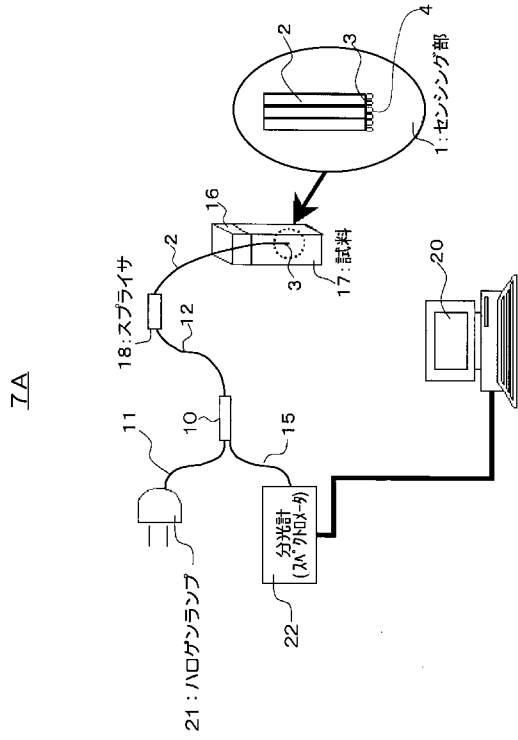
【 図 7 】



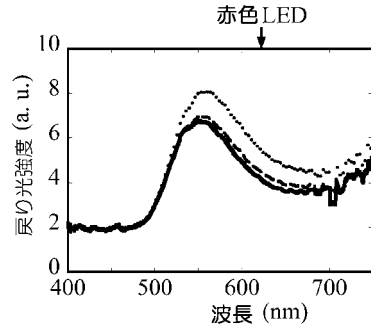
【 図 8 】



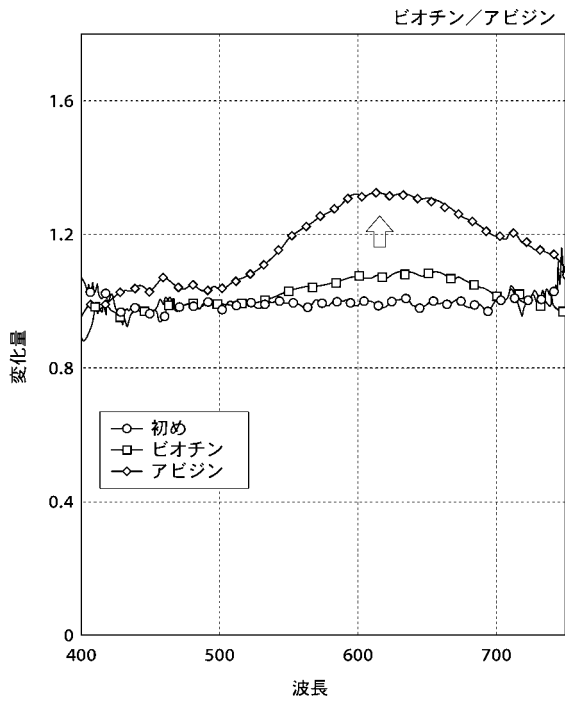
【図9】



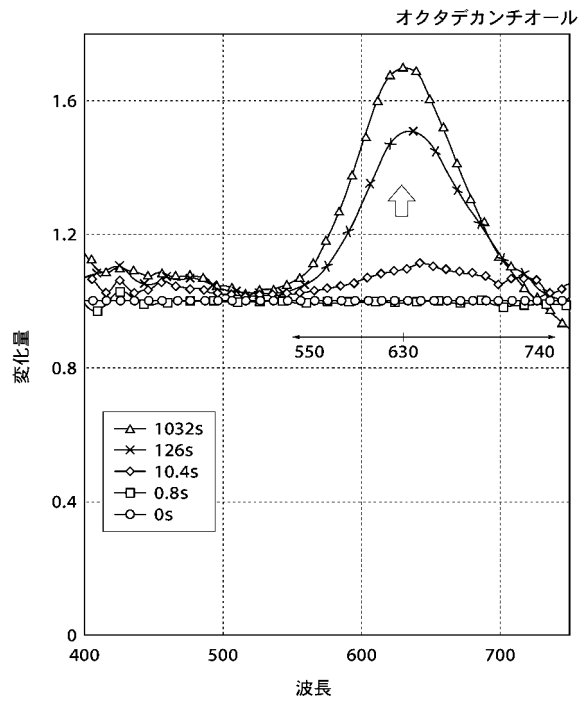
【図10】



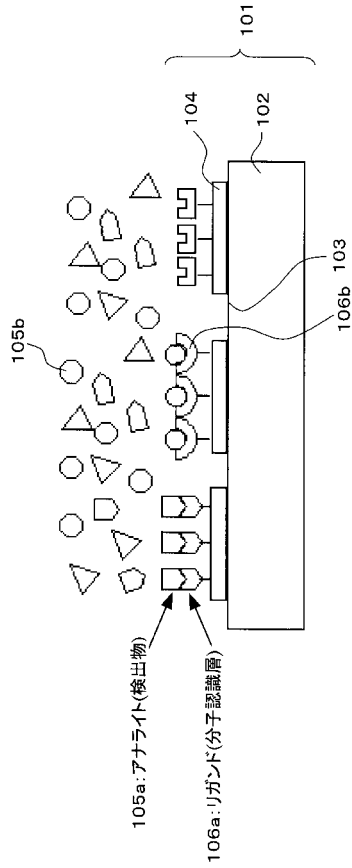
【図11】



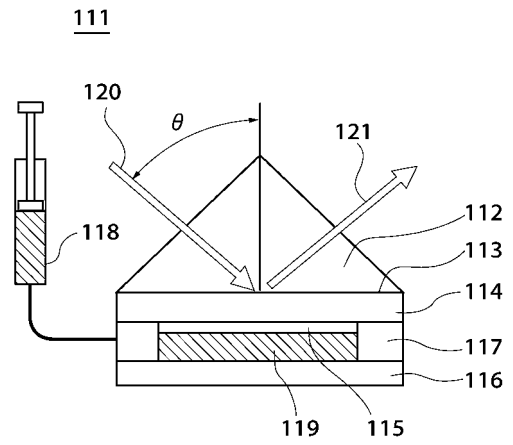
【図12】



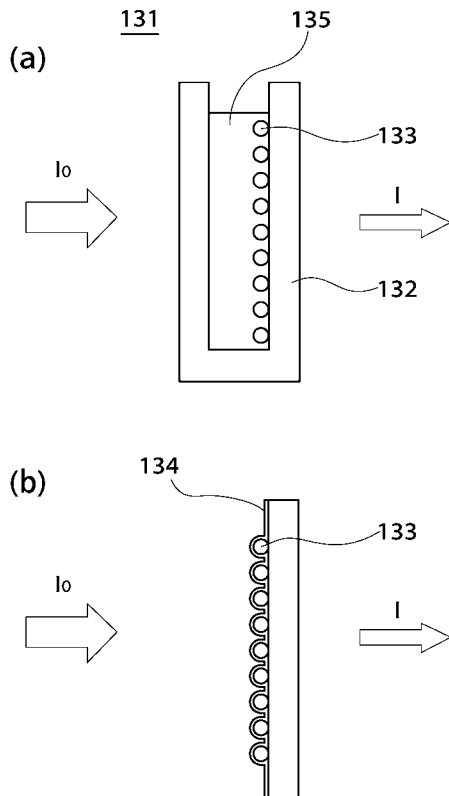
【図13】



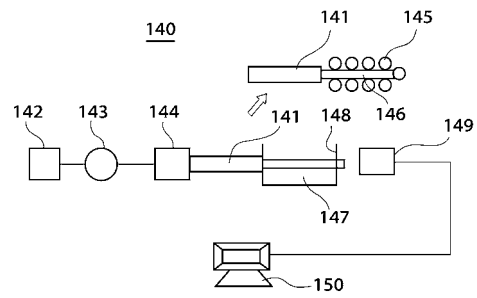
【図14】



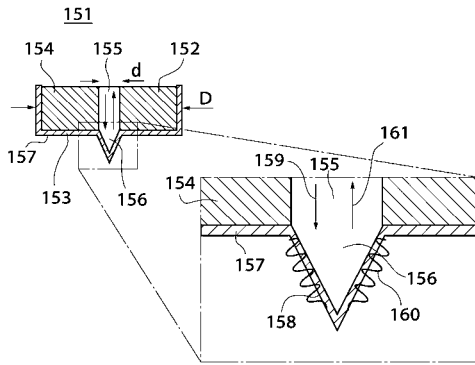
【図15】



【図16】



【 図 17 】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2005-156387(JP,A)
特開平11-326193(JP,A)
国際公開第03/095973(WO,A2)
特開平06-138345(JP,A)
特開平10-221249(JP,A)
特開2003-098075(JP,A)
特開2004-020822(JP,A)
特開平02-259453(JP,A)
特表2003-510607(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/01
G01N 21/17 - 21/83
G01N 33/48 - 33/98
JSTPlus(JDream2)
JMEDPlus(JDream2)
JST7580(JDream2)