



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0009981
(43) 공개일자 2018년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/574 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
G01N 27/414 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/57419 (2013.01)
A61B 5/7225 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0091997
(22) 출원일자 2016년07월20일
심사청구일자 2016년07월20일

(71) 출원인
한국과학기술연구원
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
이관희
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
전민홍
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

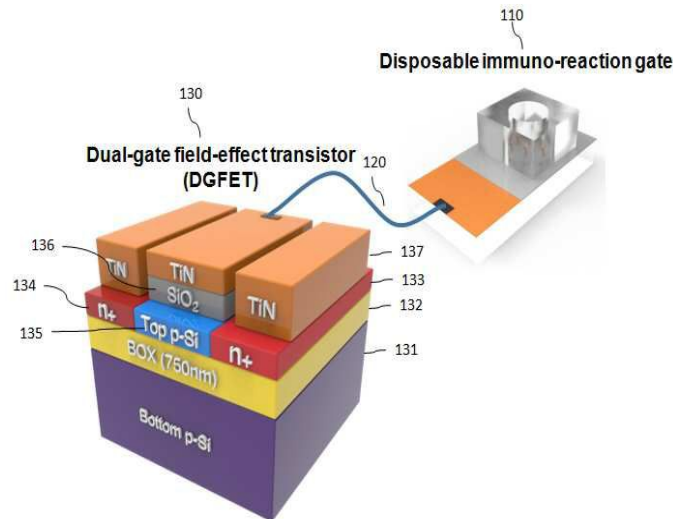
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 전계효과 대장암 센서

(57) 요약

시료, 예를 들면, 혈액, 또는 변 등에 적용가능한 고감도 액상용 전계효과 대장암 센서에 관한 것으로, 일 양상에 따른 센서에 의하면 대장암 바이오마커의 초정밀/저농도 검지가 가능하여 극소량의 샘플만으로도 대장암을 조기 진단할 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 27/4145 (2013.01)
G01N 33/5438 (2013.01)
G01N 33/54386 (2013.01)
G01N 33/57484 (2013.01)
G01N 2800/50 (2013.01)

(72) 발명자

박성욱

서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)

명승재

서울특별시 송파구 강동대로 13, 소화기내과 (풍납동, 서울아산병원)

김청수

서울특별시 송파구 강동대로 13, 비뇨기과 (풍납동, 서울아산병원)

김상엽

서울특별시 송파구 토성로 37, 303동 905호(풍납동, 현대리버빌아파트)

도은주

서울특별시 강동구 양재대로95길 53, 101동 1205호(성내동, 중앙하이츠아파트)

강자영

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI15C-3078-020015

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 나노의학인프라 분야

연구과제명 대장암 CCSP 조기 검지용 고정밀 전·자장 효과 센서 개발

기 여 율 1/1

주관기관 서울아산병원

연구기간 2015.12.01 ~ 2016.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

시료 내의 분석물을 검출하기 위한 전기화학적 센싱부, 및 상기 센싱부와 전기적으로 연결되고, 상기 센싱부로부터 발생된 신호를 증폭하기 위한 이온 감지 전계 효과 트랜지스터를 포함하는 신호 처리부를 포함하고,

상기 센싱부는 상기 신호 처리부로부터 분리가능하고,

상기 이온 감지 전계효과 트랜지스터는 하부 게이트 전극; 상기 하부 게이트 전극 상에 형성된 하부 절연막; 상기 하부 절연막 상에 형성되고 서로 이격되어 있는 소스 및 드레인; 상기 하부 절연막 상에 형성되고 상기 소스와 상기 드레인 사이에 배치된 채널층; 상기 소스, 상기 드레인, 및 상기 채널층 상에 형성된 상부 절연막, 및 상기 상부 절연막 상에 형성된 상부 게이트 전극을 포함하고, 및

상기 연결은 센싱부의 전극과 상기 트랜지스터의 상부 게이트 전극 사이에 이루어진 것인 대장암 진단 센서.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 센서는 센싱부와 신호 처리부를 연결하기 위한 연결부를 더 포함하는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 센서는 결과를 표시하기 위한 디스플레이부를 더 포함하는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 센싱부는,

기판;

상기 기판 상에 형성된 작업 전극 및 기준 전극;

상기 작업 전극 상에 고정화된 분석물 결합 물질; 및

상기 전극, 분석물 결합 물질 및 분석물을 수용하기 위한 테스트 셀을 포함하는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 센싱부는 시료 내 분석물에 의해 상기 분석물 결합 물질과 결합되고, 음전하 또는 양전하를 갖는 프로브를 더 포함하고, 상기 프로브와 상기 트랜지스터의 채널층의 전자의 정전 결합(capacitive coupling)에 의해 분석물의 신호가 증폭되는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 6

청구항 4에 있어서, 상기 분석물 결합 물질은 DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 아미노산, 탄수화물, 효소, 항체, 항원, 수용체, 바이러스, 기질, 리간드 또는 멤브레인, 및 그의 조합인 것인 대장암 진단 센서.

청구항 7

청구항 4에 있어서, 상기 분석물 결합 물질은 대장암 진단을 위한 마커인 CCSP (Colon Cancer Secreted Protein), 또는 CEA (carcinoembryonic antigen)에 특이적으로 결합할 수 있는 항체인 것인 대장암 진단 센서.

청구항 8

청구항 5에 있어서, 상기 프로브는 금속 나노 입자를 포함하는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 상부 절연막의 등가 산화막 두께는 상기 하부 절연막의 등가 산화막 두께보다 얇은 것인 대장암 진단 센서.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 채널층의 두께는 10 nm 이하인 것인 대장암 진단 센서.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 채널층은 산화물 반도체, 유기물 반도체, 다결정 실리콘, 및 단결정 실리콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나를 포함하는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 복수의 상기 센싱부, 및 복수의 상기 이온 감지 전계 효과 트랜지스터를 포함하고, 상기 복수의 센싱부와 복수의 이온 감지 전계 효과 트랜지스터는 각각 전기적으로 연결된 것인 대장암 진단 센서.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 복수의 트랜지스터 내의 복수의 소스는 공통으로 접지되어 있고, 복수의 상부 게이트 전극은 공통으로 접지되어 있고, 및 복수의 하부 게이트 전극은 공통 전압이 인가되는 것인 대장암 진단 센서.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 복수의 센싱부는 독립적으로 상이한 분석물 결합 물질이 고정화된 것인 대장암 진단 센서.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 신호 처리부는 상기 트랜지스터와 전기적으로 연결되고, 상기 트랜지스터로부터 측정된 전위차로부터 시료 내 분석물의 양을 결정하기 위한 연산 모듈을 더 포함하는 것인 대장암 진단 센서.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 시료, 예를 들면, 혈액, 또는 변 등에 적용가능한 고감도 액상용 전계효과 대장암 센서, 그를 포함하는 대장암 진단용 키트, 및 대장암 진단 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 대장암은 남성 발병 암 중에서 세 번째 (2012년 기준 746,000 명), 여성 발병 암 중에서 두 번째 (2012년 기준 614,000 명)를 차지하는 암으로서, 사망률은 전체 8.5 %로 2012년 694,000 명이 대장암으로 사망하였다. 주로 미국, 유럽 등에서 빈발하는 선진국형 암이었으나, 식생활이 변하고 있는 우리나라의 경우 현재 대장암 환자가 급속하게 증가하고 있는 실정이다. 대한민국 남성의 대장암 발병률은 아시아 1위, 세계 4위로 현재 극히 위험한 수준까지 도달했고, 2030년에는 대장암 발병률이 두 배까지 급증할 것으로 예상된다. 대장암은 초기에 발견할 경우 완치할 확률이 매우 높으나 (90 % 이상), 초기에는 별다른 증상이 없어서, 다른 암과 달리 후기 진행함으로 발견되는 비율이 월등하게 높으며, 대장암 진단을 받은 환자의 51.6 % 가 3 ~ 4 기에 진단을 받으며, 따라서, 대장암의 조기 진단에 대한 필요성이 요구되고 있다.

[0003] 한편, 현재 체외 진단 시장에서의 기술 트렌드는 분자진단 기술로 급격히 이동되고 있으며, 분자진단에서 중요한 기술적 요소는 특정 질환을 대표하는 분자진단용 핵산 바이오마커의 발굴기술과 높은 민감도 및 특이도로 바이오마커를 감지할 수 있는 바이오마커 검출기술로 대별될 수 있다. 특정 질환을 높은 민감도와 특이도로 진단할 수 있는 분자진단 바이오마커에 대한 발굴은 그 자체로도 다양한 검출 시스템에 적용할 수 있는 기반기술이며, 짧은 시간 내에 실용화할 수 있는 지식 집약적 기술이다.

[0004] 미국 FDA는 암 진단 목적을 위하여 여러 개의 종양 관련 항원을 승인하였는데, 대표적으로 전립선암 진단을 위

한 prostate-cancer antigen (PSA), 대장암 진단을 위한 carcinoembryonic antigen (CEA), 고환암 및 간암 진단을 위한 alphafetoprotein (AFP) 등이 있다. 환자의 암조직을 이용한 치료의 방향성을 판단하는 분자진단 방법은 MammaPrint, OncotypeDx 등이 미국 FDA 승인을 받거나 CLIA 랩 수준에서 상용화된 상품이 있으나, 혈액/소변/객담 등 주요 체액 샘플을 이용한 분자진단 기술이 상용화된 사례는 거의 없다.

[0005] 따라서, 혈액 등의 체액 샘플을 대상으로 하여 조기 대장암 세포 등에서 발현되는 물질에 대해 특이적이고 고민감도로 검출할 수 있는 기술에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본 발명은 시료, 예를 들면, 혈액, 또는 변 등에서 대장암 바이오 마커를 검출함으로써, 대장암을 조기 또는 상시 진단할 수 있는 고정밀 전계효과 대장암 진단 센서를 제공하는 것이다.

[0007] 또한, 본 발명은 비교적 쉽게 얻을 수 있는 혈액 또는 변을 진단에 이용함으로써, 대장 내시경과 같은 기존 대장암 진단 검사에 대한 환자의 거부감 및 부작용을 최소화하고, 빠르고 간편한 환자 친화적 질병 모니터링/진단 기술을 제공함으로써 기존의 침습적인 진단 검사기술을 대체할 수 있다.

[0008] 특히, 본 발명의 바이오마커로서 사용되는 CCSP (Colon Cancer Secreted Protein) 는 대장암 초기 단계에 검출 가능한 혈청 마커로서 정상에 비해 평균 78배의 발현을 보이며, 현재에는 대장암의 선종(adenoma) 단계의 적절한 바이오 마커가 거의 없지만, CCSP의 경우 선종에서 높은 수준의 발현을 보이므로, 본 발명은 초정밀/저농도 검지가 가능하여 극소량의 샘플만으로도 대장암을 조기 진단할 수 있다.

[0009] 또한, 상기 CCSP는 기존의 ELISA 방식으로는 검출되지 않는데 반해, 본 발명의 센서는 초정밀/저농도 검지가 가능하여 상기 CCSP의 검출이 가능한 효과가 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 일 양상은 시료 내의 분석물을 검출하기 위한 센싱부, 및 상기 센싱부와 전기적으로 연결된 이온 감지 전계 효과 트랜지스터를 포함하는 신호 처리부를 포함하는 대장암 진단 센서를 제공한다.

[0011] 일 구체예에 있어서, 상기 센서는 시료 내의 분석물을 검출하기 위한 전기화학적 센싱부, 및 상기 센싱부와 전기적으로 연결되고, 상기 센싱부로부터 발생된 신호를 증폭하기 위한 이온 감지 전계 효과 트랜지스터를 포함하는 신호 처리부를 포함하고, 상기 센싱부는 상기 신호 처리부로부터 분리가능한 것일 수 있고, 상기 연결은 센싱부의 전극과 트랜지스터의 상부 게이트 전극 사이에 이루어진 것일 수 있다.

[0012] 다른 구체예에 있어서, 상기 센서는 상기 센싱부와 상기 신호 처리부를 연결하기 위한 연결부를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 연결부는 상기 센싱부가 상기 연결부로부터 분리 가능하도록 구성된 것일 수 있고, 예를 들면, 플러그의 형태를 가질 수 있다.

[0013] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 센서는 결과를 표시하기 위한 디스플레이부를 더 포함할 수 있다. 상기 디스플레이부는 결과를 표시하는 디스플레이 및 하나 이상의 조절 인터페이스(예를 들어, 전원 버튼, 또는 스크롤 휠 등)를 갖는 틀을 더 포함할 수 있다. 상기 틀은 센서를 수신하기 위한 슬롯을 포함할 수 있다. 틀의 내부에는 시료가 제공되었을 때 센서의 전극에 전위 또는 전류를 인가하기 위한 회로가 있을 수 있다. 상기 측정기에 사용될 수 있는 적절한 회로는 예를 들어 상기 전극을 가로지르는 상기 전위를 측정할 수 있는 이상적인 전압 측정기일 수 있다. 상기 전위가 측정될 때 열리거나 또는 전류의 측정을 위해 닫히는 스위치가 또한 제공될 수 있다. 상기 스위치는 기계적인 스위치(예를 들어, 릴레이) 또는 고상(solid-state) 스위치일 수 있다. 이러한 회로는 전위차 또는 전류차를 측정하는데 사용될 수 있다. 당업자에게 이해될 수 있는 것과 같이, 더 간단하고 더 복잡한 회로를 포함하는, 다른 회로들이 전위차 또는 전류 또는 양쪽 모두의 인가를 달성하는데 사용될 수 있다.

[0014] 상기 센싱부는 기판; 상기 기판 상에 형성된 작업 전극 및 기준 전극; 상기 작업 전극 상에 고정화된 분석물 결합 물질; 및 상기 전극, 분석물 결합 물질 및 분석물을 수용하기 위한 테스트 셀을 포함하는 것일 수 있다. 상기 센싱부는 일회용으로 사용하도록 구성된 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 기판은 실리콘, 유리, 금속, 플라스틱, 및 세라믹으로 구성되는 군으로부터 선택되는 물질일 수 있다. 구체적으로, 상기 기판은 실리콘, 유리, 폴리스티렌, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리카르보네이트 및 세라믹으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 상기

전극의 예는 타이타늄 나이트라이드, 은, 은에폭시, 팔라듐, 구리, 금, 백금, 은/염화은, 은/은이온, 또는 수은/산화수은일 수 있다. 또한, 상기 센싱부는 상기 기관 또는 상기 작업 전극 상에 형성된 절연 전극을 포함할 수 있다. 상기 절연 전극은 천연 또는 인공적으로 형성된 산화막을 포함하는 것일 수 있다. 상기 산화막의 예는 Si_xO_y , $\text{H}_x\text{F}_y\text{O}_y$, Al_xO_y , Ta_xO_y , 또는 Ti_xO_y (여기서, x 또는 y는 1 내지 5의 정수)를 포함할 수 있다. 상기 산화막을 형성하는 것은 알려진 방법에 의하여 이루어질 수 있다. 예를 들면, 산화물을 기관 상에 액상침적 (liquid phase deposition), 증발, 및 스퍼터링에 의하여 침적함으로써 이루어질 수 있다.

[0015] 본 명세서에서 용어 "분석물 결합 물질(analyte binding materials)" 또는 분석물 결합 시약(analyte binding reagents)"은 호환적으로 사용되고, 센싱부에 기능화를 부여할 수 있는 물질 또는 분석물-특이적으로 결합하는 물질을 의미할 수 있다. 상기 분석물 결합 물질은 DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 아미노산, 탄수화물, 효소, 항체, 항원, 수용체, 바이러스, 기질, 리간드 또는 멤브레인, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 분석물 결합 물질은 대장암 진단을 위한 마커인 CCSP(Colon Cancer Secreted Protein), 예를 들면, CCSP-2, 또는 CEA (carcinoembryonic antigen)에 특이적으로 결합할 수 있는 항체인 것일 수 있다. 따라서, 예를 들면, 상기 대장암 진단 센서는 대장암 진단 바이오마커, 예를 들면, CCSP 또는 CEA를 검출하기 위한 센서일 수 있다. 또한, 상기 분석물 결합 물질은 산화 환원 효소(redox enzyme)를 포함할 수 있다. 상기 산화 환원 효소는 기질을 산화 또는 환원시키는 효소를 의미할 수 있으며, 예를 들면, 옥시다아제, 퍼옥시다아제, 리덕타아제, 카탈라아제 또는 디히드로게나아제를 포함할 수 있다. 상기 산화 환원 효소의 예는 혈당 옥시다아제, 락테이트 옥시다아제, 콜레스테롤 옥시다아제, 글루타메이트 옥시다아제, HRP(horseradish peroxidase), 알코올 옥시다아제, 글루코오스 옥시다아제(glucose oxidase; GOx), 글루코오스 디히드로게나아제(glucose dehydrogenase; GDH), 콜레스테롤 에스테르게나아제, 아스코르브산 옥시다아제(ascorbic acid oxidase), 알코올 디히드로게나아제, 락카아제(laccase), 티로시나아제(tyrosinase), 갈락토오스 옥시다아제(galactose oxidase) 또는 빌리루빈 옥시다아제(bilirubin oxidase)를 포함할 수 있다. 상기 분석물 결합 물질은 기관, 작업 전극, 또는 절연 전극 상에 고정화된 것일 수 있으며, 용어 "고정화된(immobilized)"은 분석물 결합 물질과 기관 사이의 화학적 또는 물리적 결합을 의미할 수 있다. 또한, 상기 기관, 또는 전극 상에는 고정화 화합물이 고정화된 것일 수 있다. 상기 고정화 화합물은 분석물과 결합할 수 있는 물질을 의미하거나 분석물 결합 물질을 기관 또는 전극의 표면에 고정화하기 위한 링커를 의미할 수 있다. 상기 고정화 화합물은 비오틴, 아비딘, 스트렙타아비딘, 탄수화물, 폴리 L-리신, 수산화기, 티올기, 아민기, 알코올기, 카르복실기, 아미노기, 설퍼기, 알데히드기, 카르보닐기, 숙신이미드기, 말레이미드기, 에폭시기, 이소티오시아네이트기를 갖는 화합물 또는 그의 조합인 것일 수 있다.

[0016] 본 명세서에서 용어 "분석물(analyte)"은 시료 중에 존재할 수 있는 대상 물질(material of interest)을 의미할 수 있다. 검출할 수 있는 분석물은 샌드위치, 경쟁 또는 치환 분석법 배치(configuration)에 참여할 수 있는 하나 이상의 분석물 결합 물질과의 특이적-결합 상호 작용에 관련될 수 있는 것들을 포함할 수 있다. 분석물의 예는 펩티드(예를 들어, 호르몬)와 같은 항원 또는 헵텐, 단백질(예를 들어, 효소), 탄수화물, 단백질, 약물, 농약, 미생물, 항체, 및 상보적인 서열과 서열 특이적 혼성화 반응에 참여할 수 있는 핵산을 포함할 수 있다. 상기 분석물의 보다 상세한 예는 대장암 진단을 위한 마커인 CCSP(Colon Cancer Secreted Protein), 예를 들면, CCSP-2, 또는 CEA (carcinoembryonic antigen)를 포함할 수 있다.

[0017] 상기 시료는 개체, 예를 들면, 인간을 포함한 포유류 등으로부터 유래된 생물학적 시료일 수 있다. 또한, 상기 생물학적 시료는 혈액, 전혈, 혈청, 혈장, 림프액, 소변, 분변, 조직, 세포, 기관, 골수, 타액, 객담, 뇌척수액 또는 그들의 조합일 수 있다.

[0018] 또한, 상기 대장암은 대장의 점막에서 발생하는 선종, 이 외에도 림프종, 육종, 또는 편평상피암을 포함할 수 있다.

[0019] 상기 센싱부에 있어서, 상기 전극, 분석물 결합 물질 및 분석물을 수용하기 위한 테스트 셀을 통해 시료가 들어 오게 되고, 시료 내 존재하는 분석물은 분석물 결합 물질과 결합하여 테스트 셀 내에 화학적 전위 기울기를 일으킨다. 용어 "화학적 전위 기울기(chemical potential gradient)"는 활성종의 농도 기울기를 의미할 수 있다. 그러한 기울기가 2개의 전극 사이에 존재할 때, 전위차는 회로가 열리면 검출될 수 있을 것이고, 상기 회로가 닫히는 경우 기울기가 없어질 때까지 전류는 흐를 것이다. 화학적 전위 기울기는 상기 전극 사이의 전위차 또는 전류 흐름의 인가로부터 생겨나는 어떠한 전위 기울기를 의미할 수 있다. 상기 테스트 셀은 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리에테르설폰(polyethersulfone, PES), 폴리(3,4-에틸렌디옥시티오펜)(poly(3,4-ethylenedioxythiophene)), 폴리(스티렌설포네이트)(poly(styrenesulfonate)), 폴리이미드

(polyimide), 폴리우레탄(polyurethane), 폴리에스테르(polyester), 퍼플루오로폴리에테르(Perfluoropolyether, PFPE), 폴리카보네이트(polycarbonate), 또는 상기 고분자의 조합으로부터 제조된 것일 수 있다.

- [0020] 상기 이온 감지 전계효과 트랜지스터는 하부 게이트 전극; 상기 하부 게이트 전극 상에 형성된 하부 절연막; 상기 하부 절연막 상에 형성되고 서로 이격되어 있는 소스 및 드레인; 상기 하부 절연막 상에 형성되고 상기 소스와 상기 드레인 사이에 배치된 채널층; 상기 소스, 상기 드레인, 및 상기 채널층 상에 형성된 상부 절연막, 및 상기 상부 절연막 상에 형성된 상부 게이트 전극을 포함하는 것일 수 있다.
- [0021] 상기 센서부에서 발생하는 작은 표면 전위전압 차이는, 채널층을 포함하는 이중 게이트 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(ISFET)에서 발생하는 조정전결합으로 인해, 하부 전계 트랜지스터의 문턱전압변화를 크게 증폭시킨다. 여기서 증폭인자는 하부 절연막의 두께, 채널층의 두께, 상부 게이트의 절연막 두께에 의해 결정될 수 있다. 하부 절연막의 두께가 두꺼울수록, 상부 절연막 및 채널층의 두께가 얇을수록 증폭인자의 크기는 커질 수 있다.
- [0022] 채널층은 초박막층일 수 있고, 예를 들면, 두께가 10 nm 이하, 9 nm 이하, 8 nm 이하, 7 nm 이하, 6 nm 이하, 5 nm 이하, 또는 4 nm 이하일 수 있다.
- [0023] 상기 채널층의 두께의 범위 내에서, 초박막체에 유기되는 하부 게이트 전극의 강한 전기장으로 인해, 상부 계면까지 모든 조건에서 제어할 수 있는 조정전결합이 발생한다. 이를 통해, 상부 게이트 계면에 유기되는 전자 및 정공 또한 제어하고, 누설 전류를 차단할 수 있다. 또한, 안정된 증폭인자를 허용하여, 표면 전위에 따른 선형적 반응, 히스테리시스, 및 드리프트 현상을 개선시키고, 상하부 게이트의 정전 결합을 지속시킬 수 있다. 또한, 상기 채널층의 두께의 범위 내에서, 초박막 채널층을 포함하는 트랜지스터는 기존 트랜지스터에 비하여 큰 증폭인자를 허용하면서, 이온 감지력도 증대될 수 있다. 또한, 상기 채널층의 두께의 범위 내에서 초박막 채널층을 포함하는 트랜지스터는 기존 트랜지스터에 비하여 안정성도 향상시킬 수 있다. 두꺼운 채널층에서 보여지는 변화하는 증폭인자는, 상부 계면에 유기되는 누설전류 요소와 결합하여, 이온 데미지로 인한 소자의 열화 현상을 일으킬 수 있다. 반면에 일정한 증폭인자를 허용하면서 누설 전류가 제어되는 일 구체예에 따른 트랜지스터는 이온 데미지 효과를 최소화할 수 있다. 또한, 기존 트랜지스터에서 하부 절연막이 과도하게 두꺼워질 경우, 하부 전장이 채널 영역을 모두 제어하지 못하는 현상이 일어나면서, 상하부 게이트의 정전 결합이 약해지게 되는데, 일 구체예에 따른 초박막 채널층을 포함하는 트랜지스터는 정전 결합을 유지하면서 큰 증폭인자를 얻을 수 있다. 상하부 게이트의 정전 결합 현상은 상부 채널 계면이 완전 공핍이될 경우에 발생하게 되는데, 기존 트랜지스터에서는 하부 게이트의 전장이 상부 채널을 제어하지 못하기 때문에 증폭현상이 발생하지 않는다.
- [0024] 상기 채널층은 산화물 반도체, 유기물 반도체, 다결정 실리콘, 및 단결정 실리콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나를 포함할 수 있다. 채널층이 반도체, 유기물 반도체, 다결정 실리콘, 및 단결정 실리콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나를 포함하는 경우, 상하부 게이트 정전 결합이 발생하고 고감도 센서의 제작이 가능하며, 투명하고, 유연한 센서를 제공할 수 있다. 상기 채널층은 넓이 또는 길이에 제한받지 않으며, 이중 게이트 구조에서 상하부 게이트 전극을 사용하여 정전결합 현상을 활용할 수 있다.
- [0025] 또한, 상기 센서에 있어서, 상기 상부 절연막의 등가 산화막 두께(Equivalent oxide thickness)는 상기 하부 절연막의 등가 산화막 두께보다 얇은 것일 수 있다. 예를 들면, 상부 절연막의 두께는 약 25 nm 이하일 수 있고, 하부 절연막의 두께는 약 50 nm 이상일 수 있다. 상기 상부 절연막의 등가 산화막 두께가 상기 하부 절연막의 등가 산화막 두께보다 얇은 경우, 신호의 감도 증폭 현상을 유발할 수 있다.
- [0026] 상기 상부 절연막, 하부 절연막은 천연 또는 인공적으로 형성된 산화막을 포함하는 것일 수 있다. 상기 산화막의 예는 Si_xO_y , H_xfO_y , Al_xO_y , Ta_xO_y , 또는 Ti_xO_y (여기서, x 또는 y는 1 내지 5의 정수)를 포함할 수 있다. 상기 산화막은 단일, 이중, 또는 삼중 적층 구조를 가질 수 있다. 이를 통해, 물리적 두께를 증가시키고, 상부 절연막의 등가 산화막 두께는 감소시킴으로써, 센서의 감도를 증폭시키고, 누설 전류에 의한 열화 현상을 방지할 수 있다.
- [0027] 일 구체예에 따른 이중 게이트 이온 감지 전계 효과 트랜지스터는, 한 소자 내에 상부 절연막을 포함하는 전계 트랜지스터와 하부 절연막을 포함하는 하부 전계 트랜지스터를 동시에 포함하는 구조일 수 있다. 각각의 동작 모드에 따라서, 상부와 하부의 게이트로 독립적으로 동작할 수 있다. 소자의 상하부의 게이트를 동시에 사용하였을 때, 이중 게이트의 구조의 구조적 특수성으로 인하여 정전 결합 현상이 관찰되면서, 상하부 전계 트랜지스터의 상호연관성이 수립될 수 있다. 이중 동작 모드는 하부 게이트를 주 게이트로 사용하는 것일 수 있다. 따라서, 일 구체예에 따른 트랜지스터는 이중 게이트 모드로 동작하는 것일 수 있다.

- [0028] 다른 구체예에 있어서, 상기 센싱부는 시료 내 분석물에 의해 상기 분석물 결합 물질과 결합되고, 음전하 또는 양전하를 갖는 프로브를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 프로브와 상기 트랜지스터의 채널층의 전자의 정전 결합(capacitive coupling)에 의해 분석물의 신호가 증폭되는 것일 수 있다.
- [0029] 상기 프로브는 금속 나노 입자를 포함하는 것일 수 있다. 상기 금속 나노 입자는 예를 들면, 금 나노 입자일 수 있으며, 전하를 추가적으로 공급하는 효과가 있다. 또한, 상기 프로브는 양자점을 포함할 수 있다. 양자점을 이용하였을 때 금 나노 입자와 같이 전하를 추가적으로 공급하는 역할을 수행하면서, 바이오 이미징 역할도 동시에 수행할 수 있다. 또한, 상기 프로브는 페리틴(ferritin)을 포함할 수 있다. 페리틴과 금속 나노입자의 결합 구조를 통하여 단일 금속 나노 입자를 사용하였을 때에 비하여, 더 많은 전하를 추가적으로 공급 받아 더 큰 신호를 얻을 수 있다.
- [0030] 다른 구체예에 있어서, 상기 센서는 복수의 분석물을 검출하기 위해 복수의 센싱부, 및 복수의 트랜지스터를 포함하는 것일 수 있다.
- [0031] 상기 센서는 복수의 상기 센싱부, 및 복수의 상기 이온 감지 전계 효과 트랜지스터를 포함하고, 상기 복수의 센싱부와 복수의 이온 감지 전계 효과 트랜지스터는 각각 전기적으로 연결된 것일 수 있다. 상기 복수의 트랜지스터 내의 복수의 소스는 공통으로 접지되어 있고, 복수의 상부 게이트 전극은 공통으로 접지되어 있고, 및 복수의 하부 게이트 전극은 공통 전압이 인가되는 것일 수 있다. 예를 들면, 제1 트랜지스터와 제2 트랜지스터의 소스, 및 제1 센싱부와 제2 센싱부의 기준 전극은 공통으로 접지된 것일 수 있다. 예를 들면, 제1 트랜지스터와 제2 트랜지스터의 하부 전극에는 일정한 공통 전압이 인가되는 것일 수 있다. 또한, 상기 복수의 트랜지스터의 내의 복수의 드레인은 병렬 구조일 수 있다. 예를 들면, 제1 트랜지스터와 제2 트랜지스터의 드레인은 병렬 구조일 수 있다. 또한, 상기 복수의 센싱부는 독립적으로 상이한 분석물 결합 물질이 고정화된 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 제1 센싱부에는 PSA에 대한 항체가 고정화된 것일 수 있고, 제2 센싱부에는 PSMA에 대한 항체가 고정화된 것일 수 있다. 상기 복수의 트랜지스터는 상기 복수의 센싱부로부터 동일한 또는 상이한 분석물 신호를 감지하고, 이를 증폭하여 반도체 파라미터 분석기(semiconductor parameter analyzer)를 통해 신호를 출력할 수 있다.
- [0032] 다른 구체예에 있어서, 상기 신호 처리부는 상기 트랜지스터와 전기적으로 연결되고, 상기 트랜지스터로부터 측정된 전위차로부터 시료 내 분석물의 양을 결정하기 위한 연산 모듈을 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 연산 모듈은 분석물의 결정을 위한 것일 수 있다. 본 명세서에서 용어 "분석물의 결정(determination of an analyte)"은 시료를 평가하기 위한 정성적, 반-정량적 및 정량적 과정을 의미할 수 있다. 정성적 평가에서, 결과는 시료 중에 분석물이 검출되는지 여부를 나타낸다. 반-정량적 평가에서, 결과는 분석물이 미리 정의된 어떤 경계값 이상 존재하는지 여부를 나타낸다. 정량적 평가에서, 결과는 존재하는 분석물의 양의 수치적 표시이다. 또한 측정된 수치의 변화는 전류 또는 전위의 특이적 수치를 특이적 장치 구조 및 분석물에 대한 보정 수치에 의존한 분석물의 수치로 변환시키는 룩업 테이블(look-up table)을 사용할 수 있다. 상기 연산 모듈은 분석물의 알려진 농도에 따른 전위차를 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들면, 상기 연산 모듈은 정상 대조군 대비 시료 내 대장암 바이오마커의 양을 결정하는 것일 수 있다.
- [0033] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 센서는 통신수단이 구비되어 있어 외부의 서버 또는 단말부와 정보의 송수신이 가능하도록 구성될 수 있다. 상기한 통신수단은 유선 또는 무선의 통신수단을 채용할 수 있다. 따라서 케이블 연결수단을 이용한 유선 통신을 이용할 수 있으며, Bluetooth 모듈 또는 Zigbee 모듈 뿐만 아니라 4G, LTE, UWB, WiFi, WCDMA, USN, IrDA 모듈 등을 포함하는 무선의 통신 수단을 이용할 수 있다.
- [0034] 상기 단말부는 컴퓨터, 노트북, 스마트폰, 일반 휴대폰, PDA, 별도의 통신기능을 가지는 계측기 또는 제어 기기 등의 통신기를 포함할 수 있다. 상기 단말부는 중앙처리장치가 구비되어 있고 컴퓨터 프로그램, 애플리케이션 프로그램 등과 같은 소프트웨어를 구동할 수 있는 OS(operationg system) 기반이 되어있는 것일 수 있다. 따라서 상기 단말부는 상기 센서에서 제공하는 시료 내 분석물 측정데이터를 해석, 분석, 가공할 수 있는 응용프로그램이 탑재되어 있어 시료 내 분석물 측정데이터를 해석, 분석, 가공하는 기능을 수행하게 될 수 있다. 또한 상기 단말부는 상기한 시료 내 분석물 측정데이터 또는 시료 내 분석물 측정데이터를 해석, 분석, 가공한 데이터를 디스플레이하는 기능을 수행할 수 있다. 또한 상기 단말부는 센서의 제어부와 연결 또는 연동되어 있어서, 이 단말부에서 상기 센서를 운전, 제어하는 기능을 수행할 수 있다.

발명의 효과

- [0035] 일 양상에 따른 센서에 의하면 혈액 또는 변 등의 시료로부터의 대장암 바이오마커의 초정밀/저농도 검지가 가

능하여 극소량의 샘플만으로도 대장암을 조기 진단할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0036]

도 1은 일 구체예에 따른 센서의 모식도를 나타낸 도면이다.

도 2는 일 구체예에 따른 센서의 센싱부를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 3은 일 구체예에 따른 센서의 프로브에 의한 신호 증폭에 관한 것을 도식화 하여 나타낸 도면이다.

도 4는 일 구체예에 따른 센서의 안정성에 대한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 일 구체예에 따른 센서를 사용한 실제 대장암 환자의 혈청에서 CCSP2를 검출한 결과이다.

도 6은 실제 측정된 환자의 혈청 샘플 과 PDX 모델 및 대조군(control group)에 대한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

본 실시예들에서 사용되는 용어는 본 실시예들에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 기술분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 임의로 선정된 용어도 있으며, 이 경우 해당 실시예의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서, 본 실시예들에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 실시예들의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0038]

실시예들에 대한 설명들에서, 어떤 부분이 다른 부분과 연결되어 있다고 할 때, 이는 직접적으로 연결되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 구성요소를 사이에 두고 전기적으로 연결되어 있는 경우도 포함한다. 또한 어떤 부분이 어떤 구성요소를 포함한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 또한, 실시예들에 기재된 "...부", "...모듈"의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어 또는 소프트웨어로 구현되거나 하드웨어와 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.

[0039]

본 실시예들에서 사용되는 "구성된다" 또는 "포함된다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 여러 구성 요소들, 또는 여러 단계들을 반드시 모두 포함하는 것으로 해석되지 않아야 하며, 그 중 일부 구성 요소들 또는 일부 단계들은 포함되지 않을 수도 있고, 또는 추가적인 구성 요소 또는 단계들을 더 포함할 수 있는 것으로 해석되어야 한다.

[0040]

하기 실시예들에 대한 설명은 권리범위를 제한하는 것으로 해석되지 말아야 하며, 해당 기술분야의 당업자가 용이하게 유추할 수 있는 것은 실시예들의 권리범위에 속하는 것으로 해석되어야 할 것이다. 이하 첨부된 도면들을 참조하면서 오로지 예시를 위한 실시예들을 상세히 설명하기로 한다.

[0041]

도 1은 일 구체예에 따른 센서의 모식도를 나타낸 도면이다. 도 1을 참조하여 설명하면, 일 구체예에 따른 센서(100)는 시료 내의 분석물을 검출하기 위한 센싱부(110), 및 상기 센싱부(110)와 전기적으로 연결된 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(130)를 포함할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 센서(100)는 시료 내의 분석물을 검출하기 위한 전기화학적 센싱부(110), 및 상기 센싱부(110)와 전기적으로 연결되고, 상기 센싱부(110)로부터 발생된 신호를 증폭하기 위한 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(130)를 포함하는 신호 처리부(130)를 포함하고, 상기 센싱부(110)는 상기 신호 처리부(130)로터 분리가능한 것일 수 있고, 상기 연결은 센싱부(110)의 전극과 트랜지스터(130)의 상부 게이트 전극 사이에 이루어진 것일 수 있다. 다른 구체예에 있어서, 상기 센서(100)는 상기 센싱부(110)와 상기 신호 처리부(130)를 연결하기 위한 연결부(120)를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 연결부(120)는 상기 센싱부(120)가 상기 연결부로부터 분리 가능하도록 구성된 것일 수 있고, 예를 들면, 플러그의 형태를 가질 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 센서(100)는 결과를 표시하기 위한 디스플레이부를 더 포함할 수 있다. 상기 디스플레이부는 결과를 표시하는 디스플레이 및 하나 이상의 조절 인터페이스(예를 들어, 전원 버튼, 또는 스크롤 휠 등)를 갖는 틀을 더 포함할 수 있다. 상기 틀은 센서를 수신하기 위한 슬롯을 포함할 수 있다. 틀의 내부에는 시료가 제공되었을 때 센서의 전극에 전위 또는 전류를 인가하기 위한 회로가 있을 수 있다. 상기 측정기에 사용될 수 있는 적절한 회로는 예를 들어 상기 전극을 가로지르는 상기 전위를 측정할 수 있는 이상적인 전압 측정기일 수 있다. 상기 전위가 측정될 때 열리거나 또는 전류의 측정을 위해 닫히는 스위치가 또한 제공된다.

[0042] 상기 이온 감지 전계효과 트랜지스터(130)는 하부 게이트 전극(131); 상기 하부 게이트 전극(131) 상에 형성된 하부 절연막(132); 상기 하부 절연막(132) 상에 형성되고 서로 이격되어 있는 소스(134) 및 드레인(133); 상기 하부 절연막(132) 상에 형성되고 상기 소스(134)와 상기 드레인(133) 사이에 배치된 채널층(135); 상기 소스(134), 상기 드레인(133), 및 상기 채널층(135) 상에 형성된 상부 절연막(136), 및 상기 상부 절연막(136) 상에 형성된 상부 게이트 전극(137)을 포함하는 것일 수 있다. 상기 센싱부에서 발생하는 작은 표면 전위전압 차이는, 채널층(135)을 포함하는 이중 게이트 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(ISFET)(130)에서 발생하는 조정 전계효과로 인해, 하부 전계 트랜지스터의 문턱전압변화를 크게 증폭시킨다. 여기서 증폭인자는 하부 절연막(132)의 두께, 채널층(135)의 두께, 상부 게이트의 절연막(136) 두께에 의해 결정될 수 있다. 하부 절연막(132)의 두께가 두꺼울수록, 상부 절연막(136) 및 채널층(135)의 두께가 얇을수록 증폭인자의 크기는 커질 수 있다. 채널층(135)은 초박막층일 수 있고, 예를 들면, 두께가 10 nm 이하, 9 nm 이하, 8 nm 이하, 7 nm 이하, 6 nm 이하, 5 nm 이하, 또는 4 nm 이하일 수 있다. 상기 채널층(135)은 산화물 반도체, 유기물 반도체, 다결정 실리콘, 및 단결정 실리콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나를 포함할 수 있다. 또한, 상기 센서에 있어서, 상기 상부 절연막(136)의 등가 산화막 두께(Equivalent oxide thickness)는 상기 하부 절연막(132)의 등가 산화막 두께보다 얇은 것일 수 있다. 예를 들면, 상부 절연막(136)의 두께는 약 25 nm 이하일 수 있고, 하부 절연막(132)의 두께는 약 50 nm 이상일 수 있다. 상기 상부 절연막(136)의 등가 산화막 두께가 상기 하부 절연막(132)의 등가 산화막 두께보다 얇은 경우, 신호의 감도 증폭 현상을 유발할 수 있다. 일 구체예에 따른 이중 게이트 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(130)는, 한 소자 내에 상부 절연막(136)을 포함하는 전계 트랜지스터와 하부 절연막(132)을 포함하는 하부 전계 트랜지스터를 동시에 포함하는 구조일 수 있다. 각각의 동작 모드에 따라서, 상부와 하부의 게이트로 독립적으로 동작할 수 있다. 소자의 상하부의 게이트를 동시에 사용하였을 때, 이중 게이트의 구조의 구조적 특성으로 인하여 정전 결합 현상이 관찰되면서, 상하부 전계 트랜지스터의 상호 연관성이 수립될 수 있다. 이중 동작 모드는 하부 게이트를 주 게이트로 사용하는 것일 수 있다. 따라서, 일 구체예에 따른 트랜지스터는 이중 게이트 모드로 동작하는 것일 수 있다.

[0043] 다른 구체예에 있어서, 상기 센서는 복수의 분석물을 검출하기 위해 복수의 센싱부(110), 및 복수의 트랜지스터(130)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 센서는 복수의 상기 센싱부(110), 및 복수의 상기 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(130)를 포함하고, 상기 복수의 센싱부(110)와 복수의 이온 감지 전계 효과 트랜지스터(130)는 각각 전기적으로 연결된 것일 수 있다. 상기 복수의 트랜지스터(130) 내의 복수의 소스는 공통으로 접지되어 있고, 복수의 상부 게이트 전극은 공통으로 접지되어 있고, 및 복수의 하부 게이트 전극은 공통 전압이 인가되는 것일 수 있다. 또한, 상기 복수의 트랜지스터(130)의 내의 복수의 드레인은 병렬 구조일 수 있다. 또한, 상기 복수의 센싱부(110)는 독립적으로 상이한 분석물 결합 물질이 고정화된 것일 수 있다. 상기 복수의 트랜지스터(130)는 상기 복수의 센싱부(110)로부터 동일한 또는 상이한 분석물 신호를 감지하고, 이를 증폭하여 반도체 파라미터 분석기(semiconductor parameter analyzer)를 통해 신호를 출력할 수 있다.

[0044] 다른 구체예에 있어서, 상기 신호 처리부는 상기 트랜지스터(130)와 전기적으로 연결되고, 상기 트랜지스터(130)로부터 측정된 전위차로부터 시료 내 분석물의 양을 결정하기 위한 연산 모듈(미도시)을 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 연산 모듈은 분석물의 결정을 위한 것일 수 있다. 상기 연산 모듈은 분석물의 알려진 농도에 따른 전위차를 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들면, 상기 연산 모듈은 정상 대조군 대비 시료 내 대장암 마커의 양을 결정하는 것일 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, 상기 센서(100)는 통신수단(미도시)이 구비되어 있어 외부의 서버 또는 단말부와 정보의 송수신이 가능하도록 구성될 수 있다. 상기한 통신수단은 유선 또는 무선의 통신수단을 채용할 수 있다.

[0045] 도 2는 일 구체예에 따른 센서의 센싱부를 도식화하여 나타낸 도면이다. 도 2를 참조하여 센싱부를 설명하면, 상기 센싱부(110)는 기판(111); 상기 기판 상에 형성된 작업 전극(112) 및 기준 전극(115); 상기 작업 전극(112) 상에 고정화된 분석물 결합 물질; 및 상기 전극(112, 115), 분석물 결합 물질 및 분석물을 수용하기 위한 테스트 셀(114)을 포함하는 것일 수 있다. 상기 센싱부(110)는 일회용으로 사용하도록 구성된 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 기판은 실리콘, 유리, 금속, 플라스틱, 및 세라믹으로 구성되는 군으로부터 선택되는 물질일 수 있다. 상기 전극(112, 115)의 예는 은, 은에폭시, 팔라듐, 구리, 금, 백금, 은/염화은, 은/은이온, 또는 수은/산화수은일 수 있다. 또한, 상기 센싱부(110)는 상기 기판(111) 또는 상기 작업 전극(112) 상에 형성된 절연 전극(113)을 포함할 수 있다. 상기 절연 전극(113)은 천연 또는 인공적으로 형성된 산화막을 포함하는 것일 수 있다. 상기 산화막의 예는 Si_xO_y , H_xfO_y , Al_xO_y , Ta_xO_y , 또는 Ti_xO_y (여기서, x 또는 y는 1 내지 5의 정수)를 포함할 수 있다. 상기 산화막을 형성하는 것은 알려진 방법에 의하여 이루어질 수 있다. 예를 들면, 산화물을 기판 상에 액상침적 (liquid phase deposition), 증발, 및 스퍼터링에 의하여 침적함으로써 이루어질 수 있다. 상기 분

석물 결합 물질은 DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 아미노산, 탄수화물, 효소, 항체, 항원, 수용체, 바이러스, 기질, 리간드 또는 멤브레인, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 분석물 결합 물질은 대장암 진단을 위한 마커인 CCSP(Colon Cancer Secreted Protein), 예를 들면, CCSP-2, 또는 CEA (carcinoembryonic antigen)에 특이적으로 결합할 수 있는 항체인 것일 수 있다. 분석물의 예는 펩티드(예를 들어, 호르몬)와 같은 항원 또는 헵텐, 단백질(예를 들어, 효소), 탄수화물, 단백질, 약물, 농약, 미생물, 항체, 및 상보적인 서열과 서열 특이적 혼성화 반응에 참여할 수 있는 핵산을 포함할 수 있다. 상기 분석물의 보다 상세한 예는 대장암 진단을 위한 마커인 CCSP(Colon Cancer Secreted Protein), 예를 들면, CCSP-2, 또는 CEA (carcinoembryonic antigen)를 포함할 수 있다. 상기 센싱부(110)에 있어서, 상기 전극, 분석물 결합 물질 및 분석물을 수용하기 위한 테스트 셀(114)을 통해 시료가 들어오게 되고, 시료 내 존재하는 분석물은 분석물 결합 물질과 결합하여 테스트 셀(114) 내에 화학적 전위 기울기를 일으킨다.

[0046] 도 3은 일 구체예에 따른 프로브를 사용한 센서를 도식화하여 나타낸 도면이다. 도 3을 참조하여 설명하면, 상기 센싱부는 시료 내 분석물(20)에 의해 상기 분석물 결합 물질(10)과 결합되고, 음전하 또는 양전하를 갖는 프로브(30)를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 프로브(30)에 의해 charge collection이 일어나고(①), 이후에 상기 프로브(30)와 상기 트랜지스터의 채널층(135)의 전자의 정전 결합(capacitive coupling)이 일어나(②) 분석물의 신호가 증폭되는 것일 수 있다.

[0047] 실시예. 센서의 제작 및 특성 분석

[0048] (1) 전계 효과 대장암 진단 센서의 제작

[0049] (1.1) 이중 게이트 이온 감지 전계 효과 트랜지스터의 제작

[0050] 기판은 약 10 내지 20 Ωcm 의 비저항을 갖는 SOI(silicon-on-insulator)로 제작하고, 하부 게이트 전극인 실리콘의 두께는 약 107 nm로, 하부 절연막인 매몰된 SiO_2 산화막의 두께는 약 224nm로 제조하였다. 표준 RCA cleaning을 수행한 후, 초박막 형성을 위하여 약 2.38 중량%의 테트라메틸암모늄 히드록옥시드(TMAH) 용액으로 상부 실리콘을 식각하고, 포토리소그래프를 이용하여 채널영역을 형성하였다. 형성된 채널의 길이와 폭은 각각 약 20 μm , 및 20 μm 이었고, 두께는 약 4.3 nm이었다. 이어서, sputtering system을 사용하여 타이타늄 나이트라이드 (TiN) 전극을 형성하였다. 이후, 소스와 드레인 상에 약 23 nm 두께의 실리콘 다이옥시드를 산화를 통해 상부 절연막을 형성시켰다. 상부 게이트 전극은 약 150 nm 두께의 TiN 박막층을 sputtering system을 사용하여 증착 시켰다. 다음으로, 결합을 없애고 그들 사이의 계면 상태를 향상시키기 위해 약 450 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 N_2 , 및 H_2 를 포함하는 가스 조건에서 열처리를 수행하여 이중 게이트 이온 감지 전계 효과 트랜지스터를 제조하였다.

[0051] (1.2) 전기화학적 센싱부의 제작

[0052] 전기화학적 센싱부를 제작하기 위하여 기판은 약 300 nm의 glass를 사용하였다. 표준 RCA cleaning을 실시한 후, E-beam evaporator를 사용하여 기판 표면에 전기적 전위차를 측정하기 위한 작업 전극 ITO 를 약 100 nm 두께로 증착하였다. 다음에, 절연 전극으로, 산화막인 SnO_2 막을 RF 스퍼터를 사용하여 상기 ITO 층 위에 약 45 nm 두께로 증착하였다. 이 때 RF power는 약 50 W이었다. 이후에, 약 20 sccm의 유동 속도(flow rate)를 갖는 Ar 가스 조건 및 약 3 mtorr 압력 조건에서 스퍼터링 공정을 수행하였다. 이어서, 시료를 수용하기 위한 테스트 셀을 폴리디메틸실록세인(PDMS)로 제작하고 상기 절연 전극 상에 부착하여 센싱부를 제작하였다. 아울러, 기준 전극으로는 은/염화은 전극을 사용하였다.

[0053] (1.3) 센서의 제작

[0054] 상기 (1.1)에서 제작한 트랜지스터의 상부 게이트 전극과 상기 (1.2)에서 제작한 센싱부의 작업 전극을 플러그인의 형태로 연결하여 센서를 제작하였다.

[0055] (2) 센서의 특성 분석

[0056] (2.1) 센서의 안정성 평가

[0057] 상기 (1.3)에서 제작한 센서의 안정성을 평가하기 위하여 pH4, pH7, 그리고, pH10 용액을 번갈아 가며 사용하여 측정하였다. 또한, pH7에서 10시간 동안 신호를 측정하여 안정성을 평가 하였다.

[0058] 최초에 pH7 용액을 10 분 반응시킨 뒤, 이를 제거하고 바로 pH 10 용액을 주입하여 다시 10분 반응시키고, 이후 pH 10 용액 제거 후 다시 pH7 샘플을 주입, 10분을 반응시키고, 이후 pH4를 주입, 10분간 반응시키는 방법을 반

복적으로 수행하여 센서의 신호가 얼마나 변하는지를 분석하였고, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0059] 도 4는 일 구체예에 따른 센서의 안정성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[0060] 도 4에 나타낸 바와 같이, 일 구체예에 따른 센서는 상이한 용액을 번갈아 주입하여도 기준 전압이 용액에 따라 일정하게 측정됨을 알 수 있고, 따라서 일 구체예에 따른 센서는 전기적 신호를 안정하게 측정할 수 있음을 알 수 있다.

[0061] (2.2) 대장암 마커인 CCSP2의 검출

[0062] 대장암 마커인 CCSP2를 검출하기 위하여 혈액 및 변에서 안정적으로 동작 할 수 있도록 Box (Buried oxide) 및 Top Si의 두께를 조절하여 민감도를 증대 시키고, 센서의 보호를 위해서 분리된 교체형 감지부 (Disposable Sensing membrane)을 대장암 특이적 항체처리를 하여, 대장암 마커를 검출하였고, 그 결과를 도 5, 6 및 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

sample	정상	PDX1	1번	2번	3번	4번
ΔV	-0.1536	0.35356	0.10172	-0.04471	0.16138	-0.3362
Concentration (fg/ml)	0.137 fg/ml	1.36 fg/ml	0.318 fg/ml	0.137 fg/ml	0.450 fg/ml	0.0253 fg/ml
sample	5번	6번	7번	8번	9번	10번
ΔV	0.4241	0.38574	0.14369	0.00409	-0.25617	-4.26E-01
Concentration (fg/ml)	2.05 fg/ml	1.64 fg/ml	0.406 fg/ml	0.181 fg/ml	0.0402 fg/ml	0.0151 fg/ml

[0064] 도 5, 6은 실제 측정된 환자의 혈청 샘플 및 대조군(control group)에 대한 결과를 나타낸다.

[0065] 도 5, 6 및 표 1에 나타낸 바와 같이, Positive control에서 가장 높은 전압의 변화를 확인하였으며, 환자의 혈청에서 정상인보다 높은 양의 전압 변화가 있었음을 확인하였다. 또한 이를 Standard data와 비교하여 환자의 혈청에서 CCSP-2가 검출되었음을 정량적으로 계산하였다.

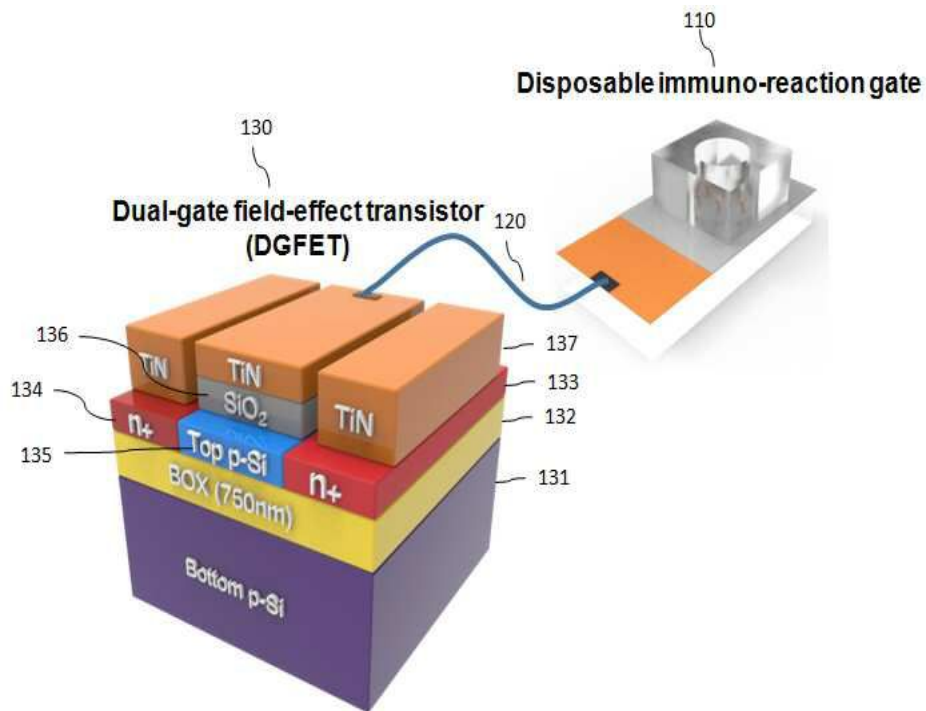
[0066] 상기의 결과로 기존 ELISA 방식으로는 검출되지 않는 CCSP-2에 대해 일 구체예에 따른 센서를 사용하여 검출하였으며, 이는 일 구체예에 따른 진단 센서의 우수성을 나타내는 것이다.

부호의 설명

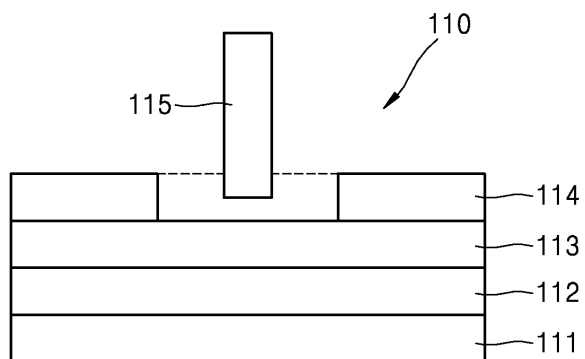
[0067] 10: 분석물 결합 물질 20: 분석물
30: 프로브 100: 센서
110: 센정부 110: 기관
111: 작업 전극 113: 절연 전극
114: 테스트 셀 115: 기준 전극
120: 연결부 130: 트랜지스터를 포함하는 신호 처리부
131: 하부 게이트 전극 132: 하부 절연막
133: 드레인 134: 소스
135: 채널층 136: 상부 절연막
137: 상부 게이트 전극

도면

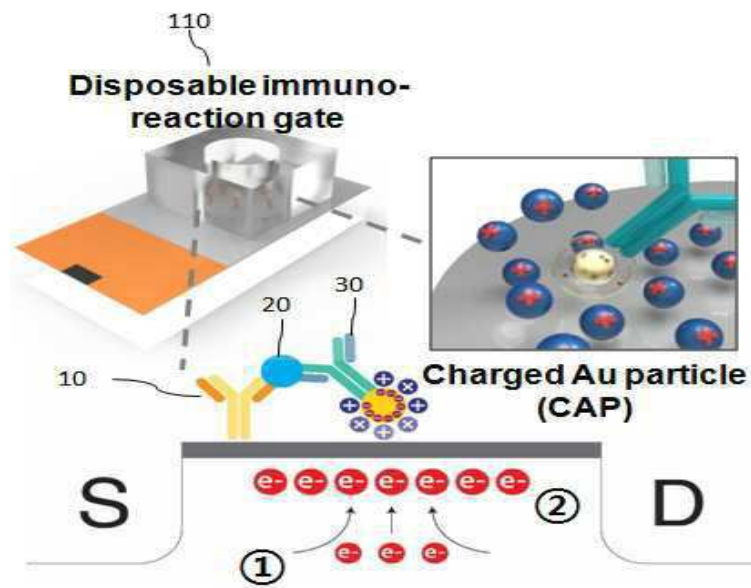
도면1



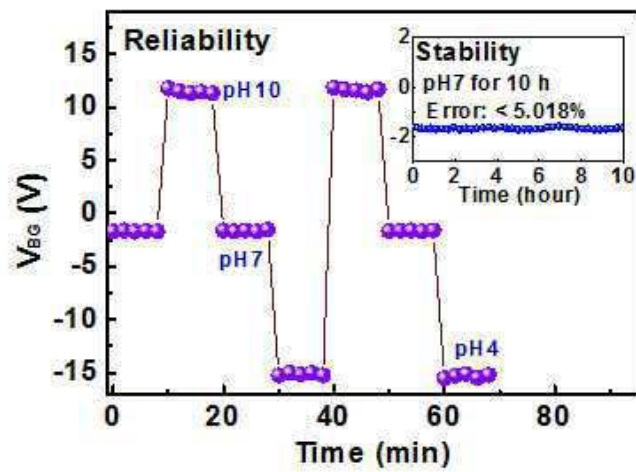
도면2



도면3



도면4



도면5



도면6

