

「SPR センサデバイス」

オムロン株式会社 技術部 コアテクノロジーセンタ

岩 坂 博 之

SPR Sensor Device

Hiroyuki Iwasaka

OMRON Corporation

1. はじめに

光学材料としてガラスはもっとも良く知られている材料であるが、最近、光学物性が良く廉価なプラスチック材料が実用的になりつつある。

これまでも医療用のプラスチックとして様々な材料が利用されている、その使用量は他の用途（自動車、家電）に比べて少なく、感染防止に伴う省力化の要求の高い用途に低価格のディスプレイポータルなプラスチック部品が利用されていた。代表例としては世の中で最初に実用化した注射器などがある。

フラットディスプレイや光通信部品やCD/DVDのピックアップレンズ等光学部品の市場拡大に伴い、プラスチックメーカーから光学物性の良いプラスチックが開発され、これら新たに

開発された光学用プラスチック材料が引き金となり、診断・検査機器のディスプレイ部品として活用展開が検討されはじめています。

生化学と光学検出との相性は良く、既存の検出機器の大半に光を利用した検出が利用されている。試料に与えるエネルギーが小さく、ナノスケールまでの解像度が容易に得られる特徴に加え、日々高性能化する検出器や光源が開発された事も要因のひとつと考えられる。

このような背景から、表面プラズモン共鳴を利用したバイオセンシングデバイスの開発では、従来のガラスからプラスチックを用いたデバイスの可能性について検討を行いながら開発を行った。

2. 表面プラズモン共鳴センシング

表面プラズモン共鳴（SPR: Surface Plasmon Resonance）による検出法は1902年にWoodが初めて表面プラズモン現象を発見された時にはじまったといわれている。Woodは回折格子による回折光のうち非放射な成分が表面

プラズモンに利用され分光スペクトルの中に暗線が入る事を発見しこれを anomaly と名付けた。当時この anomaly はスペクトル分光において雑音であると考えられていたが、この時すでに Wood はセンサに積極的に利用する事を考えグリセリン水溶液の濃度変化を暗線の位置から求める提案をしている。²⁾その後、1968 年に Otto らのプリズムによる金属表面と全反射光との結合³⁾や 1971 年の Kretschmann らのプリズムに貼り付けられた金属膜と全反射光の結合⁴⁾で報告され、応用研究のきっかけとなった。1980 年代になって気体・液体濃度センシングが盛んになり⁵⁾、1983 年 Liedberg が抗原抗体反応を使った免疫センサが始めて発表され、⁶⁾⁻⁷⁾1990 年に当時のファルマシアバイオセンサー株式会社から生体分子の相互作用の解析 (Biomolecular Interaction Analysis: BIA) 装置 BIAcore™ として発表された。そしてこの SPR センサは今日では様々な研究開発に展開活用される様になった。⁸⁾

図 1 に代表的な Kretschmann 配置による表面プラズモン共鳴を模式的に説明する。

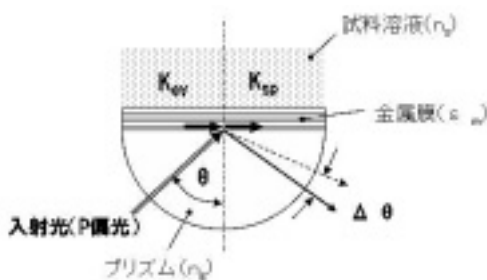


図 1 SPR 光学系 模式図

金属薄膜とプリズム表面で P 偏光した入射光を全反射させ、界面にエバネッセント波を発生させるとそのエバネッセント波は金属界面に滲みこみ、表面プラズモンと同じ界面で共鳴を効率的に励起する事が可能になる。

エバネッセント波の波数 K_{ev} は

$$K_{ev} = \frac{\omega_0}{c} n_g \sin \theta$$

と表される。

一方、表面プラズモンの波数 K_{sp} は

$$K_{sp} \cong \frac{\omega_0}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m n_s^2}{\epsilon_m + n_s^2}}$$

と表される。

ここで ω_0 : 入射光の周波数, c : 真空中の光速, n_g : プリズムの屈折率, n_s : 試料の屈折率, ϵ_m : 金属の誘電率である。表面プラズモン共鳴は $K_{ev} = K_{sp}$ になった時に励起されるため、この関係を利用する事により SPR が発現している状態において n_s の変化を θ の変化で計測することが可能となる。センサ表面に分子が吸着した場合、吸着した分子吸着によって試料の屈折率 n_s が変化し共鳴角が大きい方に変化する事になる。

図 2 に反射率分布曲線と SPR 角レスポンスを示す。

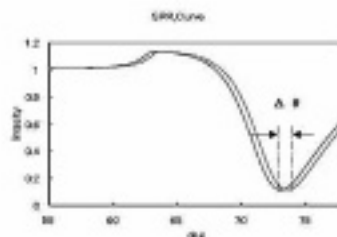


図 2 反射率分布と SPR 角レスポンス ($\Delta\theta$)

共鳴によって生じる谷の中心を SPR 角として計測し変化量 $\Delta\theta$ をレスポンスとしてモニタしている。SPR 角の変化量はこの関係式よりわかるように試料の屈折率の変化量と相関があり、表面に結合したタンパク質を定量的に検出する事が可能となる。SPR 角の変化量 $\Delta\theta$ とたんぱく質の量に関しては BIAcore™ を用いた実験において $\Delta\theta = 0.1 \text{ deg}$ が約 1 ng/mm^2 のタ

ンパク質の質量変化に相当している事が確認、報告されている。⁹⁾

この様に光の屈折を利用し普通に伝搬する光より遅い速度で走る光をつくり出す事（全反射状態）で簡単に表面プラズモン共鳴を発現させる事ができる。それに伴い発生するエバネッセント波は非放射で界面から数 100 nm 程度に存在する表面波を発生する。このエバネッセント波を用いる事により金属膜表面極近傍のみで発生する分子間相互作用を高感度に光学的に検出することを実現しているのが SPR センサである。例えば、たんぱく質などの分子を特異的に認識する方法として表面に抗体を固定すれば、特定の分子（抗原）を金属表面に選択的に吸着する事が可能になる。SPR センサは免疫（抗原-抗体）反応をはじめ、細胞、DNA、糖鎖、脂質など様々な分子間相互作用の検出が可能なセンサである。

医療検査からダイオキシシンなどの環境規制物質まで様々な分子を検出可能な免疫（抗原-抗体）反応を用いた SPR 免疫センサについて、複数成分を同時検出できる「SPR 免疫センサシステム」を開発した例を次項で説明する。

3. センサシステム

3. 1 システム構成

従来の表面プラズモン共鳴（SPR）を用いた装置はサンプル送液のシステムや光学系など装置が大きく、何処でも容易に使用できるセンサというには大きすぎる。一方、テキサスインスツルメント社から発売された SpreetaTM は、SPR 発現用の金属薄膜と光学部、検出部を一体化した小型 SPR センサ¹⁰⁾であるが、残念ながら試料供給を行う流路がなく、センサデバイスに LED、偏光器、ダイオードアレイ検出デバイスを一体化させているため別のセンシングを行う度に全て交換する必要があった。

我々は SPR センサの機能を検討し、センサデバイスに集約した方が効果的な部分を絞り、その部分のみをデバイスに集約する事で操作が

簡便な小型の SPR センサを目指した。

なお、センサデバイスに機能集約化を行う事で期待した効果は以下の通りである。

- ◎全プラスチック部品にする事で低価格化。
- ◎マルチチャンネルにする事で複数同時検出。
- ◎プリズム一体化にてマッチングオイルなどの光学カップリングを使用せずに簡単装着。
- ◎マイクロ流路の一体化で試料の少量化。

図 3 にセンサシステムの全体構成を示す。



図 3 SPR センサシステムの全体構成

3. 2 センサ検出器

今回作製した検出器の大きさはデバイスを利用する事により 8 チャンネルで W:350×B:250×H:270 mm を実現しました。検出器は受発光部からなる光学部、試薬を送液するための送液部、取り込まれた信号処理、送液制御などを行う制御部の 3 つから構成されている。

3. 2. 1 光学部構成

本装置の光学構造に採用した Kretschmann 配置を図 4 に示す。

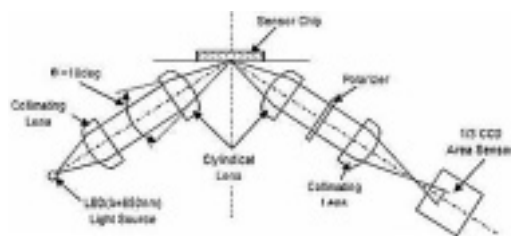


図 4 Kretschmann 配置（光学系）

光源には波長 $\lambda = 650 \text{ nm}$ の単色光 LED、検出器には CCD エリアセンサを採用しました。

本センサではセンサデバイスに光学プリズムを設けているため、光源と受光部のみのシンプルな構成で実現可能になった。設計ではセンサデバイスを簡単に脱着できる様にするための取り付け位置精度と入射光学系の工夫も行っている。

3. 2. 2 送液部

検出機として小型にするためには送液装置の小型化も重要な要素である。センサデバイスにマイクロ流路を有する事で試料の供給流路は小型化できたがその送液動力を確保する必要があった。シリンジポンプと切替バルブのついたダイリユータで8チャンネルを同時吸引するシステムで、流量はチャンネル当り $4\mu\text{l}\sim 200\mu\text{l}/\text{min}$ の送液を制御できる様に検出器にシリンジを内蔵している。

3. 2. 3 制御部

検出器はエリアセンサ画像取り込みと送液制御をノート型パソコンにて制御している。まず、読み込まれた画像の必要画像をチャンネル毎に切出して角度-反射率分布曲線を求める。次に得られた反射率曲線から最小2乗法を用いた近似曲線で極小値（共鳴角）を算出し、8チャンネルを1秒毎に演算し、8チャンネルのセンサグラムとして計測している。図5にエリアセンサで取込んだ画像から、表面プラズモン共鳴角を算出した画面と事例として固定化した抗原に対し抗体が結合したときのセンサグラムの例を示す。

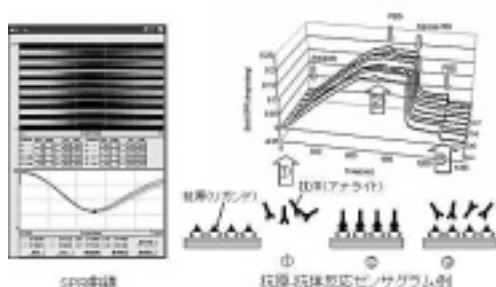


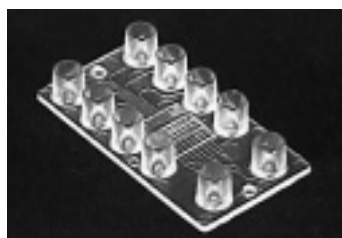
図5 測定結果例

この様に8チャンネルの全てにおいて抗原-抗体反応の良好な応答をしている事を確認した。

4. センサデバイスと材料

4. 1 デバイス構成

図6に作製したSPRセンサデバイスの構造を示す。部品は検出面（金薄膜）を有するプリズム部品と少量で試薬を供給できるマイクロ流路シート、リザーバ（Inlet/Outlet）を有するベースプレートの3部品で構成した。これらの部品を、安価に生産できるプラスチックの精密複製技術を用いて部品を作製している。



(a) センサ外観



(b) センサ構造

図6 マルチチャンネル SPR センサデバイス

4. 2 プラスチック材料

今回のデバイス材料に重要な要求特性は光学特性と耐薬品性である。

光学特性としてはSPRを発現させるプリズムとしての用途が主になるので光線透過率が高い事と屈折率が大きく、複屈折小さい事が重要になる。特にプリズム部の偏光特性は複数チャンネルの特性バラツキになるため重要な特性である。

また、デバイスでは液体を使用するため吸水性は勿論、耐薬品性も重要になる。生化学反応を行うので使用環境は 4～40℃ 程度であり、使用温度が低い事は耐熱変動の大きいプラスチックにとって非常に有利な用途と言える。耐薬品性については詳しくは次項の中で後述する。

4. 2. 1 環状ポリオレフィン樹脂

環状ポリオレフィン樹脂には、シクロオレフィンコポリマー (COC:Cyclic Olefin Copolymer) とシクロオレフィンポリマー (COP:Cyclic Olefin Polymer) の 2 種類あり、全者はエチレンとシクロオレフィンの共重合体である、後者は開環重合したシクロオレフィンポリマーである。

構造式を図 7 に示す。¹¹⁾

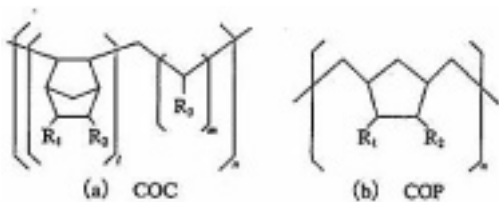


図 7 環状ポリオレフィンの分子構造

COP, COC ともに環状炭化水素基を有するため立体障害が大きいため、分子主鎖の熱運動が制限される。そのため他の光学プラスチックに比べ、優れた光学特性などが得られているがその他にも、全体的な特徴として以下の項目が挙げられる。

- ◎Tg (ガラス転移温度) が比較的高く、COC はシクロオレフィン比率を高くすると耐熱が高くなる。
- ◎分子中に酸素や窒素など電気陰性の高い原子を含まないため吸水が低い。
- ◎光線透過率が高い。
- ◎分極率の異方性が小さいため成型時の複屈折の発生が少ない
- ◎水蒸気バリア性が良い。

一般的な光学プラスチックの特性比較を表 1 に示す。^{12)~16)}

表 1 光学プラスチックの特性比較

項目	PMMA	PC	COP	COC
比重	1.19	1.19	1.01-1.08	1.01-1.02
飽和吸水率(%)	2.0	0.4	0.01-0.4	0.01
光線透過率(%)	93	90	91-92	90-91
屈折率(nd)	1.49	1.58	1.51-1.53	1.53-1.54
複屈折(nm)	<20	<65	<20-25	<20
熱変形温度(℃)	105	140	140-171	60-170
引張り強度(Kg/cm ²)	700	640	643-750	460-640

この様に環状ポリオレフィン樹脂は極めて光学特性の高い材料として更に実用化が進み市場を拡大している。

4. 2. 2 シクロオレフィンコポリマー (COC)

今回開発したセンサデバイスでは、COC である TOPAS[®] (ポリプラスチック) を採用している。

以下の説明は TOPAS を中心に耐薬品性やその他の特性について説明する。TOPAS の耐薬品性について表 2 に示す。

表 2 TOPAS[®] の耐薬品性

分類	薬品	耐性
pH<7.0	塩酸 36%、硫酸 40%	+
	硝酸 65%、酢酸 94%	+
pH=7.0	水、石鹼水溶液	+
	食塩水	+
pH>7.0	水酸化ナトリウム 50%	+
	アンモニア 35%	+
極性有機溶媒	エタノール、メタノール、ブタノール、イソプロパノール、アセトン、ブタン	+
芳香族溶媒	ベンズアルデヒド、	○
	トルエン、ベンゼン	-
無極性有機溶媒	ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ガソリン、ノルボルネン	-
その他	オレイン酸	-

環状ポリオレフィン、その分子構造から水やアルコールやアセトンなど、極性化合物に対して非常に高い耐性を持っている一方、非極性の化合物に関して耐性が低い特徴がある。^{13)~16)}

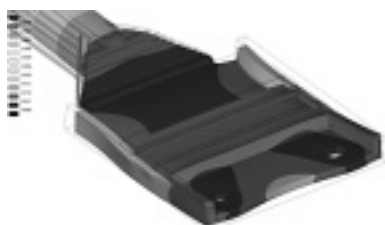
今回のデバイスで使用する溶液は生化学反応に利用する pH 2~7 の緩衝液、1.0% 以下の界面活性剤、アルコール系有機溶媒が使用される。特にアルコール系有機溶媒は SPR センサの金 (Au) 表面に自己組織化単分子膜 (SAMs: Self Assembled Mono-layers) を作製する際に溶媒として利用するため必要になる。また、デバイスを組立てた後にセンサ表面の有機物を除去するために洗浄を行う必要があるため、アセトンが使用できるのは極めて有用である。

4. 3 プラスチックプリズム

COC は非常に純度の高いポリマーである。これにより物性が狭い範囲に安定して分布し高性能の物性を確保している。一方、加工性という点においては加工条件が狭い材料になる。プリズムの射出成型の場合、成型による内部ひずみを極力抑さえ高品位な表面転写性が要求される。最適な光学特性を確保するためには、製品形状、金型も含め、材料、成型条件等を改善し、要求を満たす必要があった。歪評価・流動解析を行った例を図 8 に示す。



(対策前) (対策後)



流動解析によるソリ検討

図 8 内部歪みと流動解析

歪対策を実施する前と後で歪量が大きく改善され、その部品構造の影響を受けソリが発生している事がわかる。これらの検討を行う事で 8 チャンネルの SPR センサデバイスに活用できるレベルの光学部品性能を達成する事が可能となった。

4. 4 金属薄膜

表面プラズモン共鳴を発現させる金属薄膜は酸化などの耐久性を考慮し、材料に金 (Au) を選定し、製膜装置でプラスチックプリズムに薄膜を形成した。さらに、金薄膜を形成する部分は通常の SPR チップ基板と異なり、図 9 に示す様に平面ではなく流路として成型された小判状の凹底面にある。この部分のみに金属薄膜を形成する必要があるため、専用のマスクを用い製膜装置にて薄膜を形成している。COC は他のプラスチック材料に比べ薄膜の密着が良いのも特徴の一つである。

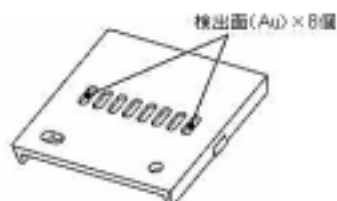


図 9 センサチップの検出部

図 10 にフレネル多層膜反射理論¹⁷⁾を用いて計算した金薄膜と表面プラズモン共鳴の反射率分布の関係を示す。

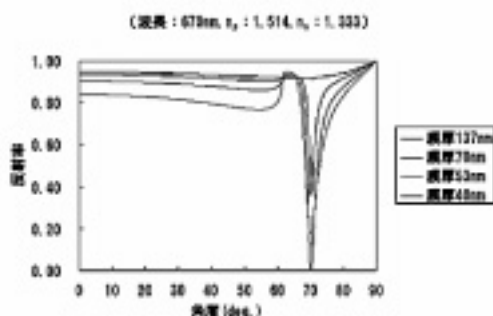


図 10 Au 膜厚と反射率分布

金 (Au) 膜厚が十分に大きい時には金膜とプリズムの界面で完全な全反射を起こしているが、金膜厚を少しずつ減少させていくと表面プラズモン共鳴が現れる。そしてさらに薄くしていくと共鳴にともなう反射率が極小となり、さらに膜厚を大きくすると共鳴にともなう反射率は上昇に転じる。この様に最適な表面プラズモン共鳴のためには入射光の波長、薄膜によって最適な厚みが存在する事がわかる。この結果をもとに表面プラズモン発現のため金膜厚は約 50 nm 程度とし、さらに基材との密着性を向上させるためにクロム (Cr) 等による下地処理を実施する必要がある。

これらの事より安定した表面プラズモン共鳴曲線 (反射率分布) を得るためには、金属薄膜が重要である事がわかる。特にこのクロム膜厚は SPR 曲線を大きく変化させるため数 nm の膜厚管理が必要になる事もわかった。

4. 5 マイクロ流路シート

センサデバイスに要求される機能として試料の少量化という要望がある。検出に大量の試料を必要とするセンシングデバイスではその利用用途も限られてくる。特に生化学などで使用される試料は極めて高価で貴重なサンプルが多く、未活用容量 (デッドボリューム) を少なくし効率よく検出する事が要求されている。これらを解決するための手段としてマイクロ流路シート (200 μm) の作製に取り組んだ。シートにする事で、積層時の加熱時間を短くする事が可能になる。今回デバイスでは細胞を流せるサイズとして凹 100 μm のマイクロ流路サイズにした。その手順を図 11 に示す。

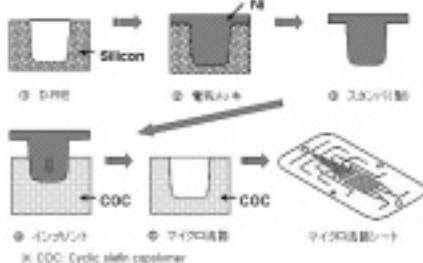


図 11 マイクロ流路シートの作製手順

まず、D-RIE (Deep Reactive Ion Etching) 装置でシリコン基板に凹溝を形成したシリコン原盤を作製、作製した原盤を用いて電鍍 (電気メッキ) にてスタンプ (型) を転写する。作製したスタンプを用いフィルムを加熱しインプリentingする事にてマイクロ流路を複製した。図 12 に D-RIE で作成したシリコン原盤の断面写真を示す。

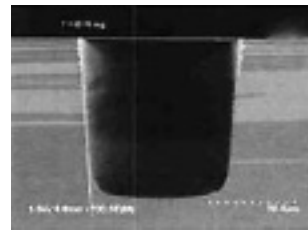


図 12 断面写真
シリコン原盤

深い流路の場合、インプリント時の離型が悪いので離型性の改善のため溝側壁に勾配を設ける必要がある。また、200 μm のシートに 100 μm の深さの流路をインプリントする事は変形率が大きくなるため加工条件も工夫が必要になる。

図 13 に材料の加工温度と伸び率を示す。ガラス転移温度 (T_g) の異なる材料を加工する場合、同様に T_g 近くまで加熱、加工したのちに同じ離型温度まで冷却していたのでは図の様に伸び率が異なるため離型しにくい。良好な転写を行うためには材料特性に合わせた加工条件の検討を行う必要がある。

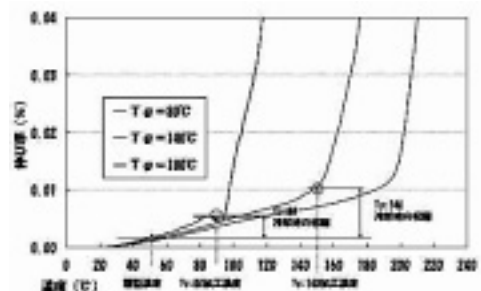


図 13 加工温度と伸び率%

これらの加工条件の最適化によって 200 μm のフィルムに良好な凹 100 μm のマイクロ流路複製を実現した。そして、このマイクロ流路によってデッドボリューム 0.2 μl 以下という微量化が達成された。

4. 6 流路積層

マイクロ流路シートは約 800 m^2 の面積で均一な接合が必要となる。広範囲を均一に接合するために熱圧着にて接合している。図 14 に動的粘弾性の温度特性を示す。

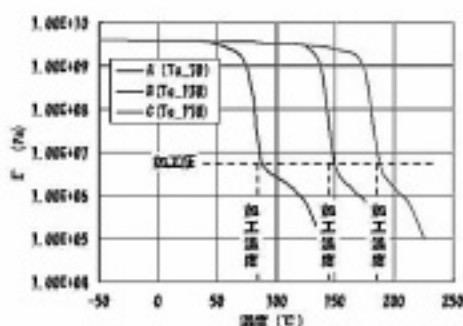


図 14 固体動的粘弾性の温度特性

プラスチック材料のガラス転移温度 (T_g) を目安にスタンプ上下面の温度、時間と圧力等を細かく制御する事で均一な接合を達成した。

特に薄いフィルムを接合する場合、圧力を均等にかけるといいう事に留意しなければならない。平面度、平行度、基材厚さなど数 μm の差が大きな圧力差となり接合不良の要因となり均一な接合が出来なくなる。

最後に、熱圧着で積層した流路部品にプリズム接合を行った。プラスチックプリズムは熱変形温度まで上昇させてしまうと精密な光学面が変形して光学特性を維持できなくなるため、低粘度の UV 硬化接着剤を使用し、非加熱の接合方式を採用した。接着剤の粘度、温度、および対象物との濡れ性、硬化までの時間、浸透部クリアランスなどを安定して制御を行うため、高精度なディスペンサと硬化用の UV 光源を一体化した専用装置を作製し安定した接合を実現し

ている。

5. デバイスの評価

5. 1 デバイス感度バラツキ

マルチチャンネル SPR センサデバイスの SPR 角の検出感度のバラツキについて、純水-PBS (リン酸緩衝液) の SPR 角変化量を評価した。予めセンサデバイスに純水を注入した後にポンプにて PBS を吸引させ、その SPR 角の変動量を確認した。デバイス ($n=5$)、チャンネル (8 ch) 内で CV: 2.9% の安定した結果が得られた。

5. 2 デバイス流量バラツキ

マルチチャンネル SPR センサデバイスのマイクロ流路間のバラツキについてその流速バラツキを評価した。ポンプには定量吸引用に改造した滴定用ポンプ用い、定流速にて約 25 min 間吸引し、吸引液量を計測して流速を算出した。デバイス ($n=5$)、チャンネル数 (8 ch) 内で CV: 2.0% とこれも検出感度バラツキ同様に良好の結果が得られた。

6. まとめ

プラスチックプリズムに 8 チャンネルの SPR 用の金膜を形成しこれらをマイクロ流路で一体化したプラスチック製 SPR センサデバイスを開発し、SPR 検出感度バラツキ、流速バラツキともに 10% を達成できる事を確認、これにより操作が簡便でかつ小型 (W: 350 $\times$ B: 250 $\times$ H: 270 mm) の SPR センサを実現出来た。これは 1 チャンネル当りの大きさで比較すれば従来の装置に比べ約 20 分の 1 の小型化が実現できた事になる。また、一体化により浸透性の高い有機溶媒を流す事が可能になった (従来の機器はシリコンゴムなどで押圧封止していたので使用できなかった)。また、高流速 (高圧) で流しても液漏れしないセンサデバイスを実現出来た。また、一体化した事により、上記以外にセンサ検出部を液中に浸漬したままでの保存が可能となり長期保存性の向上など、

開発当初に予測していなかった効果も得る事が出来た。

7. おわりに

今後、マイクロ流体や新たな検出法など研究開発が進みセンシングデバイスのみならず、様々なデバイスが開発されると思われる。本報告のSPRセンサの開発においてプラスチックのディスプレイ部品を採用し、その可能性を確認する事ができた。

今回のセンサデバイスで、ディスプレイ部品を採用した理由に1項で述べた汚染防止以外に「センシングの特徴を生かす」ために採用したという理由が存在する。一般的な物理センサの様に可逆的に繰り返し信号が得られるセンサと違い、バイオセンシングの場合は非可逆となる。強制的に初期状態に戻す事は可能ではあるが、接触式の検出のため繰り返しによって検出膜は劣化する。また、繰り返し利用するデバイスシステムにした場合、溶液を切り替える複雑な機構（マイクロバルブなど）が必要になるため、繰り返し使用しないディスプレイのセンサデバイスとした。

今後、デバイスの高機能化が進みデバイス上に複雑な機構が実現できる様になれば、分析機器や様々なセンサデバイスが実用化される可能性が高いと思われる。そして、それら用途では必ずしもプラスチックでなければならないという事ではないと思われる。一般的な熱可塑性プラスチックの場合、その屈折率 (nd) は1.4~1.6でありガラスとの差が無くなる可能性は低い。また、耐熱温度もプラスチックの場合光学特性から考えると使用限界は120℃前後である。ガラスの特徴を生かす事で自由度の高い光学設計や使用温度範囲を広げる事が可能になるはずである。例えば、SPRセンシングの場合、有機溶剤の様に屈折率の高い溶剤中の反応や、高温下での反応についてプラスチックプリズムでセンシングする事はできない。また、部品加工時の変形（ソリ）はプラスチックには限界が

あり、光軸調整の必要な高精度な光学系はプラスチック部品には限界がある。

今後とも耐熱特性がよく、屈折率の範囲の広いガラス材料は光学材料としての優位性はゆるぎないと思われる。しかし、現実的にはデバイス価格が使用用途を限定する要因になる事も間違いない。プラスチックに替わる新たな低価格なガラス部品が開発される事を期待する。

8. 謝辞

ポリプラスチック株式会社様、株式会社エンプラス様には貴重な情報提供を頂き、ここに感謝の意を表します。

参考文献

1. 松永是監修, バイオデバイスの最新技術と応用, シーエムシー出版, (2004) 236
2. 永田和宏・半田宏共編, 生体物質相互作用のリアルタイム解析実験法, シュプリンガー・フェアラーク東京, (1998), 18
3. Otto, Z. *phys.*, 398, (1968), 216
4. E. Kretschmann, Z. *phys.*, 313, (1971), 241
5. 河田聡, 加野裕, 計測と制御, 275, (1997), 36
6. Liedberg, C. Nylander and I. Lundstrom, *Sens. Actuators*, 4, (1983), 299
7. 河田聡 監修, ナノオブティクス・ナノフォトリクスのすべて, フロンティア出版, (2006), 29
8. 永田和宏・半田宏共編, 生体物質相互作用のリアルタイム解析実験法, シュプリンガー・フェアラーク東京, (1998), 35-36
9. 永田和宏・半田宏共編, 生体物質相互作用のリアルタイム解析実験法, シュプリンガー・フェアラーク東京, (1998), 31
10. Melendez J., Carr R., Bartholomew D. U., Kukan-skis K., Elkind J., Yee S., Furlong C., Woodbury R., *Sens. Actuators B*, 35, (1996), 1-5
11. 本間精一, プラスチックス, 56(1)p. 172 (2005)
12. 安田武夫, プラスチックス, 52(8)p. 100 (2001)
13. TOPAS 2008.04.1 M.1 st ポリプラスチック社
14. TOPAS 2008.06.1 M.3 rd ポリプラスチック社
15. TOPAS 2008.06.2 M.1 st ポリプラスチック社
16. TOPAS 2008.05.2 M.1 st ポリプラスチック社
17. Wilford N. Hansen, *J. Opt. Soc. Am.* 58, (1968), 380,
18. 化学センサの新展開