

(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
2018年5月3日(03.05.2018)



(10) 国際公開番号
WO 2018/078999 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01) G01N 27/00 (2006.01)
G01N 21/78 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/027991
- (22) 国際出願日: 2017年8月2日(02.08.2017)
- (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:
特願 2016-211119 2016年10月27日(27.10.2016) JP
特願 2016-211120 2016年10月27日(27.10.2016) JP
特願 2017-079251 2017年4月12日(12.04.2017) JP
- (71) 出願人: シャープ株式会社(SHARP KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒5908522 大阪府堺市堺

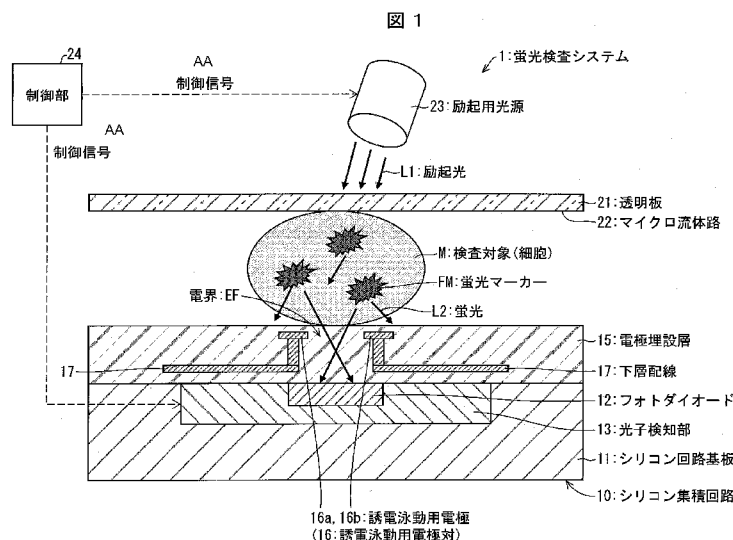
区匠町1番地 Osaka (JP). 国立大学法人東京大学 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 飯塚 邦彦 (IIZUKA, Kunihiko). 藤本 義久 (FUJIMOTO, Yoshihisa). 満仲 健 (MITSUNAKA, Takeshi). 金秀 ▲弦 ▼ (KIM, Soo-Hyeon); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 藤井 輝夫 (FUJII, Teruo); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 H A R A K E N Z O W O R L D P A T E N T & T

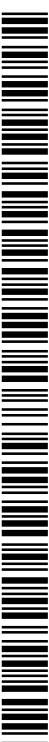
(54) Title: FLUORESCENT TESTING SYSTEM, DIELECTROPHORESIS DEVICE, AND MOLECULAR TESTING METHOD

(54) 発明の名称: 蛍光検査システム、誘電泳動デバイス及び分子検査方法



- | | |
|---|----------------------------|
| 1 Fluorescent testing system | 22 Microfluidic path |
| 10 Silicon integrated circuit | 23 Excitation light source |
| 11 Silicon circuit substrate | 24 Control unit |
| 12 Photodiode | EF Electric field |
| 13 Photon detection unit | FM Fluorescent marker |
| 15 Electrode embedded layer | L1 Excitation light |
| 16 Electrode pair for dielectrophoresis | L2 Fluorescent light |
| 16a, 16b Electrodes for dielectrophoresis | M Test object (cell) |
| 17 Lower layer wiring | AA Control signal |
| 21 Transparent plate | |

(57) Abstract: Provided are a fluorescent testing system, a dielectrophoresis device, and a molecular testing method that measure only a fluorescent light emitted from a test object without using an optical filter to separate an excitation light and the fluorescent light, and can prevent a reduction in the range of application for fluorescent light type. A fluorescent testing system (1) comprises: an excitation light source (23) that shines an excitation light (L1) on a test object (M) flowing through a microfluidic path (22); a silicon integrated circuit (10) that comprises a photon detection unit (13), said photon



WO 2018/078999 A1

R A D E M A R K (HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK); 〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋2丁目北2番6号大和南森町ビル Osaka (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))

detection unit (13) detecting light using a photodiode (12); an electrode pair (16) for dielectrophoresis that produces an electric field (EF) in order to draw the test object (M) to above the photodiode (12) through dielectrophoresis; and a control unit (24) that causes the excitation light source (23) to shine the excitation light (L1) on the drawn test object (M), and causes the photon detection unit (13) to detect, after quenching of the excitation light (L1), a fluorescent light (L2) emitted from the test subject (M).

(57) 要約: 励起光と蛍光とを光学的なフィルタにより分離することなく検査対象から放出された蛍光のみを測定し、蛍光の種類が適用範囲が低減されるのを防止し得る蛍光検査システム、誘電泳動デバイス及び分子検査方法を提供する。蛍光検査システム(1)は、マイクロ流体路(22)を流れる検査対象(M)に励起光(L1)を照射する励起用光源(23)と、フォトダイオード(12)により光を検知する光子検知部(13)を備えたシリコン集積回路(10)と、フォトダイオード(12)上に検査対象(M)を誘電泳動により引き寄せるために電界(EF)を発生する誘電泳動用電極対(16)と、引き寄せた検査対象(M)に励起用光源(23)にて励起光(L1)を照射させ、検査対象(M)から放出される蛍光(L2)を励起光(L1)の消光後に、光子検知部(13)にて検知させる制御部(24)とを備えている。

明 細 書

発明の名称：

蛍光検査システム、誘電泳動デバイス及び分子検査方法

技術分野

[0001] 本発明は、流体中の微小な生体試料又は非生体試料等の検査対象からの蛍光現象を観察することによって、検査対象を特定する蛍光検査システム、誘電泳動デバイス及び分子検査方法に関するものである。

背景技術

[0002] 一般に多く用いられている蛍光検査手法は、励起光を検査対象に照射しながら、放出される蛍光を検知するものである。詳細には、励起光の波長と蛍光の波長とが異なることを利用して、光学的なフィルタにより両者を分離して、蛍光のみを検知するものである。

[0003] 従来、蛍光検査によって多数の細胞の個々の種別を一括して検査する手法は、例えば非特許文献1に開示されている。

[0004] 非特許文献1では、マイクロ流体路に流れている細胞を誘電泳動によりマイクロウェルにトラップして、蛍光顕微鏡により蛍光の有無及び蛍光の種類を検査することを提案している。この手法では、検査のために、大型で高価な蛍光顕微鏡を使う必要がある。

[0005] 一方、例えば特許文献1においては、流体中の微粒子からの蛍光を検知する検査装置が提案されている。

[0006] 特許文献1に開示された検査装置100は、図18に示すように、フォトダイオード101を用いた画素102の上に色フィルタ103を設けると共に、さらにその上に誘電泳動用の電極104を設けている。検査装置100では、誘電泳動により微粒子からなる検査対象110を画素102上にトラップした後、励起光105を照射し、励起光105と蛍光106とを色フィルタ103により分離して、画素102にて検出する。これにより、蛍光顕微鏡を用いる必要がなくなる。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：米国特許第8992754号明細書（2015年03月31日）

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Kobayashi M, Kim SH, Nakamura H, Kaneda S, Fujii T “ Cancer Cell Analyses at the Single Cell-Level Using Electroactive Micro well Array Device.” PLoS ONE 10(11): e0139980. doi:10.1371/ journal. pone.0139980 November 11 2015

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] しかしながら、上記従来の特許文献1に開示された蛍光検査システムとしての検査装置100では、励起光105と蛍光106とを色フィルタ103により分離している。このため、組み込んだ色フィルタ103が蛍光106を透過し、かつ、励起光105を遮断する必要がある。言い換えると、組み込んだ色フィルタ103に適した蛍光物質しか検査に使えないということになり、蛍光の種類適用範囲が限定されるという問題点を有している。

[0010] 尚、非特許文献1においても、励起光と蛍光とを光学的なフィルタにより分離して、蛍光のみを検知しており、同様の問題を有している。

[0011] 本発明は、上記従来の問題点に鑑みなされたものであって、その目的は、励起光と蛍光とを光学的なフィルタにより分離することなく検査対象から放出された蛍光のみを測定し、蛍光の種類適用範囲が低減されるのを防止し得る蛍光検査システム、誘電泳動デバイス及び分子検査方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明の一態様における蛍光検査システムは、上記の課題を解決するために、検査対象に励起光を照射する励起用光源と、フォトダイオードにより光を検知する光子検知部を備えたシリコン集積回路と、上記フォトダイオード

上に上記検査対象を誘電泳動により引き寄せるために電界を発生する電極対と、引き寄せた上記検査対象に上記励起用光源にて励起光を照射させ、上記検査対象から放出される蛍光を上記励起光の消光後に、上記光子検知部にて検知させる制御部とを備えていることを特徴としている。

[0013] 本発明の一態様における誘電泳動デバイスは、上記の課題を解決するために、マイクロ流路を流れる捕獲物質を誘電泳動により捕獲する誘電泳動用電極対を備えた誘電泳動デバイスにおいて、上記誘電泳動用電極対は、第1誘電泳動用電極と第2誘電泳動用電極とで構成されており、上記第1誘電泳動用電極と、上記第1誘電泳動用電極と第2誘電泳動用電極との間の空隙とを少なくとも含めた領域が、1個の上記捕獲物質によって覆われるように形成されていることを特徴としている。

[0014] 本発明の一態様における分子検査方法は、上記の課題を解決するために、捕捉抗体を付けたマイクロビーズと検出抗体とを混釈し、捕捉されたターゲット分子にさらに検出抗体を結合させ、そのマイクロビーズを含む溶液を請求項2に記載の蛍光検査システムの流路に流す第1工程と、上記蛍光検査システムにおける誘電泳動によりマイクロビーズを各電極の上側に捕捉する第2工程と、上記流路に蛍光基質を流す第3工程と、上記蛍光基質が酵素標識と反応して生成された蛍光物質を、上記蛍光検査システムにより検出する第4工程とを含むことを特徴としている。

発明の効果

[0015] 本発明の一態様によれば、励起光と蛍光とを光学的なフィルタにより分離することなく検査対象から放出された蛍光のみを測定し、蛍光の種類適用範囲が低減されるのを防止し得る蛍光検査システム、誘電泳動デバイス及び分子検査方法を提供するという効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明の実施形態1における蛍光検査システムの構成を示すものであって、シリコン集積回路上のマイクロ流体路を流れる検査対象が、誘電泳動により誘電泳動用電極の間に捕捉された状態を示す断面図である。

[図2]上記蛍光検査システムの一例の構成を示す断面図である。

[図3] (a) は本発明の実施形態2における蛍光検査システムの構成を示すものであって、蛍光検査システムの構成を示す平面図であり、(b) は上記蛍光検査システムの構成を示す断面図である。

[図4]上記蛍光検査システムを用いて検査対象を測定したときに、検査対象である細胞がマイクロウェルに収まっている状態を示す断面図である。

[図5] (a) は本発明の実施形態3の蛍光検査システムを示すものであって、蛍光検査システムの構成を示す平面図であり、(b) は上記蛍光検査システムの構成を示す断面図である。

[図6] (a) は本発明の実施形態3の蛍光検査システムの変形例を示すものであって、蛍光検査システムの変形例の構成を示す平面図であり、(b) は上記蛍光検査システムの変形例の構成を示す断面図である。

[図7] (a) は本発明の実施形態4の蛍光検査システムを示すものであって、蛍光検査システムの構成を示す平面図であり、(b) は上記蛍光検査システムの構成を示す断面図である。

[図8]蛍光検査システムにおける測定動作を示すものであって、電極対に検査対象である細胞が捕捉された状態を示す断面図である。

[図9]本発明の実施形態5における蛍光検査システムの構成を示すものであって、蛍光検査システムの構成を示す断面図である。

[図10]本発明の実施形態6における蛍光検査システムの構成を示すものであって、蛍光検査システムの構成を示す断面図である。

[図11] (a) は本発明の実施形態7における誘電泳動デバイスを示すものであって、誘電泳動デバイスの構成を示す平面図であり、(b) は誘電泳動デバイスの構成を示す断面図である。

[図12] (a) は本発明の実施形態8における誘電泳動デバイスを示すものであって、誘電泳動デバイスの構成を示す平面図であり、(b) は誘電泳動デバイスの構成を示す断面図である。

[図13] (a) は本発明の実施形態9における誘電泳動デバイスを示すもので

あって、誘電泳動デバイスの構成を示す断面図であり、(b)は誘電泳動デバイスの誘電泳動用電極対の構成を示す平面図である。

[図14] (a) (b)は、上記誘電泳動デバイスの変形例を示すものであって、誘電泳動用電極対の構成を示す平面図である。

[図15]上記誘電泳動デバイスの他の変形例を示すものであって、誘電泳動用電極対の構成を示す断面図である。

[図16]本発明の実施形態10における誘電泳動デバイスを示すものであって、誘電泳動デバイスの構成を示す断面図である。

[図17] (a)は本発明の実施形態11における誘電泳動デバイスを示すものであって、誘電泳動デバイスの構成を示す断面図であり、(b)は誘電泳動デバイスの誘電泳動用電極対の構成を示す平面図である。

[図18]従来の流体中の微粒子からの蛍光を検知する検査装置の構成を示す断面図である。

[図19]従来の他の誘電泳動デバイスの構成を示す断面図である。

[図20]上記誘電泳動デバイスによる細胞の捕獲状態を示す平面図である。

[図21]上記誘電泳動デバイスのITO電極対の構成を示す断面図である。

発明を実施するための形態

[0017] [実施の形態1]

本発明の一実施形態について図1及び図2に基づいて説明すれば、以下のとおりである。

[0018] 本実施の形態の蛍光検査システムは、例えば、細胞構成成分の染色や遺伝子発現及び動的成分の局在移動の観察等の幅広い分野に適用可能である。流体中の微小な生体又は非生体試料からの蛍光現象を観察することによって、対象を特定する蛍光検査システムに関するものであり、生物学・医学における研究、臨床検査等に用いられる。検査対象としては、固体のみならず液体であってもよい。

[0019] (蛍光検査システムの構成)

本実施の形態の蛍光検査システムの構成について、図2に基づいて説明す

る。図2は、本実施の形態の蛍光検査システムの一例の構成を示す断面図である。

[0020] 本実施の形態の蛍光検査システム1は、図2に示すように、フォトダイオード12により光を検知する光子検知部13を備えたシリコン集積回路10と、フォトダイオード12上に後述する検査対象Mを誘電泳動により引き寄せるために電界を発生する誘電泳動用電極対16と、励起用光源23と、励起用光源23の発光動作と光子検知部13の検知動作とを同期的に制御する制御部24とを備えている。

[0021] 上記シリコン集積回路10は、シリコン回路基板11の上側に電極埋設層15が積層されてなっている。

[0022] シリコン回路基板11には、フォトダイオード12、及びフォトダイオード12を用いて光を検知する光子検知部13からなる回路が形成されている。フォトダイオード12としては、例えば、シングル・フォトン・アバランシェ・ダイオード（SPAD）を用いることができる。

[0023] 上記電極埋設層15には、誘電泳動用の電界を発生するための誘電泳動用電極16a・16bからなる誘電泳動用電極対16が埋設されていると共に、誘電泳動用電極16a・16bに電圧を導くために誘電泳動用電極16a・16bにそれぞれ接続された下層配線17が埋設されている。下層配線17は、電極埋設層15において、誘電泳動用電極16a・16bよりも下側に配されている。

[0024] そして、電極埋設層15は、誘電泳動用電極対16の存在が分かるように透明の樹脂層にてなっている。

[0025] 上記誘電泳動用電極対16は、下層配線17を介して誘電泳動用電極16a・16bに電圧が印加されることにより誘電泳動用電極16a・16bの間に電界EFが発生する。そして、この電界EF内を検査対象Mが通過することによって検査対象Mが誘電泳動により捕捉されるようになっている。

[0026] 次に、シリコン集積回路10における電極埋設層15の上方には透明板21が設けられており、その結果、電極埋設層15と透明板21との間には流

路としてのマイクロ流体路 22 が形成されている。このマイクロ流体路 22 には、検査対象 M が流されるようになっている。

[0027] 上記励起用光源 23 は、誘電泳動用電極 16 a・16 b の間に向けて透明板 21 を介して励起光 L1 を照射させる。励起用光源 23 は、例えば、半導体発光素子 (LED) や有機 EL、半導体レーザ等の種々の光源を使用することができる。複数の光源を用いることも可能である。

[0028] 本実施の形態では、励起用光源 23 により検査対象 M に励起光 L1 を照射して検査対象 M から蛍光を放出させる。このため、励起用光源 23 は、例えば紫外光、近紫外光又は可視光が使用されている。すなわち、蛍光は、紫外光、近紫外光又は可視光を吸収した検査対象 M の分子・イオンが励起され、次いで、その分子・イオンが中間励起状態に遷移し、そこから励起光よりも長波長の光を放出して基底状態に戻る現象である。したがって、励起用光源 23 により検査対象 M に照射される励起光 L1 の波長は、検査対象 M から放出される蛍光の波長よりも低波長であることが要求される。

[0029] 制御部 24 は、励起用光源 23 の点滅と光子検知部 13 の駆動とを制御する。

[0030] ところで、従来この種の蛍光検査システムでは、励起光の波長と蛍光の波長とが異なることを利用して、光学的なフィルタにより両者を分離して、蛍光のみを検知していた。このため、組み込んだフィルタに適した蛍光物質しか検査に使えないということになり、蛍光の種類適用範囲が限定されるという問題点を有していた。

[0031] ここで、励起状態から基底状態に戻るまでの平均時間を蛍光寿命と呼ぶ。換言すれば、蛍光寿命は、蛍光強度が $1/e$ に低下するのに要する時間である。このため、その時間を超えると蛍光が無くなるわけではない。実用的にはともかく、理論的には、励起光消光後に蛍光を検知することはいつでも可能である。実用的観点からは、励起光消光後、できるだけ早い時期に検知した方が蛍光が強いので検出し易くなる。目安としては、蛍光寿命の数倍の期間以内で検知することが望ましい。

[0032] この結果、蛍光寿命を利用すると、励起光L1と蛍光L2とを波長により分離する光学フィルタを使わず、励起光L1の消光後に、放出される蛍光L2を観測することが可能になる。

[0033] そこで、本実施の形態の制御部24は、誘電泳動により引き寄せた検査対象Mに対して励起用光源23に励起光L1を照射するように制御する。そして、その後、一定期間してから励起用光源23の点灯を停止させる。次いで、蛍光寿命期間中に光子検知部13を駆動させて、検査対象Mから放出される蛍光L2を測定させる。

[0034] 詳細には、制御部24は励起用光源23がパルスの励起光L1を照射するように制御する。この励起光L1のパルスは、消灯期間が蛍光L2の蛍光寿命期間内となるように予め設定されている。この結果、検査対象Mから蛍光のみが放出されるので、光学フィルタを使わず、光子検知部13は励起光消光後の蛍光L2を検知するものとなる。

[0035] (蛍光検査システムの測定動作)

上記構成の蛍光検査システム1を用いて検査対象Mを測定する場合の具体的な動作について、図1に基づいて説明する。図1は、シリコン集積回路10上のマイクロ流体路22を流れる検査対象Mが、誘電泳動により誘電泳動用電極16a・16bの間に捕捉された状態を示す断面図である。尚、ここでは、検査対象Mが、例えば、蛍光マーカーFMが付着した細胞であるとして説明する。

[0036] 図1に示すように、電極埋設層15とその上方に設けられた透明板21との間のマイクロ流体路22に検査対象Mである例えば細胞を供給する。この状態で、誘電泳動用電極対16の誘電泳動用電極16a・16bに下層配線17を介して電圧を印加すると、誘電泳動用電極16a・16bの間に電界EFが発生する。これによって、検査対象Mである細胞が誘電泳動により誘電泳動用電極16a・16bの間に引き寄せられる。このとき、制御部24は、励起用光源23を点灯させ、一定期間後に消灯させ、好ましくはその時から蛍光寿命期間内で光子検知部13を駆動するように制御する。具体的に

は、励起用光源 2 3 は誘電泳動用電極 1 6 a · 1 6 b の間に向けて励起光 L 1 をパルスの的にオンオフして照射する。そして、励起用光源 2 3 のオン期間において検査対象 M である細胞の蛍光マーカー F M は該励起用光源 2 3 から励起光 L 1 を吸収する。これにより、細胞の蛍光マーカー F M は蛍光 L 2 を放出する。このとき、励起光 L 1 も照射されている。そこで、本実施の形態では、励起用光源 2 3 は、パルスの的に励起光 L 1 を照射しているので、励起光 L 1 が消光するときがある。これにより、励起光 L 1 が消光しているときに光子検知部 1 3 が駆動され、光子検知部 1 3 には蛍光 L 2 のみが受光され、この蛍光 L 2 のみを検出することができる。

[0037] このように、本実施の形態の蛍光検査システム 1 では、流路としてのマイクロ流体路 2 2 を流れる検査対象 M に励起光 L 1 を照射する励起用光源 2 3 と、フォトダイオード 1 2 により光を検知する光子検知部 1 3 を備えたシリコン集積回路 1 0 と、フォトダイオード 1 2 上に検査対象 M を誘電泳動により引き寄せるために電界 E F を発生する誘電泳動用電極対 1 6 と、引き寄せた検査対象 M に励起用光源 2 3 にて励起光 L 1 を照射させ、検査対象 M から放出される蛍光 L 2 を励起光 L 1 の消光後に、光子検知部 1 3 にて検知させる制御部 2 4 とを備えている。

[0038] この結果、励起光 L 1 の消光後では、励起光 L 1 は入射されず、蛍光 L 2 のみが光子検知部 1 3 にて検知される。

[0039] したがって、励起光 L 1 と蛍光 L 2 とを光学的なフィルタにより分離することなく検査対象 M から放出された蛍光 L 2 のみを測定し、これによって、蛍光 L 2 の種類の適用範囲が低減されるのを防止し得る蛍光検査システム 1 を提供することができる。

[0040] すなわち、励起光 L 1 や蛍光 L 2 の波長を限定せずに、多種多様な蛍光物質を使うことが可能となる。

[0041] また、本実施の形態の蛍光検査システム 1 では、誘電泳動用電極対 1 6 は、誘電泳動用電極 1 6 a · 1 6 b で構成されており、第 1 誘電泳動用電極 1 6 a と、誘電泳動用電極 1 6 a と誘電泳動用電極 1 6 b との間の空隙とを少

なくとも含めた領域が、1個の検査対象Mによって覆われるように形成されていることが好ましい。

[0042] これにより、誘電泳動用電極対16には1個の検査対象Mしか捕獲されない。また、これにより、複数の検査対象Mの滞留により、マイクロ流体路を流れる他の検査対象Mの流れが阻害されるということもない。

[0043] したがって、複数の検査対象Mが捕獲されるのを防止すると共に、検査対象Mの誘電泳動用電極対16近傍での流れが阻害されるのを防止し得る蛍光検査システム1を提供することができる。

[0044] [実施の形態2]

本発明の他の実施の形態について図3及び図4に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態1と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態1の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0045] 本実施の形態の蛍光検査システム2は、前記実施の形態1の蛍光検査システム1の構成に加えて、複数の第1光子検知部13a及び第2光子検知部13b並びにそれら第1光子検知部13a及び第2光子検知部13bに対応する第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32をそれぞれ備えていると共に、シリコン集積回路10における電極埋設層15の上側には、捕捉層40が設けられており、捕捉層40における第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32の各間には、貫通孔としてのマイクロウェル41が設けられている点が異なっている。

[0046] 本実施の形態の蛍光検査システム2の構成について、図3及び図4に基づいて説明する。図4の(a)は、本実施の形態の蛍光検査システム2の構成を示す平面図である。図4の(b)は、上記蛍光検査システム2の構成を示す断面図である。図4は、上記蛍光検査システム2を用いて検査対象Mを測定したときに、検査対象Mである細胞がマイクロウェル41に収まっている状態を示す断面図である。尚、図3の(a)(b)及び図4においては、透

明板 2 1、励起用光源 2 3 及び制御部 2 4 を省略している。

[0047] 本実施の形態の蛍光検査システム 2 は、図 3 の (a) (b) に示すように、前記前記実施の形態 1 の蛍光検査システム 1 の構成に加えて、複数の第 1 光子検知部 1 3 a 及び第 2 光子検知部 1 3 b 並びにそれら第 1 光子検知部 1 3 a 及び第 2 光子検知部 1 3 b に対応する第 1 誘電泳動用電極対 3 1 及び第 2 誘電泳動用電極対 3 2 をそれぞれ備えている。

[0048] また、シリコン集積回路 1 0 のシリコン回路基板 1 1 における第 1 光子検知部 1 3 a と第 2 光子検知部 1 3 b との間には、誘電泳動用制御回路 1 4 が組み込まれている。この誘電泳動用制御回路 1 4 は、各第 1 光子検知部 1 3 a 及び第 2 光子検知部 1 3 b の上に位置する第 1 誘電泳動用電極対 3 1 及び第 2 誘電泳動用電極対 3 2 が生成する電界 E F を個別に制御するようになっている。これにより、複数の検査対象 M を同時に検査することが可能となる。

[0049] また、シリコン集積回路 1 0 における電極埋設層 1 5 の上側には、捕捉層 4 0 が設けられており、捕捉層 4 0 における第 1 誘電泳動用電極対 3 1 及び第 2 誘電泳動用電極対 3 2 の各間には、貫通孔としてのマイクロウェル 4 1 が設けられている。

[0050] 上記捕捉層 4 0 は、例えば、二酸化ケイ素 (SiO_2) からなっており、光を遮断すると共に、自家蛍光が少ないものを用いている。これにより、外光等の迷光がフォトダイオード 1 2 に入射するのを防止すると共に、捕捉層 4 0 から検査対象 M から放射される以外の蛍光がフォトダイオード 1 2 に入射するのを防止することができる。

[0051] 上記マイクロウェル 4 1 は、水平断面が円形であると共に、縦断面は図 3 の (b) に示すように、捕捉層 4 0 において上側面が下側面よりも拡大された逆円錐台の形状となっている。そして、逆円錐台からなるマイクロウェル 4 1 の直径は、略球体の検査対象 M の直径に合わせた形状となっている。また、マイクロウェル 4 1 の深さは、前記マイクロ流体路 2 2 を流れる一つの検査対象 M が嵌挿され、一時的にマイクロウェル 4 1 に止まれるようになる

深さであればよい。例えば、検査対象Mの高さHに対して、 $H/4 \sim H/2$ 程度の深さである。

[0052] この結果、本実施の形態の蛍光検査システム2を用いて、検査対象Mである球体の細胞を測定した場合、図4に示すように、第1光子検知部13a及び第2光子検知部13bの各フォトダイオード12の上における捕捉層40のマイクロウェル41の中に一つずつ容易に捕捉することができる。

[0053] このように、本実施の形態では、マイクロウェル41のようなウェル構造の直径を検査対象Mの大きさに合わせて選択することによって、個々のフォトダイオード12上に捕捉される検査対象Mが単一になる可能性を高くすることができる。

[0054] このように、本実施の形態の蛍光検査システム2では、第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32の上側には、検査対象Mを捕捉する捕捉層40が形成されている。また、捕捉層40におけるフォトダイオード12の平面位置には、一個の検査対象Mを嵌挿させ、かつ蛍光L2を通過させる貫通孔としてのマイクロウェル41が形成されている。

[0055] これにより、一個の検査対象Mが捕捉層40におけるフォトダイオード12の平面位置に形成されたマイクロウェル41に嵌り込んで捉えられ、その一個の検査対象Mから放出された蛍光L2のみをマイクロウェル41に通過させてフォトダイオード12で測定することができる。したがって、一個の検査対象Mを容易に捉えると共に、捉えた一個の検査対象Mをマイクロウェル41の位置に保持させるので、確実に捉えた一個の検査対象Mのみから放出された蛍光L2を測定することができる。

[0056] [実施の形態3]

本発明のさらに他の実施の形態について図5及び図6に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態1・2と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態1・2の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

- [0057] 前記実施の形態2における蛍光検査システム2では、シリコン集積回路10における電極埋設層15の上側には、層状に敷いた捕捉層40が設けられていた。これに対して、本実施の形態における蛍光検査システム3では、捕捉層40は複数の点状凸部又は線状凸部が並置して形成されている点が異なっている。
- [0058] 本実施の形態の蛍光検査システム3の構成について、図5の(a)(b)及び図6の(a)(b)に基づいて説明する。図5の(a)は、本実施の形態の蛍光検査システム3の構成を示す平面図である。図5の(b)は、上記蛍光検査システム3の構成を示す断面図である。図6の(a)は、本実施の形態の蛍光検査システム3の変形例の構成を示す平面図である。図6の(b)は、上記蛍光検査システム3の変形例の構成を示す断面図である。尚、図5の(a)(b)及び図6の(a)(b)においては、透明板21、励起用光源23及び制御部24を省略している。
- [0059] 本実施の形態の蛍光検査システム3は、図5の(a)(b)に示すように、電極埋設層15の上面に捕捉層40が設けられているが、本実施の形態では、捕捉層40は、複数の点状凸部としての柱状捕捉層42が並置して形成されたものからなっている。本実施の形態では、各柱状捕捉層42は、図5の(b)に示すように、縦断面形状が円錐台となっている。この結果、柱状捕捉層42を平面視すると、図5の(a)に示すように、複数の点状に見える。
- [0060] すなわち、検査対象Mによっては、捕捉層40の材質によって接着し易い性質を持つことがある。このため、前記実施の形態2のように、捕捉層40を電極埋設層15の上側に層状に敷き詰めると、流動する検査対象Mが捕捉層40に接着されて他の検査対象Mの流動の障害となる。
- [0061] そこで、本実施の形態の蛍光検査システム3では、複数の柱状捕捉層42を並べて配置することにより、検査対象Mが柱状捕捉層42の上面の面積を少なくして検査対象Mが捕捉層40の上面に接触するのを抑制している。
- [0062] この場合、マイクロウェル43は、図5の(b)に示すように、検査対象

Mのサイズに合わせて、捕捉層40の縦断面において上側面が下側面よりも拡大された形状の凹部として形成されている。また、マイクロウェル43の深さ及び柱状捕捉層42の高さは、実施の形態2と同様に、前記マイクロ流体路22を流れる一個の検査対象Mが嵌挿され、かつ一時的にマイクロウェル43に止まれるようになる深さ及び高さであればよい。マイクロウェル43以外に存在する空間である柱状捕捉層42間は、検査対象Mが止まらない程度の間隔を有していればサイズは問わない。

[0063] この結果、本実施の形態の蛍光検査システム3を用いて、検査対象Mである球体の細胞を測定した場合、検査対象Mが柱状捕捉層42の上面に接触する接地面が少なくなる。このため、検査対象Mが柱状捕捉層42の上面に接着し難くなる。したがって、本実施の形態の蛍光検査システム3では、第1光子検知部13a及び第2光子検知部13bの各フォトダイオード12の上方におけるマイクロウェル43の中に検査対象Mを一つずつ容易に捕捉することができる。

[0064] これにより、一個の検査対象Mが、捕捉層40におけるフォトダイオード12の平面位置に形成されたマイクロウェル43に確実に嵌り込んで捉えられる。このため、その一個の検査対象Mから放出された蛍光L2のみをマイクロウェル43に通過させてフォトダイオード12で測定することができる。

[0065] したがって、一個の検査対象Mを容易に捉えると共に、捉えた一個の検査対象Mをマイクロウェル43の位置に保持させるので、確実に捉えた一個の検査対象Mのみから放出された蛍光L2を測定することができる。

[0066] 尚、上述においては、図5に示すように、複数の点状凸部としての柱状捕捉層42を例にして説明した。

[0067] しかし、捕捉層40は、必ずしも複数の点状凸部としての柱状捕捉層42に限らない。例えば、図6の(a)(b)に示すように、捕捉層40を複数の線状凸部からなる線状凸部捕捉層44とすることも可能である。これによっても、検査対象Mが線状凸部捕捉層44の上面の面積が少なくなるため、

同様の効果が得られる。

[0068] この場合、図6の(a)に示すように、線状凸部捕捉層44の線の長さは、短くても長くてもよい。また、本実施の形態では、図6の(a)に示すように、線状凸部捕捉層44が検査対象Mの流動方向に対して直交する方向に延びて設けられている。しかし、本発明の一態様においては、必ずしもこれに限らず、線状凸部捕捉層44が検査対象Mの流動方向に対して平行な方向に延びて設けられていてもよい。

[0069] このように、本実施の形態の蛍光検査システム3は、捕捉層40は、複数の点状凸部としての柱状捕捉層42又は線状凸部としての線状凸部捕捉層44が並置して形成されている。これにより、捕捉層40の検査対象Mへの接触面が少なくなるので、検査対象Mが捕捉層40に接着し難くなる。この結果、流路を流れる検査対象Mが捕捉層40に接着されて検査対象Mの泳動が阻害されるということが抑制される。

[0070] [実施の形態4]

本発明のさらに他の実施の形態について図7及び図8に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態1・2・3と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態1・2・3の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0071] 前記実施の形態1・2・3の蛍光検査システム1・2・3では、誘電泳動用電極対16・第1誘電泳動用電極対31・第2誘電泳動用電極対32は、それぞれ同じ形状の誘電泳動用電極16a・16b、誘電泳動用電極31a・31b及び誘電泳動用電極32a・32bからなっていた。これに対して、本実施の形態の蛍光検査システム4では、図7の(a)(b)に示すように、誘電泳動用電極対56のうち一方の誘電泳動用電極が平面からなる遮光用電極56aからなり、他方の誘電泳動用電極56bが遮光用電極56aの孔部に形成された電極となっている点が異なっている。

[0072] まず、前記実施の形態1・2・3の蛍光検査システム1・2・3では、誘

電泳動用電極対 1 6 ・ 第 1 誘電泳動用電極対 3 1 ・ 第 2 誘電泳動用電極対 3 2 は、電極埋設層 1 5 の平面の一部の領域に形成されたそれぞれ同じ形状の誘電泳動用電極 1 6 a ・ 1 6 b、誘電泳動用電極 3 1 a ・ 3 1 b 及び誘電泳動用電極 3 2 a ・ 3 2 b からなっている。このため、光子検知部 1 3 の上側は、開放状態となっており、フォトダイオード 1 2 に外光による迷光が入射される。この外光による迷光は、検査対象 M からの蛍光 L 2 以外の光であり、光子検知部 1 3 での検出精度に悪影響を与える。

[0073] そこで、本実施の形態の蛍光検査システム 4 では、上述した、検査対象 M から放出される蛍光以外の迷光が入射することを防止するために、以下の構成を有している。

[0074] (蛍光検査システムの構成)

本実施の形態の蛍光検査システム 4 の構成について、図 7 の (a) (b) に基づいて説明する。図 7 の (a) は、本実施の形態の蛍光検査システム 4 の構成を示す平面図である。図 7 の (b) は、上記蛍光検査システム 4 の構成を示す断面図である。尚、図 7 の (a) (b) においては、透明板 2 1、励起用光源 2 3 及び制御部 2 4 を省略している。

[0075] 本実施の形態の蛍光検査システム 4 は、図 7 の (a) (b) に示すように、誘電泳動用電極対 5 6 のうちの一方の誘電泳動用電極が平面からなる遮光用電極 5 6 a からなっている。この遮光用電極 5 6 a は、電極埋設層 1 5 の略前面を覆っており、フォトダイオード 1 2 の上側の位置に円形の貫通孔からなる電極孔部 5 1 が形成されている。

[0076] そして、本実施の形態の蛍光検査システム 4 では、電極孔部 5 1 の中心に位置するように誘電泳動用電極対 5 6 のうちの他方の誘電泳動用電極 5 6 b が設けられている。

[0077] 上記誘電泳動用電極 5 6 b には下層配線 1 7 が接続されており、この下層配線 1 7 の他端は図示しない電源に接続されている。一方、上記遮光用電極 5 6 a には、図示しない配線を介して上記図示しない電源に接続されている。

[0078] すなわち、フォトダイオード12の上側を遮光する方法は、種々考えられるが、本実施の形態の蛍光検査システム4では、フォトダイオード12の上側における蛍光入射用の電極孔部51を除いて、遮光用電極56aにて遮光している。このように、本実施の形態では、遮光のために誘電泳動用電極対56の一方の誘電泳動用電極を遮光用電極56aとして利用している。これによって、誘電泳動用電極対56の構造とその配線が単純化され、集積する光子検知部13のピッチの微細化が可能になる。

[0079] (蛍光検査システムの測定動作)

上記構成の蛍光検査システム4における測定動作について、図8に基づいて説明する。図8は、蛍光検査システム4における測定動作を示すものであって、誘電泳動用電極対56に検査対象Mである細胞が捕捉された状態を示す断面図である。尚、図8においては、透明板21、励起用光源23及び制御部24を省略している。

[0080] 上記構成の蛍光検査システム4では、図8に示すように、遮光用電極56a及び誘電泳動用電極56bに図示しない電源から電圧を印加すると、遮光用電極56aと誘電泳動用電極56bとの間に、電界EFが発生する。これにより、検査対象Mである細胞が電極孔部51に捕捉された状態となる。

[0081] このとき、前記制御部24は、前記励起用光源23及び光子検知部13を駆動するように制御する。その結果、励起用光源23は前記励起光L1をパルス的に遮光用電極56aと誘電泳動用電極56bとの間に短時間照射するので、検査対象Mである細胞の前記蛍光マーカーFMは該励起用光源23からの励起光L1を吸収する。これにより、細胞の前記蛍光マーカーFMは蛍光L2を放出する。このとき、励起用光源23は、パルス的に励起光L1を照射しているので、励起光L1が消光するときがある。これにより、光子検知部13は蛍光L2を受光し、この蛍光L2を検出する。ここで、本実施の形態の蛍光検査システム4では、遮光用電極56aにて光子検知部13の上面を覆っている。

[0082] この結果、電極孔部51からは外光等の迷光が入射する可能性が抑制され

、蛍光L 2のみがフォトダイオード1 2に入射される。

[0083] したがって、外光等の迷光が入射するのを抑制し、精度の高い検査結果を得ることができる。

[0084] このように、本実施の形態の蛍光検査システム4では、誘電泳動用電極対5 6における電極の一つである遮光用電極5 6 aは、フォトダイオード1 2の中心部上以外を遮光する位置に配されている。

[0085] これにより、フォトダイオード1 2の上側では、誘電泳動用電極対5 6における電極の一つである遮光用電極5 6 aが、フォトダイオード1 2の中心部上以外を遮光するために利用される。この結果、部品点数の増加を回避して、フォトダイオード1 2の中心部上以外から、外光や検査対象M以外からの蛍光L 2による迷光がフォトダイオード1 2に入射されるのを防止することができる。

[0086] したがって、精度の高い検査結果を得ることができ、信頼性の高い蛍光検査システム4を提供することができる。

[0087] [実施の形態5]

本発明のさらに他の実施の形態について、図9に基づいて説明すれば、以下のとおりである。

[0088] 本実施の形態の蛍光検査システム5は、前記実施の形態1～4の蛍光検査システム1～4の構成に加えて、高電界印加用電極対6 1が設けられている点が異なっている。

[0089] 本実施の形態の蛍光検査システム4の構成について、図9に基づいて説明する。図9は、本実施の形態における蛍光検査システム5の構成を示す断面図である。

[0090] 本実施の形態における蛍光検査システム5は、図9に示すように、前記実施の形態2の蛍光検査システム2の構成に加えて、電極埋設層1 5には、高電界印加用電極対6 1・6 1が各フォトダイオード1 2上に設けられている。高電界印加用電極対6 1・6 1によって印加される高電界は、例えば0.1～10kV/mmのパルス電圧である。

- [0091] この蛍光検査システム5では、誘電泳動によりマイクロウェル41に捕捉した細胞の細胞膜を破壊し、細胞内部の遺伝子に蛍光標識を付加して蛍光検知することができる。その結果、細胞のより詳細な解析が可能になる。
- [0092] 尚、本実施の形態では、前記実施の形態2の蛍光検査システム2に高電界印加用電極対61・61が付加された構成について説明している。しかし、本発明においては、必ずしもこれに限らず、例えば、前記実施の形態1の蛍光検査システム1、前記実施の形態3の蛍光検査システム3又は前記実施の形態4の蛍光検査システム4に高電界印加用電極対61・61を付加することも可能である。
- [0093] [実施の形態6]
本発明のさらに他の実施の形態について、図10に基づいて説明すれば、以下のとおりである。
- [0094] 本実施の形態の蛍光検査手法においては、実施の形態2に示した蛍光検査システム2を用いて、特定タンパク質の検出を、従来のELISA法と比較して、より高感度、高精度に実施することを目的とする。
- [0095] 本実施の形態の蛍光検査手法について、図10に基づいて説明する。図10は、本実施の形態の蛍光検査手法を説明するための蛍光検査システムの断面図である。
- [0096] 本実施の形態の蛍光検査手法は、図10に示すように、実施の形態2に示した蛍光検査システム2を用いる。
- [0097] 具体的には、捕捉抗体を付けたマイクロビーズと検出抗体を混釈し、捕捉されたターゲット分子にさらに検出抗体を結合させる。検出抗体は、例えばアルカリホスファターゼ（AP）、西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）、 β ガラクトシダーゼ等の酵素標識で予め標識されている。
- [0098] この溶液をマイクロ流体路22に流し、誘電泳動によりマイクロビーズを各第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32の上側に捕捉する。次に、マイクロ流体路22に図示しない蛍光基質を流すと、酵素標識と反応して図示しない蛍光物質が生成される。その結果、ターゲット分子を捕

捉しているマイクロビーズからは蛍光が検知され、蛍光検知されたフォトダイオード12の数から、ターゲット分子の数が推定される。

[0099] 蛍光物質の生成がマイクロウェル41の限られた領域で行われるため、蛍光がフォトダイオード12の上に集中して発生し、数少ないターゲット分子でも検出が可能になる。

[0100] 従来、このような検出手法は、蛍光顕微鏡を用いて行われていたが、本実施形態によれば、蛍光顕微鏡やその撮像画像を画像処理する必要がない。

[0101] このように、本実施の形態における分子検査方法は、本実施の形態の蛍光検査システム2を用いた分子検査方法であって、捕捉抗体を付けたマイクロビーズと検出抗体とを混釈し、捕捉されたターゲット分子にさらに検出抗体を結合させ、そのマイクロビーズを含む溶液を蛍光検査システム2のマイクロ流体路22に流す第1工程と、蛍光検査システム2における誘電泳動によりマイクロビーズを第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32の上側に形成されたる捕捉層40のマイクロウェル41にて捕捉する第2工程と、マイクロ流体路22に蛍光基質を流す第3工程と、蛍光基質が酵素標識と反応して生成された蛍光物質を、蛍光検査システム2により検出する第4工程とを含む。

[0102] これにより、蛍光物質の生成が貫通孔としてのマイクロウェル41の限られた領域で行われるため、蛍光がフォトダイオード12の上に集中して発生し、数少ないターゲット分子でも検出が可能になる。その結果、簡便な分子検査方法を実現することができる。

[0103] [実施の形態7]

本発明のさらに他の実施形態について図11に基づいて説明すれば、以下のとおりである。

[0104] (誘電泳動デバイスの構成)

本実施の形態の誘電泳動デバイス6Aの構成について、図11の(a)(b)に基づいて説明する。図11の(a)は、本実施の形態の誘電泳動デバイス6Aの構成を示す平面図である。図11の(b)は、本実施の形態の誘

電泳動デバイス 6 A の構成を示す断面図である。

- [0105] 本実施の形態の誘電泳動デバイス 6 A は、図 11 の (a) (b) に示すように、シリコン基板 11 a の上側に電極埋設層 15 が積層されたシリコン集積回路 10 と、シリコン基板 11 a の上方に設けられた透明板 21 とからなっている。そして、電極埋設層 15 と透明板 21 との間は、捕獲物質としての誘電泳動対象物 M a を流通させるマイクロ流路 22 a が形成されている。誘電泳動対象物 M a は、例えば、細胞等である。
- [0106] 上記シリコン集積回路 10 におけるシリコン基板 11 a は、シリコン (Si) 製の基板からなっている。
- [0107] また、上記シリコン集積回路 10 における上記電極埋設層 15 には、誘電泳動用の電場を発生するための第 1 誘電泳動用電極 71 a と第 2 誘電泳動用電極 71 b からなる誘電泳動用電極対 71 が埋設されていると共に、第 1 誘電泳動用電極 71 a 及び第 2 誘電泳動用電極 16 b に電圧を導くために該第 1 誘電泳動用電極 71 a 及び第 2 誘電泳動用電極 16 b にそれぞれ接続された下位配線層 17 a が埋設されている。下位配線層 17 a は、本実施の形態では、電極埋設層 15 において、第 1 誘電泳動用電極 71 a 及び第 2 誘電泳動用電極 71 b よりも下側に配されている。
- [0108] そして、電極埋設層 15 は、誘電泳動用電極対 71 の存在が分かるように例えば透明の樹脂層にてなっている。
- [0109] 上記誘電泳動用電極対 71 は、下位配線層 17 a を介して第 1 誘電泳動用電極 71 a 及び第 2 誘電泳動用電極 71 b に電圧が印加されることにより第 1 誘電泳動用電極 71 a 及び第 2 誘電泳動用電極 71 b の間に電界 E F が発生し、この電界 E F 内を誘電泳動対象物 M a が通過することによって該誘電泳動対象物 M a が誘電泳動により捕獲されるようになっている。
- [0110] 上記第 1 誘電泳動用電極 71 a 及び第 2 誘電泳動用電極 71 b は、本実施の形態では、互いに同じ大きさとなっている。
- [0111] ところで、従来、この種の誘電泳動デバイスでは、マイクロ流路 22 a を流れる複数の誘電泳動対象物 M a が誘電泳動用電極対 71 に捕獲されるので

、例えば、誘電泳動用電極対71が何らかの検査対象である場合に、単体の誘電泳動対象物Maの測定が阻害されるという問題があった。また、誘電泳動用電極対71に捕獲された複数の誘電泳動対象物Maによって、マイクロ流路22aを流れる他の誘電泳動対象物Maの流れが阻害されるという問題があった。

[0112] そこで、例えば非特許文献1に開示された誘電泳動デバイス200では、図19に示すように、ITO電極対201の上に、ウェル211を有するウェルアレイ210を設け、一つ一つの細胞Cが分離された状態で捕獲される構造を作っている。

[0113] しかしながら、このようなウェルアレイ210の形成は、細胞Cの誘電泳動用電極対であるITO電極対201近傍での流れを阻害し、細胞Cが捕獲される効率を悪くしている。

[0114] ここで、ITO電極対201の空隙201aを細胞Cのサイズ以下にして、電界の強い場所を局所的にした場合でも、図20に示すように、空隙201aの周囲のITO電極対201上に複数の細胞Cが捕獲される。

[0115] この理由は、図21に示すように、空隙201aの周囲に細胞Cが捕獲されるのは、電界の強い場所が空隙201a以外にも周囲に延びたITO電極対201に沿ってできるためである。

[0116] そこで、本実施の形態の誘電泳動デバイス6Aでは、誘電泳動用電極対71は、第1誘電泳動用電極71aと第2誘電泳動用電極71bとで構成されており、第1誘電泳動用電極71aと、第1誘電泳動用電極71aと第2誘電泳動用電極71bとの間の空隙Gとを少なくとも含めた領域が、1個の誘電泳動対象物Maによって覆われるように形成されている。

[0117] この結果、誘電泳動用電極対71には1個の誘電泳動対象物Maしか捕獲されない。また、これにより、複数の誘電泳動対象物Maの滞留により、マイクロ流路22aを流れる他の誘電泳動対象物Maの流れが阻害されるということもない。

[0118] したがって、複数の誘電泳動対象物Maが捕獲されるのを防止すると共に

、誘電泳動対象物M aの誘電泳動用電極対7 1の近傍での流れが阻害されるのを防止し得る誘電泳動デバイス6 Aを提供することができる。

[0119] 〔実施の形態8〕

本発明のさらに他の実施の形態について図1 2に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態7と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態7の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0120] 前記実施の形態7の誘電泳動デバイス6 Aの誘電泳動用電極対7 1における第1誘電泳動用電極7 1 a及び第2誘電泳動用電極7 1 bは、形状が同じであった。これに対して、本実施の形態の誘電泳動デバイス6 Bは、誘電泳動用電極対7 2における第1誘電泳動用電極7 2 a及び第2誘電泳動用電極7 2 bの大きさ、形状が異なっていると共に、印加される電圧も異なっている。

[0121] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6 Bの構成について、図1 2の(a) (b)に基づいて説明する。図1 2の(a)は、本実施の形態における誘電泳動デバイス6 Bを示すものであって、誘電泳動デバイス6 Bの構成を示す平面図である。図2の(b)は誘電泳動デバイス6 Bの構成を示す断面図である。

[0122] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6 Bは、図1 2の(a) (b)に示すように、電極埋設層1 5には、第1誘電泳動用電極7 2 aと第2誘電泳動用電極7 2 bとからなる誘電泳動用電極対7 2が設けられている。上記第1誘電泳動用電極7 2 a及び第2誘電泳動用電極7 2 bには、下位配線層1 7 a・1 7 aがそれぞれ接続されている。誘電泳動用電極対7 2は多層配線層の最上位層で形成され、その誘電泳動用電極対7 2に電圧を与えるための配線は、下位配線層1 7 aを用いて形成されている。

[0123] 本実施の形態では、第1誘電泳動用電極7 2 aの下位配線層1 7 aには、変動電位である交流電圧が印加される一方、第2誘電泳動用電極7 2 bの下

位配線層 17a には、固定電位である直流電圧が印加される。

[0124] ここで、本実施の形態の誘電泳動用電極対 72 は、第 1 誘電泳動用電極 72a と第 2 誘電泳動用電極 72b は大きさ、及び形状が互いに異なっている。具体的には、第 1 誘電泳動用電極 72a は、例えば小さい正方形の形状を有している。一方、第 2 誘電泳動用電極 72b は、例えば大きい長方形の形状を有している。

[0125] すなわち、本実施の形態では、図 12 の (a) (b) に示すように、右側の小さい方の第 1 誘電泳動用電極 72a は AC 電圧で駆動し、左側の大きい方の第 2 誘電泳動用電極 72b は DC 電圧で駆動されている。

[0126] 本実施の形態の誘電泳動デバイス 6B では、誘電泳動により例えば細胞等の誘電泳動対象物 Ma は、電界の強い部分に引き寄せられる。このため、本実施の形態の図 2 の (a) (b) に示す誘電泳動用電極対 72 の場合、空隙 G に対面する第 1 誘電泳動用電極 72a 又は第 2 誘電泳動用電極 72b の各端面で電界が最大になる。また、各第 1 誘電泳動用電極 72a 及び第 2 誘電泳動用電極 72b の電極周囲に沿っても、電界が若干強い領域が形成される。特に、交流電圧で駆動されている右側の第 1 誘電泳動用電極 72a の端面及び電極周囲は電界が強くなる。

[0127] そこで、本実施の形態の誘電泳動デバイス 6B の誘電泳動用電極対 72 は、図 12 の (a) (b) の右に示す第 1 誘電泳動用電極 72a と空隙 G とが、誘電泳動する誘電泳動対象物 Ma で覆われるような配置とする。

[0128] これによって、誘電泳動用電極対 72 にて、1 つの誘電泳動対象物 Ma が捕獲されると、電界の強い部分が誘電泳動対象物 Ma によって覆われるため、それ以上の誘電泳動対象物 Ma が捕獲されることがない。

[0129] このように、本実施の形態の誘電泳動デバイス 6B は、第 1 誘電泳動用電極 72a と空隙 G と、第 2 誘電泳動用電極 72b の一部とが 1 個の誘電泳動対象物 Ma によって覆われるように形成されていると共に、第 1 誘電泳動用電極 72a には変動電位が印加される。

[0130] これにより、1 個の誘電泳動対象物 Ma が捕獲されると、電界の強い部分

である第1誘電泳動用電極72aが誘電泳動対象物Maで覆われるため、それ以上の誘電泳動対象物Maが捕獲されることを防止することができる。

[0131] 〔実施の形態9〕

本発明のさらに他の実施の形態について図13～図15に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態7及び実施の形態8と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態7及び実施の形態8の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0132] 前記実施の形態7の誘電泳動デバイス6Aの誘電泳動用電極対71における第1誘電泳動用電極71a及び第2誘電泳動用電極71b、並びに前記実施の形態8の誘電泳動デバイス6Bの誘電泳動用電極対72における第1誘電泳動用電極72a及び第2誘電泳動用電極72bは、第1誘電泳動用電極71a及び第2誘電泳動用電極71b、並びに第1誘電泳動用電極72a及び第2誘電泳動用電極72bが空隙Gを介して直線上に互いに対向して設けられていた。

[0133] これに対して、本実施の形態の誘電泳動デバイス6Cは、中心に設けられた第1誘電泳動用電極73aの周りに空隙Gを介して第2誘電泳動用電極73bが設けられている点が異なっている。

[0134] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6Cの構成について、図13の(a)(b)に基づいて説明する。図13の(a)は、本実施の形態における誘電泳動デバイス6Cの構成を示す断面図である。図13の(b)は、誘電泳動デバイス6Cの誘電泳動用電極対73の構成を示す平面図である。

[0135] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6Cは、図13の(a)(b)に示すように、シリコン集積回路10における電極埋設層15に誘電泳動用電極対73を設けている。誘電泳動用電極対73は、電極埋設層15の最上位層に形成し、その誘電泳動用電極対73に電圧を与えるための下位配線層17aは、下位層を用いて形成されている。

[0136] 特に、本実施の形態の誘電泳動用電極対73は、第1誘電泳動用電極73

a及び第2誘電泳動用電極73bからなっており、第2誘電泳動用電極73bが、空隙Gを介して第1誘電泳動用電極73aの周囲を囲むように形成されている。

[0137] 本実施の形態では、中心部分にある第1誘電泳動用電極73aと、第1誘電泳動用電極73aと第2誘電泳動用電極73bとの間に存在する空隙Gとを少なくとも含む領域が、誘電泳動対象物Maに覆われるような配置となっている。

[0138] このため、細胞等の誘電泳動対象物Maの1つが捕獲されると、電界の強い部分が誘電泳動対象物Maにて覆われるため、それ以上の誘電泳動対象物Maが捕獲されることがない。

[0139] このように、本実施の形態の誘電泳動デバイス6Cでは、第2誘電泳動用電極73bは、第1誘電泳動用電極73aの周りに空隙Gを有して設けられている。

[0140] これにより、第1誘電泳動用電極73a及び第2誘電泳動用電極73bが空隙Gを介して同心に設けられる誘電泳動用電極対73においても、複数の誘電泳動対象物Maが捕獲されるのを防止すると共に、誘電泳動対象物Maの誘電泳動用電極対73近傍での流れが阻害されるのを防止し得る誘電泳動デバイス6Cを提供することができる。

[0141] 尚、本発明は、上記の実施の形態に限定されるものではなく、本発明の範囲内で種々の変更が可能である。例えば、上記実施の形態では、第1誘電泳動用電極73aは、中心に設けられた円形となっている。しかし、特にこれに限定するものではなく、中心部分にある第1誘電泳動用電極73aの形状を変更することが可能である。具体的には、例えば、図14の(a)に示すように、中心部分にある第1誘電泳動用電極74aを小さな電極を結合した形にし、その周りに第2誘電泳動用電極74bを形成した誘電泳動用電極対74とすることができる。また、例えば、図14の(b)に示すように、第1誘電泳動用電極75aをドーナツ型にし、空隙Gを介してその周りに第2誘電泳動用電極75bを形成した誘電泳動用電極対75とすることができる。

。尚、第1誘電泳動用電極74aの内側は開口部となっている。

[0142] これらの構成によっても、例えば、この構成を採用する蛍光検査システムにおいて、中心部分で誘電泳動対象物Maから出る光が透過できる領域を増やすことができる。また、誘電泳動対象物Maから放出される蛍光を、誘電泳動デバイス6Cの反対側から観察するような検査方法を用いる場合に、蛍光の透過度を高くして検出を容易にすることができる。

[0143] さらに、上記実施の形態における誘電泳動用電極対73では、第1誘電泳動用電極73aと第2誘電泳動用電極73bとは同一平面上に設けられている。しかし、特にこれに限定するものではなく、例えば、図15に示すように、第2電極である第2誘電泳動用電極76bを第1電極である第1誘電泳動用電極76aよりも下方の配線層を用いて形成した誘電泳動用電極対76とすることも可能である。

[0144] このように、第2誘電泳動用電極76bを第1誘電泳動用電極76aよりも下方に配置することによって、電極埋設層15の表面よりも外に出ている電界EFの強い領域は、図13の(a)に示す第1誘電泳動用電極73aと第2誘電泳動用電極73bとが同一平面上に設けられている配置に比べて、第1誘電泳動用電極76aに近い部分に限定される。このため、捕獲された細胞等の誘電泳動対象物Maが、想定している標準的なサイズよりも多少小さくても、電界の強い部分が誘電泳動対象物Maにて覆われる。その結果、それ以上の数の誘電泳動対象物Maが誘電泳動用電極対76に捕獲されることを防止することができる。

[0145] [実施の形態10]

本発明のさらに他の実施の形態について図16に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態7～実施の形態9と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態7～実施の形態9の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0146] 前記実施の形態7～9の誘電泳動デバイス6A・6B・6Cでは、誘電泳

動用電極対 7 1・7 2・7 3 はそれぞれ 1 個ずつ設けられていた。

[0147] これに対して、本実施の形態の誘電泳動デバイス 6 D は、誘電泳動用電極対 7 7 が複数設けられている点が異なっている。

[0148] 本実施の形態の誘電泳動デバイス 6 D の構成について、図 1 6 に基づいて説明する。図 1 6 は、本実施の形態における誘電泳動デバイス 6 D の構成を示す断面図である。

[0149] 例えば、本実施の形態の誘電泳動デバイス 6 D は、マイクロ流路 2 2 a を流れる流体中の微小な生体又は非生体試料等の誘電泳動対象物 M a を捕獲して、誘電泳動対象物 M a からの蛍光現象を観察することによって、検査対象を特定する蛍光検査システムに適用することができる。

[0150] このような蛍光検査システムにおいては、例えば、複数の電極対に所望の種類の誘電泳動対象物 M a を捕獲させたい場合がある。

[0151] その場合、捕獲された誘電泳動対象物 M a が、蛍光観察、可視光観察等の手段により所望の種類でないことが識別できたとき、その誘電泳動対象物 M a を離脱して、新たな誘電泳動対象物 M a を捕獲することが望ましい。

[0152] そこで、本実施の形態の誘電泳動デバイス 6 D では、図 1 6 に示すように、誘電泳動用電極対 7 7 及び誘電泳動用電極対 7 8 等の複数の電極対が設けられている。そして、誘電泳動用電極対 7 7 の第 1 誘電泳動用電極 7 7 a 及び第 2 誘電泳動用電極 7 7 b における少なくともその一部は、電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数を他の電極対とは独立して変更可能となっている。誘電泳動用電極対 7 8 の第 1 誘電泳動用電極 7 8 a 及び第 2 誘電泳動用電極 7 8 b についても同様である。

[0153] このように、本実施の形態では、誘電泳動用電極対 7 7 及び誘電泳動用電極対 7 8 の両方が、それぞれ、電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数を他の電極対とは独立して変更可能となっている。

[0154] これにより、電極対への電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数の変更は、誘電泳動対象物 M a に引力を作用することができる一方、斥力等を作用することも可能である。そして、本実施の形態では、これらの変更

が他の電極対とは独立して変更可能となっている。この結果、不要な誘電泳動対象物M aを離脱させることができる。したがって、必要とする誘電泳動対象物M aのみを誘電泳動デバイス6 Dにて収集して測定することが可能になり、利便性の高い利便性の高い誘電泳動デバイス6 Dを提供することができる。

[0155] [実施の形態11]

本発明のさらに他の実施の形態について図17に基づいて説明すれば、以下のとおりである。尚、本実施の形態において説明すること以外の構成は、前記実施の形態9と同じである。また、説明の便宜上、前記の実施の形態9の図面に示した部材と同一の機能を有する部材については、同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0156] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6 Eは、実施の形態9の誘電泳動デバイス6 Cにおいて、誘電泳動用電極対73の上側には、捕獲物質としての誘電泳動対象物M aを捕捉する貫通孔としてのマイクロウェル41を有する捕捉層40が形成されている点が異なっている。

[0157] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6 Eの構成について、図17の(a)(b)に基づいて説明する。図17の(a)は、本実施の形態における誘電泳動デバイス6 Eを示すものであって、誘電泳動デバイス6 Eの構成を示す断面図である。図17の(b)は、誘電泳動デバイス6 Eの誘電泳動用電極対73の構成を示す平面図である。

[0158] 本実施の形態の誘電泳動デバイス6 Eは、図17の(a)(b)に示すように、マイクロ流路22を流れる捕獲物質としての誘電泳動対象物M aを誘電泳動により捕獲する誘電泳動用電極対73を備えている。そして、誘電泳動用電極対73は、第1誘電泳動用電極73aと第2誘電泳動用電極73bとで構成されており、第1誘電泳動用電極73aと第1誘電泳動用電極73aと第2誘電泳動用電極73bとの間の空隙Gとを少なくとも含めた領域が、1個の誘電泳動対象物M aによって覆われるように形成されている。

[0159] また、本実施の形態では、特に、誘電泳動用電極対73の上側には、誘電

泳動対象物M aを捕捉する捕捉層4 0が形成されている。そして、捕捉層4 0における、第1誘電泳動用電極7 3 aと第2誘電泳動用電極7 3 bとの間の空隙Gの平面位置には、1個の誘電泳動対象物M aを嵌挿させる貫通孔としてのマイクロウェル4 1が形成されている。

[0160] これにより、1個の誘電泳動対象物M aが捕捉層4 0におけるマイクロウェル4 1に嵌り込んで捉えられる。したがって、1個の誘電泳動対象物M aを容易に捉えることができる。

[0161] 本発明の態様1における蛍光検査システム1~5は、流路（マイクロ流体路2 2）を流れる検査対象Mに励起光L 1を照射する励起用光源2 3と、フォトダイオード1 2により光を検知する光子検知部1 3を備えたシリコン集積回路1 0と、上記フォトダイオード1 2上に上記検査対象Mを誘電泳動により引き寄せるために電界E Fを発生する誘電泳動用電極対1 6・3 1・3 2と、誘電泳動により引き寄せた上記検査対象Mに上記励起用光源2 3にて励起光L 1を照射させ、上記検査対象Mから放出される蛍光L 2を上記励起光L 1の消光後に、上記光子検知部1 3にて検知させる制御部2 4とを備えていることを特徴としている。

[0162] 上記の発明によれば、蛍光検査システムは、流路を流れる検査対象に励起光を照射する励起用光源と、フォトダイオードにより光を検知する光子検知部を備えたシリコン集積回路と、フォトダイオード上に検査対象を誘電泳動により引き寄せるために電界を発生する電極対とを備えている。

[0163] 従来はこの種の蛍光検査システムでは、励起光の波長と蛍光の波長とが異なることを利用して、光学的なフィルタにより両者を分離して、蛍光のみを検知していた。このため、組み込んだフィルタに適した蛍光物質しか検査に使えないということになり、蛍光の種類適用範囲が限定されるという問題点を有していた。

[0164] ところで、蛍光とは、紫外光又は可視光等を吸収した分子・イオンが励起され、その後、中間励起状態に遷移し、そこから励起光よりも長波長の光を放出して基底状態に戻る現象であり、励起状態から基底状態に戻るまでの平

均時間を蛍光寿命と呼ぶ。このため、蛍光寿命を利用すると、励起光と蛍光とを波長により分離する光学フィルタを使わず、励起光の消光後に、放出される蛍光を観測することが可能になる。

[0165] そこで、本発明では、引き寄せた検査対象に励起用光源にて励起光を照射させ、検査対象から放出される蛍光を励起光の消光後に、光子検知部にて検知させる制御部を備えている。

[0166] この結果、励起光の消光後では、蛍光のみが光子検知部にて検知される。したがって、励起光と蛍光とを光学的なフィルタにより分離することなく検査対象から放出された蛍光のみを測定し、蛍光の種類適用範囲が低減されるのを防止し得る蛍光検査システムを提供することができる。

[0167] 本発明の態様2における蛍光検査システム2は、態様1における蛍光検査システムにおいて、前記誘電泳動用電極対（第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32）の上側には、前記検査対象Mを捕捉する捕捉層40が形成されていると共に、上記捕捉層40におけるフォトダイオード12の平面位置には、一個の上記検査対象Mを嵌挿させ、かつ蛍光を通過させる貫通孔（マイクロウェル41）が形成されていることが好ましい。

[0168] これにより、一個の検査対象が捕捉層におけるフォトダイオードの平面位置に形成された貫通孔に嵌り込んで捉えられ、その一個の検査対象から放出された蛍光のみを貫通孔に通過させてフォトダイオードで測定することができる。したがって、一個の検査対象を容易に捉えると共に、捉えた一個の検査対象を貫通孔の位置に保持させるので、確実に捉えた一個の検査対象のみから放出された蛍光を測定することができる。

[0169] 本発明の態様3における蛍光検査システム3は、態様2における蛍光検査システムにおいて、前記捕捉層40は、複数の点状凸部（柱状捕捉層42）又は線状凸部（線状凸部捕捉層44）が並置して形成されている。

[0170] 例えば、検査対象を捕捉する捕捉層の材質によっては、検査対象を接着する性質を持つ場合がある。そこで、本発明の一態様における蛍光検査システムでは、捕捉層は、複数の点状凸部又は線状凸部が並置して形成されている

。これにより、捕捉層の検査対象への接触面が少なくなるので、検査対象が捕捉層に接着し難くなる。この結果、流路を流れる検査対象が捕捉層に接着されて検査対象の泳動が阻害されるということが抑制される。

[0171] 本発明の態様4における蛍光検査システム4は、態様1、2又は3における蛍光検査システムにおいて、誘電泳動により前記フォトダイオード上に引き寄せた前記検査対象から蛍光以外の外光が前記フォトダイオードに入射することを防ぐために、前記誘電泳動用電極対における電極の一つは上記外光を遮光する位置に配されている。

[0172] これにより、フォトダイオードの上側においては、誘電泳動用電極対における電極の一つが、フォトダイオードの上以外を遮光するために利用される。この結果、部品点数の増加を回避して、フォトダイオードの上以外から外光による迷光がフォトダイオードに入射されるのを防止することができる。

[0173] したがって、精度の高い検査結果を得ることができ、信頼性の高い蛍光検査システムを提供することができる。

[0174] 本発明の態様5における蛍光検査システム5は、態様1～4のいずれか1における蛍光検査システムにおいて、前記シリコン集積回路には、前記フォトダイオード上に引き寄せた検査対象としての細胞の細胞膜を破壊する所定の高電界を印加する高電界印加用電極対が設けられている。

[0175] これにより、誘電泳動により誘電泳動用電極対に捕捉した細胞の細胞膜を破壊し、細胞内部の遺伝子に蛍光標識を付加して蛍光検知することができる。その結果、細胞のより詳細な解析が可能になる。

[0176] 本発明の態様6における蛍光検査システム1～5では、前記誘電泳動用電極対16・31・32・56は、第1誘電泳動用電極16a・31a・32a・56aと第2誘電泳動用電極16b・31b・32bとで構成されており、上記第1誘電泳動用電極16a・31a・32a・56bと、上記第1誘電泳動用電極16a・31a・32a・56aと第2誘電泳動用電極16b・31b・32b・56bとの間の空隙（電極孔部51）とを少なくとも含めた領域が、1個の前記検査対象Mによって覆われるように形成されてい

ることが好ましい。

[0177] これにより、誘電泳動用電極対には1個の検査対象しか捕獲されない。また、これにより、複数の検査対象の滞留により、流路を流れる他の検査対象の流れが阻害されるということもない。

[0178] したがって、複数の検査対象が捕獲されるのを防止すると共に、検査対象の誘電泳動用電極対近傍での流れが阻害されるのを防止し得る蛍光検査システムを提供することができる。

[0179] 本発明の態様7における分子検査方法は、前記記載の蛍光検査システムを用いた分子検査方法であって、捕捉抗体を付けたマイクロビーズと検出抗体とを混釈し、捕捉されたターゲット分子にさらに検出抗体を結合させ、そのマイクロビーズを含む溶液を態様2の蛍光検査システム2の流路（マイクロ流体路22）に流す第1工程と、上記蛍光検査システム2における誘電泳動によりマイクロビーズを各誘電泳動用電極対（第1誘電泳動用電極対31及び第2誘電泳動用電極対32）の上側に形成された捕捉層40の貫通孔（マイクロウェル41）にて捕捉する第2工程と、上記流路（マイクロ流体路22）に蛍光基質を流す第3工程と、上記蛍光基質が酵素標識と反応して生成された蛍光物質を、上記蛍光検査システム2により検出する第4工程とを含むことを特徴としている。

[0180] 上記の発明の形態によれば、蛍光物質の生成が貫通孔の限られた領域で行われるため、蛍光がフォトダイオードの上に集中して発生し、数少ないターゲット分子でも検出が可能になる。

[0181] 従来、このような検出手法は、蛍光顕微鏡を用いて行われていたが、本実施形態によれば、蛍光顕微鏡やその撮像画像を画像処理する必要がない。その結果、蛍光検査システム2を備えた簡便な分子検査方法を提供することができる。

[0182] 本発明の態様8における誘電泳動デバイス6A～6Eは、マイクロ流路22を流れる捕獲物質（誘電泳動対象物Ma）を誘電泳動により捕獲する誘電泳動用電極対71～78を備えた誘電泳動デバイスにおいて、上記誘電泳動

用電極対 71～78 は、第 1 誘電泳動用電極 71a～78a と第 2 誘電泳動用電極 71b～78b とで構成されており、第 1 誘電泳動用電極 71a～78a と、上記第 1 誘電泳動用電極 71a～78a と第 2 誘電泳動用電極 71b～78b との間の空隙 G とを少なくとも含めた領域が、1 個の上記捕獲物質（誘電泳動対象物 Ma）によって覆われるように形成されていることを特徴としている。

[0183] 上記の構成によれば、誘電泳動デバイスは、マイクロ流路を流れる捕獲物質を誘電泳動により捕獲する誘電泳動用電極対を備えている。

[0184] 従来、この種の誘電泳動デバイスでは、マイクロ流路を流れる複数の捕獲物質が誘電泳動用電極対に捕獲されるので、例えば捕獲物質が何らかの検査対象である場合に、単体の捕獲物質の測定が阻害されるという問題があった。また、誘電泳動用電極対に捕獲された複数の捕獲物質によって、マイクロ流路を流れる他の捕獲物質の流れが阻害されるという問題があった。

[0185] そこで、本発明の一態様では、誘電泳動用電極対は、第 1 誘電泳動用電極と第 2 誘電泳動用電極とで構成されており、上記第 1 誘電泳動用電極と、上記第 1 誘電泳動用電極と第 2 誘電泳動用電極との間の空隙とを少なくとも含めた領域が、1 個の上記捕獲物質によって覆われるように形成されている。このため、誘電泳動用電極対には 1 個の捕獲物質しか捕獲されない。また、これにより、複数の捕獲物質の滞留により、マイクロ流路を流れる他の捕獲物質の流れが阻害されるということもない。

[0186] したがって、複数の捕獲物質が捕獲されるのを防止すると共に、捕獲物質の誘電泳動用電極対近傍での流れが阻害されるのを防止し得る誘電泳動デバイスを提供することができる。

[0187] 本発明の態様 9 における誘電泳動デバイス 6C は、態様 8 における誘電泳動デバイスにおいて、前記第 2 誘電泳動用電極 73b は、第 1 誘電泳動用電極 73a の周りに前記空隙 G を有して設けられている。

[0188] これにより、第 1 誘電泳動用電極及び第 2 誘電泳動用電極が空隙を介して同心に設けられる誘電泳動用電極対においても、複数の捕獲物質が捕獲され

るのを防止すると共に、捕獲物質の誘電泳動用電極対近傍での流れが阻害されるのを防止し得る誘電泳動デバイスを提供することができる。

[0189] 本発明の態様10における誘電泳動デバイス6Bは、態様8又は9における誘電泳動デバイスにおいて、前記第1誘電泳動用電極72aと、空隙Gと、第2誘電泳動用電極71bの一部とが1個の前記捕獲物質（誘電泳動対象物Ma）によって覆われるように形成されていると共に、上記第1誘電泳動用電極72aには変動電位が印加されることが好ましい。

[0190] 誘電泳動用電極対においては、空隙に面する該誘電泳動用電極対の端面において電界が最大になり、捕獲物質に対する誘電泳動用電極対の引き付け力が最大となる。特に、誘電泳動用電極対のうちの例えば第1誘電泳動用電極に交流電圧等の変動電位を印加することにより、第1誘電泳動用電極の捕獲物質に対する引き付け力が最大となる。

[0191] そこで、本発明の一態様では、第1誘電泳動用電極と、空隙と、第2誘電泳動用電極の一部とが1個の前記捕獲物質によって覆われるように形成されていると共に、第1誘電泳動用電極には変動電位が印加される。

[0192] これにより、1個の捕獲物質が捕獲されると、電界の強い部分である第1誘電泳動用電極が捕獲物質で覆われるため、それ以上の捕獲物質が捕獲されることを防止することができる。

[0193] 本発明の態様11における誘電泳動デバイス6Cは、態様9における誘電泳動デバイスにおいて、前記第2誘電泳動用電極76bは、第1誘電泳動用電極76aよりも下方に配置されていることが好ましい。

[0194] これにより、捕獲された細胞等の誘電泳動対象物が、想定している標準的なサイズよりも多少小さくても、電界の強い部分が誘電泳動対象物にて覆われる。その結果、それ以上数の誘電泳動対象物が誘電泳動用電極対に捕獲されることを防止することができる。

[0195] 本発明の態様12における誘電泳動デバイス1A～1Dは、態様8～11のいずれか1における誘電泳動デバイスにおいて、前記誘電泳動用電極対71～78の電圧を制御するための配線が、該誘電泳動用電極対71～78よ

りも下方の配線層（下位配線層 17a）を用いて形成されていることが好ましい。

[0196] 誘電泳動用電極対の配線層が、誘電泳動用電極対と同一面状に存在する場合には、配線層にまで電界が形成される。その結果、捕獲物質が配線層においても捕獲されることになるので、単一の捕獲物質を捕獲することができなくなる。

[0197] そこで、本発明の一態様では、前記誘電泳動用電極対の電圧を制御するための配線が、該誘電泳動用電極対よりも下方の配線層を用いて形成されている。これにより、配線層によって捕獲物質が捕獲されることがなくなる。

[0198] したがって、複数の捕獲物質が捕獲されるのを確実に防止することができる。

[0199] 本発明の態様 13 における誘電泳動デバイス 6D は、態様 8～12 のいずれか 1 における誘電泳動デバイスにおいて、前記誘電泳動用電極対 77・78 は、複数設けられていると共に、複数の誘電泳動用電極対 77・78 のうちの一部の誘電泳動用電極対 77・78 は、電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数が他の誘電泳動用電極対 77・78 とは独立して変更可能となっていることが好ましい。

[0200] 本発明の一態様における誘電泳動デバイスでは、前記誘電泳動用電極対は、複数設けられている。これにより、複数の誘電泳動用電極対にて捕獲物質を捕獲することができる。

[0201] しかしながら、場合によっては、必要でない捕獲物質が捕獲される場合がある。

[0202] そこで、本発明の一態様では、複数の誘電泳動用電極対のうちの一部の誘電泳動用電極対は、電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数が他の誘電泳動用電極対とは独立して変更可能となっている。

[0203] これにより、誘電泳動用電極対への電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数の変更は、捕獲物質に引力を作用することができる一方、斥力等を作用することも可能である。そして、本構成では、これらの変更が他の

誘電泳動用電極対とは独立して変更可能となっている。この結果、不要な捕獲物質を離脱させることができる。

[0204] したがって、必要とする捕獲物質のみを捕獲することが可能になり、利便性の高い誘電泳動デバイスを提供することができる。

[0205] 本発明の態様 1 4 における誘電泳動デバイス 6 E は、態様 8 ~ 1 3 のいずれか 1 における誘電泳動デバイスにおいて、前記誘電泳動用電極対 7 1 ~ 7 8 の上側には、前記捕獲物質（誘電泳動対象物 M a）を捕捉する捕捉層 4 0 が形成されていると共に、上記捕捉層 4 0 における、前記第 1 誘電泳動用電極（7 1 a ~ 7 8 a）と第 2 誘電泳動用電極（7 1 b ~ 7 8 b）との間の空隙 G の平面位置には、1 個の上記捕獲物質（誘電泳動対象物 M a）を嵌挿させる貫通孔（マイクロウェル 4 1）が形成されていることが好ましい。

[0206] これにより、1 個の捕獲物質が捕捉層における第 1 誘電泳動用電極と第 2 誘電泳動用電極との間の空隙の平面位置に形成された貫通孔に嵌り込んで捉えられる。したがって、1 個の捕獲物質を容易に捉えることができる。

[0207] 尚、本発明は、上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせ得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。さらに、各実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を組み合わせることにより、新しい技術的特徴を形成することができる。

符号の説明

[0208]	1 ~ 5	蛍光検査システム
	6 A ~ 6 E	誘電泳動デバイス
	1 0	シリコン集積回路
	1 1	シリコン回路基板
	1 2	フォトダイオード
	1 3	光子検知部
	1 3 a	第 1 光子検知部
	1 3 b	第 2 光子検知部

1 4	誘電泳動用制御回路
1 5	電極埋設層
1 6	誘電泳動用電極対
1 6 a · 1 6 b	誘電泳動用電極
1 7	下層配線
1 7 a	下位配線層
2 1	透明板
2 2	マイクロ流体路（流路）
2 2 a	マイクロ流路
2 3	励起用光源
2 4	制御部
3 1	第 1 誘電泳動用電極対
3 1 a · 3 1 b	誘電泳動用電極
3 2	第 2 誘電泳動用電極対
3 2 a · 3 2 b	誘電泳動用電極
4 0	捕捉層
4 1	マイクロウェル（貫通孔）
4 2	柱状捕捉層（点状凸部）
4 3	マイクロウェル（貫通孔）
4 4	線状凸部捕捉層（線状凸部）
5 1	電極孔部 5 1（空隙）
5 6	誘電泳動用電極対
5 6 a	遮光用電極
5 6 b	誘電泳動用電極
6 1	高電界印加用電極対
7 1	誘電泳動用電極対
7 1 a	第 1 誘電泳動用電極
7 1 b	第 2 誘電泳動用電極

7 2	誘電泳動用電極対
7 2 a	第 1 誘電泳動用電極
7 2 b	第 2 誘電泳動用電極
7 3 ~ 7 6	誘電泳動用電極対
7 3 a ~ 7 6 a	第 1 誘電泳動用電極
7 3 b ~ 7 6 b	第 2 誘電泳動用電極
7 7 · 7 8	誘電泳動用電極対
7 7 a · 7 8 a	第 1 誘電泳動用電極
7 7 b · 7 8 b	第 2 誘電泳動用電極
L 1	励起光
L 2	蛍光
M	検査対象
M a	誘電泳動対象物 (捕獲物質)

請求の範囲

- [請求項1] 流路を流れる検査対象に励起光を照射する励起用光源と、
フォトダイオードにより光を検知する光子検知部を備えたシリコン集積回路と、
上記フォトダイオード上に上記検査対象を誘電泳動により引き寄せ
るために電界を発生する誘電泳動用電極対と、
誘電泳動により引き寄せた上記検査対象に上記励起用光源にて励起
光を照射させ、上記検査対象から放出される蛍光を上記励起光の消光
後に、上記光子検知部にて検知させる制御部とを備えていることを特
徴とする蛍光検査システム。
- [請求項2] 前記誘電泳動用電極対の上側には、前記検査対象を捕捉する捕捉層
が形成されていると共に、
上記捕捉層におけるフォトダイオードの平面位置には、一個の上記
検査対象を嵌挿させ、かつ蛍光を通過させる貫通孔が形成されてい
ることを特徴とする請求項1に記載の蛍光検査システム。
- [請求項3] 前記捕捉層は、複数の点状凸部又は線状凸部が並置して形成されて
いることを特徴とする請求項2に記載の蛍光検査システム。
- [請求項4] 誘電泳動により前記フォトダイオード上に引き寄せた前記検査対象
から蛍光以外の外光が前記フォトダイオードに入射することを防ぐた
めに、前記誘電泳動用電極対における電極の一つは上記外光を遮光す
る位置に配されていることを特徴とする請求項1、2又は3に記載の
蛍光検査システム。
- [請求項5] 前記シリコン集積回路には、前記フォトダイオード上に引き寄せた
検査対象としての細胞の細胞膜を破壊する所定の高電界を印加する高
電界印加用電極対が設けられていることを特徴とする請求項1～4の
いずれか1項に記載の蛍光検査システム。
- [請求項6] 前記誘電泳動用電極対は、第1誘電泳動用電極と第2誘電泳動用電
極とで構成されており、上記第1誘電泳動用電極と、上記第1誘電泳

動用電極と第2誘電泳動用電極との間の空隙とを少なくとも含めた領域が、1個の前記検査対象によって覆われるように形成されていることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載の蛍光検査システム。

[請求項7] 請求項2に記載の蛍光検査システムを用いた分子検査方法であって、

捕捉抗体を付けたマイクロビーズと検出抗体とを混釈し、捕捉されたターゲット分子にさらに検出抗体を結合させ、そのマイクロビーズを含む溶液を前記記載の蛍光検査システムの流路に流す第1工程と、

上記蛍光検査システムにおける誘電泳動によりマイクロビーズを各誘電泳動用電極対の上側に形成された捕捉層の貫通孔にて捕捉する第2工程と、

上記流路に蛍光基質を流す第3工程と、

上記蛍光基質が酵素標識と反応して生成された蛍光物質を、上記蛍光検査システムにより検出する第4工程とを含むことを特徴とする分子検査方法。

[請求項8] マイクロ流路を流れる捕獲物質を誘電泳動により捕獲する誘電泳動用電極対を備えた誘電泳動デバイスにおいて、

上記誘電泳動用電極対は、第1誘電泳動用電極と第2誘電泳動用電極とで構成されており、上記第1誘電泳動用電極と、上記第1誘電泳動用電極と第2誘電泳動用電極との間の空隙とを少なくとも含めた領域が、1個の上記捕獲物質によって覆われるように形成されていることを特徴とする誘電泳動デバイス。

[請求項9] 前記第2誘電泳動用電極は、第1誘電泳動用電極の周りに前記空隙を有して設けられていることを特徴とする請求項8に記載の誘電泳動デバイス。

[請求項10] 前記第1誘電泳動用電極と、空隙と、第2誘電泳動用電極の一部とが1個の前記捕獲物質によって覆われるように形成されていると共に

、
上記第1誘電泳動用電極には変動電位が印加されることを特徴とする請求項8又は9に記載の誘電泳動デバイス。

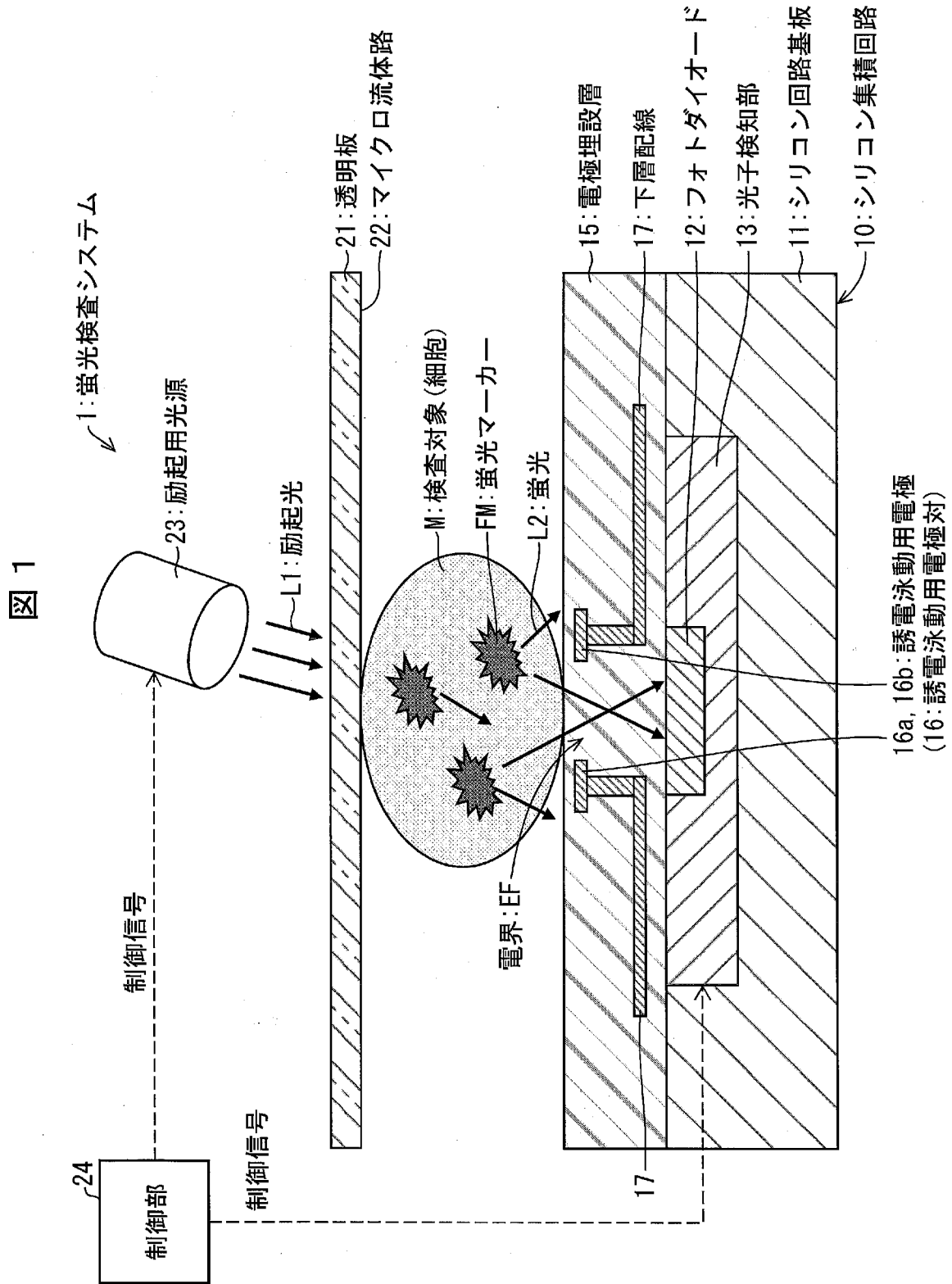
[請求項11] 前記第2誘電泳動用電極は、第1誘電泳動用電極よりも下方に配置されていることを特徴とする請求項9に記載の誘電泳動デバイス。

[請求項12] 前記誘電泳動用電極対の電圧を制御するための配線が、該誘電泳動用電極対よりも下方の配線層を用いて形成されていることを特徴とする請求項8～11のいずれか1項に記載の誘電泳動デバイス。

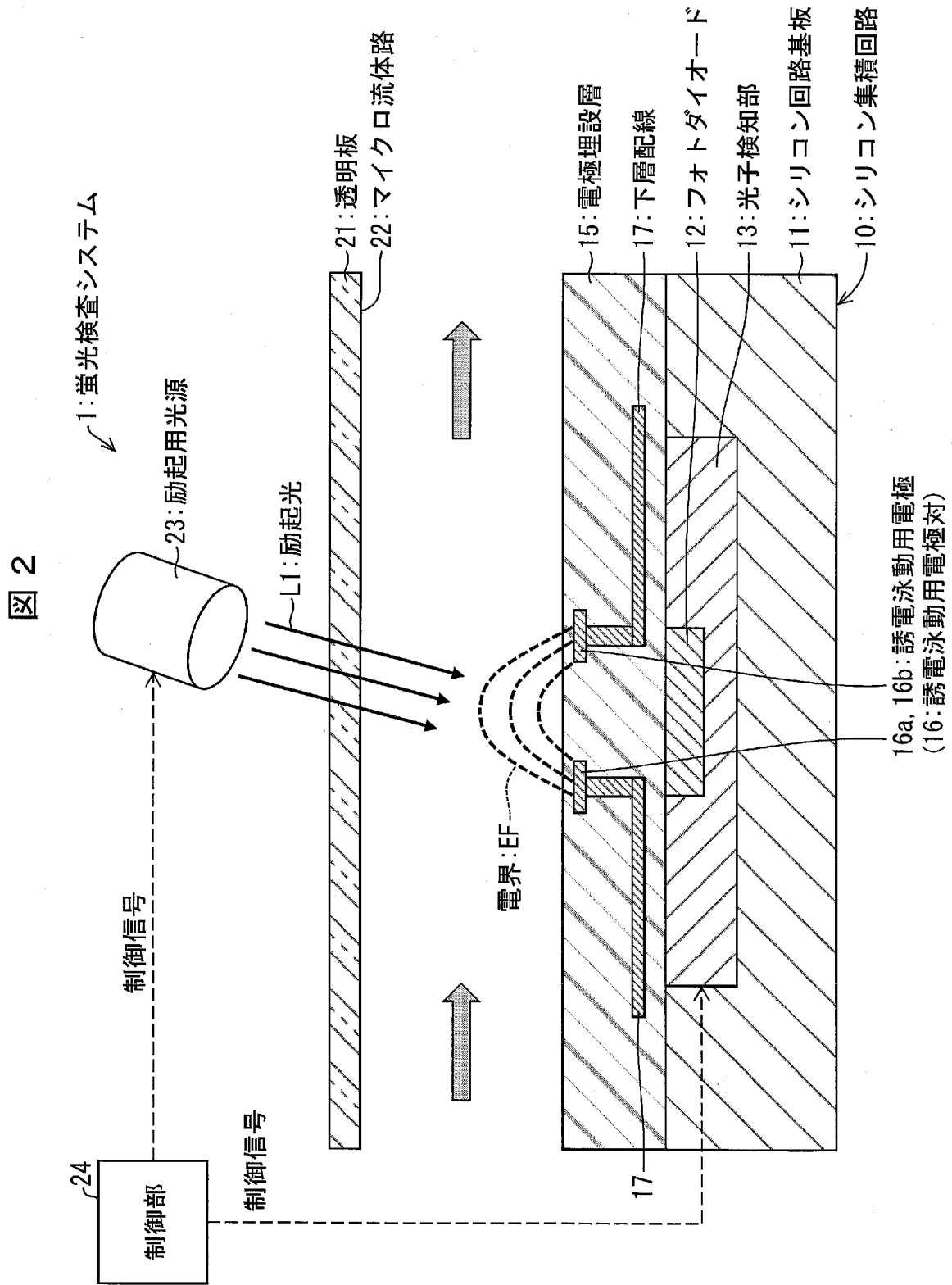
[請求項13] 前記誘電泳動用電極対は、複数設けられていると共に、
複数の誘電泳動用電極対のうちの一部の誘電泳動用電極対は、電界の印加の有無、又は電界の振幅若しくは周波数が他の誘電泳動用電極対とは独立して変更可能となっていることを特徴とする請求項8～12のいずれか1項に記載の誘電泳動デバイス。

[請求項14] 前記誘電泳動用電極対の上側には、前記捕獲物質を捕捉する捕捉層が形成されていると共に、
上記捕捉層における、前記第1誘電泳動用電極と第2誘電泳動用電極との間の空隙の平面位置には、1個の上記捕獲物質を嵌挿させる貫通孔が形成されていることを特徴とする請求項8～13のいずれか1項に記載の誘電泳動デバイス。

[図1]

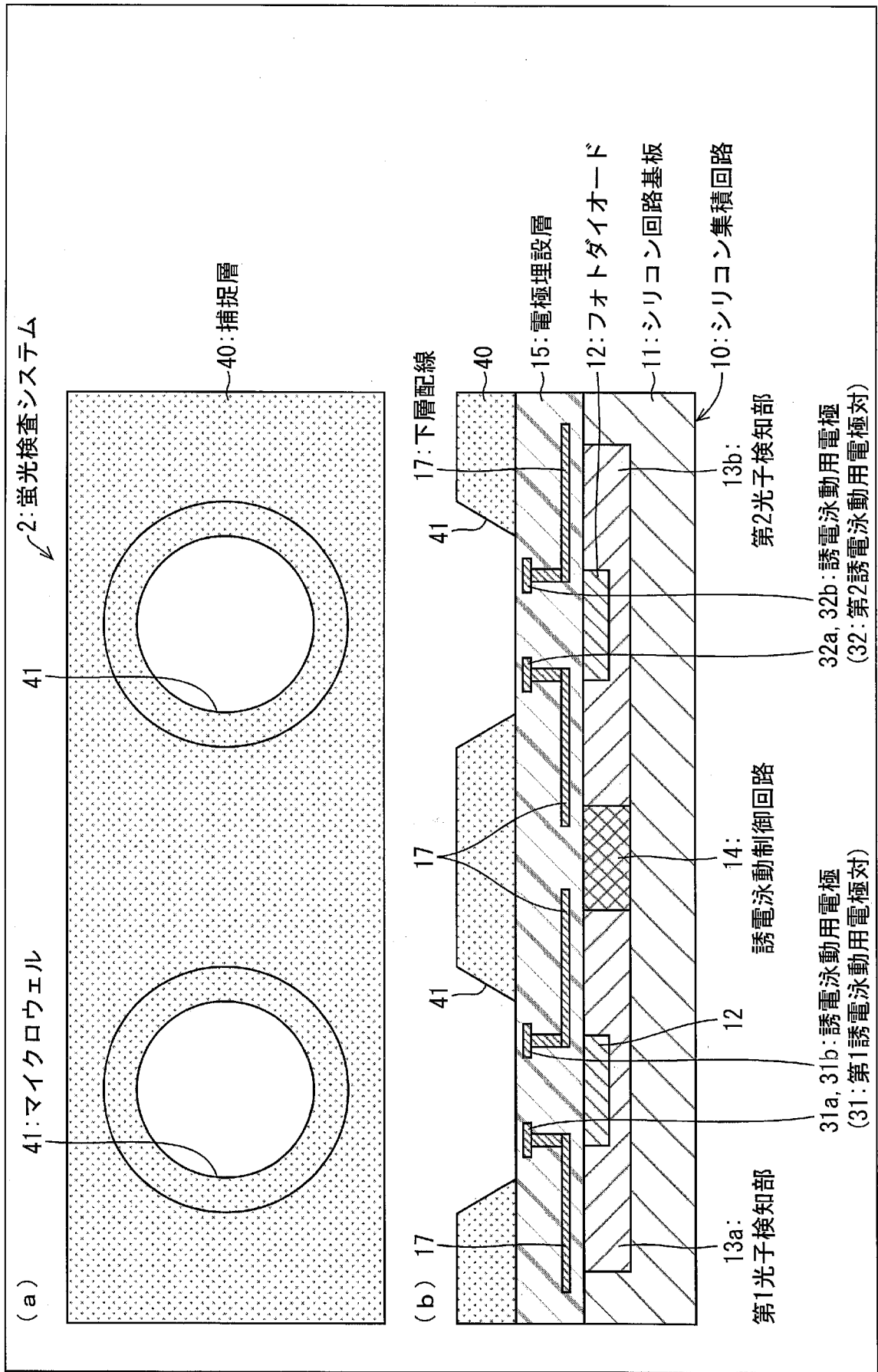


[図2]



[図3]

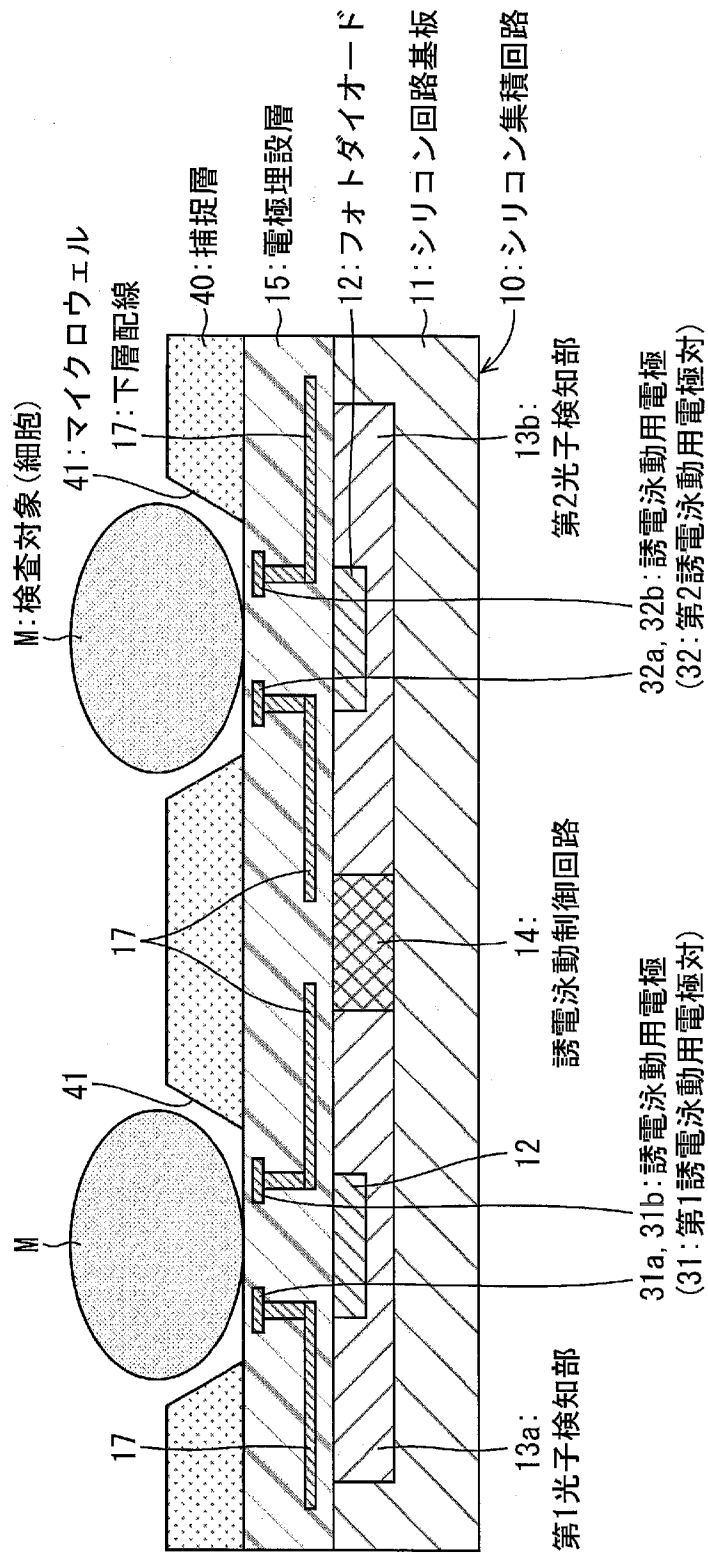
図 3



[図4]

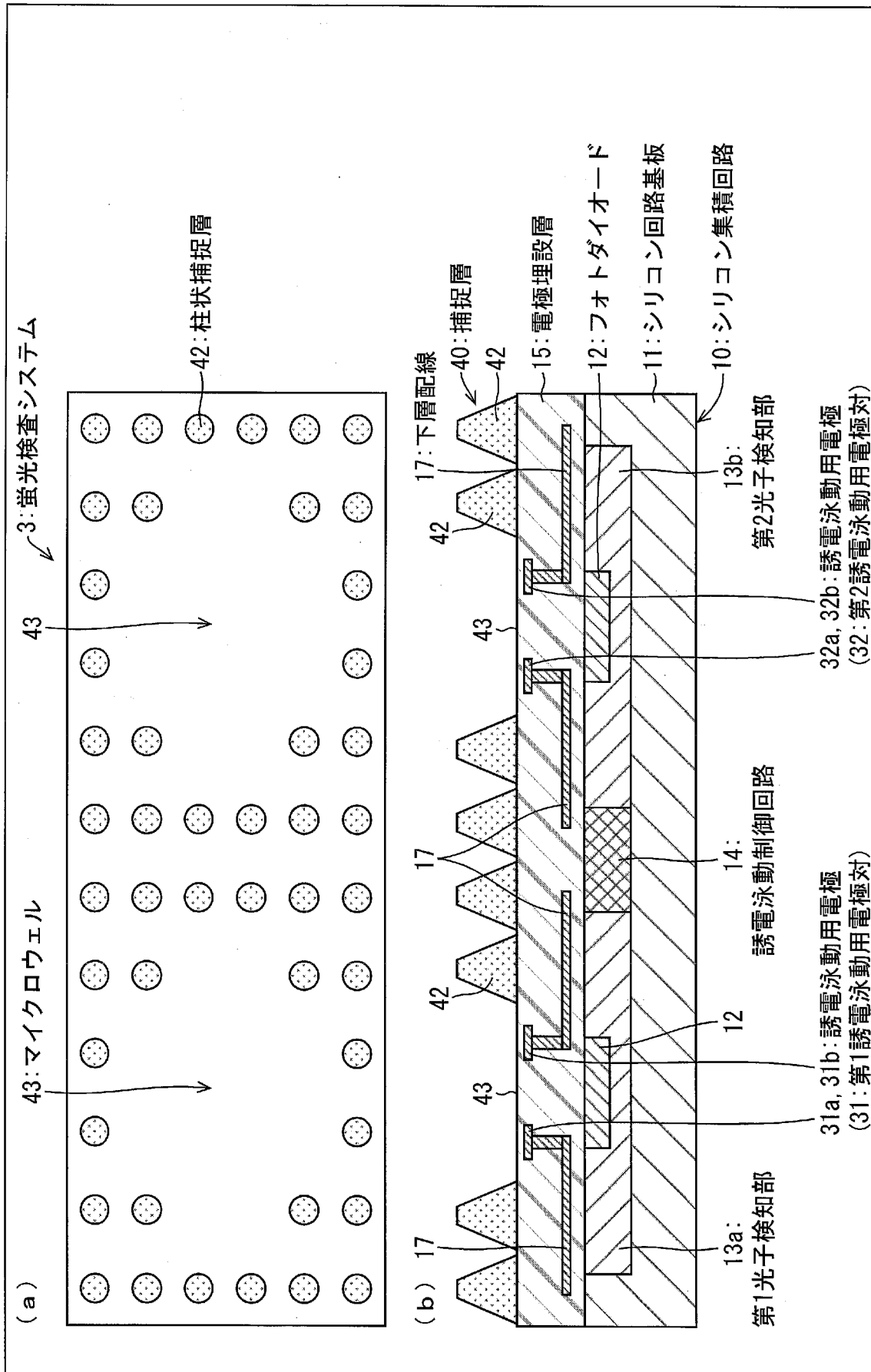
図 4

2: 蛍光検査システム



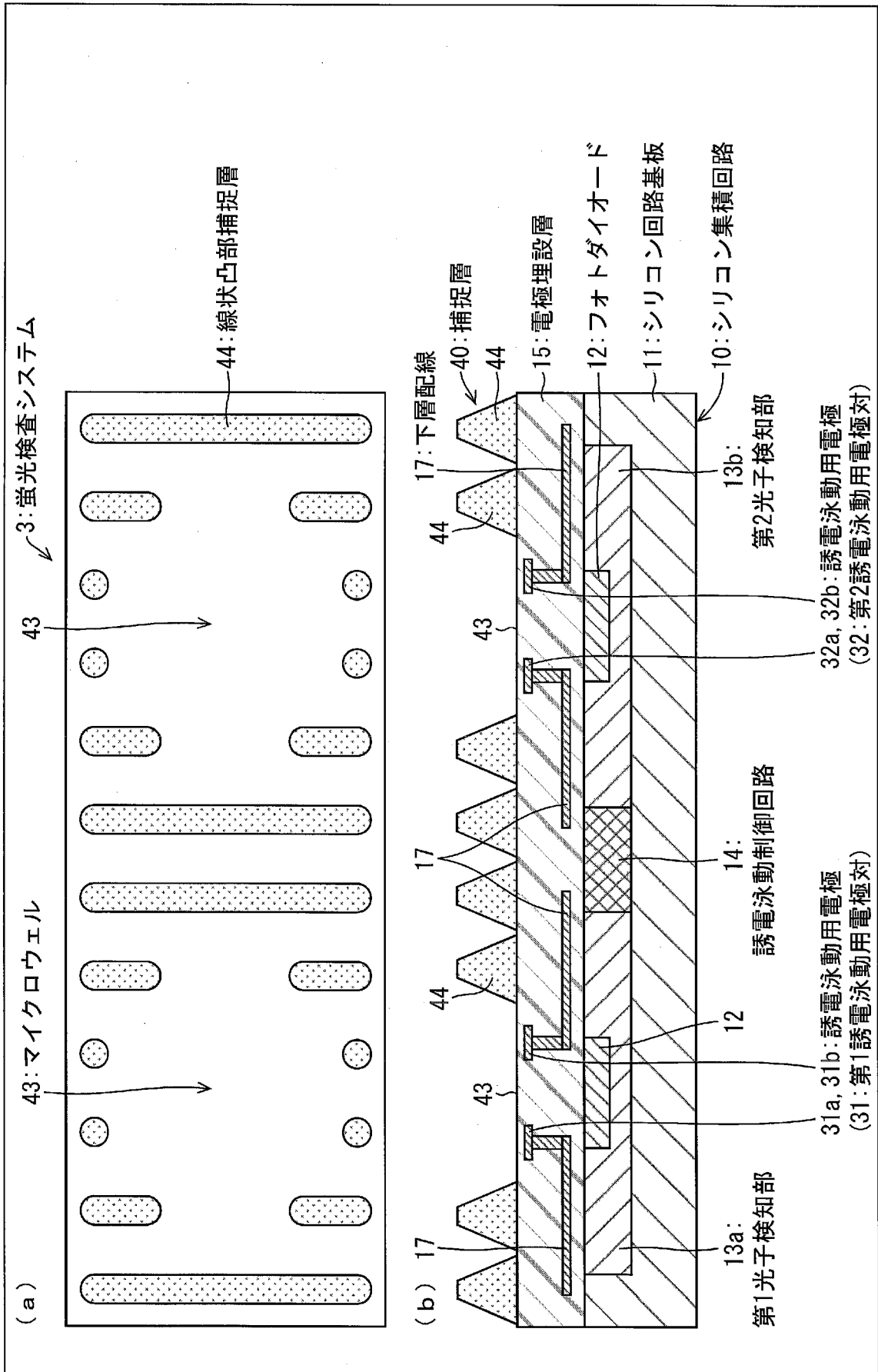
[図5]

図 5



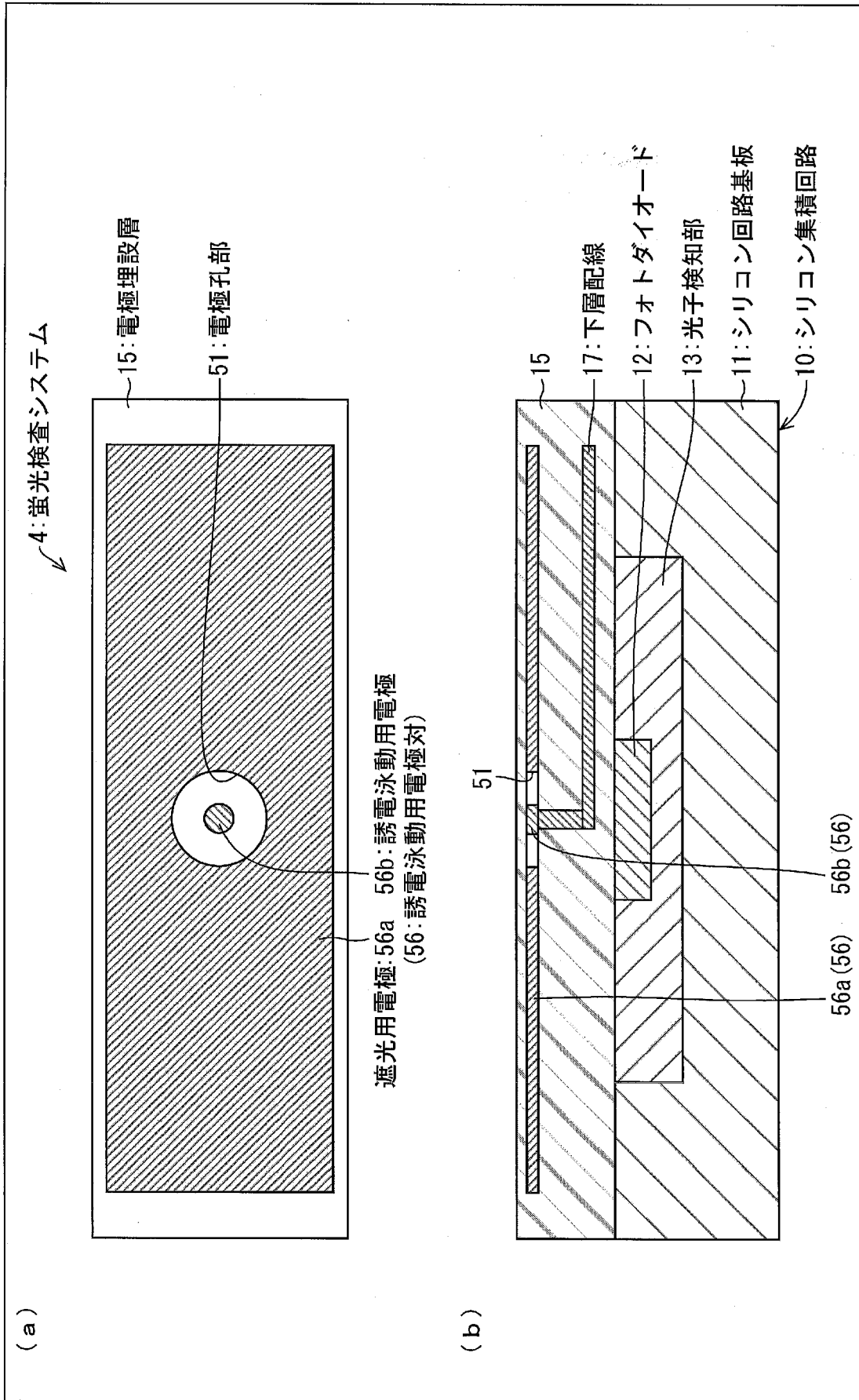
[図6]

図 6



[図7]

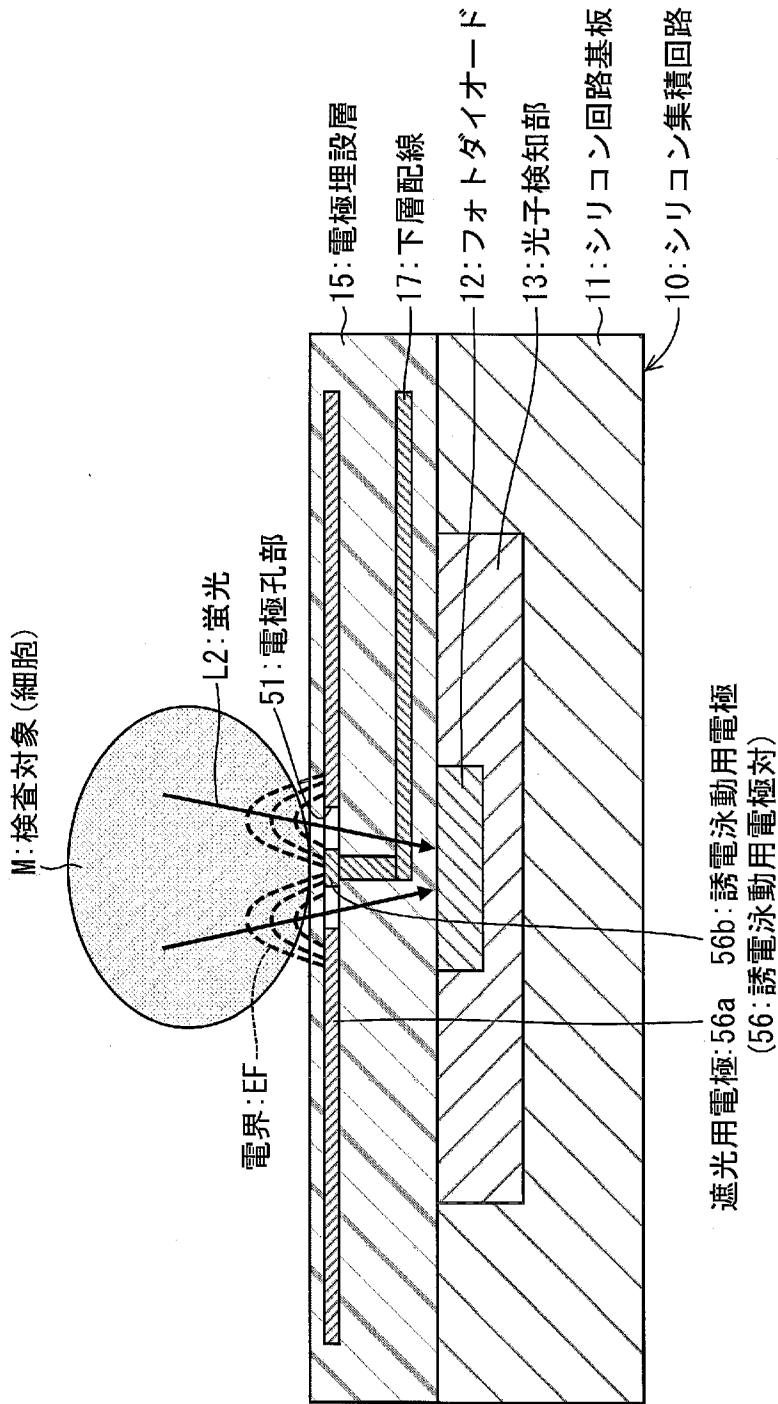
図 7



[図8]

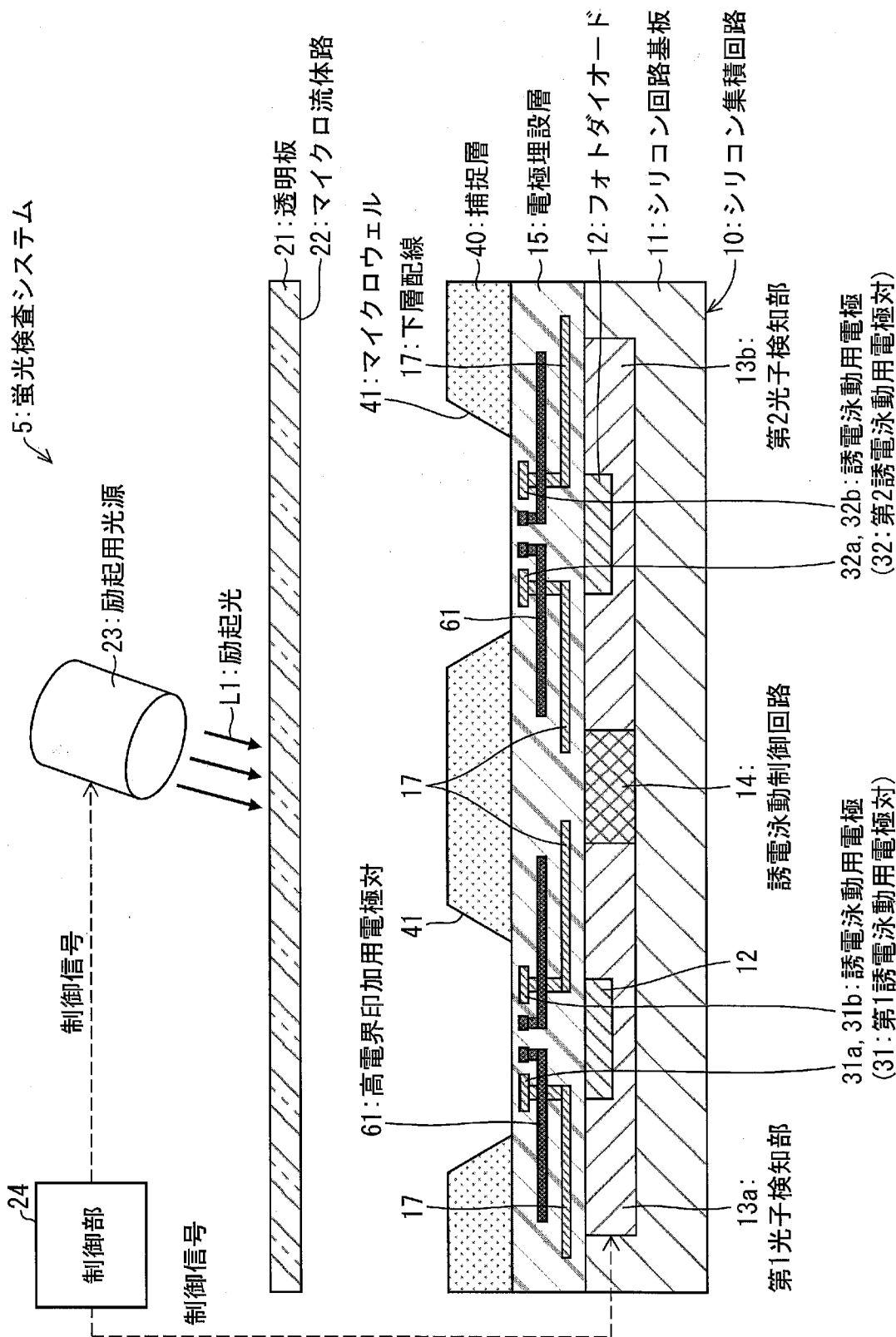
4: 蛍光検査システム

図 8



[図9]

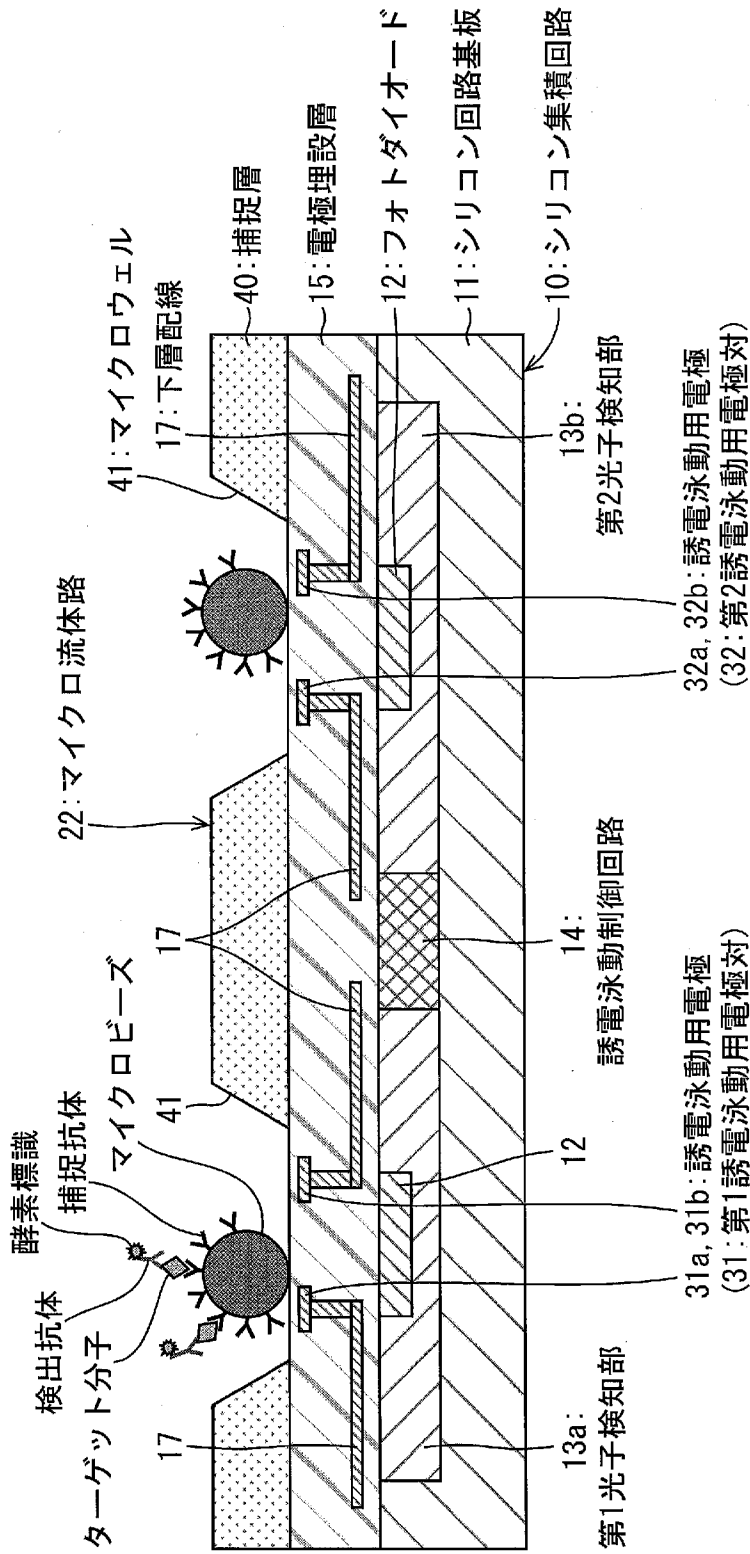
図 9



[図10]

図 10

2: 蛍光検査システム



[図11]

図 11

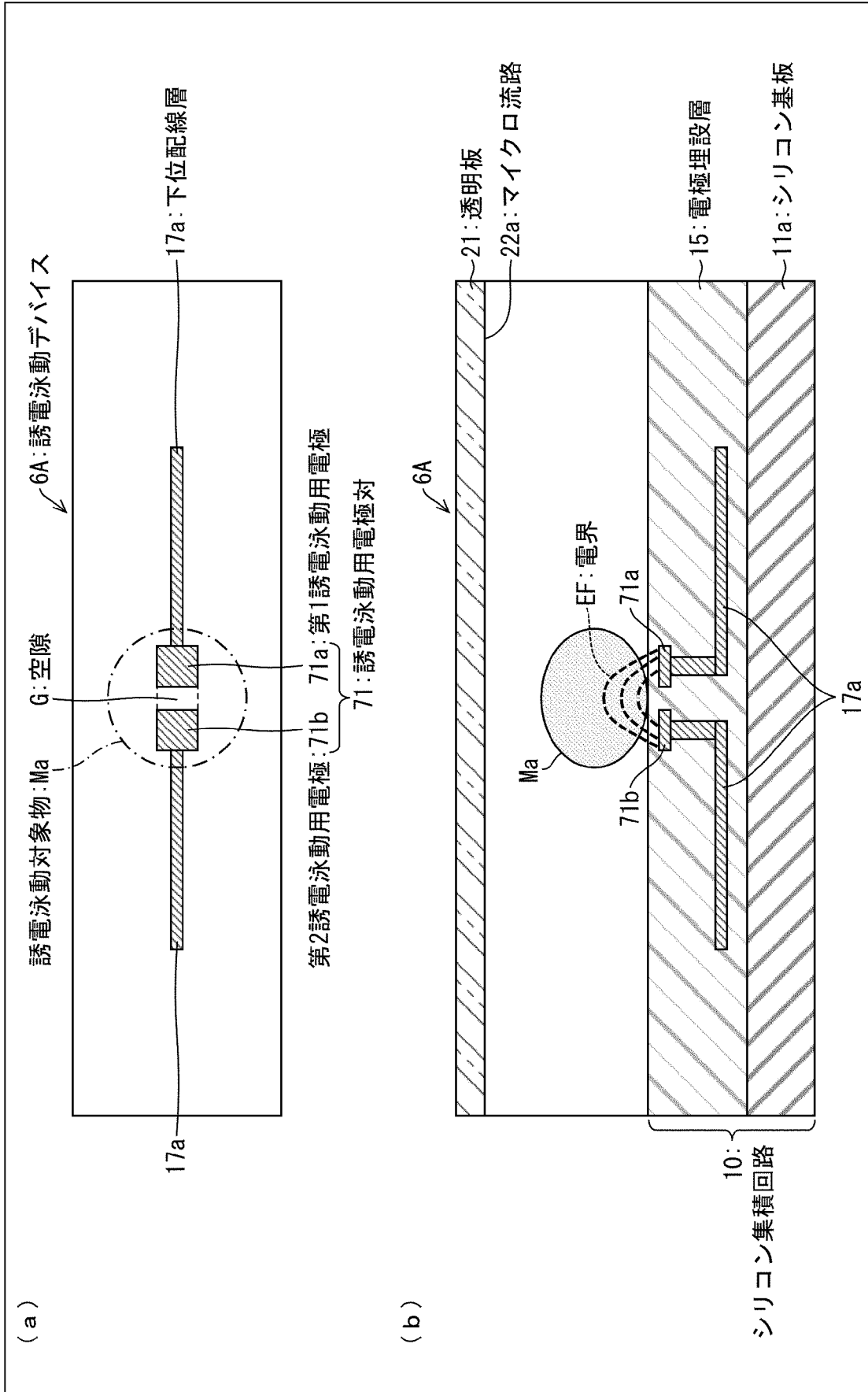
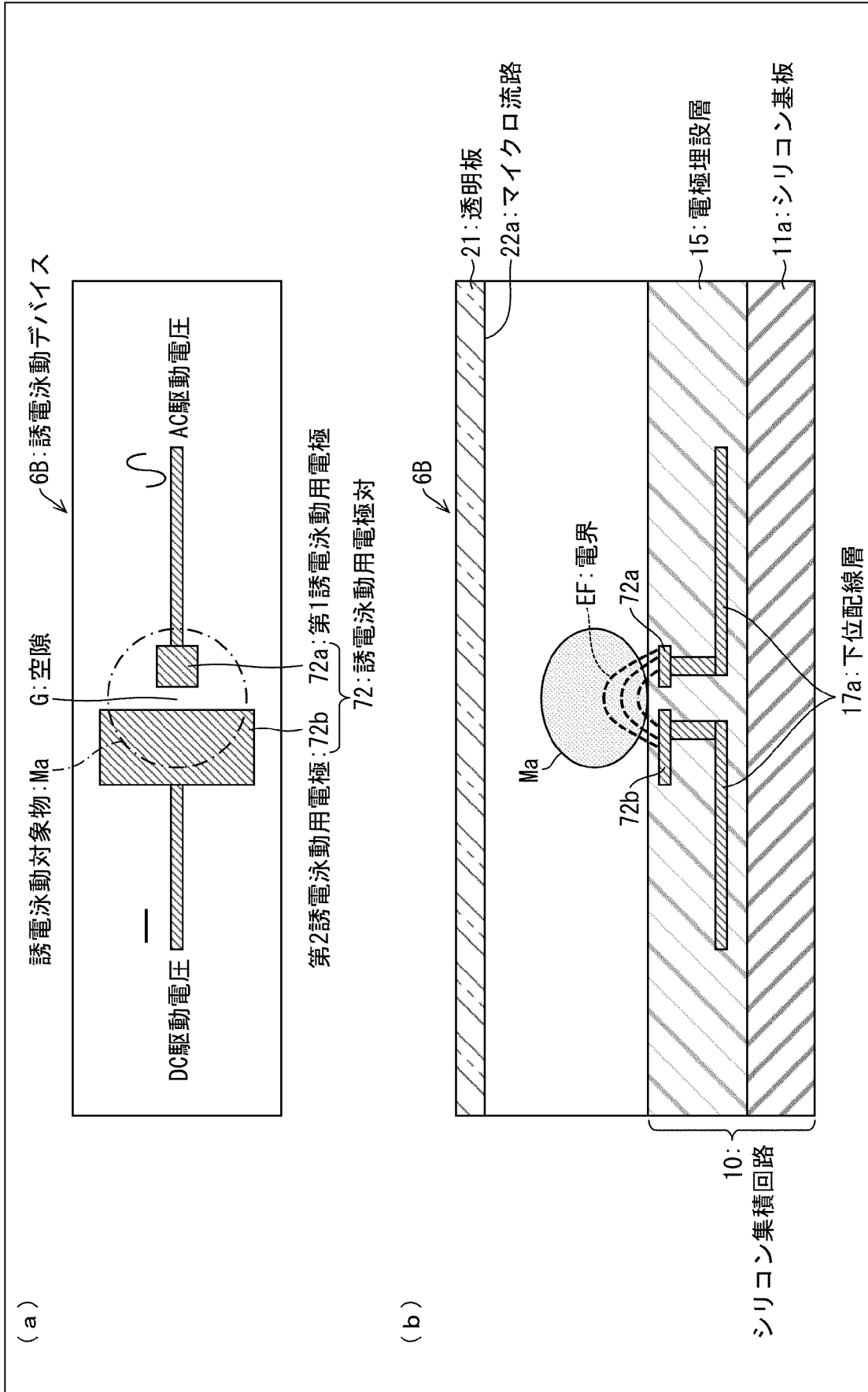
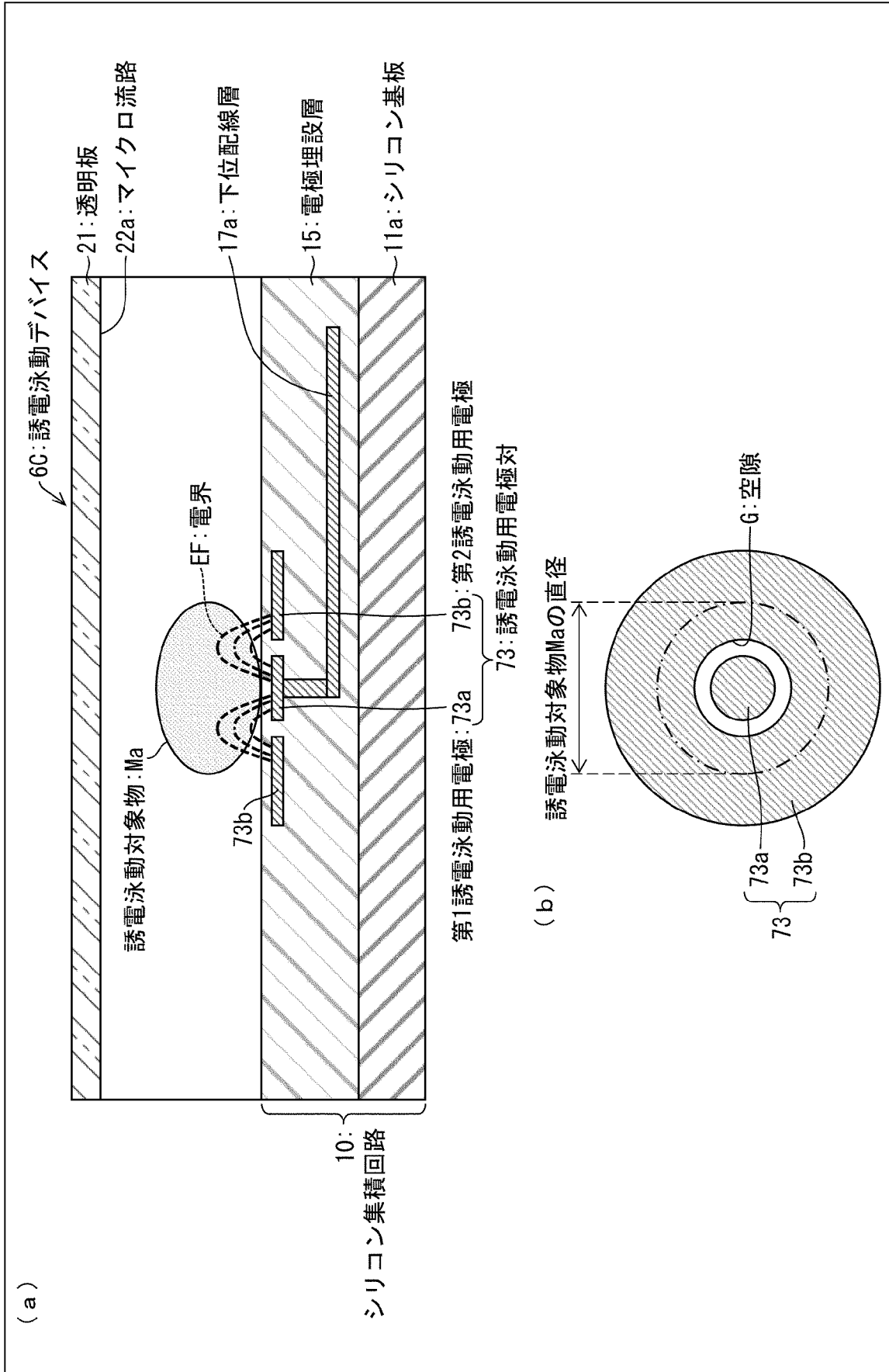


図12



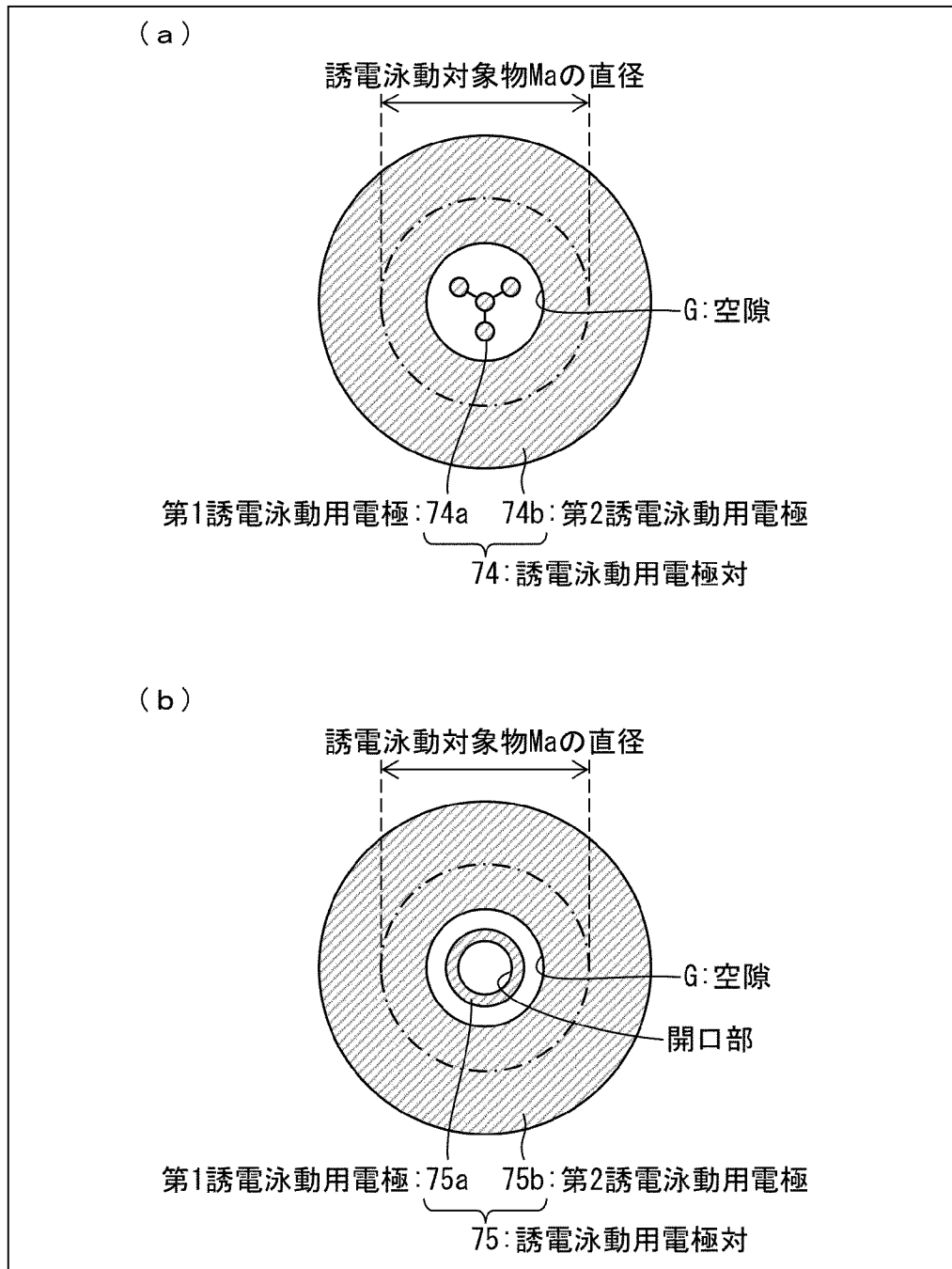
[図13]

図 13

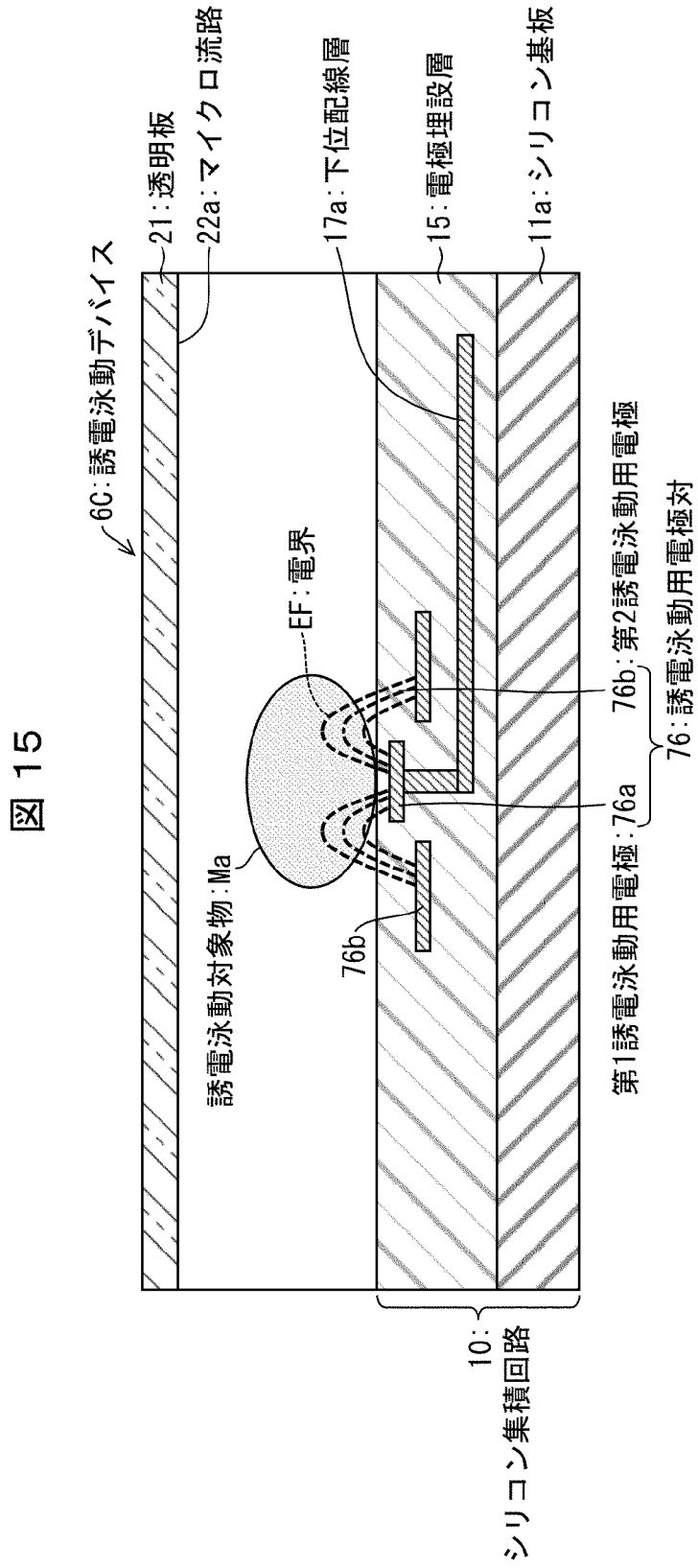


[図14]

図 14

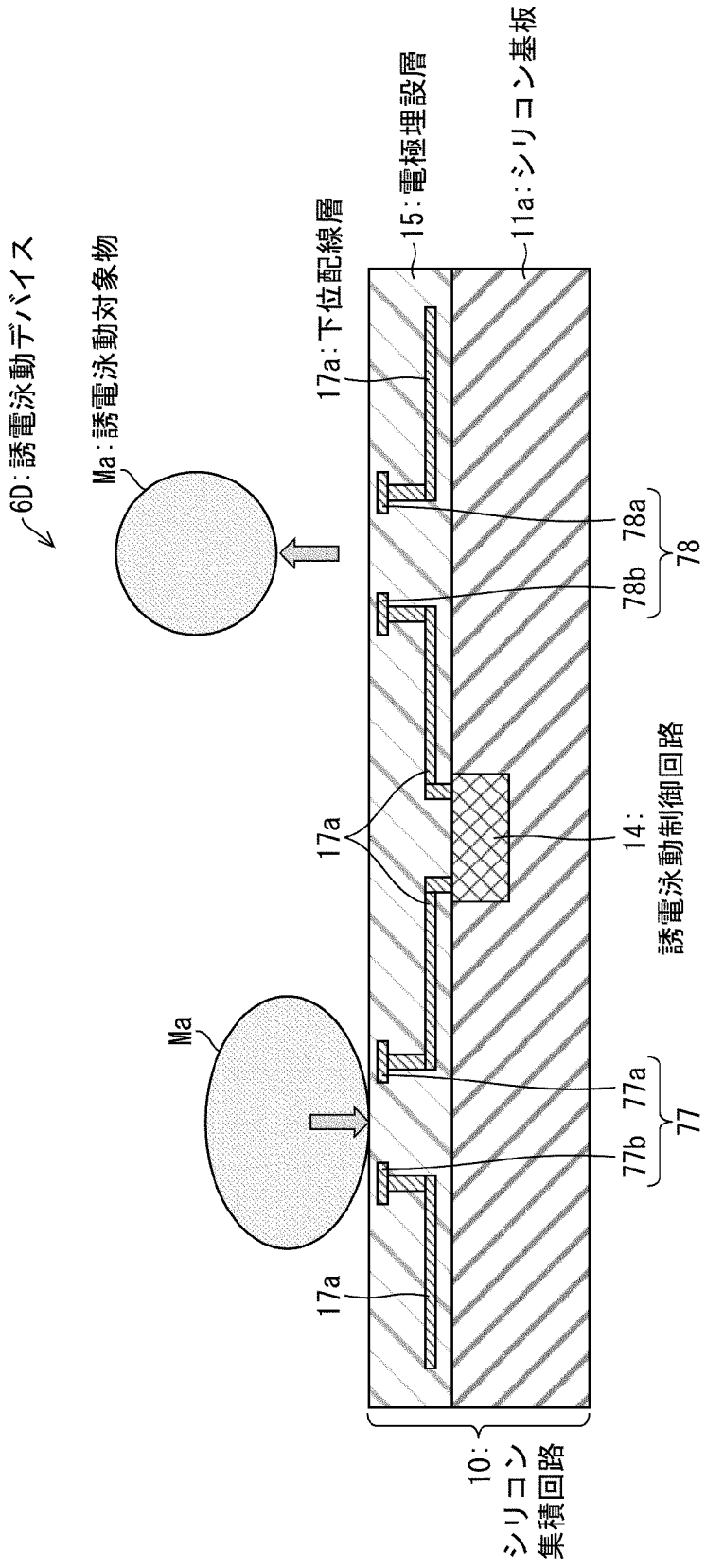


[図15]



[図16]

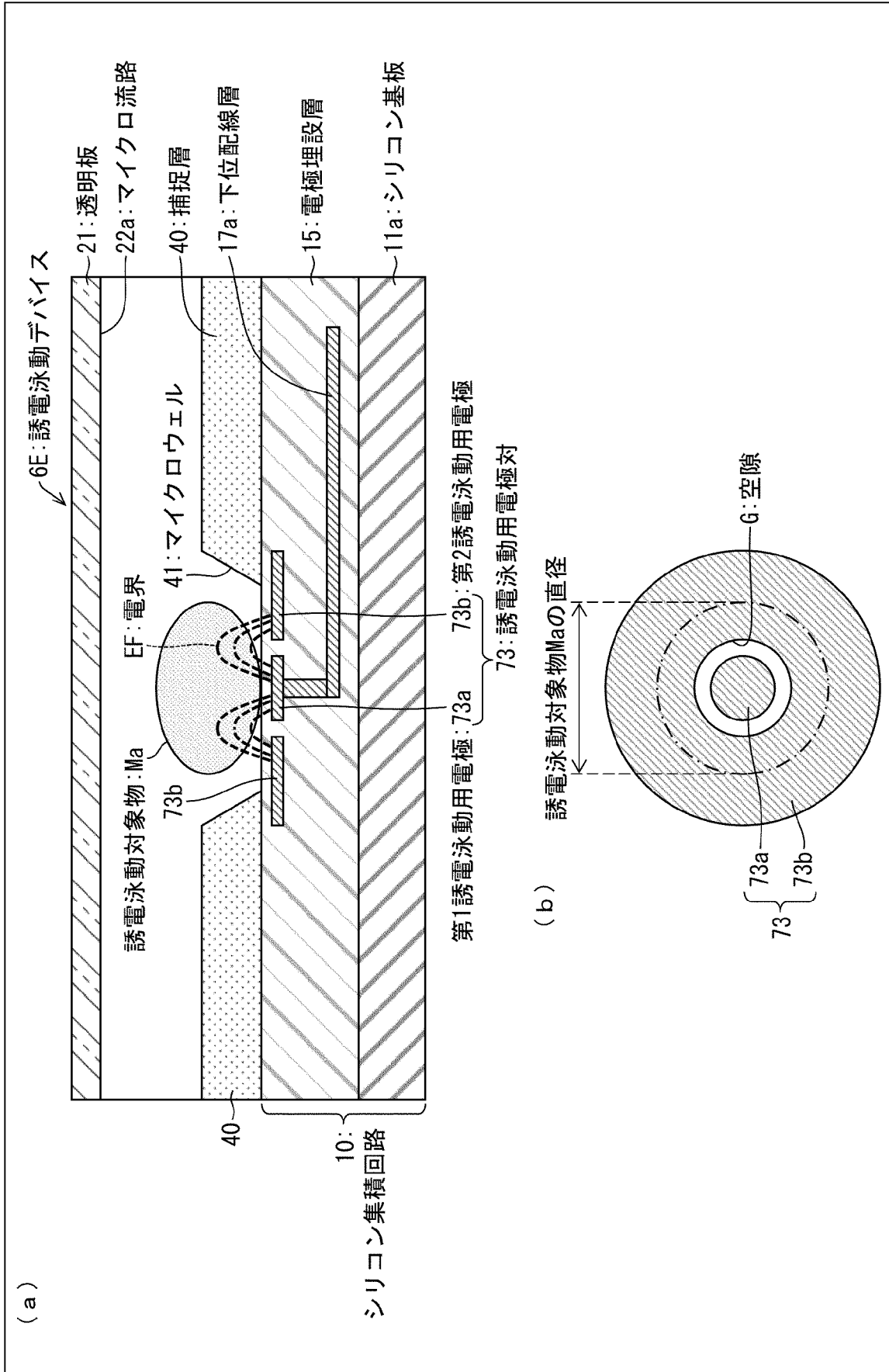
図 16



77, 78 : 誘電泳動用電極対
 77a, 78a : 第1誘電泳動用電極
 77b, 78b : 第2誘電泳動用電極

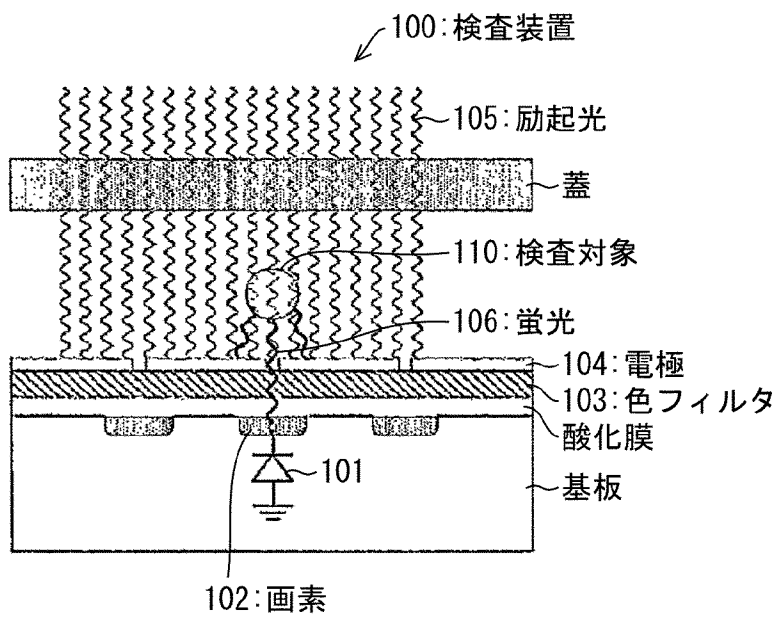
[図17]

図 17



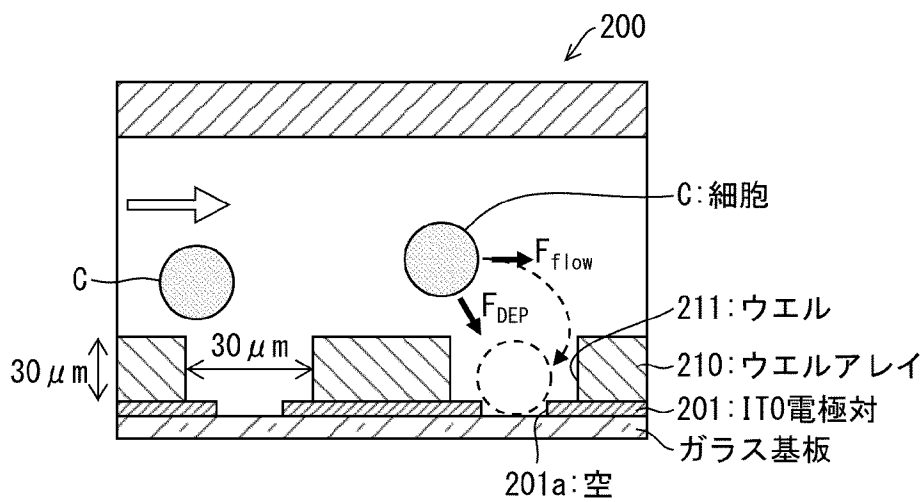
[図18]

図 18



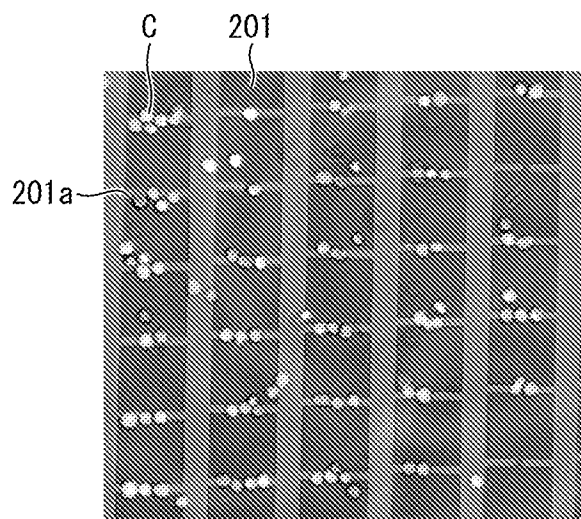
[図19]

図 19



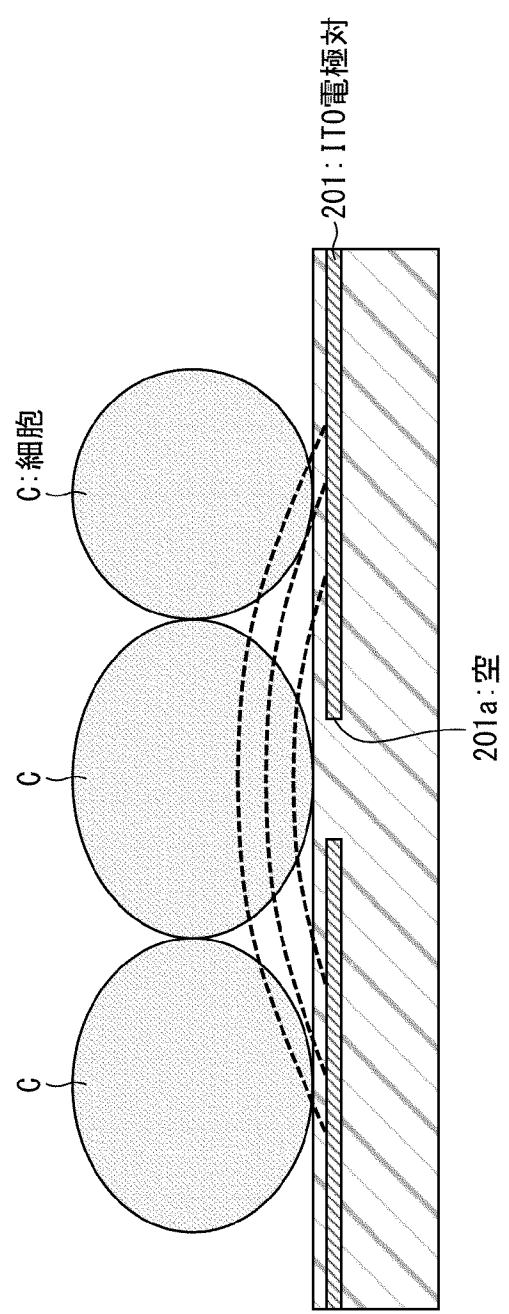
[図20]

図 20



[図21]

図 21



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/027991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N21/64(2006.01)i, G01N21/78(2006.01)i, G01N27/00(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)
G01N21/64, G01N21/78, G01N27/00

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2005-506083 A (Bar Ilan University), 03 March 2005 (03.03.2005), paragraphs [0053], [0106]; fig. 39, 39a to 39c, 46 & US 2007/0105089 A1 paragraphs [0139], [0213], [0214]; fig. 39, 39a to c, 46 & EP 2332651 A2	8-14 1-7
A	JP 2005-195397 A (Shimadzu Corp.), 21 July 2005 (21.07.2005), (Family: none)	1-14
A	US 2009/0283406 A1 (NATIONAL CHUNG CHENG UNIVERSITY), 19 November 2009 (19.11.2009), (Family: none)	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 23 October 2017 (23.10.17)	Date of mailing of the international search report 07 November 2017 (07.11.17)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. G01N21/64(2006.01)i, G01N21/78(2006.01)i, G01N27/00(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. G01N21/64, G01N21/78, G01N27/00

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 1971-2017年
 日本国実用新案登録公報 1996-2017年
 日本国登録実用新案公報 1994-2017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）
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

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 A	JP 2005-506083 A (バルーイラン ユニバーシティ) 2005.03.03, [0053] [0106] [図39] [図39a] — [図39c] [図 46] & US 2007/0105089 A1, [0139][0213][0214], Fig. 39, 39a-c, 46 & EP 2332651 A2	8-14 1-7
A	JP 2005-195397 A (株式会社島津製作所) 2005.07.21, (ファミリー なし)	1-14

☑ 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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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）	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 23.10.2017	国際調査報告の発送日 07.11.2017
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 吉田 将志 電話番号 03-3581-1101 内線 3258
	2W 4636

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
A	US 2009/0283406 A1 (NATIONAL CHUNG CHENG UNIVERSITY) 2009. 11. 19, (ファミリーなし)	1-14