

(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
2017年10月5日(05.10.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/170238 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/72 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/012043
- (22) 国際出願日: 2017年3月24日(24.03.2017)
- (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 2016-063490 2016年3月28日(28.03.2016) JP
特願 2016-104468 2016年5月25日(25.05.2016) JP
特願 2016-144124 2016年7月22日(22.07.2016) JP
特願 2016-144125 2016年7月22日(22.07.2016) JP
特願 2016-144357 2016年7月22日(22.07.2016) JP
- (71) 出願人: T D K 株式会社(TDK CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1080023 東京都港区芝浦三丁目9番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 原谷 進(HARATANI Susumu); 〒1080023 東京都港区芝浦三丁目9番1号 T D K 株式会社内 Tokyo (JP). 坪池 祥生(TSUBOIKE Sachio); 〒1080023 東京都港区芝浦三丁目9番1号 T D K 株式会社内 Tokyo (JP). 北川 寿美子(KIT-AGAWA Sumiko); 〒1080023 東京都港区芝浦三丁目9番1号 T D K 株式会社内 Tokyo (JP). 菊川

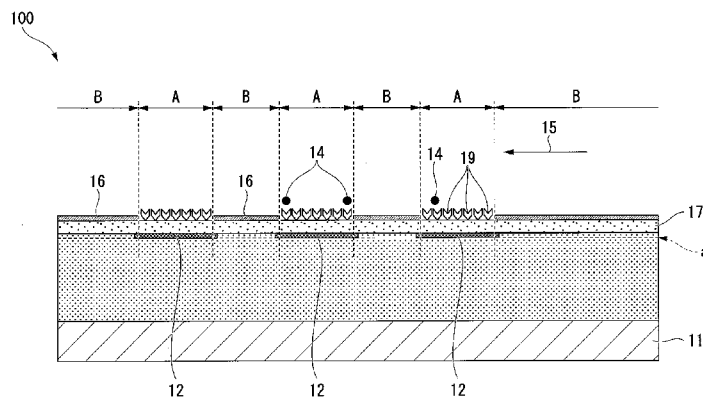
隆(KIKUKAWA Takashi); 〒1080023 東京都港区芝浦三丁目9番1号 T D K 株式会社内 Tokyo (JP). 柚賀 春希(YUGA Haruki); 〒1080023 東京都港区芝浦三丁目9番1号 T D K 株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 棚井 澄雄, 外(TANAI Sumio et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (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, 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,

[続葉有]

(54) Title: BIOSENSOR AND BIOCHIP

(54) 発明の名称: バイオセンサ及びバイオチップ



(57) Abstract: This biosensor is equipped with: a substrate having a surface on which a first region and a second region positioned adjacent to the first region are formed; a magnetoresistance effect element which is positioned in at least the first region, and for which the resistance value detected according to the inputted magnetic field changes; a protective film that is positioned in both the first and second regions, covers the surface of the magnetoresistance effect element, and has an affinity substance thereon that is positioned in the uppermost section of the first region and recognizes biomolecules on the outermost surface only in the first region; and an adsorption-preventing film that is not substantially provided with the affinity substance, and is positioned in at least the uppermost section of the second region. Therein, the protective film and the adsorption-preventing film are configured from different materials.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2017/170238 A1



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 添付公開書類:

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).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

バイオセンサが、第 1 の領域、及び前記第 1 の領域に隣接して配設される第 2 の領域が形成される面を有する基板と、少なくとも前記第 1 の領域上に配置され、入力される磁界に応じて検出される抵抗値が変化する磁気抵抗効果素子と、前記第 1 の領域上及び前記第 2 の領域上の両方に配置され、前記磁気抵抗効果素子の表面を覆うと共に、前記第 1 の領域上において最上部に配置され、前記第 1 の領域上においてのみ外表面に前記生体分子を認識する親和性物質を有する保護膜と、少なくとも前記第 2 の領域上においてはその最上部に配置され、前記親和性物質を実質的に備えない吸着防止膜と、を備え、前記保護膜及び前記吸着防止膜は互いに異なる材料から構成されている。

明 細 書

発明の名称： バイオセンサ及びバイオチップ

技術分野

[0001] 本発明は、バイオセンサ及びバイオチップに関する。

本願は、2016年3月28日に、日本に出願された特願2016-063490号、2016年5月25日に、日本に出願された特願2016-104468号、2016年7月22日に、日本に出願された特願2016-144124号、2016年7月22日に、日本に出願された特願2016-144125号、及び2016年7月22日に、日本に出願された特願2016-144357号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 磁気センサとしては、巨大磁気抵抗効果（GMR）素子や磁気トンネル接合（TMR）素子や異方性磁気抵抗効果（AMR）等の磁気抵抗効果素子を用いることが多い（例えば、特許文献1及び2参照。）。磁気抵抗効果素子は、入力される磁界に応じて出力される抵抗値が変化する素子であり、この出力される抵抗値に基づいて、検出された磁界の変化を計測することができる。

[0003] 図6及び図7は、従来のバイオセンサ500を説明する図である。図6に示すように、バイオセンサ500は、基板101と、磁気抵抗効果素子102と、保護膜107と、標的とする生体分子を捕捉する生体分子捕捉層109とを、この順に備えている。試料中の生体分子が、生体分子捕捉層109に捕捉され、前記生体分子に親和性を有する磁気ビーズが、前記生体分子を介して生体分子捕捉層109上に捕捉された後に、磁界を横向きに印加すると（印加磁界105）、磁気ビーズ104から浮遊磁界111が発生し、浮遊磁界111が磁気抵抗効果素子102に入力される。

[0004] 図7は、従来のバイオセンサ500に用いられる、従来の磁気抵抗素子10

2の詳細を示した図である。図7に示すように、磁気抵抗効果素子102は、三本一組のミアンダ構造を有している。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：日本国特表2005-513475号公報

特許文献2：日本国特開2008-039782号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 図7に示すように、ミアンダ構造では、磁気ビーズ104が磁気抵抗効果素子102上に配置される場合と、磁気抵抗効果素子102間に配置される場合とがある。係る配置の違いにより、即ち、磁気抵抗効果素子102と磁気ビーズ104との相対位置により出力が正負で変動する。そのため、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することで、濃度の測定値にバラツキが生じて、十分な精度が得られない問題点があった。

[0007] 本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差が回避され、高精度に試料中の生体分子を検出するバイオセンサを提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、磁気抵抗効果素子の細線間に、吸着防止膜を配置することにより、磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差を回避できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

本発明の第1態様に係るバイオセンサは、試料中の生体分子を検出するためのバイオセンサであって、第1の領域、及び前記第1の領域に隣接して配設

される第2の領域が形成される面を有する基板と、少なくとも前記第1の領域上に配置され、入力される磁界に応じて検出される抵抗値が変化する磁気抵抗効果素子と、前記第1の領域上及び前記第2の領域上の両方に配置され、前記磁気抵抗効果素子の表面を覆うと共に、前記第1の領域上において最上部に配置され、前記第1の領域上においてのみ外表面に前記生体分子を認識する親和性物質を有する保護膜と、少なくとも前記第2の領域上においてはその最上部に配置され、前記親和性物質を実質的に備えない吸着防止膜と、を備え、前記保護膜及び前記吸着防止膜は互いに異なる材料から構成されている。

[0010] 上記態様に係るバイオセンサは、前記吸着防止膜の外表面に前記生体分子の非特異的吸着を抑制する物質をさらに備えてもよい。

前記保護膜を構成する材料が貴金属であり、前記吸着防止膜を構成する材料が酸化物であってもよい。

前記保護膜を構成する材料が酸化物であり、前記吸着防止膜を構成する材料が貴金属であってもよい。

前記貴金属が、金、銀、白金、ロジウム、ルテニウム及びパラジウムのうちからなる群から選ばれる少なくとも1種であってもよい。

前記酸化物が、アルミナ、シリカ、酸化チタン、酸化ジルコニウム、酸化インジウム、酸化タルタル、酸化亜鉛、酸化ガリウム及び酸化スズからなる群から選ばれる少なくとも1種であってもよい。

[0011] 前記非特異的吸着を抑制する物質がチオール基、イソチオシアネート基及びジスルフィド基からなる群から選ばれる少なくとも1つを有してもよい。

前記非特異的吸着を抑制する物質がアルコキシシラン基及びホスホン酸基のうち少なくともいずれかを有してもよい。

[0012] 前記保護膜が複数の膜からなってもよい。

前記吸着防止膜が、前記保護膜を構成する複数の膜のうちの最上部の膜以外の膜上の、前記第1の領域及び第2の領域のいずれにも配置されていてもよい。

前記吸着防止膜が、前記保護膜を構成する複数の膜のうちの最上部の膜以外の膜上の、前記第 2 の領域にのみ配置されていてもよい。

[0013] 本発明の第 2 態様に係るバイオチップは、上記第 1 態様に係るバイオセンサを備える。

発明の効果

[0014] 本発明の上記態様によれば、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差が回避され、高精度に試料中の生体分子を検出することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]本発明の第 1 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す斜視図である。

[図2]本発明の第 1 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図である。

[図3]本発明の第 2 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図である。

[図4]本発明の第 3 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図である。

[図5]本発明の第 4 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図である。

[図6]従来の磁気検出型バイオセンサの断面図である。

[図7]従来の磁気検出型バイオセンサの斜視図である。

発明を実施するための形態

[0016] ◇バイオセンサ

本発明の一実施形態に係るバイオセンサは、基板と、磁気抵抗効果素子と、保護膜と、吸着防止膜とを備える。

基板は、第 1 の領域、及び前記第 1 の領域に隣接して配設される第 2 の領域が形成される面を有する。

磁気抵抗効果素子は、少なくとも前記第 1 の領域上に配置され、入力される

磁界に応じて検出される抵抗値が変化するように構成されている。

保護膜は、前記第 1 の領域上及び前記第 2 の領域上の両方に配置され、前記磁気抵抗効果素子の表面を覆うと共に、前記第 1 の領域上において最上部に配置されている。また、保護膜は、前記第 1 の領域上においてのみ外表面に前記生体分子を認識する親和性物質を有する。

吸着防止膜は、少なくとも前記第 2 の領域上においてはその最上部に配置され、前記親和性物質を実質的に備えない。

前記保護膜及び前記吸着防止膜は互いに異なる材料から構成されている。

[0017] なお、本明細書において、「バイオセンサ」とは、酵素、抗原、抗体、核酸（DNA，RNA等に限らず、例えば、LNA等の人工核酸も含む。）等の生体材料（天然由来であってもよく、化学合成したものであってもよい。）を感知するセンサを意味する。

また、「吸着防止膜」とは、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線間に生体分子、又は磁気ビーズが吸着するのを防止するための膜を意味する。

[0018] 本実施形態のバイオセンサは、少なくとも前記第 2 の領域において最上部に配置され、前記親和性物質を実質的に備えない吸着防止膜を備えることにより、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差が回避され、高精度に試料中の生体分子を検出することができる。

[0019] 本明細書において、「親和性物質を実質的に備えない」とは、親和性物質を全く含まない、又は、例えば、吸着防止膜上に非特異的に親和性物質が吸着した場合において、生体分子を捕捉することができない程度の量しか備えていない状態を意味する。

[0020] ◎バイオセンサの構造

本実施形態のバイオセンサを構造の違いごとに、以下、図面を参照しながら説明する。なお、以下の説明で用いる図は、本実施形態の特徴を分かり易くするために、便宜上、要部となる部分を拡大して示している場合があり、各構成要素の寸法比率等が実際と同じであるとは限らない。

[0021] ＜第 1 実施形態＞

図 1 は、本発明の第 1 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す斜視図である。

図 1 に示すように、磁気抵抗効果素子 1 2 は、三本一組のミランダ構造を有し、磁気抵抗効果素子 1 2 の細線間に吸着防止膜 1 6 が配置されている。また、図 2 は、本発明の第 1 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図であり、図 1 に示したバイオセンサの X-X' の断面図である。

以下にて記述する、第 1 の領域、第 2 の領域、第 1 の平面、第 2 の平面は仮想的な領域又は平面で、領域又は平面上の部材の位置関係を定義するために便宜的に導入したものである。なお、本実施形態のバイオセンサ上において、第 1 の領域及び第 2 の領域は、交互に繰り返して存在している。

[0022] 本実施形態のバイオセンサ 1 0 0 は、試料中の生体分子を検出する。

バイオセンサ 1 0 0 は、基板 1 1 と、磁気抵抗効果素子 1 2 と、保護膜 1 7 と、吸着防止膜 1 6 とを備える。

基板 1 1 は、第 1 の領域 A、及び前記第 1 の領域 A に隣接して配設される第 2 の領域 B が形成される面を有する。

磁気抵抗効果素子 1 2 は、少なくとも前記第 1 の領域 A 上に配置され、入力される磁界に応じて検出される抵抗値が変化するように構成されている。

保護膜 1 7 は、第 1 の領域 A 上及び第 2 の領域 B 上の両方に配置され、磁気抵抗効果素子 1 2 の表面を覆うと共に、第 1 の領域 A 上において最上部に配置されている。また、保護膜 1 7 は、第 1 の領域 A 上においてのみ外表面に生体分子を認識する親和性物質 1 9（以下、「第 1 の親和性物質」と称することがある。）を有する。

吸着防止膜 1 6 は、少なくとも第 2 の領域 B 上においてはその最上部に配置され、親和性物質 1 9 を実質的に備えない。

保護膜 1 7 及び吸着防止膜 1 6 は互いに異なる材料から構成されている。

吸着防止膜 1 6 は、親和性物質 1 9 を実質的に備えず、保護層 1 7 と異なる材料から構成されている。これにより、生体分子又は磁気ビーズ 1 4 の吸着

防止膜への吸着を抑制することができる。さらに、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差が回避され、高精度に試料中の生体分子を検出することができる。

[0023] ここで、磁気抵抗効果素子 1 2 について「少なくとも第 1 の領域に配置され」における“少なくとも”の意義について、図 2 を用いて説明する。図 2 に示すように、吸着防止膜 1 6 が第 2 領域 B の幅方向（紙面の左右方向）全体に広がる構成であるが、かかる構成の場合に、磁気抵抗効果素子 1 2 が第 1 の領域 A だけでなく、第 2 の領域 B にも広がるように配置する構成、すなわち、平面視して磁気抵抗効果素子 1 2 が吸着防止膜 1 6 に重なるように配置する構成であると、製造の容易さの観点で好ましい。

[0024] さらに、本実施形態において、磁気ビーズ 1 4 は、前記第 1 の親和性物質 1 9 の前記生体分子認識部位とは異なる部位を認識する第 2 の親和性物質（図示せず）を備える。磁気ビーズ 1 4 は、前記保護膜 1 7 上に、第 1 の親和性物質－生体分子－第 2 の親和性物質複合体を介して集積する。そして、磁界を横向きに印加すると（印加磁界 1 5）、磁気ビーズ 1 4 から浮遊磁界が発生し、浮遊磁界が磁気抵抗効果素子 1 2 に入力される。

[0025] 図 2 に示すように、磁気抵抗効果素子 1 2 の表面は、保護膜 1 7 で覆われており、保護膜 1 7 の外表面は、検出対象の生体分子を捕捉する第 1 の親和性物質 1 9 を備えている。磁気ビーズ 1 4 も生体分子を捕捉する第 2 の親和性物質（図示せず）を備えている。第 1 の親和性物質 1 9 と第 2 の親和性物質は、互いに生体分子中の異なる部位を認識する。即ち、第 1 の親和性物質－生体分子－第 2 の親和性物質複合体の形成を可能とする。

さらに、図 1 に示すように、基板 1 1 の主面から離間して位置する平面上であって、磁気抵抗効果素子 1 2 の直上に電極端子が配置される。電極端子は、磁気抵抗効果素子 1 2 と接する位置に配置されることで接続されている。

[0026] <第 2 実施形態>

図 3 は、本発明の第 2 実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図

である。なお、図3以降の図において、既に説明済みの図に示すものと同じ構成要素には、その説明済みの図の場合と同じ符号を付し、その詳細な説明は省略する。

[0027] バイオセンサ200は、保護膜が複数の膜からなる点以外は、図1に示すバイオセンサ100と同じものである。すなわち、バイオセンサ200においては、基板11の一方の表面に第2の保護膜20が積層される。また、第2の保護膜20内の第1の平面aに磁気抵抗効果素子12が配置される。また、磁気抵抗効果素子12の表面である第2の平面b上に第2の保護膜20が積層される。また、第2の保護膜20の表面に第1の領域A上及び第2の領域B上の両方に保護膜17が積層される。さらに、第2の領域B上における保護膜17の表面に吸着防止膜16が積層される。また、第1の領域A上における保護膜17は、その表面に親和性物質19を備えている。換言すると、磁気抵抗効果素子12上に第1の領域A上及び第2の領域B上の両方に、第2の保護膜20と保護膜17とがこの順で積層される。さらに、第2の領域B上における保護膜17の表面に吸着防止膜16が積層されている。

[0028] バイオセンサ200において、吸着防止膜16は親和性物質19を実質的に備えず、吸着防止膜16と保護膜17及び第2の保護膜20とは、異なる材料から構成されている。

[0029] 図3に示すバイオセンサ200は、図2に示すバイオセンサ100と同様の原理に基づき、試料中の生体分子の検出に使用される。

[0030] <第3実施形態>

図4は、本発明の第3実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図である。

バイオセンサ300は、吸着防止膜が第1の領域A上及び第2の領域B上の両方に配置されている点以外は、図3に示すバイオセンサ200と同じものである。すなわち、バイオセンサ300においては、基板11の一方の表面に第2の保護膜20が積層される。また、第2の保護膜20内の第1の平面aに磁気抵抗効果素子12が配置される。また、磁気抵抗効果素子12の表

面である第2の平面b上に第2の保護膜20が積層される。また、第2の保護膜20の表面に第1の領域A上及び第2の領域B上の両方に吸着防止膜16が積層される。また、第1の領域A上における吸着防止膜16の表面に保護膜17が積層され、第1の領域A上における保護膜17の表面に親和性物質19を備えている。換言すると、第1の領域Aにおいて、吸着防止膜16は、第2の保護膜20と保護膜17とにはさまれた状態で配置されている。

[0031] バイオセンサ300において、吸着防止膜は親和性物質19を実質的に備えず、吸着防止膜16と保護膜17及び第2の保護膜20とは、異なる材料から構成されている。

[0032] 図4に示すバイオセンサ300は、図2に示すバイオセンサ100と同様の原理に基づき、試料中の生体分子の検出に使用される。

[0033] <第4実施形態>

図5は、本発明の第4実施形態に係るバイオセンサを模式的に示す断面図である。

バイオセンサ400は、吸着防止膜16が第2の領域B上において最上部に配置されており、保護膜17が第1の領域A上において最上部に配置されている点以外は、図3に示すバイオセンサ200と同じものである。すなわち、バイオセンサ400においては、基板11の一方の表面に第2の保護膜20が積層される。また、第2の保護膜20内の第1の平面aに磁気抵抗効果素子12が配置される。また、磁気抵抗効果素子12の表面である第2の平面b上に第2の保護膜20が積層される。また、第2の領域B上において第2の保護膜20の表面に吸着防止膜16が積層される。また、第1の領域A上において第2の保護膜20の表面に保護膜17が積層される。また、第1の領域A上における保護膜17の表面に親和性物質19を備えている。換言すると、第2の領域B上における最上部に吸着防止膜16が配置され、第1の領域A上における最上部に保護膜17が配置されている。

[0034] バイオセンサ400において、吸着防止膜16は親和性物質19を実質的に備えず、吸着防止膜16と保護膜17及び第2の保護膜20とは、異なる材

料から構成されている。

[0035] 図5に示すバイオセンサ400は、図2に示すバイオセンサ100と同様の原理に基づき、試料中の生体分子の検出に使用される。

[0036] 本実施形態に係るバイオセンサは、図1～5に示すものに限定されず、その効果を損なわない範囲内において、図1～5に示すものの一部の構成が変更又は削除されたものや、これまでに説明したものにさらに他の構成が追加されたものであってもよい。

例えば、図1～5に示すバイオセンサにおいては、磁気抵抗効果素子がない最上部全てに吸着防止膜を配置してもよい。

[0037] ◎バイオセンサの各構成

以下、本実施形態のバイオセンサの各構成について、詳細に説明する。

[0038] ○基板

基板の材料としては、例えば、シリコンやA l T i C（アルティック）等の半導体や導電体、又はアルミナやガラス等の絶縁体から構成されるものが挙げられ、その形態は特に問われるものではない。

基板の厚さは、特に限定はないが、例えば400 μ m以上2000 μ m以下であればよい。基板の厚さがこのような範囲であることで、適度な強度を有し、薄型化及び軽量化されたバイオセンサを得ることができる。

ここで、「基板の厚さ」とは、基板全体の厚さを意味し、例えば、複数層からなる基板の厚さとは、基板を構成するすべての層の合計の厚さを意味する。

[0039] ○磁気抵抗効果素子

磁気抵抗効果素子は、磁界の影響を受けて電気抵抗が変わる現象を利用する素子であれば特に制限はなく、積層面内の一定方向に固着された磁化方向を有する磁化固定層と、外部磁界に応じて磁化方向が変化する磁化自由層と、を備えたタイプの素子であることが好ましい。また、磁気抵抗効果素子において、磁化固定層の磁化固定方向は、磁気ビーズ励磁のために印加される磁界（印加磁界15）と、略平行又は略反平行であり、かつ、前記磁気抵抗

効果素子の膜面方向であることが好ましい。

本実施形態において、略平行又は略反平行とは、凡そ平行又は反平行であればよく、 0.1° 以上 10° 以下の範囲でずれていてもよい。

さらに、磁気抵抗効果素子は、磁化固定層と、非磁性体の導体又は絶縁体からなる中間層と、磁化自由層と、を含み、磁化固定層と磁化自由層とで中間層を挟む積層体を有していることがより好ましい。

なお、中間層が非磁性体の導体の場合、磁気抵抗効果素子は、一般にGMR（巨大磁気抵抗効果素子）と呼ばれ、絶縁体の場合、TMR（トンネル型磁気抵抗効果素子）と呼ばれる。磁気抵抗効果素子の抵抗は、磁化固定層の磁化方向と磁化自由層の平均の磁化方向の角度に応じて変化する。一般に、磁化固定層の磁化方向を感磁方向と定義する。

[0040] 磁化自由層は、例えば、NiFe等の軟磁性膜から構成される。中間層は、例えば、Cu等の導電体膜、又は、アルミナ-酸化マグネシウム等の絶縁体膜から構成される。

磁化固定層は、反強磁性膜と磁化固定膜からなり、磁化固定膜が中間層と接する。反強磁性膜は、例えばIrMnやPtMn等の反強磁性Mn合金等から構成される。磁化固定膜は、例えば、CoFeやNiFe等の強磁性体から構成されるか、或いは、Ruの薄膜層をCoFe等で挟む構成をとってもよい。

[0041] ○磁気ビーズ

磁気ビーズは、磁性を帯びている粒子であれば特に限定されず、例えば酸化鉄粒子が挙げられる。磁気ビーズの直径としては、保護膜の面積との兼ね合いによるが、例えば、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $0.05\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下がより好ましく、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $5\mu\text{m}$ 以下が特に好ましい。

磁性ビーズは、生体分子と特異的に結合する第二の親和性物質を備え、第二の親和性物質を介して生体分子を捕捉する。磁性ビーズは、第二の親和性物質がコーティング処理等により付加されたものであってもよく、第二の親

和性物質自体からなるものであってもよい。

磁気ビーズの表面は、捕捉する生体分子に応じて、ポリマーやシリカマトリックスでコーティング処理されることが好ましい。生体分子としてリガンドを捕捉したい場合には、磁気ビーズの表面は親水性であることが好ましく、生体分子として抗体を捕捉したい場合には、磁気ビーズの表面は疎水性であることが好ましい。

[0042] ○保護膜

保護膜は、磁気抵抗効果素子を保護可能であるものであれば特に限定されない。保護膜の材料は、例えばアルミナ、シリカ、酸化チタン、酸化ジルコニウム、酸化インジウム、酸化タルタル、酸化亜鉛、酸化ガリウム、酸化スズ等の酸化物；金、銀、白金、ロジウム、ルテニウム、パラジウム等の貴金属；窒化アルミ、窒化シリコン等の無機物や、ポリイミド等の有機物が挙げられる。

[0043] 保護膜は1層（単層）からなるものでもよいし、2層以上の複数層からなるものでもよい。また、保護膜が複数層からなる場合、これら複数層は、互いに同一でも異なってもよく、これら複数層の組み合わせは特に限定されない。

[0044] 保護膜の厚さは、1 nm以上1000 nm以下であることが好ましく、1 nm以上100 nm以下であることがより好ましく、1 nm以上15 nm以下であることが特に好ましい。

ここで、「保護膜の厚さ」とは、保護膜全体の厚さを意味し、例えば、複数層からなる保護膜の厚さとは、保護膜を構成するすべての層の合計の厚さを意味する。

[0045] 保護膜の外表面は、試料中の生体分子と接触する表面である。この外表面は、検出対象の生体分子と特異的に結合する第1の親和性物質を備えている。また、磁気ビーズも生体分子と特異的に結合する第2の親和性物質を備えている。

これら親和性物質を備えることにより、検出対象の生体分子が試料中（検

体中)に存在する場合にのみ、生体分子が保護膜の外表面に第1の親和性物質を介して固定される。次いで、磁気ビーズが第2の親和性物質を介して生体分子と結合することにより、磁気ビーズが保護膜表面に固定される。

[0046] 検出対象の生体分子としては、例えば、DNA、mRNA、miRNA、siRNA、人工核酸(例えば、LNA(Locked Nucleic Acid)、BNA(Bridged Nucleic Acid))等の核酸(天然由来であってもよく、化学合成したものであってもよい。);リガンド、サイトカイン、ホルモン等のペプチド;受容体、酵素、抗原、抗体等のタンパク質;細胞、ウイルス、細菌、真菌等が挙げられる。

検出対象の生体分子を含む試料としては、血液、血清、血漿、尿、パフィーコート、唾液、精液、胸部滲出液、脳脊髄液、涙液、痰、粘液、リンパ液、腹水、胸水、羊水、膀胱洗浄液、気管支肺胞洗浄液、細胞抽出液、細胞培養上清等が挙げられる。

また、検出対象の生体分子としては、検出対象となる生体分子に別の生体分子を複合体化させたもの、又は、検出対象となる生体分子を別の生体分子に変換したものであってもよい。例えば、RNAに対して、ビオチンを末端に有するDNAをハイブリダイゼーションにより複合体化させたもの(以下、「RNA-DNA-ビオチン複合体」と称する場合がある。)等が挙げられる。複合体化によりRNAにビオチンが付加されたことにより、ストレプトアビジンと特異的に結合することが可能となる。よって、例えば、RNA-DNA-ビオチン複合体に含まれるRNA、又はDNAがハイブリダイズしていない核酸部分に対し、ハイブリダイズし得るRNA、又はDNAを第1の親和性物質として用いることで、本実施形態のバイオセンサ上に捕捉し、さらに、ストレプトアビジンを第2の親和性物質として用いることにより、前記RNA-DNA-ビオチン複合体を特異的に検出することができる。

[0047] 生体分子と特異的に結合する第1の親和性物質及び第2の親和性物質としては、検出対象の生体分子が核酸の場合には、この核酸に相補的な核酸が挙げられる。検出対象の生体分子が抗原の場合には、抗原に親和性を有する抗

体が挙げられる。検出対象の生体分子が1次抗体の場合には、この1次抗体に親和性を有する抗原、2次抗体が挙げられる。検出対象の生体分子が細胞、ウイルス、細菌、真菌等の場合には、これらの表面に提示されている抗原を認識する抗体が挙げられる。

検出対象の生体分子が、血液中に存在するmiRNAの場合、第1の親和性物質としては、例えばこのmiRNAの5'端10塩基に相補的な第1の核酸が挙げられ、第2の親和性物質としては、このmiRNAの3'端10塩基に相補的な第2の核酸が挙げられる。

検出対象の生体分子が、血液中に存在する抗原タンパク質の場合、第1の親和性物質としては、例えばこの抗原タンパク質を認識する第1の抗体が挙げられ、第2の親和性物質としては、この抗原タンパク質を認識し、第1の抗体とはエピトープが異なる第2の抗体が挙げられる。

[0048] 第1の親和性物質が抗体である場合、該抗体は、例えば、マウス等のげっ歯類の動物に標識ペプチドを抗原として免疫することによって作製することができる。また、例えば、ファージライブラリーのスクリーニングにより作製することができる。抗体は、抗体断片でもよく、該抗体断片としては、Fv、Fab、scFv等が挙げられる。

[0049] 上述の説明では保護膜表面に固定された生体分子に磁気ビーズが結合する例を挙げたが、本実施形態では、これに限定されず、予め磁気ビーズに検出対象の生体分子を結合させておき、これを試料として保護膜表面に接触させてもよい。

磁気抵抗効果素子を覆う保護膜表面への磁気ビーズの固定方法は、従来の又は今後開発されるべきあらゆる技術が適用可能であり、磁気ビーズを測定することで間接的に検出対象の生体分子の存在を検出できるように構成されるものであれば、いかなる手法であっても構わない。

[0050] <<保護膜における親和性物質の固定化方法>>

保護膜表面における親和性物質の固定化方法としては、例えば、最上部に配置された保護膜の構成材料が貴金属である場合、親和性物質由来の、若し

くは親和性物質に導入された、チオール基、イソチオシアネート基又はジスルフィド基と貴金属表面とがチオレート結合を形成し、親和性物質を固定化することができる。

[0051] また、最上部に配置された保護膜の構成材料が酸化物である場合、親和性物質に結合可能な官能基を有するシランカップリング剤又はホスホン酸誘導体を介して、親和性物質を固定化することができる。

前記官能基としては、親和性物質と共有結合又は非共有結合が可能な基であれば特に限定されず、例えば、化学的に活性な（つまり第1の親和性物質との反応性が高くなるように活性化された）基、受容体基、リガンド基等が挙げられる。親和性物質は、官能基と共有結合又は非共有結合が可能となるように修飾されていてもよい。

[0052] 具体的な例としては、活性化されたカルボキシル誘導基、カルボキシル基、アルデヒド基、エポキシ基、ビニルスルホン基、ビオチニル基、チオール基、アミノ基、イソシアネート基、イソチオシアネート基、ヒドロキシル基、アクリレート基、マレイミド基、ヒドラジド基、アミノオキシ基、アジド基、アミド基、スルホネート基、アビジン、ストレプトアビジン、金属キレート等が挙げられ、これらに限定されない。これらの中でも、一般的に親和性物質のうち多くがアミノ基を有するため、該アミノ基との反応性の点から、アルデヒド基、活性化されたカルボキシル誘導基、エポキシ基、ビニルスルホン基が好ましく、また結合定数が高いビオチニル基も好ましい。特に、第1の親和性物質がアミノ基を有し、該アミノ基を介して結合させる場合には、アミノ基との反応性と保存安定性のバランスから、活性化されたカルボキシル誘導基が好ましい。一方で、第1の親和性物質がアルデヒド基を有し、該アルデヒド基を介して結合させる場合には、反応性が高いため、アミノオキシ基又はヒドラジド基が好ましい。

[0053] 前記ホスホン酸誘導体としては、例えば、アルキルホスホン酸、アルケニルホスホン酸、フェニルホスホン酸等を挙げられる。前記ホスホン酸誘導体として、より具体的には、ビニルホスホン酸 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{PO}_3\text{H}_2$)、プ

ロペン-1-ホスホン酸 ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{PO}_3\text{H}_2$)、プロペン-2-ホスホン酸 ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{PO}_3\text{H}_2$) 等が挙げられ、これらに上記官能基が導入されたものであればよい。前記官能基を有するホスホン酸誘導体としては、例えば、2, 5-ジカルボキシフェニルホスホン酸、3, 5-ジカルボキシフェニルホスホン酸、2, 5-ビスホスホノテレフタル酸等が挙げられる。

[0054] 前記官能基を有するシランカップリング剤としては、例えば、トリメトキシシリル安息香酸、 γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、ビニルトリアセトキシシラン、ビニルトリメトキシシラン、 γ -イソシアナートプロピルトリエトキシシラン、 γ -グリシドキシプロピルトリメトキシシラン、 β -(3, 4-エポキシシクロヘキシル)エチルトリメトキシシラン、トリス-(3-トリメトキシシリルプロピル)イソシアヌレート、メタクリロキシプロピルジメチルメトキシシラン、メタクリロキシプロピルジメチルエトキシシラン、メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン、メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン、3-メルカプトプロピルトリメトキシシラン、3-メルカプトプロピルトリエトキシシラン、3-メルカプトプロピルメチルジメトキシシラン、3-メルカプトプロピルメチルジエトキシシラン、3-メルカプトプロピルジメチルメトキシシラン、3-メルカプトプロピルジメチルエトキシシラン、メルカプトエチルトリエトキシシラン等が挙げられる。

[0055] より具体的な保護膜表面への親和性物質の固定化方法については、親和性物質の種類に応じて、公知の方法に従って当業者が決定できる。例えば、親和性物質を含有する溶液を、親和性物質と共有結合する官能基を備えたシランカップリング剤又はホスホン酸誘導体とともに保護膜に接触させる方法等が挙げられる。

例えば、保護膜を構成する材料が酸化物であり、カルボキシル基を有するシランカップリング剤を介して、アミノ基を有する親和性物質を固定化する場合

合には、保護膜表面が、第1の親和性物質及びシランカップリング剤をpH 7.0以上10.0以下の一般的な緩衝液に混合した溶液に接触する状態で所定時間インキュベートすることにより、親和性物質が有するアミノ基と、シランカップリング剤が有するカルボキシル基とを反応させてアミド結合を形成させ、さらにシランカップリング剤と保護膜表面とを反応させてエーテル結合を形成させることで、親和性物質を保護膜の外表面上に固定化することができる。該緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、トリス緩衝液等が挙げられる。

[0056] ○吸着防止膜

吸着防止膜は、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線間に生体分子、又は磁気ビーズが吸着するのを防止することができるものであれば特に限定されない。吸着防止膜の材料は、例えばアルミナ、シリカ、酸化チタン、酸化ジルコニウム、酸化インジウム、酸化タルタル、酸化亜鉛、酸化ガリウム、酸化スズ等の酸化物；金、銀、白金、ロジウム、ルテニウム、パラジウム等の貴金属等の無機物が挙げられる。

[0057] また、前記保護膜を構成する材料が貴金属である場合、吸着防止膜を構成する材料が酸化物であることが好ましい。一方、前記保護膜を構成する材料が酸化物である場合、吸着防止膜を構成する材料が貴金属であることが好ましい。

前記保護膜と前記吸着防止膜を構成する材料が異なり、さらに上記組み合わせであることにより、保護膜にのみ選択的に親和性物質が固定化される。また、吸着防止膜は親和性物質を実質的に備えず、吸着防止膜への生体分子又は磁気ビーズの非特異的な吸着が抑制される。そのため、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差が回避され、高精度に試料中の生体分子を検出することができる。

[0058] 吸着防止膜は1層（単層）からなるものでもよいし、2層以上の複数層からなるものでもよい。また、吸着防止膜が複数層からなる場合、これら複数層

は、互いに同一でも異なってもよく、これら複数層の組み合わせは特に限定されない。

[0059] 吸着防止膜の厚さは、1 nm以上1000 nm以下であることが好ましく、1 nm以上100 nm以下であることがより好ましく、1 nm以上15 nm以下であることが特に好ましい。

ここで、「吸着防止膜の厚さ」とは、吸着防止膜全体の厚さを意味し、例えば、複数層からなる吸着防止膜の厚さとは、吸着防止膜を構成するすべての層の合計の厚さを意味する。

[0060] さらに、吸着防止膜は、外表面に生体分子の非特異的吸着を抑制する物質（非特異的吸着抑制物質）を備えることが好ましい。吸着防止膜は、非特異的吸着抑制物質を備えることにより、生体分子又は磁気ビーズの非特異的な吸着をより効果的に抑制することができる。

[0061] 非特異的吸着抑制物質としては、末端に吸着防止膜への固定化基と、もう一方の末端、又は化合物中に生体親和性基とを有するものであれば、単量体であっても、重合体であってもよい。

[0062] 前記固定化基としては、吸着防止膜を構成する材料が貴金属である場合は、例えば、チオール基、イソチオシアネート基、ジスルフィド基等が挙げられる。一方、前記固定化基としては、吸着防止膜を構成する材料が酸化物である場合は、例えば、アルコシキシラン基、ホスホン酸基等が挙げられる。

[0063] 前記生体親和性基は、優れた非特異吸着抑制効果を有する。前記生体親和性基として、具体的には、ホスホリルコリン基、（ポリ）アルキレングリコール残基、スルホアルキルアミノ基等が挙げられる。本実施形態における非特異的吸着抑制物質としては、例えば、これらの生体親和性基を有する単量体を重合することで、生体親和性基を有する高分子化合物を製造し、用いてもよい。

[0064] 前記非特異的吸着抑制物質が単量体である場合、前記非特異的吸着抑制物質は分子自己組織化（MSA: molecular self assembly）し、単分子膜を形成するものである。

本明細書において、「分子自己組織化」とは、外的要因からの制御を受けずに、分子自身で自然に組織や構造を構築することを意味する。

本実施形態における非特異的吸着抑制物質は、ファンデルワールス結合等の弱い分子間結合を利用して、非特異的吸着抑制物質同士が整列し、結合して1つの単分子膜（自己組織化単分子層（SAMs: Self-Assembled Monolayers））を形成するものである。

- [0065] ホスホリルコリン基を有する単量体としては、例えば、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、6-メタクリロイルオキシヘキシルホスホリルコリン等の（メタ）アクリロイルオキシアルキルホスホリルコリン；2-メタクリロイルオキシエトキシエチルホスホリルコリン及び10-メタクリロイルオキシエトキシノニルホスホリルコリン等の（メタ）アクリロイルオキシアルコキシアルキルホスホリルコリン；アリルホスホリルコリン、ブテニルホスホリルコリン、ヘキセニルホスホリルコリン、オクテニルホスホリルコリン、デセニルホスホリルコリン等のアルケニルホスホリルコリン等が挙げられる。本実施形態の非特異的吸着抑制物質としては、これらのホスホコリン基とは反対側の末端に前記固定化基を導入して用いればよい。
- [0066] 本明細書において、「アルキレングリコール残基」とは、アルキレングリコール（ $\text{HO}-\text{R}-\text{OH}$ 、ここでRはアルキレン基）の片側末端又は両末端の水酸基が他の化合物と縮合反応した後に残る、アルキレンオキシ基（ $-\text{R}-\text{O}-$ 、ここでRはアルキレン基）を意味する。例えば、メチレングリコール（ $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{OH}$ ）の場合のアルキレングリコール残基はメチレンオキシ基（ $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ）であり、エチレングリコール（ $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ）の場合のアルキレングリコール残基はエチレンオキシ基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ）である。また、「ポリアルキレングリコール残基」とは、アルキレンオキシ基が複数繰り替えされた構造を意味する。
- [0067] アルキレングリコール残基を有する単量体としては、例えば、メトキシポリエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシポリエチレングリコール（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート及

びその水酸基の一置換エステル、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート及びその水酸基の一置換エステル、2-ヒドロキシブチル（メタ）アクリレート及びその水酸基の一置換エステル、グリセロールモノ（メタ）アクリレート、ポリプロピレングリコールを側鎖とする（メタ）アクリレート、2-メトキシエチル（メタ）アクリレート、2-エトキシエチル（メタ）アクリレート、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシポリエチレングリコール（メタ）アクリレート等が挙げられる。また、アルキレングリコール残基の平均繰返し数が5以上90以下であることが好ましい。

アルキレングリコール残基の平均繰返し数が上記範囲であることにより、合成時に優れた操作性（ハンドリング）を有する。

本実施形態の非特異的吸着抑制物質としては、上記アルキレングリコール残基を有するモノマーのいずれかの末端に、前記固定化基を導入して用いればよい。

[0068] スルホアルキルアミノ基を有する単量体としては、例えば、N-メチル-N-(3-スルホプロピル)アクリルアミド、3-(N,N-ジメチルミリスチルアンモニオ)プロパンスルホン酸(3-(N,N-Dimethylmyristyl ammonio)propanesulfonate、S B 3-14、ミリスチルスルホベタイン)等が挙げられる。本実施形態の非特異的吸着抑制物質としては、これらのスルホ基とは反対側の末端に前記固定化基を導入して用いればよい。

[0069] 前記生体親和性基を有する単量体に、前記固定化基を導入する方法としては、導入したい固定化の種類に応じて、公知の方法を用いて行えばよい。例えば、固定化基がチオール基である場合、前記生体親和性基を有する単量体のうち、固定化基を導入したい炭素に結合している水素のうち少なくとも一つをハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素等）に置換し、次いでアルカリ存在下で硫化水素を反応させることにより、チオール基を導入することができる。

又は、上述の＜＜保護膜における親和性物質の固定化方法＞＞で例示されたシランカップリング剤又はホスホコリン誘導体に、公知の方法を用いて、前記生体親和性基を導入して用いてもよい。

[0070] 本実施形態の非特異的吸着抑制物質としてより具体的には、例えば、スルホベタインタイプのアルカンチオールである 3-[(11-Mercaptooundecyl)-N,N-dimethylammonio]propanesulfonate 等が挙げられる。

[0071] ＜＜吸着防止膜における非特異的吸着抑制物質の固定化方法＞＞

吸着防止膜表面における非特異的吸着抑制物質の固定化方法としては、例えば、吸着防止膜の構成材料が貴金属である場合、固定化基としてチオール基、イソチオシアネート基又はジスルフィド基を有する非特異的吸着抑制物質を用いればよく、該固定化基と貴金属表面とがチオレート結合を形成し、非特異的吸着抑制物質を固定化することができる。

[0072] また、吸着防止膜の構成材料が酸化物である場合、固定化基としてアルコキシシラン基又はホスホン酸基を有する非特異的吸着抑制物質を用いればよく、該固定化基と酸化物表面とがエーテル結合を形成し、非特異的吸着抑制物質を固定化することができる。

[0073] より具体的な吸着防止膜表面への非特異的吸着抑制物質の固定化方法については、吸着防止膜の構成材料によって、公知の方法に従って当業者が決定できる。例えば、非特異的吸着抑制物質を含有する溶液を、吸着防止膜に接触させる方法等が挙げられる。

例えば、保護膜を構成する材料が酸化物であり、アルコキシシラン基を有する非特異的吸着抑制物質を固定化する場合には、吸着防止膜表面が、非特異的吸着抑制物質を pH 7.0 以上 10.0 以下の一般的な緩衝液に混合した溶液に接触する状態で所定時間インキュベートすることにより、エーテル結合を介して、非特異的吸着抑制物質を吸着防止膜表面に固定化することができる。該緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、トリス緩衝液等が挙げられる。

[0074] ○その他構成

・電極端子

電極端子は、磁気抵抗効果素子と同一平面に配置されていてもよく、異なる平面に配置されていてもよい。電極端子は、磁気抵抗効果素子と接触することで接続されており、磁気抵抗効果素子の抵抗変化を出力として外部に取り出すことができる。また、電極端子が磁気抵抗効果素子と異なる平面に配置されている場合、磁気抵抗効果素子の直上に配置され、磁気抵抗素子と接触することで接続されていてもよく（図1参照。）、又は磁気抵抗効果素子の直下に配置され、磁気抵抗素子と接触することで接続されていてもよい。電極端子の材料としては、例えばAu、Al、Ag、Cu等の導体金属やこれらの合金等が好ましい。

[0075] ・絶縁層

基板が導電性材料の場合、基板の主面には絶縁層が形成されており、基板を経由した電氣的短絡を防止できる。絶縁層の材料としては、例えばアルミナ、窒化アルミ、酸化シリコン、窒化シリコン等の無機物や、ポリイミド等の有機物が好ましい。

[0076] ・印加磁界及び検出磁界

生体分子を介して保護膜上に磁気ビーズが集積し、図2に示すように、横向きに磁界（印加磁界）を印加したときに、検出磁界（浮遊磁界）が磁気抵抗効果素子に入力される。印加磁界の方向としては、磁気抵抗効果素子の主面に対して交差する方向であることが好ましい。印加磁界としては、特に限定されないが、0.1mテスラ以上100mテスラ以下が好ましく、1mテスラ以上10mテスラ以下がより好ましい。

[0077] 検出磁界（浮遊磁界）は、保護膜を介して磁気抵抗効果素子の主面上を占める磁気ビーズの割合によって影響を受ける。保護膜に集積する磁気ビーズの数が多いほど、検出される抵抗値が変化する。保護膜に集積する磁気ビーズの数と浮遊磁界を介して検出される抵抗値は、線形相関している。

そして、磁気ビーズが備える第二の親和性物質の力価（例えば、第二の親

和性物質が捕捉する生体分子の分子数)をもとに、保護膜上に集積した生体分子全体の分子数を算出することができる。

すなわち、本実施形態のバイオセンサによれば、試料中に含まれている生体分子の分子数を算出できる。このように、本実施形態のバイオセンサにおいては、試料中の生体分子の定量性を高精度に確保できる。

また、本実施形態のバイオセンサは、高感度であり、数十ナノテスラまで検出可能である。具体的には、磁気ビーズ1500個に対して10個の増減を検出できる。すなわち約0.5%の変化を検出可能である。

さらに、本実施形態のバイオセンサは、磁気ビーズを用いるため、蛍光と比べて高感度で寿命も長い。従って、ELISA等の検出手段と比較して格段に優れている。

[0078] ◇バイオセンサの製造方法

本実施形態のバイオセンサは、上述の各構成を対応する位置関係となるように、公知の方法を用いて、順次積層することで製造できる。

[0079] また、保護膜における親和性物質の固定化方法については、上述の<<保護膜における親和性物質の固定化方法>>に記載のとおりである。

[0080] また、吸着防止膜における非特異的吸着抑制物質の固定化方法については、上述の<<吸着防止膜における非特異的吸着抑制物質の固定化方法>>に記載のとおりである。

[0081] ◇バイオセンサの使用方法

◎生体分子の検出方法

本実施形態のバイオセンサは、例えば、以下に示す生体分子の検出方法に使用できる。

まず、生体分子を含有する試料を保護膜に接触させて、前記生体分子を前記第一の親和性物質を介して前記保護膜上に集積させる(工程1)。次いで、磁気ビーズを前記保護膜に接触させて、前記生体分子を介して前記保護膜上に集積させる(工程2)。次いで、磁気抵抗効果素子の主面と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値

を検出する（工程３）。

各工程について詳細に説明する。

[0082] [工程１]

工程１は、生体分子を含有する試料を保護膜に接触させて、生体分子を第一の親和性物質を介して前記保護膜上に集積させる工程である。簡便である等の観点から、バイオセンサはマイクロ流体デバイス中で用いられることが好ましい。工程１において、まずマイクロ流路中に生体分子を含有する試料を流す。試料としては、検出対象の生体分子を含有するものであれば、特に限定されない。試料としては、例えば、本実施形態の生体分子の検出方法を疾患の診断に用いる場合には、疾患の発症が確認されている者、若しくは疾患の発症が疑われている者、又は疾患に対する治療を受けている患者等の被検者由来の試料等が挙げられる。試料として、より具体的には、上述の「○保護膜」で例示されたものと同様のものが挙げられる。

例えば、血中循環腫瘍細胞の表面に存在する抗原、受容体等のペプチド・タンパク質を検出対象にする場合には、マイクロ流路中に試料をそのまま流してもよい。例えば、*miRNA*は、がん、心血管疾患、神経変性疾患、精神疾患、慢性炎症性疾患等の発症と進行に関わることが報告されている。*miRNA*をはじめとして、ゲノムDNA、cDNA、Total RNA、mRNA、rRNA等の核酸を検出対象とする場合には、前記生体試料から核酸を抽出することが好ましい。抽出方法は、核酸の種類に応じて定法から適宜選択される。

[0083] マイクロ流路中を流れる試料中の生体分子は、保護膜上の第一の親和性物質に捕捉され、保護膜上に集積する。第一の親和性物質としては、上述した通り、核酸、抗体等が挙げられる。生体分子は、ハイブリダイゼーション、抗原抗体反応等により、保護膜上で、第一の親和性物質と複合体を形成する。

[0084] 保護膜上に第一の親和性物質－生体分子複合体が形成された後、保護膜を、緩衝液等を用いて洗浄することが好ましい。洗浄により、保護膜上に非特

異的に結合している夾雑物を除去することができ、生体分子の検出精度を向上させることができる。該緩衝液としては、例えば、リン酸緩衝液、トリス緩衝液等が挙げられる。

[0085] [工程 2]

工程 2 は、磁気ビーズを保護膜に接触させて、生体分子を介して前記保護膜上に集積させる工程である。上述した通り、磁気ビーズは、生体分子を捕捉する第二の親和性物質を備えている。例えば、マイクロ流路中を磁気ビーズが流れ、保護膜と接触した場合、保護膜上に形成されている第一の親和性物質－生体分子複合体中の生体分子と、第二の親和性物質を介して結合する。工程 2 により、保護膜上に第一の親和性物質－生体分子－第二の親和性物質複合体が形成される。すなわち、第二の親和性物質を備えた磁気ビーズが保護膜上に集積する。

[0086] 保護膜上に第一の親和性物質－生体分子－第二の親和性物質複合体が形成された後、工程 1 と同様に保護膜を、緩衝液等を用いて洗浄することが好ましい。洗浄により、保護膜上に非特異的に結合している磁気ビーズを除去することができ、生体分子の検出精度を向上させることができる。該緩衝液としては、[工程 1] において例示されたものと同様のものが挙げられる。

[0087] [工程 3]

工程 3 は、前記磁気抵抗効果素子の主面と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値を検出する工程である。

検出磁界（浮遊磁界）は、保護膜を介して磁気抵抗効果素子の主面上を占める磁気ビーズの割合によって影響を受ける。保護膜に集積する磁気ビーズの数が多いほど、検出される抵抗値が増加する。

工程 3 により、保護膜上に集積した磁気ビーズの数を正確に定量することができる。そして、磁気ビーズが備える第二の親和性物質の力価（例えば、第二の親和性物質が捕捉する生体分子の分子数）をもとに、保護膜上に集積した生体分子全体の分子数を算出することができる。すなわち、本実施形態

の検出方法によれば、試料中に含まれている生体分子の分子数を算出できる。そのため、試料中の生体分子の分子数と病状に正の相関がみられる場合には、試料中の生体分子の分子数を逐次算出することにより、病状の経過観察をすることができる。

このように、本実施形態の検出方法においては、試料中の生体分子の定量性を確保できる。

[0088] 本実施形態のバイオセンサの他の使用例として、以下に示す生体分子の検出方法に使用してもよい。

まず、生体分子を含有する試料と磁気ビーズとを混合し、第二の親和性物質を介し磁気ビーズに生体分子を捕捉させる（工程4）。次いで、生体分子を捕捉した磁気ビーズを保護膜に接触させて、前記生体分子を介して、前記磁気ビーズを前記保護膜上に集積させる（工程5）。次いで、前記磁気抵抗効果素子と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値を検出する（工程3）。

第一の親和性物質－生体分子－第二の親和性物質複合体を形成させる際に、生体分子－第二の親和性物質複合体を先に形成させること以外は、上述の〔工程1〕～〔工程3〕を備える生体分子の検出方法と同様であるため、説明を省略する。

[0089] ◎バイオチップ

本実施形態のバイオセンサは、バイオチップに応用することができる。

本実施形態のバイオチップは、保護膜上に備える第一の親和性物質が異なるバイオセンサを複数備えることにより、試料の有する性質を網羅的に解析することができる。

前記バイオチップとしては、例えば、がん診断用バイオチップ、がん腫別診断用バイオチップ、インフルエンザウイルス検出用バイオチップ等が挙げられる。

[0090] ○がん診断用バイオチップ

保護膜上に備える第一の親和性物質としては、がん遺伝子又はがん抑制遺

伝子由来の核酸に相補的な核酸が挙げられる。がん遺伝子又はがん抑制遺伝子に、がん患者特有の変異が存在する場合には、係る変異を含む核酸に相補的な核酸が好ましい。

がん遺伝子としては、*s i s*等の増殖因子をコードする遺伝子群；*e r b B*、*f m s*、*r e t*等のレセプター型チロシンキナーゼをコードする遺伝子群；*f e s*等の非レセプター型チロシンキナーゼをコードする遺伝子群；*r a s*等のGTP/GDP結合タンパク質をコードする遺伝子群；*s r c*、*m o s*、*r a f*等のセリン/スレオニンキナーゼをコードする遺伝子群；*m y c*、*m y b*、*f o s*、*j u n*、*e r b A*等の核内タンパク質をコードする遺伝子群；*c r k*等のシグナル伝達アダプター分子をコードする遺伝子群；*B c r - A b l*等の融合遺伝子が挙げられる。

さらに、がん遺伝子として、*S h c*、*G r b 2*、*S o s*、*M E K*、*R h o*、*R a c*遺伝子等の*R a s*-MAPキナーゼ経路関連遺伝子；*P L C γ*、*P K C*等のホスホリパーゼCガンマ-プロテインキナーゼC経路関連遺伝子；*P l 3 K*、*A k t*、*B a d*等の*P l 3 K*-*A k t*経路関連遺伝子；*J A K*、*S T A T*等の*J A K*-*S T A T*経路関連遺伝子；*G A P*、*p 1 8 0*、*p 6 2*等の*G A P*系経路関連遺伝子が挙げられる。

[0091] がん抑制遺伝子としては、*R B*、*p 5 3*、*W T 1*、*N F 1*、*A P C*、*V H L*、*N F 2*、*p 1 6*、*p 1 9*、*B R C A 1*、*B R C A 2*、*P T E N*、*E*カドヘリン遺伝子等が挙げられる。

[0092] また、第一の親和性物質として上述した遺伝子の遺伝産物であるタンパク質を捕捉するもの、例えば、抗体（抗体断片も含む）、アプタマー、リガンド、受容体等であってもよい。

[0093] ○がんの種類別診断用バイオチップ

本実施形態のバイオチップにおいて、保護膜上に備える第一の親和性物質としては、1種類のがんから抽出される複数の核酸に相補的な核酸であってもよい。すなわち、本実施形態のバイオチップはがんの種類別診断用バイオチップであってもよい。

[0094] 対象となるガンとしては、特別な限定はなく、例えば、乳がん（例えば、浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、炎症性乳がん等）、前立腺がん（例えば、ホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がん等）、膵がん（例えば、膵管がん等）、胃がん（例えば、乳頭腺がん、粘液性腺がん、腺扁平上皮がん等）、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫等）、結腸がん（例えば、消化管間質腫瘍等）、直腸がん（例えば、消化管間質腫瘍等）、大腸がん（例えば、家族性大腸がん、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、消化管間質腫瘍等）、小腸がん（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍等）、食道がん、十二指腸がん、舌がん、咽頭がん（例えば、上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん等）、頭頸部がん、唾液腺がん、脳腫瘍（例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫等）、神経鞘腫、肝臓がん（例えば、原発性肝がん、肝外胆管がん等）、腎臓がん（例えば、腎細胞がん、腎盂と尿管の移行上皮がん等）、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、肝がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、卵巣がん（例、上皮性卵巣がん、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍等）、膀胱がん、尿道がん、皮膚がん（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞がん等）、血管腫、悪性リンパ腫（例えば、細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病等）、メラノーマ（悪性黒色腫）、甲状腺がん（例えば、甲状腺髄様がん等）、副甲状腺がん、鼻腔がん、副鼻腔がん、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫等）、転移性髄芽腫、血管線維腫、隆起性皮膚線維肉腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形がん（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍等）、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、慢性骨髓増殖性疾患、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病等）等が挙げられ、これらに限定されない。

[0095] 上述したがん遺伝子及びがん抑制遺伝子をはじめとして、がんの種類によって特異的な遺伝子の発現／変異パターンが存在することが報告されている

。そのため、がんの種類ごとの遺伝子発現プロファイル等に基づいて、本実施形態のバイオチップを作製することにより、診断の精度を高めることができる。

[0096] また、本実施形態のバイオチップを用いれば、抗がん剤の感受性／耐性の予測をすることができる。例えば、EGFR阻害剤であるゲフィニチブの場合、被検サンプル中のEGFRがL858R変異又はG719X変異を有している場合には、ゲフィニチブ感受性を示すことが報告されている。

一方、被検サンプル中のEGFRがT790M変異及び／又はD761Y変異を有している場合には、ゲフィニチブ耐性を示すことが報告されている。また、ゲフィニチブ耐性を示すこれらの変異は、病期が進むにつれて検出される頻度が高くなることが報告されている。本実施形態のバイオチップは、耐性変異を示すEGFR遺伝子を容易に定量することができることから、本実施形態のバイオチップによれば、がんの進行度を調べることもできる。

[0097] ○インフルエンザウイルス検出バイオチップ

また、本実施形態のバイオチップにおいて、保護膜上に備える第一の親和性物質としては、インフルエンザウイルス由来の核酸に相補的な核酸、又はインフルエンザウイルスが特異的に結合する糖鎖であってもよい。すなわち、本実施形態のバイオチップはインフルエンザウイルス検出用バイオチップであってもよい。

[0098] 本実施形態のバイオチップとしては、例えば、A型、B型、C型それぞれのゲノムにおいて、報告されている変異をはじめとするあらゆる変異部位を認識する核酸を保護膜上に固定したものが挙げられる。また、第一の親和性物質としては、A型、B型、及びC型ウイルスのそれぞれを特異的に認識可能な抗体であってもよい。また、インフルエンザウイルスは、細胞に感染する際にシアル酸残基に結合することが知られており、ウイルスの種類によって、ウイルスが結合し得るシアル酸と糖との結合の様式が異なるため、第一の親和性物質としては、A型、B型、及びC型ウイルスのそれぞれが結合するシアル酸含有糖鎖であってもよい。

なお、本明細書において、「シアル酸 (sialic acid)」とは、9炭糖であるノイラミン酸 (neuraminic acid) のアミノ基やヒドロキシ基が置換された物質の総称を意味し、例えば、5位がアセチル化されたN-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) や、グリコール酸で修飾されたN-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) が挙げられる。

[0099] 本実施形態のバイオチップによれば、インフルエンザウイルスの感染を早期に発見することができる。

さらに、本実施形態のバイオチップを経時的に用いることにより、ウイルス感染後の病状の経過観察をすることができる。

産業上の利用可能性

[0100] 上述の実施形態によれば、ミアンダ構造の磁気抵抗効果素子の細線上及び細線間の両方に磁気ビーズが存在することによる測定誤差が回避され、高精度に試料中の生体分子を検出することができる。また、本実施形態のバイオセンサをバイオチップとして利用することにより、簡便且つ迅速に診断することができ、例えば、がん診断、がんの種類別診断、がんの進行度診断、インフルエンザウイルスの検出、インフルエンザウイルスの種類の特定、インフルエンザの病状観察等に応用可能である。

符号の説明

[0101] 11, 101…基板、12, 102…磁気抵抗効果素子、14, 104…磁気ビーズ、15, 105…印加磁界、16…吸着防止膜、17, 107…保護膜、19…親和性物質、109…生体分子捕捉層、20…第2の保護膜、21, 112…電極端子、111…浮遊磁界、100, 200, 300, 400, 500…バイオセンサ、A…第1の領域、B…第2の領域、a…第1の平面、b…第2の平面。

請求の範囲

- [請求項1] 試料中の生体分子を検出するためのバイオセンサであって、
第1の領域、及び前記第1の領域に隣接して配設される第2の領域
が形成される面を有する基板と、
少なくとも前記第1の領域上に配置され、入力される磁界に応じて
検出される抵抗値が変化する磁気抵抗効果素子と、
前記第1の領域上及び前記第2の領域上の両方に配置され、前記磁
気抵抗効果素子の表面を覆うと共に、前記第1の領域上において最上
部に配置され、前記第1の領域上においてのみ外表面に前記生体分子
を認識する親和性物質を有する保護膜と、
少なくとも前記第2の領域上においてはその最上部に配置され、前
記親和性物質を実質的に備えない吸着防止膜と、を備え、
前記保護膜及び前記吸着防止膜は互いに異なる材料から構成されて
いることを特徴とするバイオセンサ。
- [請求項2] さらに、前記吸着防止膜の外表面に前記生体分子の非特異的吸着を
抑制する物質を備えた請求項1に記載のバイオセンサ。
- [請求項3] 前記保護膜を構成する材料が貴金属であり、前記吸着防止膜を構成
する材料が酸化物である請求項1又は2に記載のバイオセンサ。
- [請求項4] 前記保護膜を構成する材料が酸化物であり、前記吸着防止膜を構成
する材料が貴金属である請求項1又は2に記載のバイオセンサ。
- [請求項5] 前記貴金属が、金、銀、白金、ロジウム、ルテニウム及びパラジウ
ムのうちからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項3又は
4に記載のバイオセンサ。
- [請求項6] 前記酸化物が、アルミナ、シリカ、酸化チタン、酸化ジルコニウム
、酸化インジウム、酸化タルタル、酸化亜鉛、酸化ガリウム及び酸化
スズからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項3又は4に
記載のバイオセンサ。
- [請求項7] 前記非特異的吸着を抑制する物質がチオール基、イソチオシアネー

ト基及びジスルフィド基からなる群から選ばれる少なくとも1つを有する請求項4～6のいずれか一項に記載のバイオセンサ。

[請求項8] 前記非特異的吸着を抑制する物質がアルコキシシラン基及びホスホン酸基のうち少なくともいずれかを有する請求項3、5、6のいずれか一項に記載のバイオセンサ。

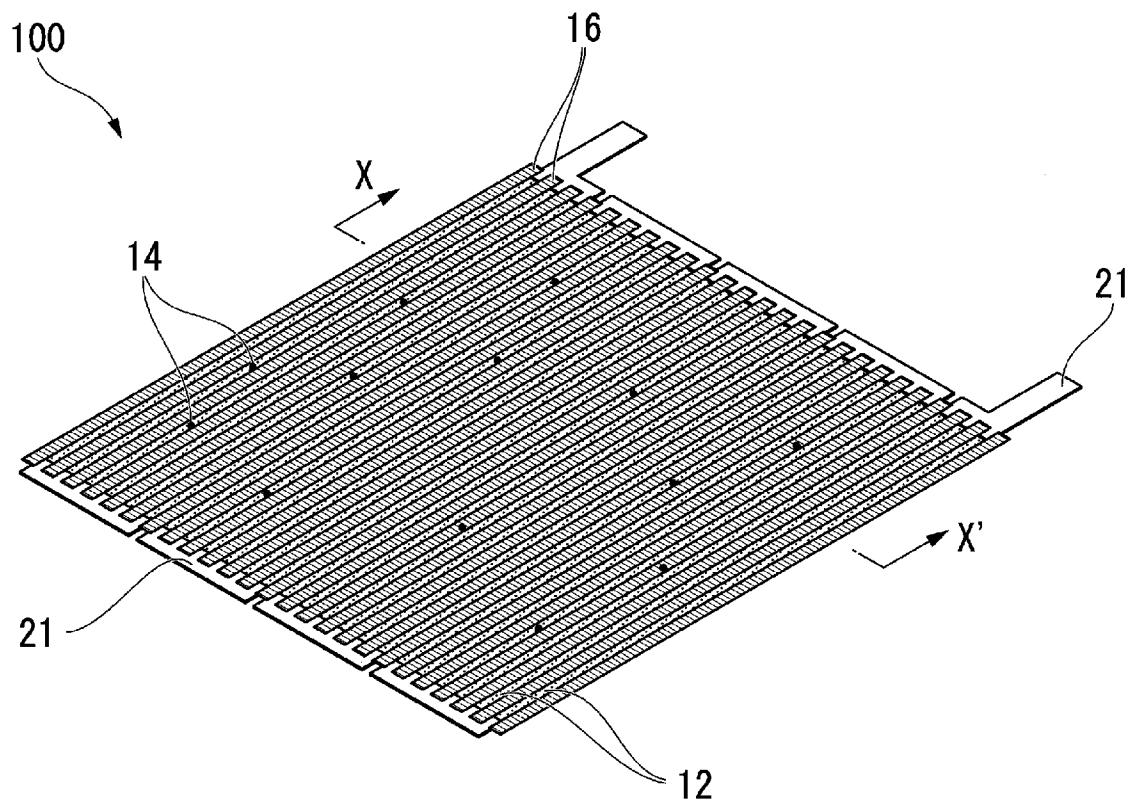
[請求項9] 前記保護膜が複数の膜からなる請求項1～8のいずれか一項に記載のバイオセンサ。

[請求項10] 前記吸着防止膜が、前記保護膜を構成する複数の膜のうちの最上部の膜以外の膜上の、前記第1の領域及び第2の領域のいずれにも配置されている請求項9に記載のバイオセンサ。

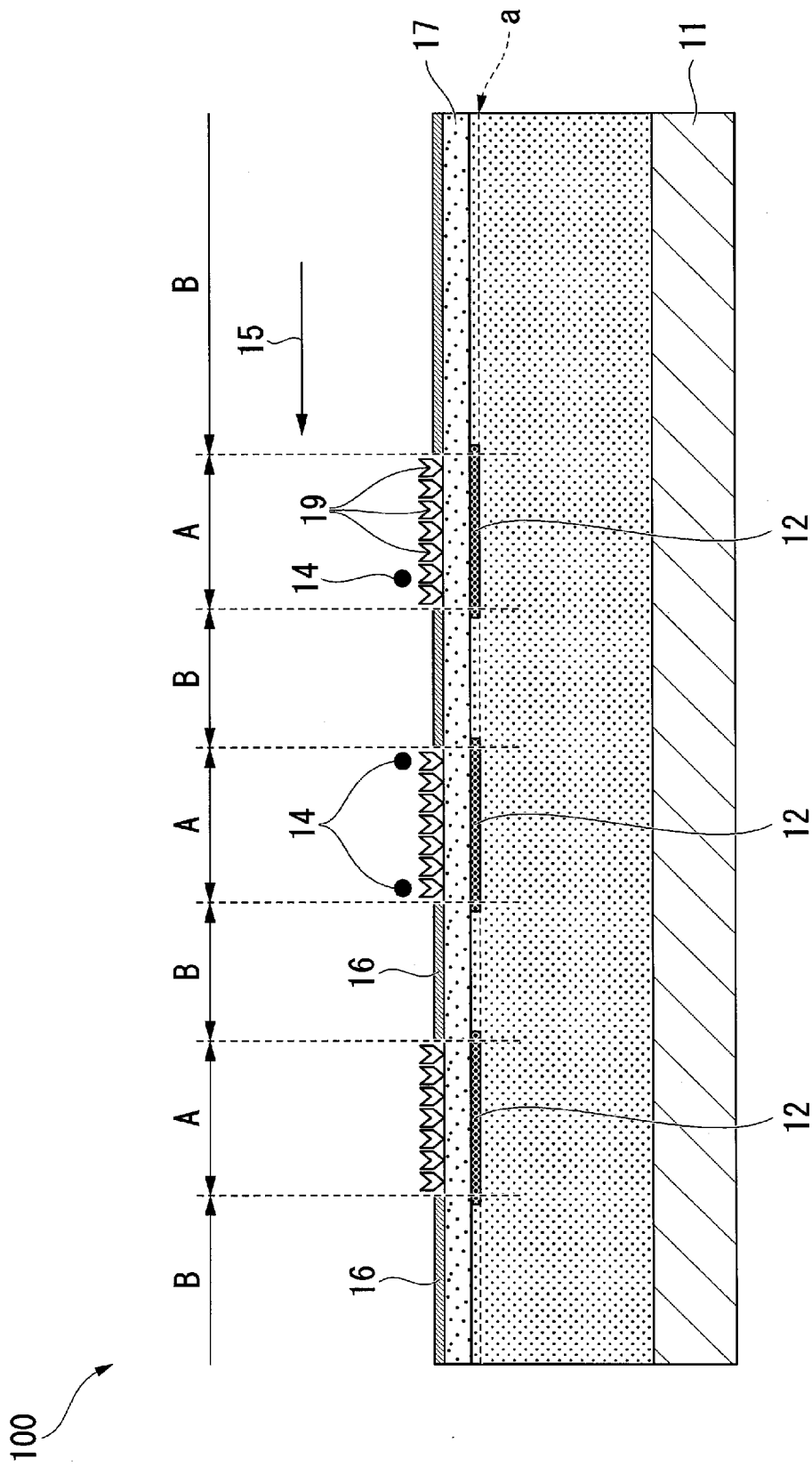
[請求項11] 前記吸着防止膜が、前記保護膜を構成する複数の膜のうちの最上部の膜以外の膜上の、前記第2の領域にのみ配置されている請求項9に記載のバイオセンサ。

[請求項12] 請求項1～11のいずれか一項に記載のバイオセンサを備えたことを特徴とするバイオチップ。

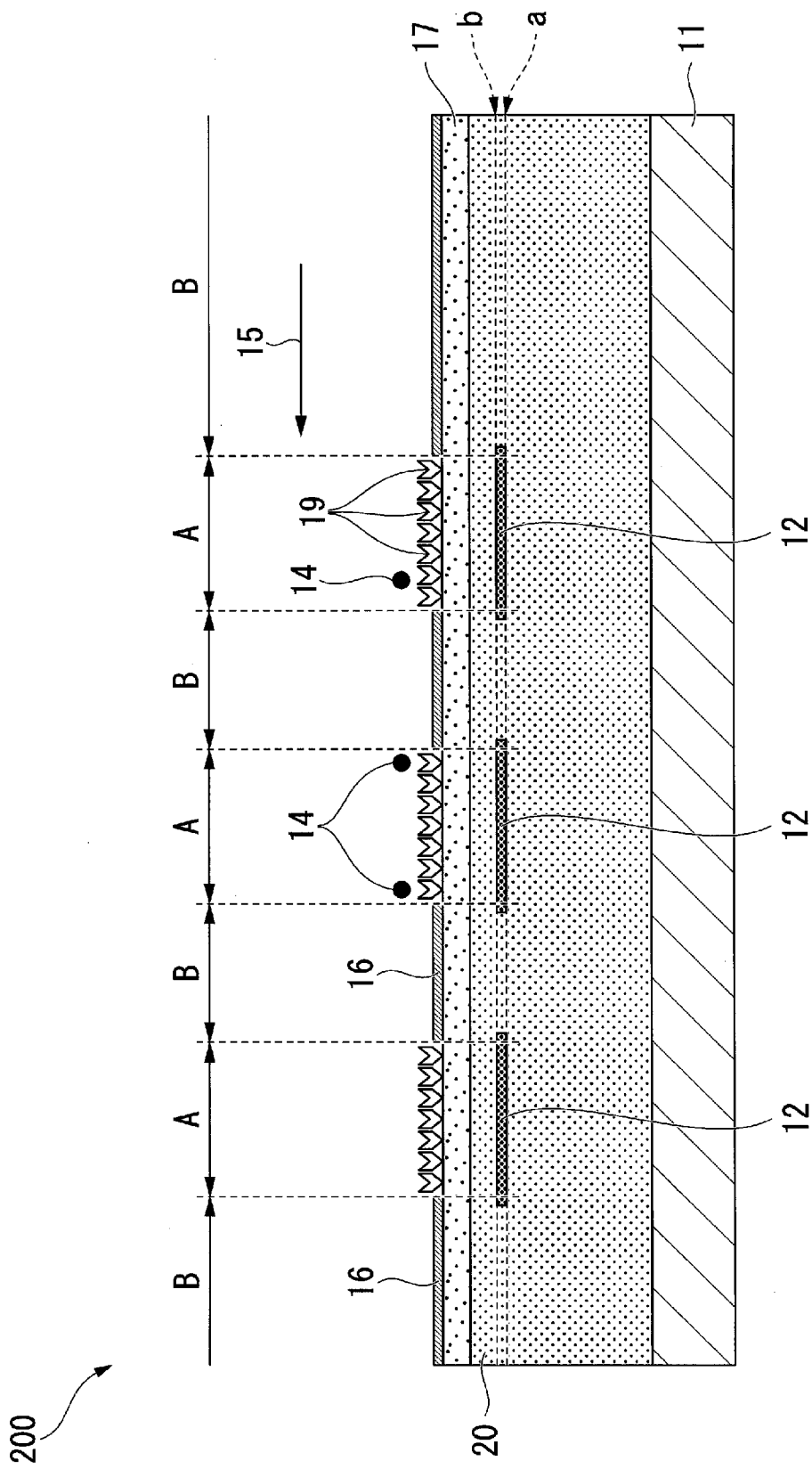
[図1]



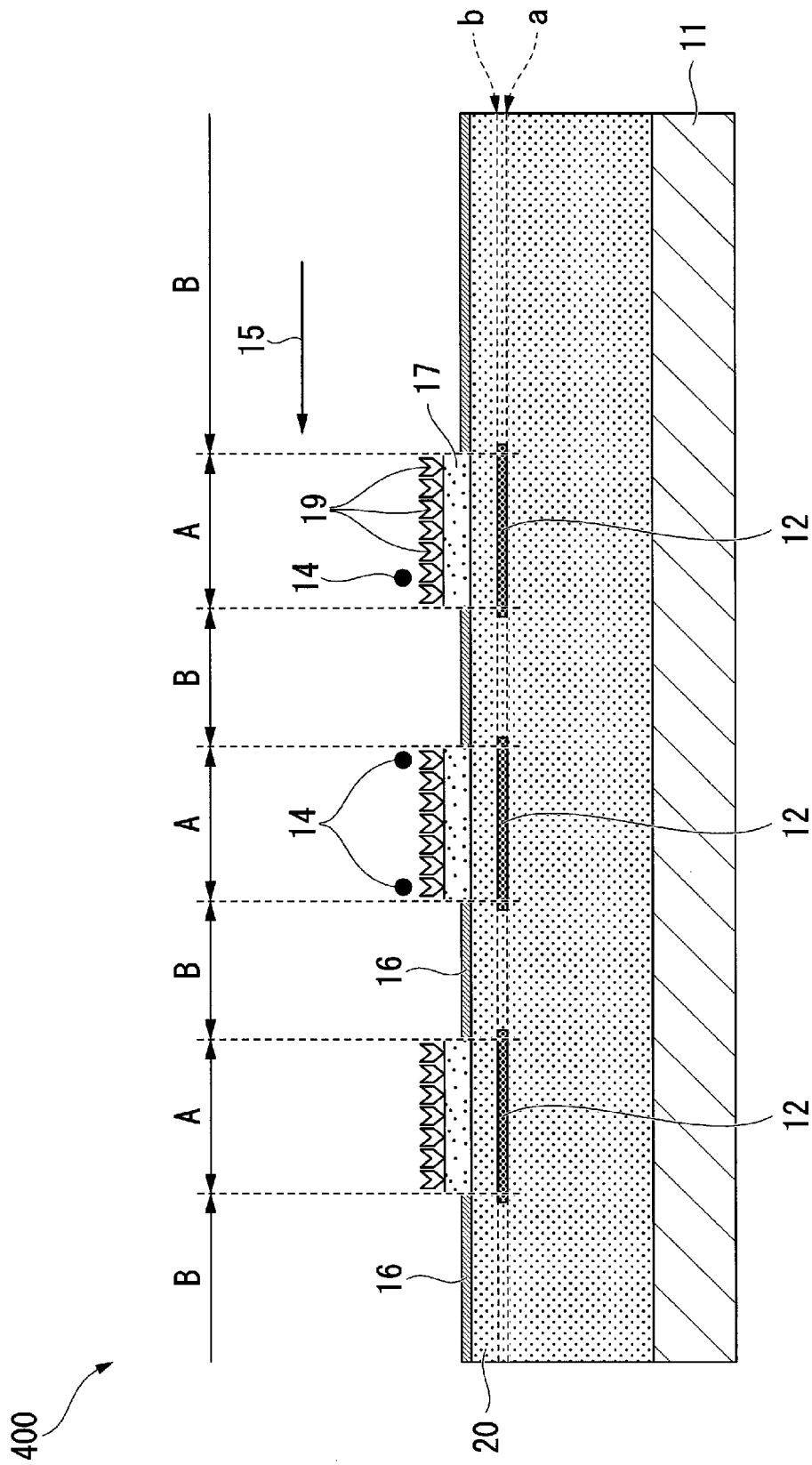
[図2]



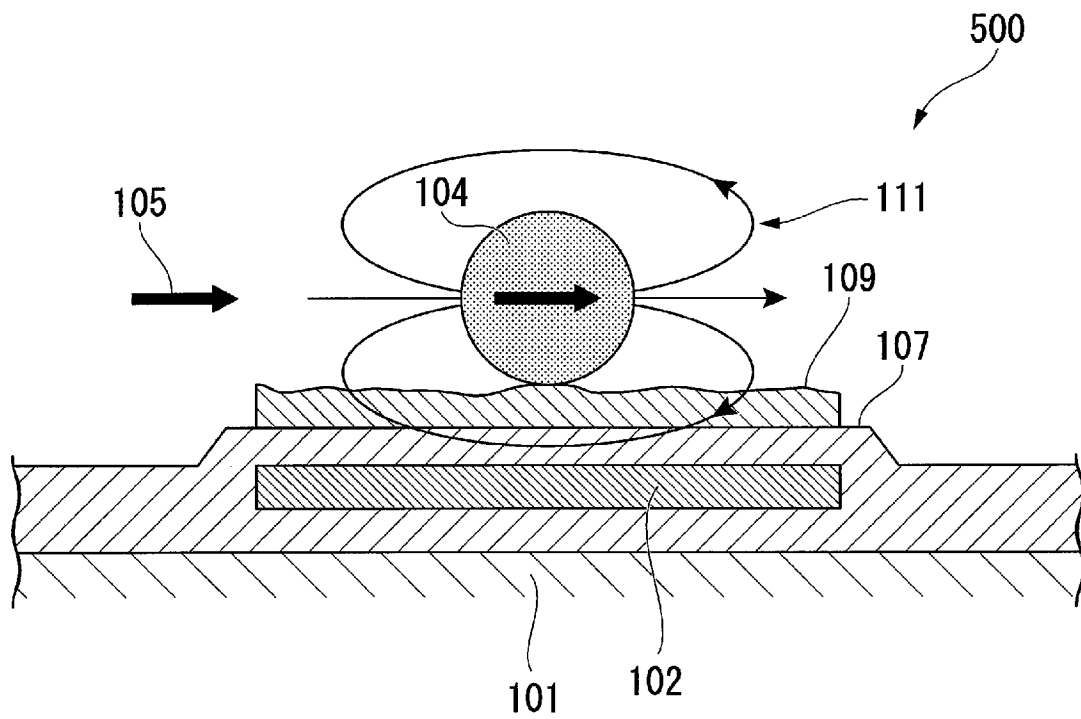
[図3]



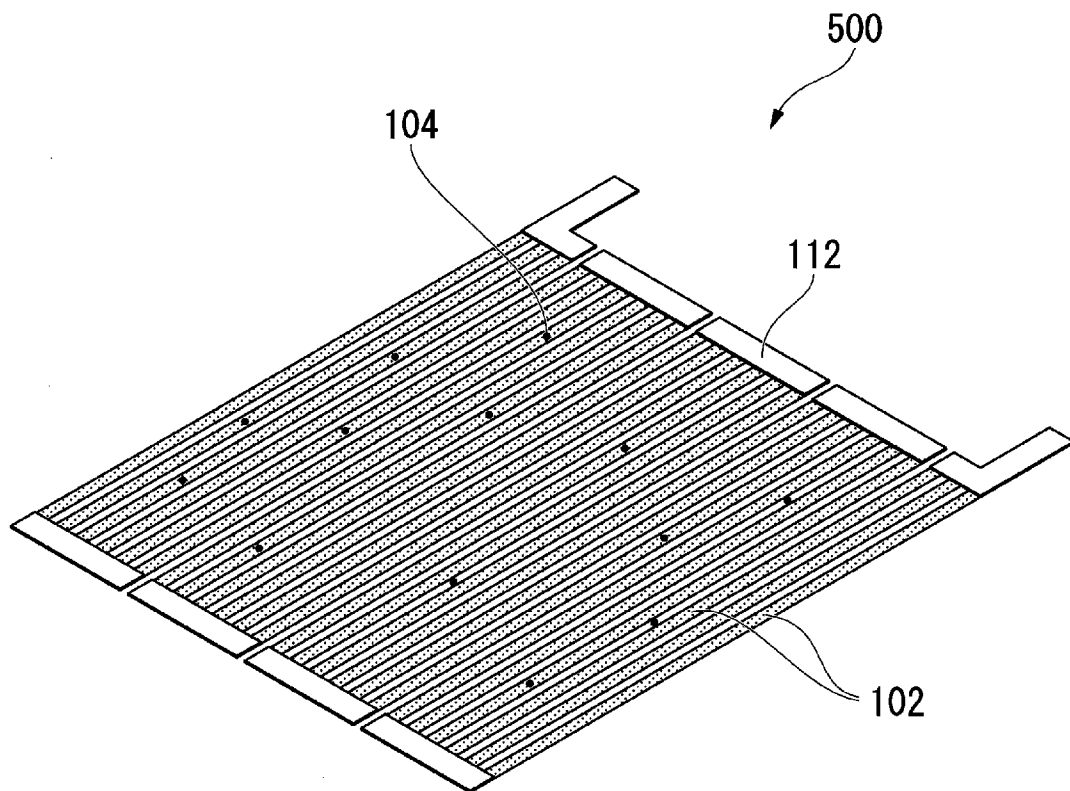
【図5】



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/012043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/72(2006.01)i, G01N33/543(2006.01)n

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)

G01N27/72-27/90, G01N33/543, G01R33/12-33/18

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 Y	JP 2009-2838 A (Canon Inc.), 08 January 2009 (08.01.2009), paragraphs [0045] to [0053]; fig. 3 (Family: none)	1, 12 2-3, 5-9
X Y	JP 2005-513475 A (Koninklijke Philips Electronics N.V.), 12 May 2005 (12.05.2005), paragraphs [0047] to [0051]; fig. 5 & US 2005/0087000 A1 paragraphs [0066] to [0069]; fig. 5 & WO 2003/054523 A2 & DE 60211555 D & AT 326697 T & CN 1608206 A & KR 10-2004-0068968 A & AU 2002366904 A & TW 200411063 A	1 2-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "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)
 "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

"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
 "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
 "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
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 May 2017 (25.05.17)

Date of mailing of the international search report
06 June 2017 (06.06.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/012043

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-151761 A (Canon Inc.), 03 July 2008 (03.07.2008), paragraphs [0051] to [0055], [0105] to [0107]; fig. 5 & US 2009/0000360 A1 paragraphs [0071] to [0076], [0150] to [0152]; fig. 5 & WO 2007/114512 A1	2-12
A	JP 2008-522149 A (Koninklijke Philips Electronics N.V.), 26 June 2008 (26.06.2008), & US 2008/0036450 A1 & WO 2006/059268 A2 & CN 101069094 A	1-12
A	US 2008/0014651 A1 (BANGERT), 17 January 2008 (17.01.2008), & DE 102006016334 A1	1-12
A	US 2002/0060565 A1 (NVE CORP.), 23 May 2002 (23.05.2002), & WO 2001/027592 A1	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N27/72(2006.01)i, G01N33/543(2006.01)n

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. G01N27/72-27/90, G01N33/543, G01R33/12-33/18

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	JP 2009-2838 A (キヤノン株式会社) 2009.01.08, 段落 [0045] - [0053], 図3 (ファミリーなし)	1, 12
Y		2-3, 5-9

☒ 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

「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
「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
「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)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「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
「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
「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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.05.2017

国際調査報告の発送日

06.06.2017

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)

蔵田 真彦

2W

3602

電話番号 03-3581-1101 内線 3258

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
X	JP 2005-513475 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロ ニクス エヌ ヴィ)	1
Y	2005.05.12, 段落 [0047] - [0051], 図 5 & US 2005/0087000 A1, 段落 [0066] - [0069], 図 5 & WO 2003/054523 A2 & DE 60211555 D & AT 326697 T & CN 1608206 A & KR 10-2004-0068968 A & AU 2002366904 A & TW 200411063 A	2-12
Y	JP 2008-151761 A (キヤノン株式会社) 2008.07.03, 段落 [0051] - [0055], [0105] - [0107], 図 5 & US 2009/0000360 A1, 段落 [0071] - [0076], [0150] - [0152], 図 5 & WO 2007/114512 A1	2-12
A	JP 2008-522149 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロ ニクス エヌ ヴィ) 2008.06.26 & US 2008/0036450 A1 & WO 2006/059268 A2 & CN 101069094 A	1-12
A	US 2008/0014651 A1 (BANGERT) 2008.01.17 & DE 102006016334 A1	1-12
A	US 2002/0060565 A1 (NVE CORPORATION) 2002.05.23 & WO 2001/027592 A1	1-12