

(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2018-146308

(P2018-146308A)

(43) 公開日 平成30年9月20日(2018.9.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 27/416 (2006.01)	G O 1 N 27/416 3 0 0 U	2 G O 4 3
G O 1 N 21/64 (2006.01)	G O 1 N 21/64 Z	4 B O 2 9
G O 1 N 27/414 (2006.01)	G O 1 N 27/414 3 0 1 R	4 B O 6 3
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	G O 1 N 27/414 3 0 1 U	4 B O 6 5
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	G O 1 N 27/414 3 0 1 Y	4 H O 4 5

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-39806 (P2017-39806)
 (22) 出願日 平成29年3月2日(2017.3.2)

(71) 出願人 000005108
 株式会社日立製作所
 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号
 (74) 代理人 110001678
 特許業務法人藤央特許事務所
 (72) 発明者 田井 光春
 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株
 式会社日立製作所内
 (72) 発明者 永田 真斗
 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株
 式会社日立製作所内
 (72) 発明者 高橋 宏昌
 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株
 式会社日立製作所内

最終頁に続く

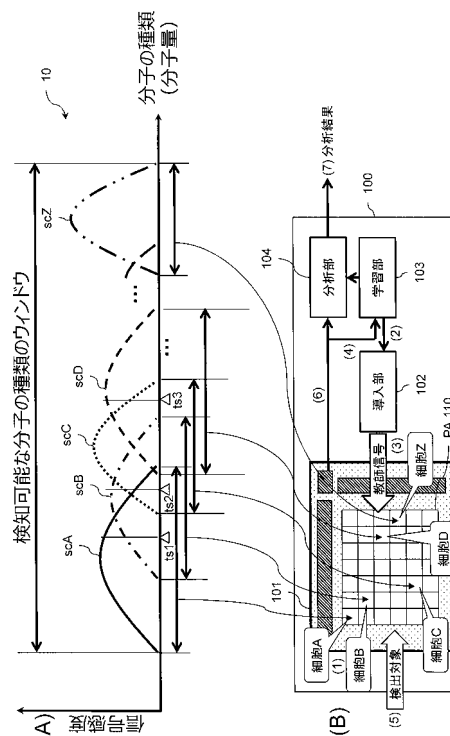
(54) 【発明の名称】 検出装置

(57) 【要約】

【課題】センサとして固定する細胞種の位置制御を不要にすること。

【解決手段】検出装置は、それぞれ特定の受容体を発現させた複数種の細胞が配置可能な配置領域と、分子が特定の受容体に捕捉された場合に細胞から得られる検出信号を配置領域での細胞の配列順に出力する信号処理部とを有する検出部と、複数種の細胞を包含する複数種の参照分子を、配置領域に複数種の細胞が配置されたセンサアレイ上に導入するように制御する導入部と、各参照分子について、参照分子が特定の受容体に捕捉された場合に複数種の細胞から得られる第1検出信号列を細胞ごとに記憶する記憶部と、第1検出信号列と、導入部によって複数種の参照分子がそれぞれセンサアレイ上に導入された結果検出部から参照分子ごとに出力される配置領域の各配置位置に応じた第2検出信号列と、に基づいて、細胞のセンサアレイ上の配置位置および種類を同定する学習部と、を有する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

それぞれ特定の受容体を発現させた複数種の細胞が配置可能な配置領域と、分子が前記特定の受容体に捕捉された場合に前記細胞から得られる検出信号を前記配置領域での前記細胞の配列順に出力する信号処理部と、を有する検出部と、

前記複数種の細胞を包含する複数種の参照分子を、前記複数種の細胞が前記配置領域に配置されたセンサアレイ上に導入するように制御する導入部と、

前記各参照分子について、前記参照分子が前記特定の受容体に捕捉された場合に前記複数種の細胞から得られる第 1 検出信号列を前記細胞ごとに記憶する記憶部と、

前記記憶部に記憶された前記第 1 検出信号列と、前記導入部によって前記複数種の参照分子がそれぞれ前記センサアレイ上に導入された結果前記検出部から前記参照分子ごとに出力される前記配置領域の各配置位置に応じた第 2 検出信号列と、に基づいて、前記細胞の前記センサアレイ上の配置位置および種類を同定する学習部と、

を有することを特徴とする検出装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の検出装置であって、

前記センサアレイ上における前記複数種の細胞の配置位置に従って入力される前記検出部からの第 3 検出信号列を写像関数で写像変換することにより、検出対象分子を分析する分析部を有し、

前記分析部は、

前記検出対象分子が前記センサアレイ上に導入された場合、前記学習部による同定結果に基づいて、前記第 3 検出信号列の順序を変更し、当該順序が変更された前記第 3 検出信号列を前記写像関数で写像変換することにより、前記検出対象分子を分析することを特徴とする検出装置。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の検出装置であって、

前記学習部は、

前記第 2 検出信号列と、前記第 2 検出信号列が与えられる所定の関数から得られる出力結果と、を用いた機械学習により、前記所定の関数から前記写像関数を求めることを特徴とする検出装置。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の検出装置であって、

前記分析部は、

前記第 3 検出信号列と、前記第 3 検出信号列が前記写像関数に与えられた結果得られる分析結果と、を用いた機械学習により、前記写像関数を更新することを特徴とする検出装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の検出装置であって、

前記検出部は、

前記配置領域を有する絶縁基板を有し、

前記配置領域は、

前記絶縁基板に形成された前記複数種の細胞がそれぞれ配置可能な複数の開口穴を有するピクセルの集合であることを特徴とする検出装置。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の検出装置であって、

前記信号処理部は、

前記細胞が配置された前記ピクセルごとに、前記各ピクセルからの蛍光を検出する電界効果トランジスタであり、前記電界効果トランジスタのソース・ドレイン間電流の方向は、前記開口穴の開口が形成された前記絶縁基板の基板面に垂直な方向であることを特徴とする検出装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の検出装置であって、
前記信号処理部は、
前記ソース・ドレイン間電流の方向に前記電界効果トランジスタを複数段有することを特徴とする検出装置。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の検出装置であって、
前記検出部からの前記第 2 検出信号列の出力先を前記学習部に、前記検出部からの前記第 3 検出信号列の出力先を前記分析部に、切り替える切替部を有することを特徴とする検出装置。

10

【請求項 9】

請求項 1 に記載の検出装置であって、
前記配置領域を覆うように空間を形成するチャンバと、
前記チャンバに、第 1 電解質溶液、前記複数種の細胞が播種された第 2 電解質溶液、または、前記配置領域に配置された前記複数種の細胞を分解する界面活性剤溶液を供給する供給源と、
検出対象分子を前記チャンバ内に供給する循環系と、
前記チャンバ内の液体を前記チャンバから廃棄する廃棄系と、
前記供給源から前記チャンバへの前記第 1 電解質溶液、前記第 2 電解質溶液、および、前記界面活性剤溶液の供給、前記循環系から前記チャンバへの前記検出対象分子の供給、および前記チャンバから前記廃棄系への廃棄を制御する制御部と、
を有することを特徴とする検出装置。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、検出対象を検出する検出装置に関する。

【背景技術】**【0002】**

生体模倣のセンシングシステムは、嗅覚センサや味覚センサに適用可能であり、補綴器官、ロボットの検知系、センサネットなどへの応用が期待されている。センシングシステムとは、分子を検出するセンサ群と、センサ群の出力を所望の機能に活用できるように加工、出力する情報処理系と、を合わせた系を指す。生体の匂いセンシング方式の特徴の 1 つは、広い範囲の分子種に感度を持つセンサ素子が複数種用意されることで、少ないセンサ種数で非常に広い範囲の分子種を網羅的に検知する点である。これらの検知された情報は所望のデータへ変換されて活用される。データ変換の方法は複雑であるが、後発の学習により、環境に柔軟に対応可能である。これらの特徴により、先天的に決められたターゲットの分子のみ検出できるセンシング構成ではなく、後発学習でターゲットの分子を検知することが可能である。

30

【0003】

複数のセンサから得られる出力から識別情報を得る方法としては、たとえば、特許文献 1 がある。特許文献 1 のパターン認識装置は、識別対象の入力パターンを所定ビット長の時系列データに変換する変換手段と、前記入力パターンの時系列データと参照パターンの所定ビット長の時系列データとの間で比較演算を行って、該入力パターンについての識別結果信号を出力する識別手段と、前記識別結果信号に基づき前記入力パターンの時系列データと該入力パターンに最も近似する参照パターンの時系列データとの間で演算を行って該参照パターンの時系列データを更新する学習手段とを具備する。

40

【0004】

また、センサデバイスは、たとえば、特許文献 2 のような既存の半導体ブレナプロセスを適用することができる。特許文献 2 の半導体記憶装置は、半導体基板上に形成されたトランジスタと前記トランジスタのソース・ドレイン端子間に接続された電圧印加によって

50

抵抗値が変化する可変抵抗素子とを備えてなるメモリセルを縦方向、さらにアレイ状に複数個配置して３次的にメモリセルアレイを構成する。特許文献２の半導体記憶装置は、スイッチングトランジスタの内部を可変抵抗素子、特に相変化材料で充填した２重チャネル構造としたメモリセル構造を特徴とする。特許文献２の半導体記憶装置は、電圧を印加し、スイッチングトランジスタをオフにしチャネル抵抗を上げ、内部の相変化材料側に電流を通しメモリ動作させる。また、非特許文献１は、ＢｉｏＦＥＴを開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】特開２０００ ２６８０１７号公報

10

【特許文献２】特開２０１０ １６５９８２号公報

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Analyst, (2002), 127, 1137-1151: Recent advances in biologically sensitive field-effect transistors (BioFETs)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

センサアレイを用いたセンシングシステムを構築する場合、識別のための分析を行う部分（以降、分析部と呼ぶ）には、データ変換のための写像関数が実装される。実装の際には、入力の素性、すなわちピクセル毎のセンサの種類が既知である必要がある。センサアレイへの細胞固定はセンシングシステムの構成後に行われる。これは細胞の固定が電解質中で行われること、固定後も電解質を満たしておかなければならないこと、また細胞が生体であり、生存環境を保持したままセンシングシステムを構成することが困難であることに由来する。この条件下においては、ピクセル毎のセンサの種類の割り当てが分析部に写像関数を実装する時点で予め決定されているため、センサアレイ作成時には正確に細胞種を所望のピクセルに固定する必要がある。これは現状の技術では極めて困難である。

20

【０００８】

本発明は、センサとして固定する細胞種の位置制御を不要にすることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

30

【０００９】

本願において開示される発明の一側面となる検出装置は、それぞれ特定の受容体を発現させた複数種の細胞が配置可能な配置領域と、分子が前記特定の受容体に捕捉された場合に前記細胞から得られる検出信号を前記配置領域での前記細胞の配列順に出力する信号処理部と、を有する検出部と、前記複数種の細胞を包含する複数種の参照分子を、前記複数種の細胞が前記配置領域に配置されたセンサアレイ上に導入するように制御する導入部と、前記各参照分子について、前記参照分子が前記特定の受容体に捕捉された場合に前記複数種の細胞から得られる第１検出信号列を前記細胞ごとに記憶する記憶部と、前記記憶部に記憶された前記第１検出信号列と、前記導入部によって前記複数種の参照分子がそれぞれ前記センサアレイ上に導入された結果前記検出部から前記参照分子ごとに出力される前記配置領域の各配置位置に応じた第２検出信号列と、に基づいて、前記細胞の前記センサアレイ上の配置位置および種類を同定する学習部と、を有することを特徴とする。

40

【発明の効果】

【００１０】

本発明の代表的な実施の形態によれば、センサとして固定する細胞種の位置制御を不要にすることができる。前述した以外の課題、構成及び効果は、以下の実施例の説明により明らかにされる。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、本実施例にかかる検出装置の構成例を示す説明図である。

50

【図 2】図 2 は、分析部の分析タスク例を示す説明図である。

【図 3】図 3 は、センサデバイスの構造例を示す説明図である。

【図 4】図 4 は、センサデバイスの具体的な構成例を示す説明図である。

【図 5】図 5 は、センサデバイスの側断面図 1 である。

【図 6】図 6 は、センサデバイスの側断面図 2 である。

【図 7】図 7 は、検出装置の詳細な構成例を示すブロック図である。

【図 8】図 8 は、学習部による学習処理の一例を示す説明図である。

【図 9】図 9 は、第 2 制御部による割当設定処理の一例を示す説明図である。

【図 10】図 10 は、変換部による検出対象分子の特定例を示す説明図である。

【図 11】図 11 は、検出装置による検出処理手順例を示すフローチャートである。

【図 12】図 12 は、分析部の分析タスクの他の例を示す説明図である。

【図 13】図 13 は、導入部の実装例を示す説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本実施例の検出装置は、ある 1 つの分子にターゲットを絞ってその匂いや味を検出するのではなく、どのような匂いまたは味がするのかわからない検出対象について、様々な種類の分子を検出可能な複数種のセンサを用意し、各センサの検出結果を網羅的に判断して、検出対象がどのような匂いまたは味をするのか、すなわち、検出対象はどのような分子で構成されているのかを検出する。

【0013】

< 検出装置の構成例 >

図 1 は、本実施例にかかる検出装置の構成例を示す説明図である。(A) は、各種分子の信号感度特性を示すグラフ 10 であり、(B) は、本実施例にかかる検出装置 100 の構成例を示すブロック図である。(A) のグラフ 10 の横軸は、分子の種類、すなわち、分子量であり、縦軸は、イオンの濃度変化やイオンの流量などに対応する信号感度である。 $s_{cA} \sim s_{cZ}$ は、それぞれ、細胞 A ~ 細胞 Z の感度特性である。細胞 A ~ 細胞 Z の各々の感度特性 $s_{cA} \sim s_{cZ}$ は、分子量に近い他の細胞の感度特性と輻輳する。細胞 A ~ 細胞 Z のうち最も分子量が小さい分子を示す細胞 A から最も分子量が大きい分子を示す細胞 Z までの範囲が、(B) の検出装置 100 が検出可能な分子の種類である。この範囲をウィンドウと称す。ウィンドウの範囲は、天然または人工を問わず、自然界に存在する全分子の範囲としてもよく、特定の分子量の範囲に絞り込んでもよい。

【0014】

(B) において、生体と同様の匂いまたは味のセンシングを実現するため、検出装置 100 は、それぞれ特定の受容体を発現させた複数種の細胞 A, B, C, D, ..., Z を分子センサとして準備し、かつ、当該分子センサをアレイ上に散布したセンサアレイ 110 を有する。各分子センサ種、即ち細胞種は、たとえば、それぞれウィンドウ範囲内の分子種を検出する。当該分子種は、参照分子または検出対象分子としてピクセルアレイ PA に与えられる。ピクセルアレイ PA は、細胞が配置されていないマトリクス状のピクセル群であり、細胞がピクセル P (i, j) に固定されたピクセルアレイ PA が、センサアレイ 110 である。

【0015】

なお、受容体とは、細胞表面または細胞内部に存在し、かつ、細胞外の特定の物質と特異的に結合することにより、細胞の機能に影響を与える物質である。たとえば、嗅覚受容体は、嗅神経細胞に存在し、匂い分子の構造に結合する。たとえば、ショウジョウバエの嗅覚受容体 Or13a は、匂い分子 2, 3 - butanediol や 1 - hexen - 3 - ol の構造に結合する。

【0016】

(A) に示したように、検出可能なウィンドウ範囲の分子種の感度特性は輻輳するため、センサアレイ 110 は、ウィンドウ範囲内の分子種を網羅的に検出することができる。検出可能な分子の種類は、発現させる受容体に依存する。ある種の受容体を発現した細胞

10

20

30

40

50

匂いて、対象となる分子種が当該細胞の受容体に捉えられると、細胞内外の間にイオン (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} など) の交換が生じる。検出装置 100 は、この現象を利用して、イオンの濃度変化やイオンの流れそのものを、電流、電位、蛍光などの手段を用いて検出する。

【0017】

(B) を用いて具体的に説明すると、(1) 利用者は、それぞれ特定の受容体を発現させた複数種の細胞 A, B, C, D, ..., Z を分子センサとして準備し、かつ、当該分子センサをアレイ上に散布したセンサアレイ 110 を、センサデバイス 101 上に構成する。(2) 学習部 103 は、導入部 102 に学習指示を出力する。(3) 導入部 102 は、(2) 学習指示を受け付けると、参照分子となる教師信号 $t s_1$, $t s_2$, $t s_3$, ... をセンサアレイ 110 上に順次導入する。これにより、参照分子が、センサアレイ 110 上の細胞で発現した受容体に結合する。

10

【0018】

(4) センサデバイス 101 は、センサアレイ 110 からの検出信号を学習部 103 に出力する。検出信号は、参照分子が受容体に結合したことにより生じるイオン交換現象に応じた電流、電位、蛍光などの信号である。これにより、学習部 103 は、センサアレイ 110 の各ピクセル位置に配置された細胞の種類を特定する。

【0019】

(5) 検出対象分子がセンサアレイ 110 に導入される。これにより、検出対象分子が、センサアレイ 110 上の細胞で発現した受容体に結合する。(6) 検出部であるセンサデバイス 101 は、検出信号を分析部 104 に出力する。この検出信号は、分析対象分子が受容体に結合したことにより生じるイオン交換現象に応じた電流、電位、蛍光などの信号である。(7) 分析部は、学習部 103 の学習結果を用いて検出信号を分析し、検出対象分子を構成する細胞を特定し、分析結果として出力する。

20

【0020】

このようにして、検出装置 100 は、どのような匂いまたは味がするのかわからない検出対象分子について、センサアレイ 110 からの検出結果を網羅的に判断して、検出対象分子がどのような匂いまたは味をするのか、すなわち、検出対象はどのような分子で構成されているのかを検出することができる。

【0021】

30

また、ピクセルアレイ PA に固定する細胞種 (受容体種) の位置、数の制御が不要となる。そのため、センサアレイ 110 の作成プロセスの作製工程数、作製技術の開発負担を低減し、作製コストの低減を図ることができる。さらに細胞の入れ替えにも対応でき、検出装置 100 の長寿命化にも貢献することができる。

【0022】

< 分析部 104 の分析タスク例 >

図 2 は、分析部 104 の分析タスク例を示す説明図である。分析部 104 における分析の前提として、センサアレイ 110 の各ピクセル位置にどの細胞が配置されているかが定まっており、それを分析部 104 が把握している必要がある。すなわち、センサデバイス 101 からの各ピクセル $P(i, j)$ の検出信号列の順番が、分析部 104 が把握している細胞の順序と一致する必要がある。以下に示す分析タスク例 (A) ~ (C) のうち、(A) および (B) は、学習部 103 がない検出装置 100 による分析タスク例であり、(C) は、学習部 103 を有する検出装置 100 による分析タスク例である。図 2 の例では 3 種の分子種 (、 、 + で表記) が識別できた例を示す。なお、(A) ~ (C) の各々において、 、 、 + の総数は、分析の試行回数であり、分析対象分子の導入回数となる。

40

【0023】

写像関数 200 は、たとえば、図 1 の (A) に示した各種分子の感度特性 $s c_A \sim s c_Z$ を示すグラフ 10 を表現する式である。細胞ごとの信号感度を写像関数 200 に与えることにより、分子の分子量が一意に特定される。写像関数 200 は、各ピクセルに配置さ

50

れる細胞種を想定して配置前に設定される。また、解空間の軸の数は、ウィンドウ内の細胞の個数に対応する。

【 0 0 2 4 】

(A) は、N 個の細胞が配置されるべき位置であるピクセル $P(i, j)$ を分析部 1 0 4 が把握し、かつ、N 個の細胞が分析部 1 0 4 が把握する位置に配置された場合の分析タスク例である。すなわち、完全位置制御された分析タスク例である。この場合、N 個の細胞 $Sens or 1 \sim N$ からの検出信号列がセンサデバイス 1 0 1 から分析部 1 0 4 に入力された場合、分析部 1 0 4 は、分析部 1 0 4 に実装された写像関数 2 0 0 を介して解空間に写像する。最適な写像関数 2 0 0 を設定することにより、複数の分子種に対応するデータ群は分離し、識別が可能となる。

10

【 0 0 2 5 】

(B) は、N 個の細胞が配置されるべきピクセル位置を分析部 1 0 4 が把握しているが、N 個の細胞が分析部 1 0 4 が把握する位置に配置されなかった場合の分析タスク例である。(B) では、細胞 $Sens or 1$ が配置されるべきセンサレイ 1 1 0 のピクセル位置に細胞 $Sens or 3$ が配置され、細胞 $Sens or 3$ が配置されるべきセンサレイ 1 1 0 のピクセル位置に細胞 $Sens or 1$ が配置された位置制御の失敗例である。この場合、分析部 1 0 4 は、細胞 $Sens or 1$ からの検出信号を代入すべき写像関数 2 0 0 の変数に細胞 $Sens or 3$ からの検出信号を代入し、細胞 $Sens or 3$ からの検出信号を代入すべき写像関数 2 0 0 の変数に細胞 $Sens or 1$ からの検出信号を代入してしまう。これにより、解空間に写像されたデータ群は、(A) の場合に比べうまく分離できない事態が発生する。

20

【 0 0 2 6 】

(C) は、N 個の細胞が配置された位置であるピクセル $P(i, j)$ を分析部 1 0 4 が動的に把握する分析タスク例である。すなわち、検出装置 1 0 0 は、学習部 1 0 3 により、どのピクセル $P(i, j)$ にどの細胞が配置されたかを学習し、学習結果に応じて、センサレイ 1 1 0 からの検出信号列の配列を変更することで、(A) と同様、完全位置制御された場合の識別データが得られる。細胞をあらかじめ定めた位置に配置することは困難であるため、学習部 1 0 3 によりどの細胞がどのピクセル位置に配置されたかを学習することにより、センサレイ 1 1 0 の構築容易性の向上と分析精度の向上とを図ることができる。

30

【 0 0 2 7 】

< センサデバイス 1 0 1 の構造例 >

図 3 は、センサデバイス 1 0 1 の構造例を示す説明図である。(A) は、ピクセルアレイ PA を有するセンサデバイス 1 0 1 を示し、(B) は、ピクセルアレイ PA 中の任意のピクセル $P(i, j)$ を示す。 i は、ピクセルアレイ PA の行方向を示すインデックスであり、 j は、ピクセルアレイ PA の列方向を示すインデックスである。図 3 では、例として、6 行 7 列のピクセルアレイ PA が構成されている。

【 0 0 2 8 】

センサデバイス 1 0 1 は、第 1 基板 3 0 1 と、第 1 基板 3 0 1 に積層された第 2 基板 3 0 2 と、を有する。第 1 基板 3 0 1 は、シリコンやガラス、またはサファイヤに代表される半導体または絶縁基板である。第 2 基板 3 0 2 は、FET (Field Effect Transistor) センサや CMOS (Complementary MOS) センサといった信号処理部が作りこまれた絶縁基板である。また、第 2 基板 3 0 2 は、マトリクス状に配置された複数のピクセル $P(i, j)$ の集合であるピクセルアレイ PA を表面 (基板面) 3 0 2 a に有する。ピクセルアレイ PA は、細胞の配置領域となる。各ピクセルは、細胞の配置位置であり、開口した開口穴 $H(i, j)$ を有する。 $H(i, j)$ の穴径は、たとえば、数十マイクロメートルに調整され、細胞が 1 個から数個まで固定される。図 3 では固定された細胞は描いていない。実際の使用時には図 3 のセンサデバイス 1 0 1 上には電解液が充填されており、センサとなる細胞は生体環境に近い状態で固定される。

40

50

【0029】

開口穴 $H(i, j)$ に固定される細胞は事前に特定の受容体を発現させた細胞である。ある種の受容体を発現した細胞では、対象となる分子種が受容体に捉えられると、細胞内外の間でイオン交換(Na^+ , K^+ , Ca^{2+} など)が発生する。検出装置100は、この現象を利用してイオンの濃度変化、イオンの流れそのものを、電流、電位、蛍光などの手段を用いて検出する。このため、複数種の細胞を準備してセンサデバイス101上に散布することで、各細胞が開口穴 $H(i, j)$ に固定配置される。第2基板302の表面302aの処理方法や細胞の散布方法により、固定の位置制御精度は大きく変動するが、後述するとおり、学習部103により、センサデバイス101への細胞頒布の際の位置制御は不要となる。

10

【0030】

図4は、センサデバイス101の具体的な構成例を示す説明図である。第2基板302上に箱型形状のチャンバ400が設けられる。チャンバ400の開口401の開口縁401aが第2基板302の表面302aにセンサアレイ110を覆うように結合される。チャンバ400の開口401の底面406には励起光源407が設けられる。励起光源407は、センサアレイ110に励起光を照射する。チャンバ400内は、電解質溶液で充填される。チャンバ400の第1側面402および第1側面402と反対側の第2側面403には、それぞれ、開口縁401aにわたって第1開口孔404および第2開口孔405が設けられる。第1開口孔404は、センサアレイ110に固定させる細胞や参照分子、検出対象分子をチャンバ400内に流入させるマイクロ流路である。第2開口孔405は、チャンバ400内の溶液を排出するマイクロ流路である。第2開口孔405は、センサアレイ110を構成する細胞が劣化した場合、劣化した細胞をチャンバ400内から除去して排出する。

20

【0031】

図5は、センサデバイス101の側断面図1である。(A)は説明を簡素化するため、隣接3ピクセル $P(i-1, j)$, $P(i, j)$, $P(i+1, j)$ 分の側断面を示す。(B)は、各ピクセル $P(i-1, j)$, $P(i, j)$, $P(i+1, j)$ のFETセンサ503の等価回路である。(A)において、センサアレイ110が構成されている第2基板302上には、電解質溶液500が充填されている。各ピクセル $P(i, j)$ の開口穴 $H(i, j)$ には、細胞A~Cが固定される。細胞A~Cの各表面には、受容体 $RA \sim RC$ が発現している。第2基板302内において、各ピクセル $P(i, j)$ の開口穴 $H(i, j)$ の周囲には、配線層501と、半導体層502と、一対の電界効果トランジスタ(FET)503a, 503bで構成されるFETセンサ503と、が構成される。図5では、例としてFETセンサ503を挙げたが、電流、電位、蛍光を検知できるセンサであれば、CMOSセンサやCCDセンサでもよい。

30

【0032】

各FETセンサ503は、細胞A~Cの周囲の電流、電位、蛍光の変化を読み取る。たとえば、受容体を発現した細胞において、対象となる分子種が当該細胞の受容体に捉えられると、細胞内外の間でイオン(Na^+ , K^+ , Ca^{2+} など)の交換が生じる。センサデバイス101110の上方の励起光源407からセンサアレイ110に向けて励起光ELが照射されると、細胞A~C内の蛍光物質である上記イオンを励起することで蛍光FLが誘起され、ソースS、ドレインD間のチャンネルにソースS・ドレインD間電流が流れる。ソースS・ドレインD間電流はゲート電極Gから読み出される。これにより、FETセンサ503は、この蛍光の変化を検出する。

40

【0033】

なお、FETセンサ503を表面302aに対し平行に、すなわちソースS・ドレインD間電流の流れる方向dが表面302aに対し平行になるようにセンサデバイス101を作成した場合、励起光ELが直接FETセンサ503に入射する。したがって、FETセンサ503は、本来検出すべきではない励起光ELを検出してしまう。これに対し、図5の構成では、本実施例では、FET503a, 503bのソースS・ドレインD間電流の

50

流れる方向 d が第 2 基板 302 の表面 302a に対し垂直である。方向 d は励起光 E_L の入射方向となる。このようなデバイス構成にした場合、特に蛍光変化の読み取りの際に利点がある。

【0034】

具体的には、励起光 E_L は FET センサ 503 とは関係のない FET センサ 503 よりも表面 302a 側の半導体層 502 で殆ど吸収されてしまう。このため、FET センサ 503 が励起光 E_L を検出してしまうリスクは格段に低減する。すなわち、FET センサ 503 では専ら蛍光 FL が検出できるようになる。さらに、たとえば、ピクセル $P(i, j)$ における FET センサ 503 のゲート電極 G を励起光 E_L および蛍光 FL に対して不透明な金属層とすれば、近隣のピクセル $P(i-1, j)$ 、 $P(i+1, j)$ から漏れる蛍光 FL の影響も低減することができ、ピクセル $P(i, j)$ 、 $P(i-1, j)$ 間およびピクセル $P(i, j)$ 、 $P(i+1, j)$ 間のクロストークを抑制することができる。

10

【0035】

なお、図 5 に示した構成では、センサアレイ 110 上方から励起光 E_L を照射する構成について説明したが、センサアレイ 110 下方、すなわち、第 1 基板 301 側に配置された励起光源 407 から励起光 E_L を照射する構成としてもよい。

【0036】

図 6 は、センサデバイス 101 の側断面図 2 である。(A) は説明を簡素化するため、3 ピクセル $P(i-1, j)$ 、 $P(i, j)$ 、 $P(i+1, j)$ 分の側断面を示す。(B) は、各ピクセルの FET センサ 503 (片側のみ) の等価回路である。図 6 では、表面 302a に垂直なソース S ・ドレイン D 間電流の方向 d に直列に FET を 2 段構成した FET センサ 503 を有するセンサデバイス 101 を示す。FET を 2 段構成とすることにより、励起光 E_L 1 は、表面 302a 側である上段の FET 503a1 に入射されるが、FET 503a1 で吸収されるため、FET 503a1 を透過する励起光 E_L 2 は励起光 E_L 1 よりも弱められる。したがって、下段の FET 503a2 は、蛍光 FL を検出し、励起光 E_L 2 を検出しにくくなる。これにより、蛍光 FL の検出精度の向上を図ることができる。

20

【0037】

また、ゲート電極 G_1 、 G_2 は、各々独立に制御可能である。たとえば、励起光 E_L 1 の入射側である上段の FET 503a1 のゲート電極 G_1 を開いてオン状態に制御することで、励起光 E_L 1 の影響を排除することが可能となる。具体的には、たとえば、(B) において、上方から入射する励起光 E_L 1 は第 2 基板 302 内で吸収されるため、その強度は指数関数的に減少していく。

30

【0038】

上段の FET 503a1 は、励起光源 407 から最も近い FET であるため、入射する励起光 E_L 1 の強度が強く、本来検出したい蛍光 FL を検出するのは難しい。下段の FET 503a2 では、励起光 E_L 2 の強度が十分弱まるため、本来検出したい蛍光 FL を検出することができる。このような場合、ゲート電極 G_1 を開いて FET 503a1 をオン状態にし、ゲート電極 G_2 を閉じて FET 503a2 をオフ状態にする。FET 503a1 のソース S_1 ・ドレイン D_1 間抵抗値はゲート電極 G_1 で決まる値となり、かつ、FET 503a2 のソース S_2 ・ドレイン D_2 間抵抗値に対し数桁低い値となる。FET 503a2 のソース S_2 ・ドレイン D_2 間抵抗値は、光電効果により、入射光強度に応じた値、今回の場合は蛍光強度に応じた値となる。

40

【0039】

FET 503a2 のドレイン D_2 から出力されるセンサ電流 SI は、FET 503a1、503a2 の直列抵抗値に応じた値となるが、FET 503a2 の抵抗値が数桁高いため、蛍光に応じた値を出力する。励起光 E_L 1 の影響を十分に抑制するためには、FET の段数を 3 段以上に増やせばよいが、直列抵抗値が大きくなり、FET センサ 503 の駆動電圧を上げるので、最適化するように段数を選択すればよい。なお、段数が増加するほど、FET に近い細胞表面のイオンからの蛍光 FL を検出しやすくなる。また、第 2 基

50

板 3 0 2 を透明基板とした場合、第 1 基板 3 0 1 と接合する下面からの励起光 E L 2 の照射も可能であるが、その場合は、上記説明を反転して解釈すればよい。

【 0 0 4 0 】

図 5 および図 6 に示した F E T は、非特許文献 1 に記載されている B i o F E T と等価な構造である。したがって、B i o F E T に参照電極を実装することにより、細胞のイオン交換にともなう電解質の電位変化を検出するセンサとしても機能させることができる。この場合、蛍光と電位変化の両方で細胞の反応を確認できるため、信頼性のあるセンサ出力を生成することが可能となる。なお、図 5 および図 6 の構造のセンサデバイス 1 0 1 は、既存の半導体プレナプロセスを適用することで実現可能である。

【 0 0 4 1 】

< 細胞の固定方法 >

検出装置 1 0 0 で使用されるセンサアレイ 1 1 0 は、ピクセル P (i , j) 毎に開口した開口穴 H (i , j) に、それぞれ特定の受容体を発現させた細胞群を表面 3 0 2 a 上に散布して、開口穴 H (i , j) に固定されたマトリクス状のセンサ群である。細胞群の散布の方法として、ディスペンサを用いて各細胞の固定位置と個数を厳密に制御する方法があるが、ピクセル数と固定する細胞の種類が増えれば、その分工程が複雑になる。簡単かつ効率的な散布方法は、複数の種類の細胞を電解質溶液に播種して表面 3 0 2 a 上に滴下し、細胞の開口穴 H (i , j) への沈降を待った後、開口穴 H (i , j) 以外に表面 3 0 2 a 上に分布する余分な細胞を洗い流す方法である。

【 0 0 4 2 】

この散布方法の問題点は、細胞の種類や細胞の位置制御がなされないことであり、場合によっては開口穴 H (i , j) に細胞が固定されないピクセル P (i , j) や、2 個以上の細胞が固定されるピクセル P (i , j) が発生する。しかしながら、上述した学習部 1 0 3 によりセンサアレイ 1 1 0 上に固定配置された細胞の種類および位置を学習することで解消される。換言すれば、学習部 1 0 3 を備えることにより、細胞の種類や細胞の位置制御をする必要がなくなり、細胞を簡単かつ効率的に散布することができる。

【 0 0 4 3 】

< 検出装置 1 0 0 の詳細な構成例 >

図 7 は、検出装置 1 0 0 の詳細な構成例を示すブロック図である。検出装置 1 0 0 は、センサデバイス 1 0 1 と、導入部 1 0 2 と、学習部 1 0 3 と、分析部 1 0 4 と、タイミングジェネレータ 7 1 1 と、スイッチ 7 1 2 と、を有する。センサデバイス 1 0 1 は、ピクセルアレイ P A と、周辺回路 7 0 1 と、制御回路 7 0 2 と、を有する。ピクセルアレイ P A は、マトリクス状のピクセル P (i , j) の集合であり、表面 3 0 2 a 上に細胞群が散布され、開口穴 H (i , j) に細胞が固定されることでセンサアレイ 1 1 0 となる。

【 0 0 4 4 】

周辺回路 7 0 1 は、センサアレイ 1 1 0 から検出信号列を読み出す。具体的には、たとえば、ピクセル P (1 , 1) ~ P (1 , n) 、 P (2 , 1) ~ P (2 , n) 、 ... 、 P (m , 1) ~ P (m , n) の順に検出信号列を読み出す。制御回路 7 0 2 は、タイミングジェネレータ 7 1 1 からの指示により、周辺回路 7 0 1 から検出信号列を読み出し、読み出した検出信号列を、スイッチ 7 1 2 の接続先となる比較部または変換部 7 4 3 に出力する。

【 0 0 4 5 】

導入部 1 0 2 は、第 1 メモリ 7 2 1 と、第 1 制御部 7 2 2 と、バルブ / 流量制御部 7 2 3 と、参照分子源 M S と、バルブ群 V s と、を有する。第 1 メモリ 7 2 1 は、教師信号情報を記憶する。教師信号情報は、参照分子ごとに、参照分子に対応する電磁制御バルブの経時的な開閉情報と、各参照分子がウィンドウ内の各種細胞の受容体に結合した場合の信号感度を規定した信号感度情報と、を記憶する。経時的な開閉情報とは、ある参照分子の電磁制御バルブを開放する期間では、他の参照分子の電磁制御バルブは閉塞することを示す情報である。開放期間や閉塞期間はあらかじめ設定される。信号感度情報は、たとえば、図 8 に示したような参照分子と細胞との組み合わせにおける信号感度を示すテーブルである。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

第 1 制御部 7 2 2 は、第 1 メモリ 7 2 1 から開閉情報を読み出し、教師信号（参照分子）の導入指示としてバルブ / 流量制御部 7 2 3 に出力する。これにより、それぞれのタイミングで所望の教師信号（参照分子）、または、必要に応じて時系列変化を与えた教師信号をセンサデバイス 1 0 1 に導入することができ、その反応を検出することができる。また、第 1 制御部 7 2 2 は、第 1 メモリ 7 2 1 から信号感度を読み出し、比較部に出力する。また、参照分子を参照分子源 M S に追加、変更、削除する場合、第 1 制御部 7 2 2 は、外部からの指示により、対応する教師信号情報を書き込んだり、削除したりする。

【 0 0 4 7 】

また、第 1 制御部 7 2 2 は、タイミングジェネレータ 7 1 1 を制御し、タイミング信号の生成を指示する。具体的には、たとえば、第 1 制御部 7 2 2 は、参照分子を教師信号として導入した場合に、タイミングジェネレータ 7 1 1 にタイミング信号の生成を指示する。また、第 1 制御部 7 2 2 は、F E T センサ 5 0 3 が有する F E T のゲート電極の O N ・ O F F を制御する。

10

【 0 0 4 8 】

バルブ / 流量制御部 7 2 3 は、第 1 制御部 7 2 2 からの開閉情報により、開放すべき電磁制御バルブや閉塞すべき電磁制御バルブをバルブ群 V s から特定する。バルブ / 流量制御部 7 2 3 は、特定した電磁制御バルブを、開閉情報に含まれる開閉時間分、開閉制御する。

【 0 0 4 9 】

参照分子源 M S は、複数種類の参照分子を収納する。バルブ群 V s は、参照分子源 M S の参照分子に対応する電磁制御バルブの集合である。バルブ群 V s の各電磁制御バルブは、参照分子源 M S の各参照分子をセンサデバイス 1 0 1 に導入するために、その間の配管の開閉を制御する。バルブからの配管は、センサデバイス 1 0 1 の第 1 開口孔 4 0 4 に接続される。

20

【 0 0 5 0 】

タイミングジェネレータ 7 1 1 は、第 1 制御部 7 2 2 からの指示によりタイミング信号を生成し、センサデバイス 1 0 1 の制御回路 7 0 2 に出力する。これにより、制御回路 7 0 2 は、周辺回路 7 0 1 を制御してセンサデバイス 1 0 1 の信号処理部から検出信号列を読み出し、スイッチ 7 1 2 を介して接続先となる比較部または変換部 7 4 3 に出力することができる。

30

【 0 0 5 1 】

スイッチ 7 1 2 は、センサデバイス 1 0 1 からの検出信号列の出力先を選択し、信号経路を切り替えて出力する。具体的には、たとえば、第 1 制御部 7 2 2 により参照分子が教師信号としてセンサデバイス 1 0 1 に導入される場合には、スイッチ 7 1 2 は、第 1 制御部 7 2 2 からの制御により出力先として比較部を選択する。一方、検出対象分子がセンサデバイス 1 0 1 に導入される場合、たとえば、第 1 制御部 7 2 2 により制御されていない場合には、スイッチ 7 1 2 は、出力先として変換部 7 4 3 を選択する。これにより、参照分子がセンサデバイス 1 0 1 に導入された場合の検出信号列は、比較部に出力され、検出対象分子がセンサデバイス 1 0 1 に導入された場合の検出信号列は、変換部 7 4 3 に出力される。

40

【 0 0 5 2 】

学習部 1 0 3 は、複数種の参照分子に対応する細胞ごとの第 1 検出信号列である信号感度情報と、導入部 1 0 2 によって複数種の参照分子がそれぞれセンサアレイ 1 1 0 上に導入された結果、センサデバイス 1 0 1 から参照分子ごとに出力されるピクセルアレイの各ピクセルに応じた第 2 検出信号列と、に基づいて、センサアレイ 1 1 0 上に配置された細胞のピクセルおよびその細胞の種類を同定する。

【 0 0 5 3 】

具体的には、たとえば、学習部 1 0 3 は、比較部 7 3 0 と、第 2 制御部 7 4 1 と、第 2 メモリ 7 4 2 と、を有する。第 2 制御部 7 4 1 および第 2 メモリ 7 4 2 は、分析部 1 0 4

50

と共有する。比較部 730 は、一時メモリ 731 を有する。比較部 730 は、第 1 制御部 722 からの信号感度情報を一時メモリ 731 に格納する。比較部 730 は、スイッチ 712 を介してセンサデバイス 101 から入力されてくる第 2 検出信号列を一時メモリ 731 に格納する。第 2 検出信号列は、参照分子ごとに格納される。比較部 730 は、参照分子ごとの第 2 検出信号列と、信号感度情報と、に基づいて、細胞のセンサアレイ 110 上の配置位置およびその細胞の種類を同定する。同定した細胞の配置位置および種類が学習結果となる。学習部 103 は、比較部 730 での学習結果を第 2 制御部 741 に出力する。

【0054】

第 2 制御部 741 は、比較部 730 からの学習結果を第 2 メモリ 742 に格納する。第 2 メモリ 742 は、第 2 制御部 741 によって書き込まれた学習結果を格納する。ここで、学習部 103 による学習処理について具体的に例示する。

【0055】

図 8 は、学習部 103 による学習処理の一例を示す説明図である。ここでは、説明を単純化するため、2 行 3 列のセンサアレイ 110 を用い、図 1 (A) のウィンドウ内の細胞を細胞 A ~ F とし、参照分子を参照分子 a ~ d として説明する。また、信号感度の値は、説明をわかりやすくするための一例である。また、デフォルトとして、ピクセル P (1, 1) ~ P (2, 3) には、細胞 A ~ F が対応するものとする。

【0056】

第 1 メモリ 721 には、信号感度情報 801 が格納されており、第 1 制御部 722 により、一時メモリ 731 に格納される。信号感度情報 801 は、参照分子が細胞 A ~ F の各々で発現した受容体に結合された場合に検出済みの既知の信号感度を有する。たとえば、参照分子 a が細胞 A で発現した受容体に結合された場合に検出された信号感度は「8」である。

【0057】

また、センサデバイス 101 から出力される参照分子ごとの第 2 検出信号列は、データ集合 802 として第 1 メモリ 721 に格納される。比較部 730 は、信号感度情報 801 の縦の列 (すなわち、細胞の列) と、データ集合 802 の縦の列 (すなわち、ピクセル P (i, j) の列) と、を比較する。一致すれば、そのピクセル P (i, j) にその細胞が配置されていることになる。たとえば、信号感度情報 801 の細胞 A の列は、(8, 4, 0, 0) であり、データ集合 802 のピクセル P (1, 2) の列と一致する。したがって、ピクセル P (1, 2) に配置された細胞は細胞 A であることが判明する。同様に、ピクセル P (1, 1) に配置された細胞は細胞 F、ピクセル P (1, 3) に配置された細胞は細胞 C (変更なし)、ピクセル P (2, 1) に配置された細胞は細胞 B、ピクセル P (2, 2) に配置された細胞は細胞 E、ピクセル P (2, 3) に配置された細胞は細胞 D であることが判明する。このようにして、学習結果 803 が得られる。

【0058】

図 7 に戻り、分析部 104 は、センサアレイ 110 上における複数種の細胞が配置されたピクセルに従って入力される検出部からの第 3 検出信号列を写像関数 200 で写像変換することにより、検出対象分子を分析する。

【0059】

具体的には、たとえば、分析部 104 は、変換部 743 と、第 2 制御部 741 と、第 2 メモリ 742 と、を有する。変換部 743 は、レジスタ 744 を有する。変換部 743 は、スイッチ 712 を介してセンサデバイス 101 から出力される第 3 検出信号列をレジスタ 744 に格納する。変換部 743 は、第 2 制御部 741 を介して第 2 メモリ 742 から出力される学習結果をレジスタ 744 に格納する。変換部 743 は、学習結果 803 により、写像関数 200 に与える第 3 検出信号列の順序を入れ替える。これにより、変換部 743 は、順序が入れ替えられた第 3 検出信号列を写像関数 200 で写像変換することにより、検出対象分子を特定する識別データ (たとえば、分子量) を分析結果として出力する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

変換部 7 4 3 は、分析結果を、検出装置 1 0 0 が有する不図示の表示デバイスに表示してもよく、検出装置 1 0 0 に接続される他の装置に送信してもよい。ここで、分析部 1 0 4 による分析処理について具体的に例示する。

【 0 0 6 1 】

図 9 は、第 2 制御部 7 4 1 による割当設定処理の一例を示す説明図である。(A) は、学習結果前後における細胞とピクセル P (i , j) との対応関係を示す対応情報 9 0 1 であり、(B) は、写像関数 2 0 0 への学習結果前後の第 3 検出信号列 (x 1 , x 2 , x 3 , x 4 , x 5 , x 6) の代入例である。(B) の式中の A ~ F は、細胞 A ~ F に固有な係数である。学習結果 8 0 3 を得る前は、検出信号 x 1 はピクセル P (1 , 1) に対応し、検出信号 x 2 はピクセル P (1 , 2) に対応し、検出信号 x 3 はピクセル P (1 , 3) に対応し、検出信号 x 4 はピクセル P (2 , 1) に対応し、検出信号 x 5 はピクセル P (2 , 2) に対応し、検出信号 x 6 はピクセル P (2 , 3) に対応するものとする。

【 0 0 6 2 】

学習結果 8 0 3 が得られたことで、各細胞 A ~ F の配置位置が、対応情報 9 0 1 に示したように変更される。したがって、学習後では、センサデバイス 1 0 1 からの第 3 検出信号列 (x 1 , x 2 , x 3 , x 4 , x 5 , x 6) は、対応情報 9 0 1 にしたがって、レジスタ 7 4 4 において、(x 6 , x 1 , x 3 , x 2 , x 5 , x 4) に入れ替わって、変換部 7 4 3 が有する写像関数 2 0 0 に代入される。これにより、図 2 の (C) に示したように、完全位置制御された場合の識別データが得られ、センサアレイ 1 1 0 の構築容易性の向上と分析精度の向上とを図ることができる。

【 0 0 6 3 】

図 1 0 は、変換部 7 4 3 による検出対象分子の特定例を示す説明図である。図 1 0 では、便宜的に感度特性のグラフ 1 0 を用いて説明する。ここでは、第 3 検出信号列の検出信号として s A , s B , s C が得られたものとする。検出信号 s A は、細胞 A からの検出信号であり、検出信号 s B は、細胞 B からの検出信号であり、検出信号 s C は、細胞 C からの検出信号である。分析部 1 0 4 は、検出信号 s A , s B , s C に対応する分子量 m w を特定する。分子量 m w は、学習後において写像関数 2 0 0 に検出信号 s A , s B , s C を代入した結果得られる値であり、図 2 の識別データに対応する。

【 0 0 6 4 】

< 検出装置 1 0 0 による検出処理手順例 >

図 1 1 は、検出装置 1 0 0 による検出処理手順例を示すフローチャートである。導入部 1 0 2 は、変数 i を i = 1 に設定し (ステップ S 1 1 0 1) 、 i が N T を超えたか否かを判断する (ステップ S 1 1 0 2) 。 N T は、参照分子源 M S における参照分子の数である。 i > N T でない場合 (ステップ S 1 1 0 2 : N o) 、導入部 1 0 2 は、第 1 制御部 7 2 2 により、 i 番目の教師信号の導入指示をバルブ / 流量制御部 7 2 3 に出力する (ステップ S 1 1 0 3) 。これにより、 i 番目の教師信号である参照分子に対応する電磁制御バルブが開放され、センサアレイ 1 1 0 に i 番目の参照分子が導入される。そして、導入部 1 0 2 は、変数 i をインクリメントしてステップ S 1 1 0 2 に戻る。

【 0 0 6 5 】

一方、 i > N T である場合 (ステップ S 1 1 0 2 : Y e s) 、導入部 1 0 2 は、センサアレイ 1 1 0 からの第 2 検出信号列を比較部 7 3 0 の一時メモリ 7 3 1 に格納する (ステップ S 1 1 0 5) 。また、導入部 1 0 2 は、第 1 制御部 7 2 2 により信号感度情報 8 0 1 を比較部 7 3 0 の一時メモリ 7 3 1 に格納し、学習部 1 0 3 は、比較部 7 3 0 により、一時メモリ 7 3 1 に格納された第 2 検出信号列と信号感度情報 8 0 1 とを比較することで、図 8 に示したように、ピクセル P (i , j) ごとの細胞種を同定し (ステップ S 1 1 0 6) 、学習結果 8 0 3 として第 2 メモリ 7 4 2 に格納する。

【 0 0 6 6 】

そして、第 2 制御部 7 4 1 は、図 9 に示したように、学習結果 8 0 3 を用いて、センサデバイス 1 0 1 から出力されてくる第 3 検出信号列の写像関数 2 0 0 への割当を設定する

(ステップS 1 1 0 7)。そして、分析部 1 0 4 は、変換部 7 4 3 により、第 3 検出信号列を割当設定(ステップS 1 1 0 7)に応じて順序を変更し、写像関数 2 0 0 に代入することで、分析結果を出力する(ステップS 1 1 0 8)。これにより、一連の処理が終了する。

【0067】

<学習部 1 0 3 および分析部 1 0 4 の機械学習例>

近年の AI (Artificial Intelligence: 人工知能) 技術によれば、機械学習により、複数の入力と所望の出力との関係性を学習し、写像方法を策定することが可能である。第 2 制御部 7 4 1 に機械学習を導入すれば、変換部 7 4 3 に予め写像関数 2 0 0 を用意しなくても、システム構成後に写像関数 2 0 0 を策定、実装することが可能になる。

10

【0068】

学習部 1 0 3 の機械学習例について説明する。たとえば、適当な写像関数 2 0 0 をあらかじめ用意しておき、第 2 制御部 7 4 1 は、たとえば、参照分子 a をセンサレイ 1 1 0 に導入した場合の第 2 検出信号列を当該写像関数 2 0 0 に与えることで、第 1 識別データを出力する。つぎに、参照分子 a が結合する受容体が発現した細胞のピクセルに対応する写像関数 2 0 0 の係数を変更し、第 2 検出信号列を当該係数変更後の写像関数 2 0 0 に与えることで、第 2 識別データを出力する。第 2 識別データが第 1 識別データよりも、より参照分子 a の分子量に近づいていれば、係数の変更は正しかったことになる。

【0069】

20

このような処理を各参照分子 a ~ d について繰り返し実行することで、学習部 1 0 3 は、第 2 制御部 7 4 1 により、最適な写像関数 2 0 0 を策定することができる。第 2 制御部 7 4 1 は、策定した写像関数 2 0 0 を変換部 7 4 3 のレジスタ 7 4 4 に格納する。

【0070】

また、ピクセルアレイ P A に細胞を散布する場合、特定の細胞が配置されるべきピクセル P (i , j) に他の細胞が配置されたり、または、どの細胞も配置されなかったり、複数の細胞が配置されたりすることがある。

【0071】

図 1 2 は、分析部 1 0 4 の分析タスクの他の例を示す説明図である。図 1 2 では、Sensor 1 を出力するはずのピクセル P (1 , 1) が Sensor 3 を出力してしまっており、かつ、Sensor 3 を出力するはずのピクセル P (1 , 3) が Sensor 1 および Sensor 2 を出力してしまっている例である。すなわち、ピクセル P (1 , 1) には、Sensor 1 を出力する細胞ではなく、Sensor 3 を出力する細胞が固定されており、ピクセル P (1 , 3) には、Sensor 3 を出力する細胞ではなく、Sensor 1 を出力する細胞および Sensor 2 を出力する細胞が固定されている。

30

【0072】

このような場合、第 2 制御部 7 4 1 は、第 2 検出信号列とその分析結果である識別データ(分子量)との組み合わせを、参照分子が導入される都度、第 2 メモリ 7 4 2 に保存する。そして、第 2 制御部 7 4 1 は、複数の組み合わせの各々を未知の係数の写像関数 2 0 0 に代入することにより、未知の係数を算出する。そして、第 2 制御部 7 4 1 は、元の写像関数 2 0 0 を、算出された係数を有する写像関数 2 0 0 に更新して、レジスタ 7 4 4 に格納する。

40

【0073】

このように、細胞固定後に写像関数 2 0 0 が策定できるため、所望の出力、すなわち、検出装置 1 0 0 に発揮させたい機能を検出装置 1 0 0 の構成後に変更することも可能になる。これは、たとえば、匂いを例にとると、識別すべき匂い種を、用意した細胞種で可能な範囲内で適宜変更することが可能になることを示している。

【0074】

また、上述した策定は、分析部 1 0 4 においても可能である。たとえば、第 2 制御部 7 4 1 は、第 3 検出信号列とその分析結果である識別データ(分子量)との組み合わせを、

50

検出対象分子が導入される都度、第2メモリ742に保存する。そして、第2制御部741は、複数の組み合わせの各々を未知の係数の写像関数200に代入することにより、未知の係数を算出する。そして、第2制御部741は、元の写像関数200を、算出された係数を有する写像関数1200に更新して、レジスタ744に格納する。このように、写像関数200の策定後においても、写像関数200を最適化することができる。

【0075】

< 導入部102の実装例 >

図13は、導入部102の実装例を示す説明図である。導入部102は、供給源1300と、循環系1304と、廃棄系1305と、制御部1310と、電磁制御バルブ1311~1313と、を有する。供給源1300は、配管および電磁制御バルブ1311によりセンサデバイス101の第1開口孔404に接続される。供給源1300は、第1電解質溶液1301と、第2電解質溶液1302と、界面活性剤溶液1303と、を有し、配管を通して、いずれかの液体をセンサデバイス101に供給する機構である。第2電解質溶液1302は、複数種の細胞が播種された電解質溶液である。界面活性剤溶液1303は、ピクセルアレイPAに配置された複数種の細胞を分解する界面活性剤を含む溶液である。循環系1304は、参照分子や検出対象分子をチャンバ400内に供給する機構である。廃棄系1305は、チャンバ400内の液体をチャンバ400から廃棄する機構である。

【0076】

制御部1310は、たとえば、第1制御部722、および/または、バルブ/流量制御部723により構成される。制御部1310は、供給源1300からチャンバ400への第1電解質溶液1301、第2電解質溶液1302、および、前記界面活性剤溶液1303の供給、循環系1304からチャンバ400への検出対象分子の供給、およびチャンバ400から廃棄系1305への廃棄を制御する。具体的には、たとえば、制御部1310は、電磁制御バルブ1311を開閉制御して、第1電解質溶液1301、第2電解質溶液1302、および、界面活性剤溶液1303のうちいずれかの液体をチャンバ400に供給し、他の液体の供給を停止する。

【0077】

また、制御部1310は、電磁制御バルブ1312を開閉制御して、検出対象分子をチャンバ400内に供給したり供給を停止したりする。また、制御部1310は、電磁制御バルブ1313を開閉制御して、チャンバ400内の液体を廃棄系1305に供給したり、供給を停止したりする。

【0078】

以下、細胞の入替工程の一例を説明する。検出装置100は、最初に、界面活性剤溶液1303をチャンバ400の第1開口孔404に流しセンサアレイ110へ導入し、廃棄系1305に廃棄する。これにより、センサアレイ110に固定された細胞が溶解剥離され、かつ、チャンバ400内で、剥離された細胞を含む界面活性剤溶液1303が廃棄系1305に廃液される。

【0079】

つぎに、検出装置100は、第1電解質溶液1301をチャンバ400へ導入し、チャンバ400内をパージ、洗浄する。検出装置100は、廃棄系1305側の電磁制御バルブ1313を閉止するが、あえて開放し、廃液をしながら第1電解質溶液1301を充填してもよい。

【0080】

つぎに、検出装置100は、第2電解質溶液1302をチャンバ400へ導入する。検出装置100は、廃棄系1305の電磁制御バルブ1313を閉止して、細胞群をピクセルアレイに沈降、固定させ、その後、廃棄系1305の電磁制御バルブ1313を開放して第2電解質溶液1302を廃液することで、余分な細胞を排出する。

【0081】

その後、検出装置100は、供給源1300の電磁制御バルブ1311を閉止し、循環

10

20

30

40

50

系 1 3 0 4 を作動させて、参照分子をチャンバ 4 0 0 に導入してセンシングする。その後、上述したように、検出装置 1 0 0 は、学習部 1 0 3 による学習処理を実行し、ピクセル毎に固定された細胞を同定し、学習結果を得る。そして、検出装置 1 0 0 は、循環系 1 3 0 4 を作動させて、検出対象分子をチャンバ 4 0 0 に導入してセンシングし、学習結果を用いて検出対象分子を分析する。

【 0 0 8 2 】

このように、センサデバイス 1 0 1 において細胞を適時入替えができるため、劣化耐性の良い長寿命なセンサデバイス 1 0 1 を提供することができる。さらに上述した写像関数 2 0 0 の再構成が可能な場合は、細胞の入替え時に、発現させる受容体の変更も可能となる。これにより、同一の検出装置 1 0 0 で網羅する分子群を適時変更、改定することが可能となり、識別したい分子群、実現したい機能を改訂することが可能となる。

10

【 0 0 8 3 】

上述したように、本実施例の検出装置 1 0 0 は、検出部であるセンサデバイス 1 0 1 と、導入部 1 0 2 と、記憶部である第 1 メモリ 7 2 1 と、学習部 1 0 3 と、を有する。センサデバイス 1 0 1 は、配置領域と、信号処理部とを有する。配置領域は、それぞれ特定の受容体を発現させた複数種の細胞が配置可能なピクセルアレイ P A であり、信号処理部は、たとえば、F E T センサ 5 0 3 であり、分子が特定の受容体に捕捉された場合に細胞から得られる検出信号をピクセルアレイ P A での細胞の配列順に出力する。

【 0 0 8 4 】

導入部 1 0 2 は、複数種の細胞を包含する複数種の参照分子を、ピクセルアレイ P A に複数種の細胞が配置されたセンサアレイ 1 1 0 上に導入するように制御する。記憶部（第 1 メモリ 7 2 1 ）は、各参照分子について、参照分子が特定の受容体に捕捉された場合に細胞から得られる第 1 検出信号列を細胞ごとに記憶する。すなわち、第 1 メモリ 7 2 1 は信号感度情報 8 0 1 を記憶する。

20

【 0 0 8 5 】

学習部 1 0 3 は、第 1 メモリ 7 2 1 に記憶された第 1 検出信号列（信号感度情報 8 0 1 ）と、導入部 1 0 2 によって複数種の参照分子がそれぞれセンサアレイ 1 1 0 上に導入された結果、センサデバイス 1 0 1 から参照分子ごとに出力されるピクセルアレイ P A の各ピクセル P (i , j) に応じた第 2 検出信号列と、に基づいて、細胞のセンサアレイ 1 1 0 上のピクセル P (i , j) および種類を同定する。

30

【 0 0 8 6 】

これにより、ピクセルアレイ P A に固定する細胞種（受容体種）の位置、数の制御が不要となる。そのため、センサアレイ 1 1 0 の作成プロセスの作製工程数、作製技術の開発負担を低減し、作製コストの低減を図ることができる。

【 0 0 8 7 】

また、検出装置 1 0 0 は、分析部 1 0 4 を有する。分析部 1 0 4 は、センサアレイ 1 1 0 上における複数種の細胞のピクセル P (i , j) に従って入力されるセンサデバイス 1 0 1 からの第 3 検出信号列を写像関数 2 0 0 で写像変換することにより、検出対象分子を分析する。具体的には、分析部 1 0 4 は、検出対象分子がセンサアレイ 1 1 0 上に導入された場合、学習部 1 0 3 による同定結果に基づいて、第 3 検出信号列の順序を変更し、当該順序が変更された第 3 検出信号列を写像関数 2 0 0 で写像変換することにより、検出対象分子を分析する。

40

【 0 0 8 8 】

これにより、検出装置 1 0 0 は、どのような匂いまたは味がするのかわからない検出対象分子について、センサアレイ 1 1 0 からの検出結果を網羅的に判断して、検出対象分子がどのような匂いまたは味をするのか、すなわち、検出対象はどのような分子で構成されているのかを検出することができる。

【 0 0 8 9 】

また、学習部 1 0 3 は、第 2 検出信号列と、第 2 検出信号列が与えられる所定の関数から得られる出力結果と、を用いた機械学習に基づいて、所定の関数から写像関数 2 0 0 を

50

求めてもよい。これにより、分析に先立って写像関数 200 をあらかじめ用意することなく、最適な写像関数 200 を策定することができる。

【0090】

また、分析部 104 は、第 3 検出信号列と、第 3 検出信号列が写像関数 200 に与えられた結果得られる分析結果と、を用いた機械学習に基づいて、写像関数 200 を更新してもよい。分析後に、写像関数 200 の最適化を図ることができる。

【0091】

また、センサデバイス 101 は、ピクセルアレイ PA を有する絶縁基板として第 2 基板 302 を有し、ピクセルアレイ PA は、第 2 基板 302 に形成された複数種の細胞がそれぞれ配置可能な複数の開口穴 $H(i, j)$ を有するピクセル $P(i, j)$ の集合としてもよい。これにより、細胞の自重でピクセル $P(i, j)$ の開口穴 $H(i, j)$ に細胞を沈降させることができ、細胞固定の容易化を図ることができる。

10

【0092】

また、FET センサ 503 は、細胞が配置されたピクセル $P(i, j)$ ごとに、各ピクセル $P(i, j)$ からの蛍光を検出する電界効果トランジスタであり、電界効果トランジスタのソース・ドレイン間電流の方向は、開口穴 $H(i, j)$ の開口が形成された第 2 基板 302 の表面 302a に垂直な方向としてもよい。これにより、励起光 EL の影響を抑制して、細胞からの蛍光 FL の検出精度の向上を図ることができる。

【0093】

また、FET センサ 503 は、ソース・ドレイン間電流の方向 d に電界効果トランジスタを複数段有することとしてもよい。これにより、下段の FET ほど、蛍光 FL を検出し、励起光 EL を検出しにくくなり、蛍光 FL の検出精度の向上を図ることができる。

20

【0094】

また、検出装置 100 は、切替部としてスイッチ 712 を有する。スイッチ 712 は、センサデバイス 101 からの第 2 検出信号列の出力先を学習部 103 に、センサデバイス 101 からの第 3 検出信号列の出力先を分析部 104 に、切り替える。これにより、細胞の種類および配置位置の学習と、検出対象分子の分析とを、1 台の検出装置 100 で実行することができる。また、第 2 制御部 741 および第 2 メモリ 742 が学習部 103 と分析部 104 で共有するため、部品点数の低減化と検出装置 100 の小型化を実現することができる。

30

【0095】

また、検出装置 100 は、チャンバ 400 と、供給源 1300 と、循環系 1304 と、廃棄系 1305 と、制御部 1310 と、を有する。チャンバ 400 は、センサデバイス 101 に取り付けられてセンサアレイ 110 を覆うように空間を形成する。供給源 1300 は、チャンバ 400 に、第 1 電解質溶液 1301、複数種の細胞が播種された第 2 電解質溶液 1302、または、ピクセルアレイに配置された複数種の細胞を分解する界面活性剤溶液 1303 を供給する。循環系 1304 は、検出対象分子をチャンバ 400 内に供給する。廃棄系 1305 は、チャンバ 400 内の液体を前記チャンバ 400 から廃棄する。制御部 1310 は、供給源 1300 からチャンバ 400 への第 1 電解質溶液 1301、第 2 電解質溶液 1302、および、界面活性剤溶液 1303 の供給、循環系 1304 からチャンバ 400 への検出対象分子の供給、およびチャンバ 400 から廃棄系 1305 への廃棄を制御する。

40

【0096】

これにより、センサデバイス 101 において細胞を適時入替えができるため、劣化耐性の良い長寿命なセンサデバイス 101 を提供することができる。さらに上述した写像関数 200 の再構成が可能な場合は、細胞の入替え時に、発現させる受容体の変更も可能となる。これにより、同一の検出装置 100 で網羅する分子群を適時変更、改定することが可能となり、識別したい分子群、実現したい機能を改訂することが可能となる。

【0097】

なお、本発明は前述した実施例に限定されるものではなく、添付した特許請求の範囲の

50

趣旨内における様々な変形例及び同等の構成が含まれる。例えば、前述した実施例は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに本発明は限定されない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えてもよい。また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えてもよい。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加、削除、または置換をしてもよい。

【0098】

また、前述した各構成、機能、処理部、処理手段等は、それらの一部又は全部を、例えば集積回路で設計する等により、ハードウェアで実現してもよく、プロセッサがそれぞれの機能を実現するプログラムを解釈し実行することにより、ソフトウェアで実現してもよい。

10

【0099】

各機能を実現するプログラム、テーブル、ファイル等の情報は、メモリ、ハードディスク、SSD(Solid State Drive)等の記憶装置、又は、IC(Integrated Circuit)カード、SDカード、DVD(Digital Versatile Disc)の記録媒体に格納することができる。

【0100】

また、制御線や情報線は説明上必要と考えられるものを示しており、実装上必要な全ての制御線や情報線を示しているとは限らない。実際には、ほとんど全ての構成が相互に接続されていると考えてよい。

20

【符号の説明】

【0101】

100 検出装置
101 センサデバイス
102 導入部
103 学習部
104 分析部
110 センサアレイ
200 写像関数
400 チャンバ
503 FETセンサ
712 スイッチ
721 第1メモリ
722 第1制御部
723 バルブ/流量制御部
730 比較部
731 一時メモリ
741 第2制御部
742 第2メモリ
743 変換部
744 レジスタ
801 信号感度情報
802 データ集合
803 学習結果
901 対応情報
1300 供給源
1301 第1電解質溶液
1302 第2電解質溶液
1303 界面活性剤溶液
1304 循環系

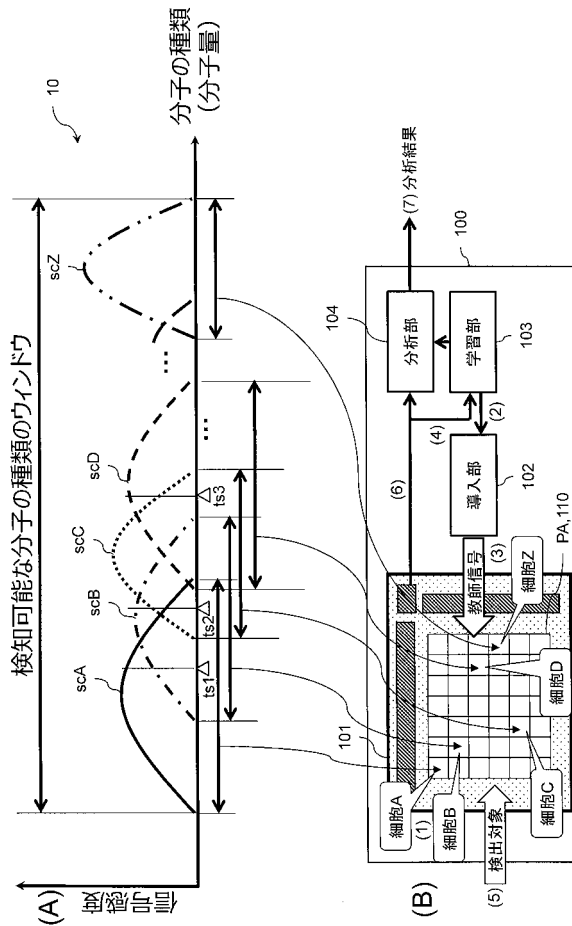
30

40

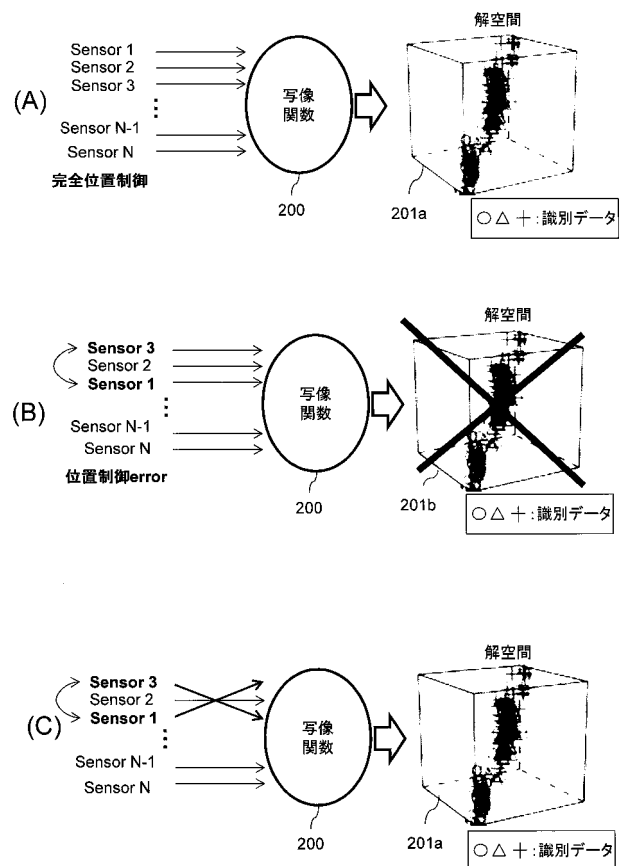
50

1 3 0 5 廃棄系
1 3 1 0 制御部

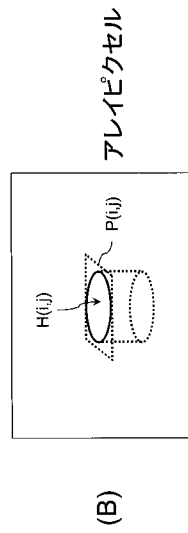
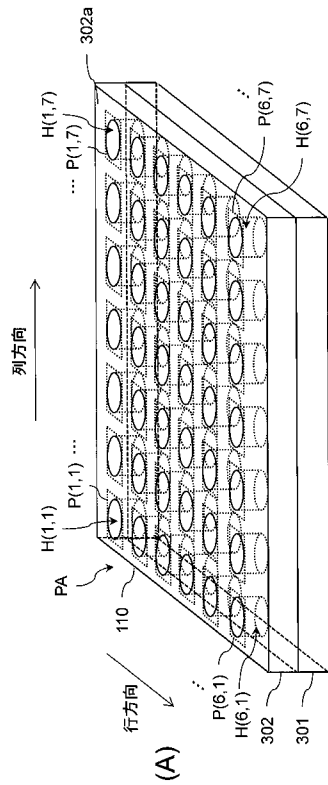
【図 1】



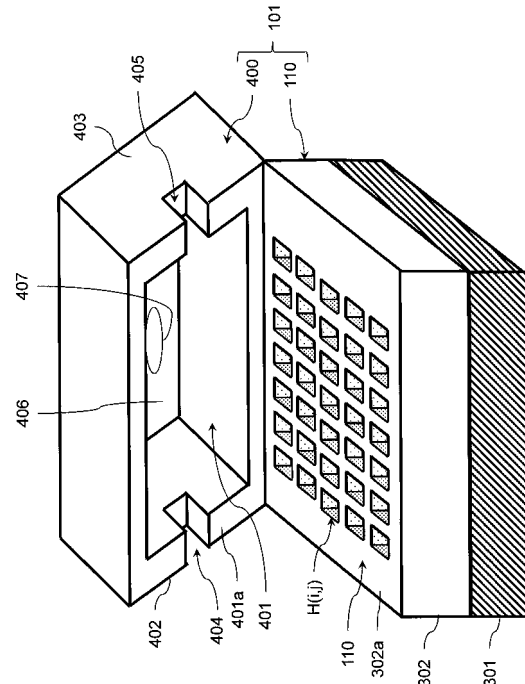
【図 2】



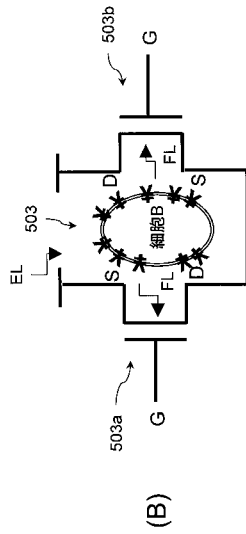
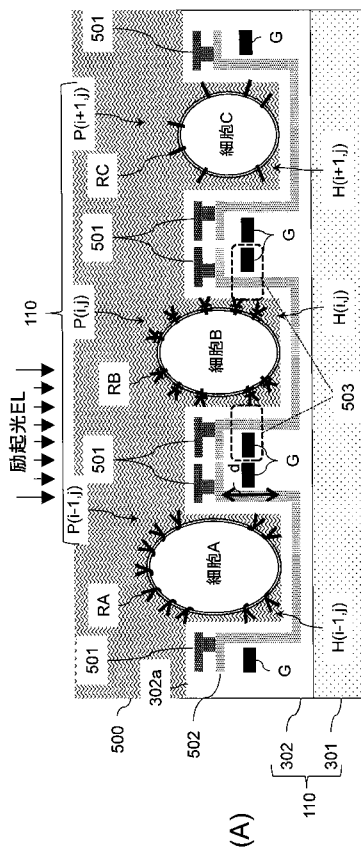
【図 3】



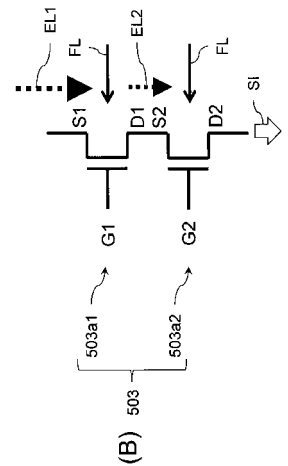
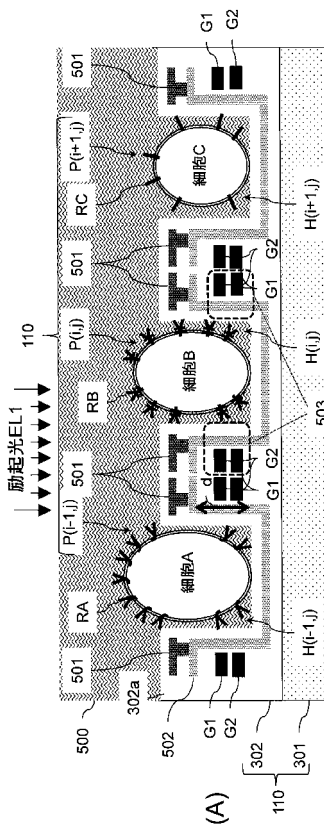
【図 4】



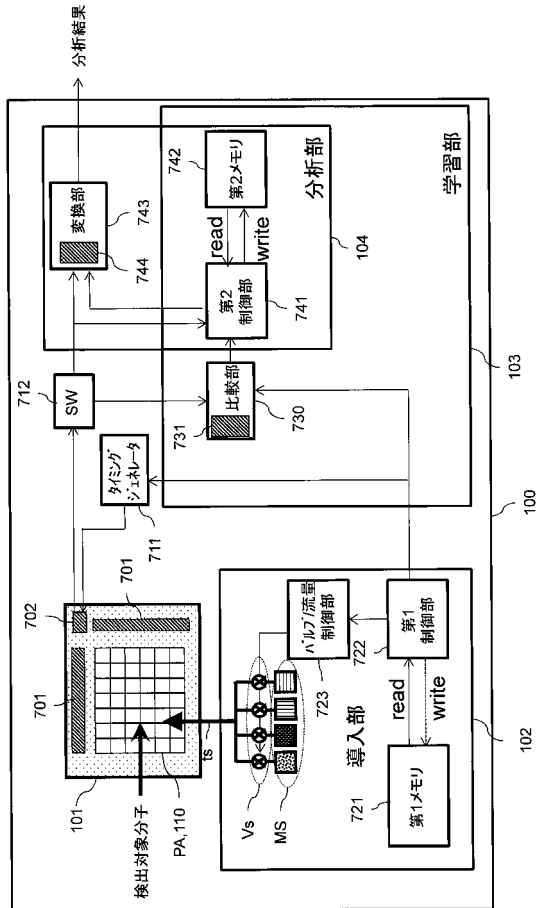
【図 5】



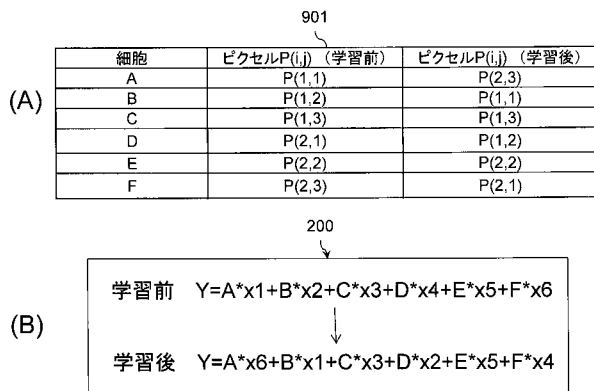
【図 6】



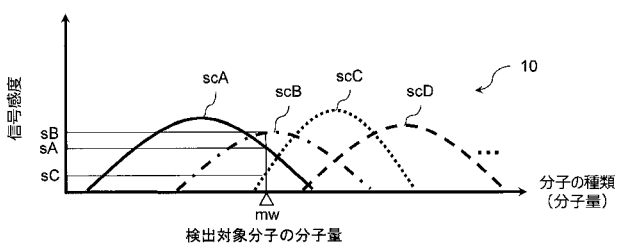
【図 7】



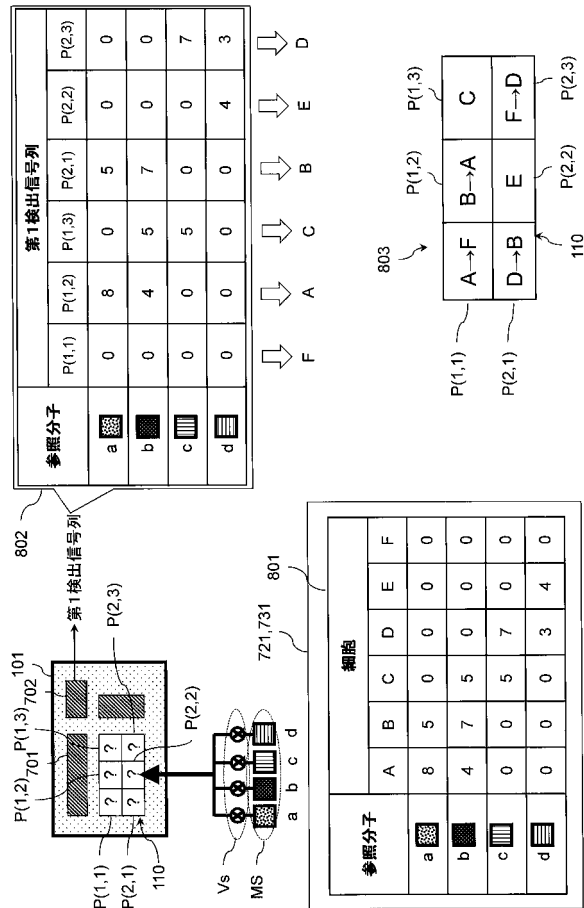
【図 9】



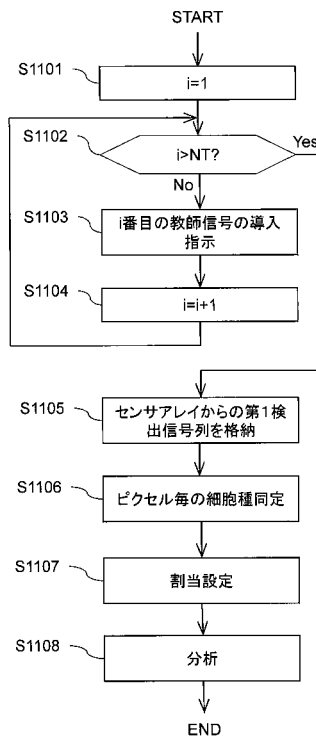
【図 10】



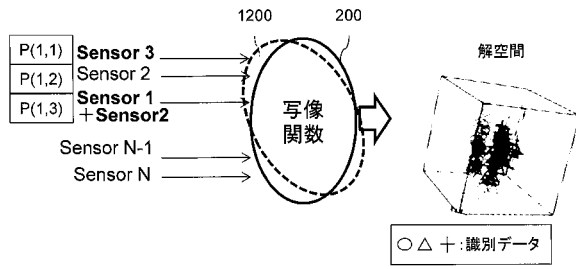
【図 8】



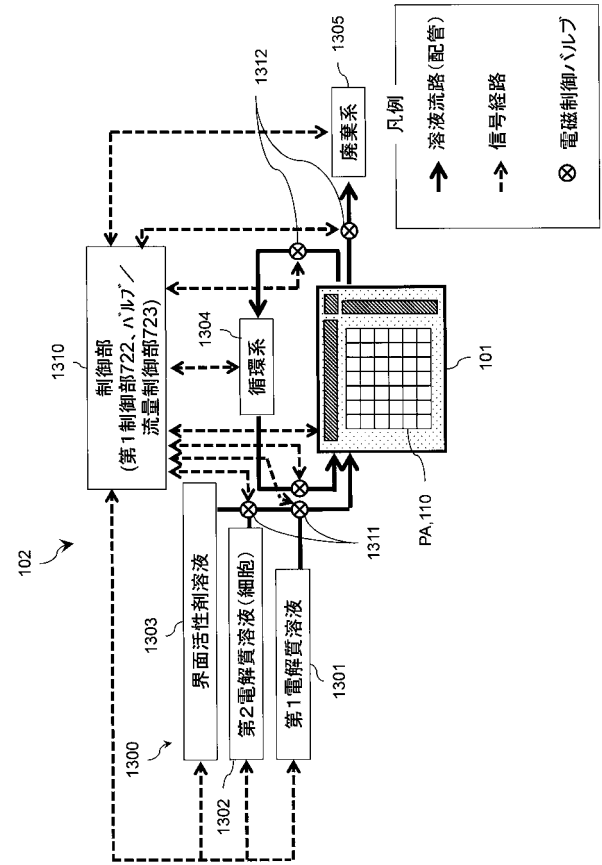
【図 11】



【図 12】



【図 13】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K 14/705 (2006.01)	C 1 2 M	1/34	Z
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N	15/00	A
	C 0 7 K	14/705	
	C 1 2 N	5/10	

(72)発明者 安藤 正彦
東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内

(72)発明者 亀代 典史
東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内

(72)発明者 奥村 忠嗣
東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内

F ターム(参考) 2G043 AA01 AA04 BA16 CA03 DA05 DA06 EA01 EA17 FA01 GA07
GA28 GB01 GB21 KA00 LA03 MA01 NA01 NA06
4B029 AA07 BB11 CC03 FA12
4B063 QA01 QA18 QQ61 QR48 QR77 QR80 QS12 QS36 QS38 QS39
QX01 QX04
4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 CA24 CA46
4H045 AA10 AA30 CA40 DA50 EA50 FA74