

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-167462

(P2013-167462A)

(43) 公開日 平成25年8月29日(2013.8.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/45 (2006.01)	GO 1 N 21/45 A	2 G 0 5 4
GO 1 N 21/78 (2006.01)	GO 1 N 21/78 Z	2 G 0 5 9

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2012-29237 (P2012-29237)
 (22) 出願日 平成24年2月14日 (2012.2.14)

(71) 出願人 000005821
 パナソニック株式会社
 大阪府門真市大字門真1006番地
 (74) 代理人 100109667
 弁理士 内藤 浩樹
 (74) 代理人 100109151
 弁理士 永野 大介
 (74) 代理人 100120156
 弁理士 藤井 兼太郎
 (72) 発明者 北川 雄介
 大阪府門真市大字門真1006番地 パナ
 ソニックエレクトロニックデバイス株式会
 社内
 Fターム(参考) 2G054 AA02 AA07 CA23 EA05
 2G059 AA01 BB04 CC16 DD12 EE01
 EE02 EE09 HH02 JJ13

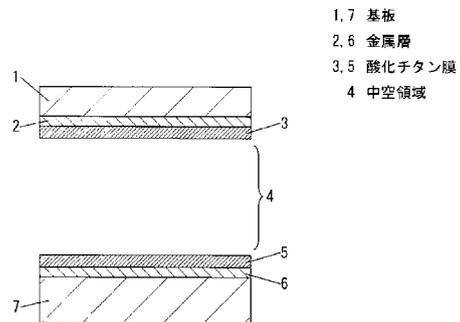
(54) 【発明の名称】 センサ

(57) 【要約】

【課題】容易に水溶性の検体を中空領域へ挿入することができるセンサの実現。

【解決手段】上方より入射光が供給されるように構成された第1の金属層2と、第1の金属層2の下方に対向して配置された第2の金属層6と、第1の金属層2と第2の金属層6の距離を一定間隔に保つための間隔保持部と、第1の金属層2の下面と第2の金属層6の上面のうち少なくとも一方に酸化チタン膜3、5を備え、第1の金属層2と第2の金属層6の間に試料が充填されるように中空領域4が設けられている。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

上方より入射光が供給されるように構成された第 1 の金属層と、
前記第 1 の金属層の下方に対向して配置された第 2 の金属層と、
前記第 1 の金属層と前記第 2 の金属層の距離を一定間隔に保つための間隔保持部と、
前記第 1 の金属層の下面と前記第 2 の金属層の上面のうち少なくとも一方に酸化チタン膜を備え、
前記第 1 の金属層と前記第 2 の金属層の間に試料が充填されるように中空領域が設けられているセンサ。

【請求項 2】

酸化チタン膜表面の水に対する接触角が 20 度以下である請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 3】

酸化チタン膜表面に、SAM 膜を介してアクセプターが結合された請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 4】

上方より入射光が供給されるように構成された第 1 の金属層と、
前記第 1 の金属層の下方に対向して配置された第 2 の金属層と、
前記第 1 の金属層と前記第 2 の金属層の距離を一定間隔に保つための間隔保持部と、
前記第 1 の金属層の下面と前記第 2 の金属層の上面のうち少なくとも一方に酸化チタン微粒子を備え、
前記第 1 の金属層と前記第 2 の金属層の間に試料が充填されるように中空領域が設けられているセンサ。

【請求項 5】

酸化チタン微粒子表面の水に対する接触角が 20 度以下である請求項 4 に記載のセンサ。

【請求項 6】

酸化チタン微粒子表面に、SAM 膜を介してアクセプターが結合された請求項 4 に記載のセンサ。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、例えば血液や唾液などの検体中に含まれるウイルスやその他たんぱく質を検出するためのセンサと、その製造方法、およびセンサに試料を挿入する方法に関するものである。

【背景技術】**【0002】**

従来センサについて図 4 を用いて説明する。

【0003】

図 4 は、特許文献 1 に記載された従来センサの断面図である。

【0004】

図 4 において、センサ 100 は、対面する基板 101、107 と、基板 101 の上面に形成された金属層 102 と、基板 107 に金属層 102 と対面するように形成された金属層 106 と、その金属層 102、106 間に形成された中空領域 104 とを有する。金属層 102 は、金属層 102 の上方より与えられる入射光を概ね透過する程度の厚みを有し、金属層 106 は、金属層 106 の上方より到来する光を概ね反射する程度の厚みを有している。

【0005】

以上のように構成されたセンサ 100 について、以下にその動作を説明する。

【0006】

金属層 102 の上方から、金属層 102 上面に与えられた入射光は金属層 102 を透過して、中空領域 104 を通り金属層 106 の上面に達し、金属層 106 の上面にて反射さ

10

20

30

40

50

れる。これにより金属層102を透過した入射光と金属層106を反射した反射光とが中空領域104において干渉し、所定条件を満たせば中空領域104内で共振させる事もできる。このような共振現象が起こると、入射光のうち、共振現象に寄与している波長の光が中空領域104内に吸収される。このような共振現象の励起条件は、主に中空領域104の厚み、中空領域104内の屈折率、金属層102、106の厚み、金属層106の材質等によって制御可能である。

【0007】

ここで、特異的検体を含むある溶液を中空領域104へ挿入すると、特異的検体の屈折率の違いにより励起条件が変わり、結果的に、吸収される光の波長が異なる。すなわち、屈折率の違いによって反射光の色が異なる。

10

【0008】

例えば、タンパク質単体が分散している溶液と、そのタンパク質の抗体と結合した状態、すなわち抗原・抗体複合体を形成した場合には屈折率が異なるため、あらかじめ溶液に検出したいタンパク質の抗体を含有しておくことで、タンパク質の有無により、反射光の色が変わる。色の变化で、簡単にタンパク質を検出することが出来る。

【0009】

このような構成のセンサ100は、従来のATR (Attenuated Total Reflection) 式では必要であったプリズムが不要であるため、センサ100の小型化が可能である。それゆえに、家庭用のバイオセンサとして適している。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2011/122776号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

しかしながら、上記従来の構成では、中空領域は撥水性である金属層で囲まれているため、中空領域へ水溶性の検体を導入するには困難を伴うという問題を有していた。

【0012】

そこで本発明は、容易に水溶性の検体を中空領域へ導入することができるセンサを提供することを目的とするものである。

30

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記目的を達成するために本発明は、金薄膜上に酸化チタン膜もしくは微粒子を備える構成を有する。

【発明の効果】

【0014】

本発明のセンサは、検体を挿入する中空領域に面して酸化チタンを備えたため、中空領域内を親水性とすることができる。よって、容易に水溶性の検体を中空領域内部へ挿入できるという効果を奏するものである。

40

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明の実施例1におけるセンサの断面図

【図2】本発明の実施例1におけるセンサの断面図

【図3】本発明の実施例1におけるセンサの断面図

【図4】従来のセンサの断面図

【発明を実施するための形態】

【0016】

(実施例1)

以下、本発明の実施例1におけるセンサについて図面を参照しながら説明する。

50

【0017】

図1および図2は本実施例におけるセンサの断面図である。

【0018】

図1において、センサは基板1上に金属層2、金属層2上に酸化チタン膜3、中空領域4を介して酸化チタン膜5、その下に金属層6、基板7を有する。金属層2、6は、金、銀、アルミニウム等の金属で構成される。金属層2は入射光を透過する必要があるため、5nm~20nmの膜厚とすることが望ましい。金属層6は入射光を反射する必要があるため、100nm以上の膜厚とすることが望ましい。中空領域4は検体を注入するための空間が形成されている。基板1は入射光および反射光を透過する必要があるため、プラスチック樹脂、ガラスや石英基板など、可視光に対する透過度が高い基板から構成される。

10

【0019】

また、図2のように酸化チタン膜3、5の代わりに酸化チタン微粒子8a、8bを用いても良い。酸化チタン微粒子8a、8bを用いた場合は、入射基板(金属層2の形成された基板1)と反射基板(金属層6が形成された基板7)とを中空領域4を確保する為の柱状の間隔保持部(便宜上図示せず)を介して接合させた後に、中空領域4に面して酸化チタン微粒子8a、8bを配置させることが出来ること、および中空領域内に配置する前にあらかじめアクセプターを酸化チタン表面に結合した上で、中空領域4へ導入・配置出来ることなど、製造上有利な点が多い。

【0020】

以上のように構成されたセンサについて、以下にその動作を説明する。

20

【0021】

金属層2の上方から、金属層2上面に与えられた入射光は、ある一定割合の光が金属層2および酸化チタン膜3を透過して、中空領域4を通り、ある一定割合の光が酸化チタン膜5を透過して金属層6の上面に達し、金属層6の上面にて反射される。これにより金属層2を透過した入射光と金属層6を反射した反射光、また金属層2と金属層6間を複数回反射を繰り返した光とが中空領域4において干渉し、各光が下記(1)式の条件を満たしたときに強め合い、目に届く観察光が最大となる。

【0022】

$m = 2nd$ (ここで、 m : 整数、 λ : 波長、 d : 中空領域の厚み、 n : 中空領域内の屈折率)・・・(1)

30

上記式を満たさない他の波長では、入射光と反射光、もしくは反射光同士で波の打ち消し合いが生じ、観察光の強度は減少する。

【0023】

このような干渉条件は、主に中空領域4の厚み、中空領域4内の屈折率、金属層2、6の厚み、金属層2、6の材質等によって制御可能である。

【0024】

ここで、特異的検体を含むある溶液を中空領域4へ挿入すると、検体の屈折率の違いにより励起条件が変わり、結果的に、吸収される光の波長が異なる。すなわち、屈折率の違いによって反射光の色が異なる。

【0025】

40

例えば、タンパク質単体が分散している溶液と、そのタンパク質の抗体と結合した状態、すなわち抗原・抗体複合体を形成した場合は屈折率が異なるため、あらかじめ溶液に検出したいタンパク質の抗体を含有しておくことで、タンパク質の有無により、反射光の色が変わる。色の変化で、簡単にタンパク質を検出することが出来る。

【0026】

中空領域4の厚みは、間隔保持部(便宜上図示せず)の高さで制御することが出来る。間隔保持部は、接合時に基板の特定箇所に負荷がかからないように、中空領域4を形成する場所に均等間隔で配置されることが望ましい。

【0027】

本発明に係るセンサの一例を図3に示す。図3に示すセンサは、図1に示したセンサの

50

中空領域 4 に面してアクセプター 9 を配置した構成である。ここで、アクセプター 9 とは、特異的検体 10 と特異的に反応し、複合体を形成し得る捕捉体のことを指しており、例えば、抗体、受容体タンパク、アプタマー、ポルフィリン、モレキュラーインプリンティング技術により生成された高分子などを指す。特異的検体 10 や非特異的検体 11 を含んだ溶液を毛細管現象により中空領域 4 へ挿入すると、図 3 のように、その溶液の中に特異的検体 10 が含まれると、基板上に固定されたアクセプター 9 と特異的検体 10 とが複合体を形成する。一方、中空領域 4 に毛細管現象により挿入される溶液中に特異的検体 10 が存在しないとき、複合体は形成しない。複合体が形成される場合と形成されない場合とでは、中空領域 4 内の屈折率が異なるため、上記光干渉の共鳴条件が変化する。そのため、吸収される光の波長が変化し、金属層 2 の上方へ放射される反射光の色等（正確には反射光の各周波数における振幅値）が変わることになる。

10

【0028】

このとき、中空領域 4 へ注入する溶液（検体）の一例としては唾液、尿、血液などが考えられるが、そのいずれも水分を多く含んだ水溶性液体である。検体は、主に毛細管現象によって中空領域 4 内へ充填される。毛細管現象によって中空領域 4 内を流れて満たされるためには、検体と中空領域 4 壁面の接触角が十分に小さく親水的であることが必要で、接触角としては 30 度以下、好ましくは 20 度以下となることが望ましい。

【0029】

酸化チタン膜または酸化チタン微粒子は UV を照射しなければ、接触角は 30 度程度であるが、UV（紫外線）を照射することで接触角が 20 度以下、照射時間によっては 0 度近くまで小さくなり親水化する。表面が親水的であれば、毛細管現象が強く働き、容易に中空領域 4 内へ検体を充填できる。

20

【0030】

以上のように構成されたセンサについて、以下にその製造方法を説明する。

【0031】

まず、基板 1、7 の表面のパーティクルや有機残渣等を除去するために、基板 1、7 の洗浄を行なう。洗浄方法には、アルカリ・酸洗浄液を用いた超音波洗浄、イソプロパノール洗浄がある。

【0032】

次に、洗浄した基板 1、7 の表面に金属層 2、6 を成膜する。成膜する手法として、スパッタリング、蒸着法等がある。この際、基板 1、7 と金属層 2、6 間の密着性を向上させるために、チタンやクロムなどの密着層（図示せず）を導入しても良い。チタンやクロムは、蒸着やスパッタで成膜することが出来る。ただし、基板 1 に形成するチタンやクロムは、光が透過する際に大きな影響を与えないために、その膜厚を 5 nm 以下と、十分薄くすることが望ましい。

30

【0033】

金属層 2、6 の表面で且つ中空領域 4 に面する側に酸化チタン膜 3、5 を形成するには、スパッタリングや蒸着法を用いる。このとき、金属層 2、6 と酸化チタン膜 3、5 との密着性を向上するために、チタンやクロムなどの密着層を導入しても良いが、上記同様の理由により、その膜厚は 5 nm 以下と十分に薄くすることが望ましい。

40

【0034】

上記のようにして、入射光が最初に入射する入射基板（図 1 の酸化チタン膜 3 と金属層 2 とが形成された基板 1）と、入射光が反射する反射基板（図 1 の酸化チタン膜 5 と金属層 6 とが形成された基板 7）とを作成する。

【0035】

次に、作成した入射基板と反射基板とを所定間隔を保持して接合し、中空領域 4 を形成する。このとき、中空領域 4 を確保するために、入射基板と反射基板の少なくとも一方には間隔保持部（図 1 から図 3 において便宜上図示せず）を形成しておく必要がある。間隔保持部の形状は、基板への負荷などの観点からスリッド形状、円柱形状が望ましい。接合方法は、入射基板と反射基板の両基板表面をアルゴンなどの不活性ガスにより活性化した

50

後、真空中もしくは常圧中で、基板上面から圧力を負荷して接合する。温度を印加しながら、圧力を負荷しても良い。

【0036】

一方、図2に示したような酸化チタン微粒子8a、8bを酸化チタン膜3、5の代わりに有したセンサの場合には、入射基板(図2の金属層2が形成された基板1)と反射基板(図2の金属層6が形成された基板7)とを間隔保持部を介して接合した後に、酸化チタン微粒子を含む懸濁液を中空領域4へ毛細管現象により注入し、乾燥させる。このときの乾燥方法としては、中空領域4内部に酸化チタン微粒子8a、8bを均一に配置するため、乾燥凍結法が望ましい。また、注入する酸化チタン微粒子8a、8bの懸濁液の濃度は、中空領域4内部に酸化チタン微粒子8a、8bを均一に配置するために、 10^{13} 個/m¹以下が望ましい。更に、酸化チタン微粒子8a、8b同士の凝集を防止するため、懸濁液に界面活性剤を含有させても良い。

10

【0037】

以上のように本実施例によれば、酸化チタンを金属層2、6上に備えることにより、中空領域4表面を親水化することができるため、水溶性の検体を中空領域4内に容易に導入することができる。また、ユーザは本発明に係るセンサを使用する前(検体含有の溶液を中空領域に挿入する前)に金属層2の上方よりUV(紫外線)を照射することで、中空領域4内に透過してきたUVにより酸化チタン膜3、5または酸化チタン微粒子8a、8bが活性化され、接触角を0度近くまで小さくすることも可能である。これにより溶液を中空領域4に容易に挿入する事ができる。

20

【0038】

最後に、酸化チタン表面にアクセプターを結合する方法について説明する。

【0039】

まず、酸化チタン表面に、SAM(Self-Assembled-Monolayer)溶液を作用させ、その後十分に洗浄して未結合分子を除去する。このときSAM形成に用いる分子としては、チオール基やジスルフィド基が末端に、もう片方の末端にはカルボキシル基がついたものが望ましい。この反応では、チオール基やジスルフィド基が酸化チタン中のチタンと結合する。次に、アクセプターであるタンパク質(抗体)を含む溶液を作用させた後、未反応アクセプターを洗浄により除去する。この反応では、タンパク質中のアミノ基と、カルボキシル基が脱水縮合して、アクセプター分子とSAMの間に結合が形成する。

30

【0040】

こうした一連の反応により、酸化チタン上にアクセプターが配置される。

【0041】

なお、SAMを用いずに、ポリスチレンビーズの凝集反応を用いても良い。SAM表面への結合を用いるよりも、ビーズの凝集反応の方が屈折率変化が大きいというメリットがある。

【0042】

なお、本発明において「金属層2(第1の金属層)の下面に酸化チタン膜3を備え」とは、金属層2(第1の金属層)の下面全面に酸化チタン膜3を備える構成だけでなく、金属層2(第1の金属層)の下面の一部領域のみに酸化チタン膜3を備える構成をも含む。

40

【0043】

同様に、本発明において「金属層6(第2の金属層)の上面に酸化チタン膜5を備え」とは、金属層6(第2の金属層)の上面全面に酸化チタン膜5を備える構成だけでなく、金属層6(第2の金属層)の上面の一部領域のみに酸化チタン膜5を備える構成をも含む。このことは酸化チタン微粒子8a、8bでも同様である。

【0044】

更に、ATR方式の場合金属層表面(~数十nm)が最も感度が高いため、酸化チタン膜をつけた場合に感度が低下するが、本方式の場合、中空領域内部の屈折率の差異を検出するため、酸化チタン膜の影響は少ない。

【産業上の利用可能性】

50

【 0 0 4 5 】

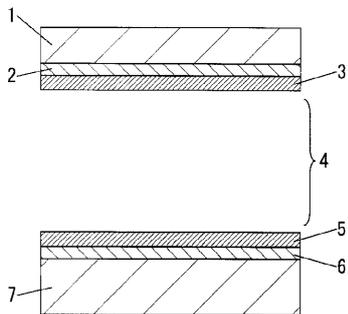
本発明のセンサは、家庭用バイオセンサとして有用である。

【 符号の説明 】

【 0 0 4 6 】

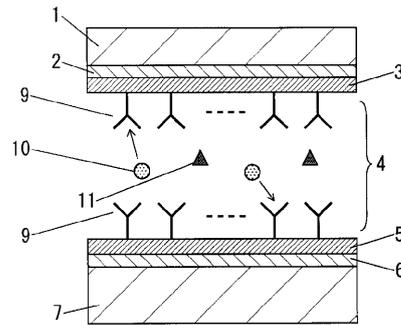
- 1 基板
- 2 金属層（第 1 の金属層）
- 3 酸化チタン膜
- 4 中空領域
- 5 酸化チタン膜
- 6 金属層（第 2 の金属層）
- 7 基板
- 8 酸化チタン微粒子
- 9 アクセプター
- 10 特異的検体
- 11 非特異的検体

【 図 1 】

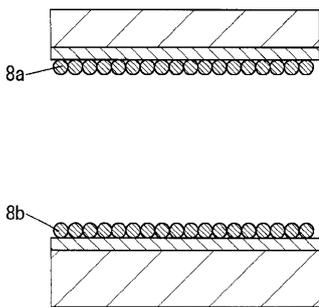


- 1,7 基板
- 2,6 金属層
- 3,5 酸化チタン膜
- 4 中空領域

【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】

