

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-503085

(P2015-503085A)

(43) 公表日 平成27年1月29日(2015.1.29)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 27/74</b> (2006.01)	GO 1 N 27/74	2 G O 1 7
<b>GO 1 R 33/12</b> (2006.01)	GO 1 R 33/12	2 G O 5 3
<b>HO 1 L 43/08</b> (2006.01)	HO 1 L 43/08	5 F O 9 2
<b>HO 1 L 43/00</b> (2006.01)	HO 1 L 43/00	
<b>HO 1 L 43/06</b> (2006.01)	HO 1 L 43/06	Z

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-537321 (P2014-537321)	(71) 出願人	305023366 リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミネソタ アメリカ合衆国ミネソタ州 55455- 2070 ミネアポリス、オーク・ストリ ートエス・イー 200、マクナマラ・ アラムナイ・センター 450
(86) (22) 出願日	平成24年10月19日 (2012.10.19)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月16日 (2014.5.16)	(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/061156	(74) 代理人	100114018 弁理士 南山 知広
(87) 國際公開番号	W02013/059692	(74) 代理人	100165191 弁理士 河合 章
(87) 國際公開日	平成25年4月25日 (2013.4.25)		
(31) 優先権主張番号	61/549,035		
(32) 優先日	平成23年10月19日 (2011.10.19)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高スループット生体分子試験用の磁気生体医学センサ及び感知システム

## (57) 【要約】

【課題】多数の標本を同時に試験することができる磁気生体感知システムを提供すること。

【解決手段】本発明による磁気生体センサは、自由層と、固定層と、自由層と固定層との間の非磁性層とを有する。外部磁界がないとき、自由層又は固定層のうち少なくとも一つは、自由層又は固定層の主面からずれた磁気モーメントを有してもよい。磁気生体センサはまた、磁気スタックの上に配置された標本容器と、標本スタックの上の標本容器の底面に付着した複数の捕捉抗体と、自由層又は固定層の主面に実質的に垂直な磁界を発生するよう構成された磁界発生器とを含んでもよい。

【選択図】図 2 B

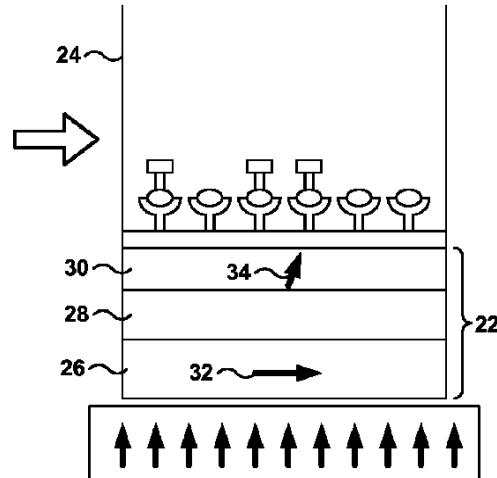


FIG. 2B

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

磁気生体センサであって，  
自由層及び固定層を含む磁気センサであって，前記自由層又は前記固定層のうち少なくとも一つが，外部磁界がないとき，それぞれ前記自由層又は前記固定層の主面からずれた方向を向く磁気モーメントを有する磁気センサと，  
磁気スタックの上に配置された標本容器と，  
前記磁気スタックの上の前記標本容器の底面に付着させた複数の捕捉抗体と，  
前記自由層又は前記固定層の前記主面に実質的に垂直の磁界を発生させるように構成された磁界発生器と，  
を備える磁気生体センサ。  
10

**【請求項 2】**

前記標本容器内に配置された複数の磁気でマーク付けされた抗原を更に有し，前記複数の捕捉抗体のうち少なくとも一つ捕捉抗体が前記複数の磁気でマーク付けされた抗原のうち少なくとも一つを捕捉するように構成され，前記複数の磁気でマーク付けされた抗原はそれぞれ，磁気ナノ粒子 (MNP) に結合した抗原を含み，前記MNPは約100ナノメートル未満の直径を規定する，請求項1に記載の磁気生体センサ。

**【請求項 3】**

前記標本容器内に配置された複数の磁気でマーク付けされた抗原を更に有し，前記複数の捕捉抗体のうち少なくとも一つ捕捉抗体が前記複数の磁気でマーク付けされた抗原のうち少なくとも一つを捕捉するように構成され，前記複数の磁気でマーク付けされた抗原はそれぞれ，磁気マイクロビーズに結合した抗原を含み，前記磁気マイクロビーズは約1マイクロメートルと約2マイクロメートルとの間の直径を規定する，請求項1に記載の磁気生体センサ。  
20

**【請求項 4】**

前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面からずれた方向を向いており，前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面に平行の方向を向いている，請求項1～3のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

**【請求項 5】**

前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いている，請求項4に記載の磁気生体センサ。  
30

**【請求項 6】**

前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面からずれた方向を向いており，前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面に平行の方向を向いている，請求項1～3のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

**【請求項 7】**

前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いている，請求項6に記載の磁気生体センサ。  
40

**【請求項 8】**

前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面からずれた方向を向いており，前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面からずれた方向を向いている，請求項1～3のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

**【請求項 9】**

前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いており，前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いている，請求項8に記載の磁気生体センサ。  
50

## 【請求項 1 0】

非磁性層を更に含み，前記非磁性層は前記固定層の上に形成され，前記自由層は前記非磁性層の上に形成される，請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

## 【請求項 1 1】

非磁性層を更に含み，前記非磁性層は前記自由層の上に形成され，前記固定層は前記非磁性層の上に形成される，請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

## 【請求項 1 2】

第 1 端部及び第 2 端部を含む非磁性層であって，前記自由層が前記第 1 端部に隣接して形成され，前記固定層が前記第 2 端部に隣接して形成される，非磁性層と，

前記自由層及び前記非磁性層の前記第 1 端部に電気結合された電流源と，

前記固定層及び前記非磁性層の前記第 2 端部に電気結合された電圧源であって，前記固定層及び前記非磁性層の前記第 2 端部の磁気抵抗を測定するように構成された電圧源と，を更に含む，請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

10

## 【請求項 1 3】

前記自由磁性層は複数の自由磁性層を含み，前記非磁性層は複数の第 1 端部を含み，前記複数の自由磁性層の対応するものが前記複数の第 1 端部の対応するものに隣接して形成され，前記自由磁性層はそれぞれ，前記電流源に電気結合されている，請求項 1 2 に記載の磁気生体センサ。

## 【請求項 1 4】

磁気生体センサアレイであって，

20

前記磁気生体センサアレイの少なくとも一つ周辺端部に沿って配置された複数の電気接点と，

標本容器と，

複数の磁気生体センサであって，それぞれが前記標本容器の表面に隣接して配置され，それぞれが自由層及び固定層を含み，外部磁界がないとき，前記自由層又は前記固定層のうち少なくとも一つが，それぞれ前記自由層又は前記固定層の正面からずれた方向を向いた磁気モーメントを有する，磁気生体センサと，

前記標本容器の前記表面に付着させた複数の捕捉抗体と，  
を有する磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 1 5】

30

前記複数の磁気生体センサはそれぞれ，磁気トンネル接合センサ，巨大磁気抵抗センサ又はホールセンサのうち少なくとも一つを含む，請求項 1 4 に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 1 6】

前記複数の電気接点の対応する 1 又は複数が，前記複数の磁気生体センサの対応する 1 又は複数に電気結合しており，前記複数の電気接点のうち対応するものが，感知した試験データを計算装置に伝送するために，複数のプローブのうち対応するものに接触するように構成される，請求項 1 4 又は 1 5 に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 1 7】

40

前記標本容器は標本穴又は微小流体チャネルのうち少なくとも一つを含む，請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 1 8】

前記複数の捕捉抗体は第 1 の複数の捕捉抗体及び第 2 の複数の捕捉抗体を含み，前記第 1 の複数の捕捉抗体は，前記複数の磁気生体センサの第 1 磁気生体センサの上の前記標本容器の底面に付着しており，前記第 2 の複数の捕捉抗体は，前記複数の磁気生体センサの第 2 磁気生体センサの上の前記標本容器の底面に付着している，請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 1 9】

前記標本容器は約 40 ミリリットルの容積を規定する，請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

50

## 【請求項 2 0】

前記標本容器は約4ミリリットルの容積を規定する，請求項14～18のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 2 1】

前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面からはずれた方向を向いており，前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面に平行の方向を向いている，請求項14～20のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 2 2】

前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いている，請求項21に記載の磁気生体センサアレイ。

10

## 【請求項 2 3】

前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面からはずれた方向を向いており，前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面に平行の方向を向いている，請求項14～20のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 2 4】

前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いている，請求項21に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 2 5】

前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面からはずれた方向を向いており，前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面からはずれた方向を向いている，請求項14～20のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

20

## 【請求項 2 6】

前記固定層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記固定層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いており，前記自由層の前記磁気モーメントは，前記外部磁界がないとき，前記自由層の前記主面に実質的に垂直の方向を向いている，請求項25に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 2 7】

前記複数の磁気生体センサのうち少なくとも一つの磁気生体センサは非磁性層を更に含み，前記非磁性層は前記固定層の上に形成され，前記自由層は前記非磁性層の上に形成される，請求項14～26のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

30

## 【請求項 2 8】

前記複数の磁気生体センサのうち少なくとも一つの磁気生体センサは非磁性層を更に含み，前記非磁性層は前記自由層の上に形成され，前記固定層は前記非磁性層の上に形成される，請求項14～26のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 2 9】

前記複数の磁気生体センサのうち少なくとも一つの磁気生体センサは，

第1端部及び第2端部を含む非磁性層であって，前記自由層が前記第1端部に隣接して形成され，前記固定層が前記第2端部に隣接して形成される，非磁性層と，

40

前記自由層及び前記非磁性層の前記第1端部に電気結合された電流源と，

前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部に電気結合された電圧源であって，前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部の磁気抵抗を測定するように構成された電圧源と，を更に含む，請求項14～26のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

## 【請求項 3 0】

前記自由磁性層は複数の自由磁性層を含み，前記非磁性層は複数の第1端部を含み，前記複数の自由磁性層の対応するものが前記複数の第1端部の対応するものに隣接して形成され，前記自由磁性層はそれぞれ，前記電流源に電気結合されている，請求項29に記載の磁気生体センサアレイ。

50

## 【請求項 3 1】

磁気生体感知システムであって，  
複数のプローブを含むプローブアレイと，  
請求項 1 4 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイであって，前記複数の電気接点が前記磁気生体センサアレイの少なくとも一つ周辺端部に沿って配置され，前記複数のプローブの対応するものを受け入れるように構成されている，磁気生体センサアレイと，

前記プローブアレイを前記磁気生体センサに近づけたり，遠ざけたりして，前記複数のプローブと前記複数の電気接点とを結合させたり，解除させたりするように構成されたモータと，

前記磁気生体センサアレイの正面に垂直な方向に磁界を印加するための，前記磁気生体センサアレイの下に配置される磁界発生器と，  
を備える磁気生体感知システム。

## 【請求項 3 2】

請求項 1 4 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイが，請求項 1 4 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の複数の磁気生体センサアレイを含む，請求項 3 1 に記載の磁気生体感知システム。

## 【請求項 3 3】

スピントーブルを更に備え，前記複数の磁気生体センサアレイが前記スピントーブルの上に配置され，前記スピントーブルは，前記プローブアレイの下で前記複数の磁気生体センサアレイのうち対応する一つを回転させるように構成された，請求項 3 1 又は 3 2 に記載の磁気生体感知システム。

## 【請求項 3 4】

前記スピントーブルの回転を制御するステッパモータを更に備える，請求項 3 3 に記載の磁気生体感知システム。

## 【請求項 3 5】

リニアアクチュエータ又はモータのうち少なくとも一つを更に備え，前記リニアアクチュエータ又は前記モータのうち前記少なくとも一つが前記プローブアレイを移動させる，請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の磁気生体感知システム。

## 【請求項 3 6】

前記プローブアレイは，前記標本容器に溶液を分配するように構成された複数の標本ディスペンサを含む，請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の磁気生体感知システム。

## 【請求項 3 7】

磁気生体センサを形成する方法であって，  
自由層及び固定層を含む磁気センサを形成するステップであって，前記自由層又は前記固定層のうち少なくとも一つが，外部磁界がないとき，それぞれ前記自由層又は前記固定層の正面から離れた方向を向いた磁気モーメントを有する，ステップと，  
磁気スタックの上に標本容器を配置するステップと，

前記磁気スタックの上の前記標本容器の底面に複数の捕捉抗体を付着させるステップと，  
，  
を有する方法。

## 【請求項 3 8】

前記自由層又は前記固定層の前記正面に実質的に垂直の印加磁界を発生させるように構成された磁界発生器を，前記磁気スタックに隣接して配置するステップを更に有する，請求項 3 7 に記載の方法。

## 【請求項 3 9】

前記磁気センサは，巨大磁気抵抗 (GMR) 磁気センサ，磁気トンネル接合 (MTJ) 磁気センサ，巨大磁気インピーダンス (GMI) 磁気センサ，又はホール磁気センサのうち一つを含む，請求項 3 7 又は 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 4 0】

10

20

30

40

50

前記自由層及び前記固定層を含む前記磁気センサを形成するステップは、  
 第1端部及び第2端部を含む非磁性層を形成するステップと、  
 前記第1端部に隣接して前記自由層を形成するステップと、  
 前記第2端部に隣接して前記固定層を形成するステップと、  
 前記自由層及び前記非磁性層の前記第1端部に電流源を結合させるステップと、  
 前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部に電圧源を結合させるステップであって、  
 前記電圧源は前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部の磁気抵抗を測定するように構成される、ステップと、  
 を含む磁気センサを形成するステップを含む、請求項37～39のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項41】

前記自由磁性層は複数の自由磁性層を含み、前記非磁性層は複数の第1端部を含み、  
 前記自由磁性層のうち対応するものが、前記複数の第1端部のうち対応するものに隣接して形成され、前記自由磁性層はそれぞれ、前記電流源に電気結合している、請求項40に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は磁気生体分子感知用のシステム及び技法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

超低濃度の生体分子を検出し、定量化する生体分析は、基礎医学と、疾病管理及び診断と、創薬と、環境監視とを含む多くの分野において大いに必要とされている。生体分析は、DNA-DNA相互作用又はRNA-RNA相互作用、小分子 生体分子相互作用、アブタマ-生体分子相互作用、タンパク質相互作用などのオリゴヌクレチド間特定相互作用に基づいて、疾病又は病原体を検出するために用いることができる。

【0003】

磁気生体感知技法は磁界を用いて生体分子を検出し、定量化する。いくつかの実施例において、磁気ナノ粒子(MNP)又は磁気マイクロビーズのような磁気ラベルを試薬内の分析物に付着させることができる。磁気ラベルに付着していない同一の分析物が血清標本内に存在することがある。試薬及び血清標本は、磁気センサ及び複数の捕捉分子を含むセンサに導入してもよく、捕捉分子は、例えば共有結合性又はイオン性の結合を用いて分析物を捕捉するように構成される。磁気センサは、磁気モーメントが特定の方向に固定された磁性層(固定層)と、磁気モーメントが外部磁界の影響下で自由に回転する磁性層(自由層)とを含んでもよい。電磁石又は永久磁石を用いて外部磁界がセンサに印加されたとき、自由層の磁気モーメントは、当該層に印加された実効磁界によって決定される方向に回転する。実効磁界は、外部から印加された磁界、任意の磁性体(例えば、センサ面上の磁気粒子)からの磁界、読み取り過程の最中に磁気センサを通る電流によって発生する磁界、及び磁気センサの別の磁性層(例えば固定層)によって発生する磁界からの成分を含んでもよい。そして、血清標本内の分析物濃度は磁気生体センサを用いて測定することができる。何となれば、磁気マーカに結合した分析物が捕捉分子によって捕捉されたとき、自由層の磁気モーメントの方向が磁気ラベルの影響下で回転するからである。磁気生体センサ及び関連技法の更なる詳細は、米国仮特許出願第61/534,636号に記載されており、ここに参照によって組み込む。

30

【0004】

いくつかの磁気生体センサにおいては、面内(in plane)外部磁界構成が用いられる(すなわち、自由層及び固定層の主面(major plane)に平行の方向に外部磁界がセンサに印加される)。図1にこの構成の計測及び動作原理を簡略に示す。この構成においては、1又は複数の標本10を含む標本プレート18が、矢印16で示す面内(すなわち、自由磁性層の主面に対する面内)の磁界を発生する二つの対向する磁石1

40

50

2と14との間の1又は複数の磁気センサ(図示せず)の上に置かれる。この面内構成は試験プレートの限られたサイズ(例えば、長さ2~5cm)に関しては使用できるが、台上(bench top)システムとは適合しない、大きな磁石12及び14を使用しない限り、大きな標本プレート(例えば、長さ50cm)には使用できない。試験中の標本内の生体分子を正確に検出するためには、均一、かつ比較的大きな(例えば、約20エルステッド(0e)から約1000e)面内磁界が必要なため、大きな磁石が必要である。大きな電磁石を有する構成は台上運用に適さないだけでなく、大きな電磁石を動作させるためには大きな電力も必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0005】

本発明は、自由層及び固定層の主面に垂直な外部磁界(垂直磁界)が磁気センサに印加される磁気生体感知システムに関する。このようなシステムは、十分大きく、より均一な磁界を同時に多くのセンサに印加することができるため、多数の標本を同時に試験することを容易にすることができます。いくつかの例においては、この新規な磁気生体感知システムを用いて、台上生体医学検出システムが同時に数千以上の標本を、例えば5分間といった比較的短時間以内に試験することができます。さらに、ここで説明する磁気生体感知システムは、例えばプログラムされたロボットによって、標本操作及び試験を自動的に行うことができる。先行技術による感知方式及び計測は、このように多くの標本を同時に試験することはできない。

20

【0006】

いくつかの実現例において、磁気生体感知システムは、(複数の磁気センサの磁気センサごとに)自由層又は固定層のうち少なくとも一つが面外(out of plane)磁気異方性を有する(すなわち、層の磁化容易軸が層の主面から離れている)複数の磁気センサを用いる。さらに、自由層及び固定層の主面に垂直方向の外部磁界が磁気センサに印加される。標本保持プレートは、一般に主面が複数のセンサの自由層及び固定層の主面に平行になるように向けられているため、外部磁界もまた、標本保持プレートの主面に垂直に印加される。この装置は、標本プレートの下にあるセンサの下に外部磁界を発生させる磁石を配置する。これによって、(面内磁界構成に比べて)磁石のずっと近くにある大きくて自動制御された標本プレートを使用することができるようになり、各標本が磁石から実質的に同一の距離にあるため、標本プレート内のすべての標本に対する磁界が実質的に均一になる。

30

【0007】

ここで説明した磁気生体感知システムは、スピナーパルプ構造を有してもよい磁気トンネル接合(MTJ)センサ、スピナーパルプ構造を有してもよい巨大磁気抵抗(GMR)センサ、スピナーパルプ構造を有してもよいホールセンサ、巨大磁気インピーダンス(GMI)センサ、などのような種々の磁気センサと共に用いてもよい。この磁気生体感知システムは、磁気センサ電極へ電子制御部を単純かつ高信頼に接続及び切断するために多プローブ台(stag)又はステーションを使用してもよい。

40

【0008】

磁気生体感知システムは、磁気生体センサの最上層又は被覆に付着した、磁気ナノ粒子(MNP)又は磁気マイクロビーズを含むわずかに大きな磁気粒子などの磁気ラベルを有する生体分子を磁化及び捕捉することができる。磁気生体センサは、通常数ナノメートルから約100ナノメートル(nm)未満の範囲、より典型的には1から10nm程度であるMNPに付着した生体分子を捕捉するように設計してもよい。別の例として、生体センサは、1マイクロメートル(μm)以下から2μmまで(例えば、100nmから約2000nm)の範囲であってよい磁気マイクロビーズに付着した生体分子を捕捉するように構成してもよい。

【0009】

一つの態様において、本発明は、自由層と、固定層と、自由層と固定層との間の非磁性

50

層とを有する磁気生体センサに関する。外部磁界がないとき，自由層又は固定層のうち少なくとも一つは，自由層又は固定層の主面からずれた磁気モーメントを有してもよい。磁気生体センサはまた，磁気スタックの上に配置された標本容器と，標本スタックの上の標本容器の底面に付着した複数の捕捉抗体と，自由層又は固定層の主面に実質的に垂直な磁界を発生するように構成された磁界発生器とを含んでもよい。

【0010】

別の態様において，本発明は磁気生体センサアレイに関し，磁気生体センサアレイの少なくとも一つの周辺端部に沿って配置された複数の電極と，標本容器と，標本容器に隣接してそれぞれ配置された複数の磁気生体センサとを備え，また，自由層と，固定層と，自由層及び固定層の間の非磁性層とを含む磁気スタックを備える。自由層及び固定層のうち少なくとも一つは，外部磁界がないとき，それぞれ自由層又は固定層の主面からずれた磁気モーメントを有してもよい。磁気生体センサはまた，複数の磁気生体センサの上の標本用器の底面に付着した複数の捕捉抗体を含んでもよい。

10

【0011】

更なる態様において，本発明は，複数のプローブと，磁気生体センサアレイとを備えるプローブアレイを備えた磁気生体感知システムに関する。磁気生体センサアレイは，磁気生体センサアレイの少なくとも一つの周辺端部に沿って配置された複数の電極と，標本容器と，標本容器に隣接してそれぞれ配置された複数の磁気生体センサとを備え，また，自由層と，固定層と，自由層及び固定層の間の非磁性層とを含む磁気スタックを備える。自由層及び固定層のうち少なくとも一つは，外部磁界がないとき，それぞれ自由層又は固定層の主面からずれた磁気モーメントを有してもよい。磁気生体センサはまた，複数の磁気生体センサの上の標本用器の底面に付着した複数の捕捉抗体を含んでもよい。複数の電気接点はセンサチップの少なくとも一つの端部に沿って配置され，複数のプローブのうち対応するものを受け入れるように構成される。磁気生体感知システムはまた，プローブアレイを磁気生体センサアレイに近づけたり，遠ざけたりするように移動させて，複数のプローブと複数の電気接点とを結合(*engage*)及び解除(*disengage*)するよう構成されたモータと，磁気生体センサアレイの主面に垂直な方向に磁界を印加するための磁気生体センサアレイの下に配置される磁界発生器とを含んでもよい。

20

【0012】

更なる態様において，本発明は磁気生体センサを形成するための方法に関する。この方法は，自由層と，固定層と，自由層及び固定層の間の非磁性層と含む磁気スタックを形成するステップを含んでもよい。自由層及び固定層のうち少なくとも一つは，外部磁界がないとき，それぞれ自由層又は固定層の主面からずれた磁気モーメントを有してもよい。この方法はまた，磁気スタックの上に標本用器を置くステップと，磁気生体センサの上の標本用器の底面に複数の捕捉抗体を付着させるステップとを含んでもよい。

30

【0013】

添付の図面及び以降の説明において，1又は複数の例の詳細を述べる。本発明のほかの特徴と，目的と，利点とは，発明の詳細な説明及び図面から，また請求項から明白になるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】外部磁界がセンサの自由層に対して面内を向いている，例示磁気生体感知システムのブロック図である。

【図2A】磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できる例示技法を示すブロック図である。

【図2B】磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できる例示技法を示すブロック図である。

【図3A】磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できる別の例示技法を示すブロック図である。

【図3B】磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できる別の例示技法を示すブロ

50

ック図である。

【図 3 C】磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できる別の例示技法を示すブロック図である。

【図 3 D】磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できる別の例示技法を示すブロック図である。

【図 4】外部磁界がセンサの自由層に対して垂直方向を向いている、例示磁気生体感知システムのブロック図である。

【図 5 A】複数の標本を並行試験するための垂直印加磁界を有する磁気生体感知システムの例を示す画像である。

【図 5 B】複数の標本を並行試験するための垂直印加磁界を有する磁気生体感知システムの例を示す画像である。

【図 5 C】複数の標本を並行試験するための垂直印加磁界を有する磁気生体感知システムの例を示す画像である。

【図 5 D】複数の標本を並行試験するための垂直印加磁界を有する磁気生体感知システムの例を示す画像である。

【図 6】固定層内の面内磁気異方性と、自由層内の面外磁気異方性とを有する磁気生体センサの概念図である。

【図 7】固定層内の面外磁気異方性と、自由層内の面内磁気異方性とを有する磁気生体センサの概念図である。

【図 8】自由層内の面内磁気異方性と、固定層内の面外磁気異方性とを有する例示磁気トンネル接合（MTJ）の積層材料の図である。

【図 9】面外印加磁界に対する、直径約 60 nm の円形磁気トンネル接合（MTJ）素子の例示磁気抵抗対印加磁界曲線を示す図である。

【図 10 A】例示プローブの概略図である。

【図 10 B】例示プローブアレイの画像である。

【図 11 A】互いに所定の位置にあり固定プローブの例示 3 層ステーションの概略図である。

【図 11 B】プローブのうち一つの例示チップスタイルを示す図である。

【図 12 A】複数のプローブへの電気接続を有しない複数の個別磁気生体センサを含む例示磁気生体センサアレイの概念図である。

【図 12 B】複数のプローブへの電気接続を有する複数の個別磁気生体センサを含む例示磁気生体センサアレイの概念図である。

【図 12 C】プローブステーションが磁気生体センサアレイに接触していない例示プローブステーション及び磁気生体センサアレイの画像である。

【図 12 D】プローブステーションが磁気生体センサアレイに接触している例示プローブステーション及び磁気生体センサアレイの画像である。

【図 13】回転標本ホルダ及び可動プローブ装置を含む例示磁気生体センサシステムの概念図である。

【図 14】例示高スループット磁気生体センサシステムの概念図である。

【図 15】磁界発生器の間に固定されるように構成された例示磁気生体センサアレイの概略図である。

【図 16 A】磁気生体センサアレイの上及び下に固定された磁界源を含む例示多磁気生体センサシステムの画像である。

【図 16 B】磁気生体センサアレイの上及び下に固定された磁界源を含む例示多磁気生体センサシステムの画像である。

【図 16 C】磁気生体センサアレイの上及び下に固定された磁界源を含む例示多磁気生体センサシステムの画像である。

【図 16 D】磁気生体センサアレイの上及び下に固定された磁界源を含む例示多磁気生体センサシステムの画像である。

【図 16 E】磁気生体センサアレイの上及び下に固定された磁界源を含む例示多磁気生体

10

20

30

40

50

センサシステムの画像である。

【図 16 F】磁気生体センサアレイの上及び下に固定された磁界源を含む例示多磁気生体センサシステムの画像である。

【図 17】例示磁気生体センサシステムの概略図である。

【図 18】台に接続された多磁気生体センサシステムの例を示す概略図である。

【図 19】固定層内の面外磁気モーメント及び自由層内の面外磁気モーメントを含む垂直磁気異方性を有する例示磁気生体センサの概念図である。

【図 20】固定層内の面外磁気モーメント及び自由層内の面外磁気モーメントを含む垂直磁気異方性を有する磁気生体センサ用の例示磁気トンネル接合スタックの概念図である。

【図 21】図 20 に示した例と一致する磁気生体センサの面外印加磁界に対する、例示正規化トンネル磁気抵抗 (TMR) 対印加磁界曲線を示す図である。

【図 22】磁気スタックに実質的に垂直の方向に印加された外部磁界を有する磁気生体センサにおいて用いることができる別の例示磁気トンネル接合スタックの概念図である。

【図 23】図 22 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線を示す図である。

【図 24】図 23 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生させるために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。

【図 25】図 22 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。

【図 26】図 25 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生させるために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。

【図 27】磁気スタックに実質的に垂直の方向に印加された外部磁界を有する磁気生体センサにおいて用いることができる別の例示磁気トンネル接合スタックの概念図である。

【図 28】図 27 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。

【図 29】図 28 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生させるために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。

【図 30】図 27 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。

【図 31】図 30 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生させるために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。

【図 32】図 27 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面内印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。

【図 33】図 32 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生させるために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。

【図 34】種々の寸法の反応容器間の差を示す概念図である。

【図 35】複数の個別磁気生体センサを含む例示磁気生体センサアレイの概念図である。

【図 36】標本を複数の標本容器に分配する複数のディスペンサを含む例示磁気感知システムの概念図である。

【図 37】タンパク質多重検出に使用可能な例示生体センサアレイの概念図である。

【図 38】交流信号に対する結合した磁気マーク抗原の効果を示す正規化振幅対位相の例示プロットの図である。

【図 39】エストラジオールを検出するように構成された磁気生体センサの例示構成を示す概念図である。

【図 40】複数の微小流体チャネルを含む例示基板の概念図である。

【図 41】別の例示磁気生体センサを示す概念図である。

【図 42】並列に接続された図 41 に示した複数のセンサの概念図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は磁気生体分子センサ及び磁気生体分子感知システムに関する。1又は複数の

10

20

30

40

50

態様において、本発明は、自由層、固定層又は双方を有し、磁気安定状態（例えば、外部磁界がない状態）にある層の主面から外れた方向を向いた磁気モーメントを有する磁気センサを含む磁気生体分子センサに関する。いくつかの例において、自由層、固定層又は双方の磁気モーメントは、磁気安定状態にある層の主面に実質的に垂直方向を向いていてよい。

【0016】

自由層、固定層又は双方の磁気モーメントが面外方向であることは、自由層の主面に垂直の方向で磁気センサに外部磁界を印加することを容易にする。外部磁界を自由層の主面に垂直の方向に印加することによって、複数の標本（例えば、数十、数百又は数千の標本）を同時に処理するように構成されたシステムが構築できる。例えば、このシステムは、磁界源と、磁界源の上に配置された複数の磁気生体センサと、複数の磁気生体センサ上に配置された複数の磁気生体センサとを含んでもよい。この構成において、磁界源と複数の磁気生体センサそれぞれとの間の距離は実質的に同一であってもよく、これによって、複数の磁気生体センサそれぞれが実質的に同一の印加磁界にさらされることになる。したがって、複数の標本を複数の磁気センサによって並行して処理することができる。

10

【0017】

標本ホルダは、それぞれが標本を保持するように構成された複数の標本容器を含んでもよい。いくつかの実現例において、標本容器は反応穴（well）であってよく、その中に標本が置かれ、試験の間中留まる。種々の例において、標本容器は少量の標本（例えば、ナノリットル（nL）又はマイクロリットル（μL））又は多量の標本（例えばミリリットル（mL））を保持するように構成することができる。種々の寸法の標本容器を種々の標本試験に用いてもよい。例えば、小容量の標本ホルダを創薬に用い、大容量の標本ホルダを診断試験に用いてもよい。

20

【0018】

いくつかの実現例において、標本容器は微小流体チャネルであってもよく、それを通じて標本が流れる。一連のセンサを微小流体チャネルの底にそって実質的に整列させて、微小流体チャネルを通じて移動する分析物を検出するようにしてもよい。このように、磁気生体分子センサは種々の試験応用に利用することができる。

【0019】

図2A及び2Bは、磁気生体センサ20が標本内の分析物の濃度を検出できるようにする一技法を示す概念図である。図2A及び2Bに概念的に示された技法は競合的検出（detection by competition）と呼ばれる。図2に示すように、磁気生体センサ20は磁気スタック22及び標本容器24を含んでもよい。図2に示す単純化した例においては、磁気スタック22は固定磁性層26と、非磁性層28と、自由磁性層30とを含む。いくつかの実現例においては、磁気スタックが追加層を含んでもよい。磁気生体センサ20に用いることができるほかの磁気スタックの例を次に説明する。

30

【0020】

固定磁性層26は、固定磁性層26の磁気モーメント32が、固定磁性層26が体験する磁界下で選択された方向に実質的に固定されるように形成された磁性材料を含む。図2A及び2Bに示すように、固定磁性層26の磁気モーメント32は面内方向（すなわち、固定磁性層26の主面内の方向）に固定される。別の例においては、磁気モーメント32は固定磁性層26の面外方向に固定してもよい。例えば、磁気モーメント32は面外に約1度と約90度との間の傾いた角度で固定してもよい（ここで、90度は固定磁性層26の主面に実施的に垂直である）。いくつかの実現例において、磁気モーメント32は固定磁性層26の主面に実質的に垂直の方向に固定してもよい。いくつかの例において、固定磁性層26の磁気モーメント32は、磁気スタック22内の1又は複数の追加層（図示せず）を用いて、例えば、反強磁性結合を用いて固定される。

40

【0021】

固定磁性層26を形成するために、例えば、コバルト・鉄・ボロン（CoFeB）合金、パラジウム/コバルト（Pd/Co）多層構造、これらの組合せ又は類似物を含む種々

50

の磁性材料を用いることができる。固定磁性層 2 6 の厚みは、例えば、固定磁性層 2 6 を形成するために用いられた材料、非磁性層 2 8 の厚み、自由磁性層 3 0 の厚み、及びほかの変数に依存する。

#### 【 0 0 2 2 】

非磁性層 2 8 は固定磁性層 2 6 と自由磁性層 3 0 との間に間隔をあける。非磁性層 2 8 は、例えば酸化物又は誘電材料のような非磁性材料を含んでもよい。いくつかの例においては、非磁性層 2 8 は酸化マグネシウム (MgO) を含んでもよい。非磁性層 2 8 の厚みは、例えば自由磁性層 3 0 及び固定磁性層 2 6 の特性に基づいて変化し、また選択することができる。一例においては、非磁性層 2 8 は MgO で形成され、約 1.7 nm の厚みを有してもよい。いくつかの例において、非磁性層 2 8 はスペーサ層と呼んでもよい。

10

#### 【 0 0 2 3 】

自由磁性層 3 0 は、自由磁性層 3 0 の磁気モーメント 3 4 が外部磁界の影響下（すなわち、磁気スタックの外部）で回転できるように形成された磁性材料を含む。自由磁性層 3 0 はまた、自由磁性層 3 0 の磁気モーメント 3 4 が外部磁界のないとき（磁気安定状態と呼ばれる）、選択された方向を向くように構成される。図 2 A 及び 2 B に示した例において、磁気モーメント 3 4 は、磁気安定状態が自由磁性層 3 0 の正面に垂直であるように形成される。別の例においては、磁気モーメント 3 2 は自由磁性層 3 0 の面外の別の方向に磁気安定状態を有してもよい。例えば、磁気モーメント 3 4 は、面外に約 1 度と約 90 度との間の傾いた角度の磁気安定状態を有してもよい（ここで、90 度は自由磁性層 3 0 の正面に実施的に垂直である）。別の実現例において、例えば固定磁性層 2 6 の磁気モーメント 3 2 が固定磁性層 2 6 の面外方向に固定されているとき、自由磁性層 3 0 の磁気モーメント 3 4 は、自由磁性層 3 0 の正面に平行の磁気安定状態を有してもよい。

20

#### 【 0 0 2 4 】

自由磁性層 3 0 は、磁性金属又は例えば CoFeB 合金のような合金で形成してもよい。磁性層 3 0 の厚みは、例えば、選択された感知体制、磁気スタック 2 2 に印加される外部磁界、固定磁性層 2 6 及び非磁性層 2 8 の構造及び/又は厚み、などを含むいくつかの変数に基づいて選択してもよい。いくつかの例において、自由磁性層 3 0 の厚みは約 1 nm と約 3 nm との間、例えば、約 1.1 nm、約 1.5 nm、約 1.7 nm 又は約 2 nm であってよい。

30

#### 【 0 0 2 5 】

磁気生体センサ 2 0 はまた磁界発生器 4 6 も含み、磁界発生器は例えば永久磁石又は電磁石を含んでもよい。磁界発生器 4 6 は、自由層 3 0 の正面に垂直方向を向く実質的に一定の磁界を発生する。磁界 4 8 は、自由層 3 0 の磁気モーメント 3 4 を磁界 4 8 に実質的に平行な方向に偏向させる。

#### 【 0 0 2 6 】

標本容器 2 4 は、標本を入れるのに適した任意の材料で形成してよい。例えば、標本容器 2 4 は、標本の成分と実質的に非反応性である重合体、プラスチック又はガラスで形成してよい。いくつかの例において、標本容器 2 4 は反応穴である。別の例においては、標本容器 2 4 は微小流体チャネルである。標本容器 2 4 は、例えば、中空円筒、中空立方体、細長いチャネル、などを含む任意の適切な形状であってよい。いくつかの例において、標本容器 2 4 は少量の標本、例えば、n 1 又は  $\mu$  1 の標本が入る寸法に決められる。例えば、標本容器 2 4 は約 40  $\mu$  1 の標本が入る寸法に決めてもよい。別の例においては、標本容器 2 4 は大量の標本、例えば m 1 の標本が入る寸法に決められる。例えば、標本容器 2 4 は半径約 2.5 ミリメートル (mm)、高さ約 2 mm の円筒状穴であってよく、これは約 3.925 ml の容量を有する。

40

#### 【 0 0 2 7 】

いくつかの例においては、(図 2 A 及び 2 B に示すように) 一つの標本容器 2 4 が一つの磁気スタック 2 2 に結合又は関係する代わりに、一つの標本容器 2 4 が複数の磁気スタック 2 2 に関係又は結合してもよい。例えば、一つの標本容器 2 4 は少なくとも 4 個のセンサ、例えば 25 個又は 320 個のセンサと関係又は結合してもよい。

50

## 【0028】

複数の捕捉分子又は捕捉抗体 4 4 が標本容器 2 4 内にあり、標本容器 2 4 の表面に付着、例えは化学結合している。捕捉抗体 4 4 は、標本容器 2 4 内に配置された標本の注目する分子を捕捉するように選択してもよい。図 2 A 及び 2 B には 1 種類の捕捉抗体 4 4 が示されているが、ほかの例においては、複数種類の捕捉抗体 4 4 ( 例えは、注目する別の分子を捕捉するように構成されている ) が、標本容器 2 4 の表面、例えは標本容器 2 4 の別の場所に付着してもよい。いくつかの実現例においては、標本穴 2 4 が複数の異なる種類の捕捉抗体 4 4 を含むとき、各種類の抗体 4 4 が異なる磁気スタック 2 2 に隣接して配置されてもよい。例えは、1 種類の捕捉抗体 4 4 が一つの磁気スタック 2 2 に関係し、標本容器 2 4 が複数の磁気スタック 2 2 に関係してもよい。

10

## 【0029】

競合的検出技法においては、標本は複数のマーク付けされていない分析物 4 2 又はマーク付けされていない抗原 4 2 を含み、試薬は複数の磁気でマーク付けされた分析物 3 6 を含み、標本と試薬とが混合され、図 2 A に示すように標本容器 2 4 に入れられる。磁気でマーク付けされた分析物 3 6 は、磁気でマーク付けされた抗原 3 8 とも呼ばれる注目する分子を含む。磁気でマーク付けされた抗原 3 8 はマーク付けされていない抗原と同一の分子であってもよいし、マーク付けされていない抗原 4 2 と同一の ( 抗体 4 4 を捕捉するための ) 結合特性を有してもよい。

## 【0030】

磁気でマーク付けされた抗原 3 8 は磁気ナノ粒子 ( MNP ) 4 0 に結合している。MNP 4 0 は、FeCo, FeCoN, FeSi, FeC, FeN, 鉄と、窒素と、炭素と、ケイ素との化合物、又はこれらの類似物のような高磁気モーメント材料を含んでもよい。MNP 4 0 は、ナノ粒子物理蒸着を含む種々の技法を用いて作成することができる。MNP 4 0 の寸法は、例えは 3 ~ 100 nm の範囲になるように管理してもよい。MNP 4 0 の寸法及び形状は MNP 4 0 の磁気特性に影響を与え、磁気特性は磁気スタック 2 2 の動作に影響を与えるため、MNP 4 0 の寸法及び形状は実質的に均一になるように管理される。いくつかの例において、MNP 4 0 は形状が実質的に立方体であり、例えはそれぞれの MNP 4 0 の幅によって規定される寸法と実質的に同一の寸法であってもよい。

20

## 【0031】

図 2 B に示すように、磁気でマーク付けされた抗原 3 8 及びマーク付けされていない抗原 4 2 は、捕捉抗体 4 4 と結合する際に競合する。このため、捕捉抗体 4 4 によって結合された磁気的にマーク付けされた抗原 3 8 の数は、標本内のマーク付けされていない抗原 4 2 の濃度に反比例する。MNP 4 0 は磁界を発生し、これが磁気モーメント 3 4 の方向に影響を与える。例えは、図 2 B に示すように、捕捉抗体 4 4 によって捕捉された磁気でマーク付けされた分析物 3 6 の MNP 4 0 によって発生された磁界は、磁気モーメント 3 4 に、図 2 B の下方向に影響を与える。自由層 3 0 の磁気モーメント 3 4 のこの変化は磁気スタック 2 2 の磁気抵抗を変化させる。磁気抵抗は、磁気スタック 2 2 の両端に電圧を印加し、得られる電流を測定することによって測定することができる。マーク付けされていない抗原 4 2 の既知の濃度に対する測定された電流の較正曲線を生成した後、較正曲線及び測定された磁気スタック 2 2 を横断する電流を用いて、標本内のマーク付けされていない抗原の濃度を決定することができる。

30

## 【0032】

図 3 A ~ 3 D は、磁気生体センサが標本内の分析物の濃度を検出できるようにする別の技法を示す概念図である。図 3 A ~ 3 D に示されている技法は、3 層技法又はサンドイッチ技法と呼んでもよい。

40

## 【0033】

図 3 A ~ 3 D に示すように、いくつかの実現例において、磁気生体センサ 5 0 はここで説明する差異を除いて、図 2 A 及び 2 B の磁気生体センサに類似している。例えは、磁気スタック 2 2 は、図 2 A 及び 2 B に関して説明した磁気スタック 2 2 の構成のうちいずれか、又は次に説明するほかの例と実質的に類似又は同一であってよい。同様に、標本容器

50

24及び磁界発生器46は、図2A及び2Bに関して説明した構造と類似又は同一であつてよい。

【0034】

3層技法は、図3Aに示すように、分析物又は抗原52を含む標本が最初に標本容器24に入れられる点で、競合的検出(2層)技法と異なっている。そして、抗原52に図3Bに示すように抗体44を捕捉するために結合する時間が与えられる。抗原52に抗体44を捕捉するために結合する時間が与えられると、標本が除去され、いくつかの実現例においては、標本残留物を取り除くために標本容器を溶剤ですすいでもよい。

【0035】

図3Cに示すように、過剰な磁気でラベル付けされた検出抗体54を含む溶液が標本容器24に入れられる。磁気でラベル付けされた検出抗体54はそれぞれMNP40を含み、このMNPは図2A及び2BのMNP40及び検出抗体56に類似又は同一であつてよい。検出抗体56は抗原52に結合するように調整される。

【0036】

図3Dに示すように、磁気でラベル付けされた検出抗体54は抗原52に結合する。結合させるために十分な時間の後、溶液及び過剰な磁気でラベル付けされた検出抗体54を除去し、磁気スタック22の抵抗を測定するために磁気スタック22の両端に電圧を印加してもよい。上述のとおり、磁気スタックの抵抗は、固定層26の磁気モーメント32及び自由層30の磁気モーメント34の相対方向の関数である。磁気モーメント34の方向はMNP40によって発生される磁界から影響を受けるため、抵抗は、抗原52に結合した磁気でマーク付けされた検出抗体54の数に基づいて変化することがある。例えば、図3Dに示すように、磁気でマーク付された検出抗体52のMNP40によって発生された磁界は、図3Dの下方向に磁気モーメント34に影響を与える。自由層30の磁気モーメント34のこの変化は磁気スタック22の磁気抵抗を変化させ、磁気抵抗は、磁気スタック22の両端に電圧を印加し、得られる電流を測定することによって測定することができる。抗原52の既知の濃度に対する測定された電流の較正曲線を生成した後、較正曲線及び測定された磁気スタック22を横断する電流を用いて、標本内のマーク付けされていない抗原の濃度を決定することができる。

【0037】

図2A、2B及び3A～3Dに示した磁気生体センサ20、50を用いて、種々の抗原の濃度を検出し、定量化することができる。例えば、磁気生体センサ20、50を用いて、DNA-DNA相互作用又はRNA-RNA相互作用、小分子-生体分子相互作用、アブタマ-生体分子相互作用、タンパク質相互作用、などのようなオリゴヌクレチドの特定相互作用に基づいて、抗原を検出することができる。このようにして、磁気生体センサ20、50は、磁気スタックの主面(例えば、自由層30の主面)に垂直な外部磁界を印加することができる。このような構成によって、一つのシステムを用いて、別個の標本容器内の複数の標本を実質的に同時又は並行して試験することを容易にすることができる。

【0038】

図4は、外部磁界(矢印62で示す)が標本プレート64の主面に実質的に垂直を向いている、例示磁気生体感知システム60を示す概略図である。実質的に垂直又は面外の構成を用いることによって、多数の標本を実質的に同時又は並行して試験することができる。

【0039】

図4に示すように、標本はそれぞれ、磁気生体センサ66の対応する一つに入れることができる。いくつかの例において、磁気生体センサ66はそれぞれ、図2A及び2B又は図3A～3Dに示した磁気生体センサ20又は50に関して説明し、示したものと類似の構成を有してもよい。そして磁気生体センサ66それぞれの構成は、同一であつてもよいし、異なっていてもよい。図4には示していないが、磁気生体センサ66それぞれの磁気スタックの自由層(例えば、図2A、2B及び3A～3Dの自由層30)の主面は、標本プレート64の主面に実質的に平行の方向を向いていてもよい。したがって、外部磁界(

10

20

30

40

50

矢印 6 2 で示す)は、生体センサ 6 6 のうち対応する一つそれぞれの自由層の主面に実質的に垂直の方向を向いている。磁気生体感知システム 6 0 のこの構成は、(例えば、図 1 に示す面内構成と比較して)標本プレート 6 4 を磁界発生器 6 8 のより近くに配置することを可能にする。

#### 【0040】

図 4 に示した例において、磁界発生器 6 8 は電磁石であり、磁界を発生させるコイル 7 0 を含む。別の例においては、磁界発生器 6 8 は、永久磁石のような別の種類の磁界発生器であってもよい。この設計はまた、磁界発生器 6 8 の表面を覆う、実質的に均一で大きな面外磁界(例えば約 8 0 0 0 e)を供給することができる。磁気生体感知システム 6 0 のこの構成を用いて、台上型生体医学検出システムを構築することができ、このシステムは、例えば、数十、数百又は数千以上の標本を実質的に同時又は短時間、例えば約 5 分間以内に試験することができる。また、いくつかの実現例においては、磁気生体感知システム 6 0 は、例えば計算機制御ロボットシステムによって、標本の自動処理及び試験を可能にすることができる。

10

#### 【0041】

図 5 A ~ 5 D は、複数の標本を並行試験するための垂直印加磁界を有する磁気生体感知システムの例の画像である。図 5 A は、台上装置と両立し、電磁石アセンブリの上面のかなりの部分に、5 0 0 0 e を超える実質的に均一な磁界を供給することができる電磁石アセンブリ(磁界発生器)を示している。図 5 B に示すように、電磁石アセンブリは、2 4 個の個別チップに広がる 1 6 0 0 個の磁気生体センサを保持することができるよう寸法が決められている。いくつかの例において、図 5 B に示す磁気生体センサは、磁気生体センサ 2 0 又は磁気生体センサ 5 0 と同一又は類似の構成を有してもよい。図 3 C は、3 8 4 個の個別反応穴(例えば、標本容器)を有する磁気生体センサに配置された標本ホルダを示している。反応穴はそれぞれ一つの標本を保持することができる。図 5 D は完全に組み立てられた磁気生体感知システムを示している。標本ホルダは、磁石アセンブリの上に置かれた磁気生体センサの上に置かれている。この構成によって多数の標本を実質的に同時に試験することができる。

20

#### 【0042】

上述のとおり、面外磁界を磁気生体センサ 6 6 と共に用いることを容易にするため、生体センサ 6 6 の磁気スタックは、面外磁気異方性(例えば、磁気安定状態における面外磁気モーメント)を有する自由層、固定層又は双方を含んでもよい。面外磁気異方性を有する積層材料の二つの励磁構成を図 6 及び 7 に関して説明する。

30

#### 【0043】

図 6 は、固定層 8 4 内の面内磁気異方性と、自由層 8 8 内の面外磁気異方性とを有する磁気生体センサ 8 0 の概念図である。磁気生体センサ 8 0 は基板 8 2 を含み、基板は、例えばガラス、シリコン又はほかの非磁性材料を含んでもよい。基板 8 2 の上に固定層 8 4 が形成され、この固定層は、図 2 A, 2 B 及び 3 A ~ 3 D の固定層 2 6 と類似又は同一の材料及び厚みであってよい。固定層 8 4 は面内磁気異方性を有し、このことは固定層 8 4 の磁気モーメントが面内方向に固定されていることを意味する。非磁性層 8 4 が固定層 8 2 の上に形成され、この非磁性層は図 2 A, 2 B 及び 3 A ~ 3 D の非磁性層 2 8 と類似又は同一の材料及び厚みであってよい。自由層 8 8 が非磁性層 8 6 の上に形成され、この自由層は図 2 A, 2 B 及び 3 A ~ 3 D の自由層 3 0 と類似又は同一の材料及び厚みであってよい。自由層 8 8 は面内磁気異方性を有し、このことは自由層 8 8 の磁気モーメントが自由層 8 8 の面外方向に逆平行の安定状を有することを意味する。上述のとおり、いくつかの例において、自由層 8 8 は自由層 8 8 の主面に実質的に垂直の磁気安定状態を有してもよいし、0 度を超える任意の角度で、自由層 8 8 の主面からずれて傾いた磁気安定状態を有してもよい。

40

#### 【0044】

自由層 3 0 の上に第 1 電気導線 9 0 a 及び第 2 電気導線 9 0 b(集合的に「電気導線 9 0」と呼ぶ)が形成される。電気導線 9 0 の間には  $\text{SiO}_2$  絶縁層 9 2 が形成される。電

50

気導線 9 0 は磁気生体センサ 8 0 の磁気スタックの両端に電圧を印加するために用いられ、この電圧は磁気スタックの抵抗を検出するために用いられる。上述のとおり、磁気スタックの抵抗は固定層 8 4 及び自由層 8 8 の磁気モーメントの相対方向に依存する。自由層 8 8 の磁気モーメントは、印加された磁界（例えば印加磁界  $H_{app}$ ）又は磁気ラベル 9 4 によって発生された磁界下で回転する。磁気生体センサの動作は、図 2 A, 2 B 及び 3 A ~ 3 D の磁気生体センサ 2 0 及び 5 0 と類似又は同一であってよい。

#### 【 0 0 4 5 】

図 7 は、固定層 8 4 内の面外磁気異方性と、自由層 8 8 内の面内磁気異方性とを有する磁気生体センサ 1 0 0 の概念図である。磁気生体センサ 1 0 0 は、固定層 8 4 及び自由層 8 8 の磁気異方性の差異を除いては、図 6 の磁気生体センサ 8 0 と実質的に類似である。

10

#### 【 0 0 4 6 】

図 8 は、図 7 と類似する、自由層内の面内磁気異方性と、固定層内の面外磁気異方性とを有する例示磁気トンネル接合（MTJ）センサ用の積層材料の概略図である。MTJ センサ 1 1 0 は基板及び下層 1 1 2 を含んでもよい。下層 1 1 2 は、コバルト／パラジウム交互層を形成するための結晶格子を設定する材料を含んでもよい。固定層 1 1 3 はコバルト（Co）1 1 4 及びパラジウム（Pd）1 1 6 の対からなる 1 0 層を含む。固定層 1 1 3 はまた、最上 Pd 層 1 1 6 の上に形成された CoFeB 層 1 1 8 も含む。図 8 に示した例において、固定層 1 1 3 は、固定層 1 1 3 の正面からはずれた方向、例えば、固定層 1 1 3 の面に垂直に固定された磁気モーメントを有する。固定層 1 1 3（すなわち、CoFeB 層 1 1 8）の上に第 1 酸化マグネシウム（MgO）非磁性層 1 2 0 が形成される。CoFeB 自由層 1 2 2 は、第 1 非磁性層 1 2 0 の上に形成される。CoFeB 自由層 1 2 2 は、外部磁界がないとき、面内を向いた磁気モーメントを有する。第 2 MgO 非磁性層 1 2 4 は CoFeB 自由層 1 2 2 の上に形成される。第 2 MgO 非磁性層 1 2 4 の上には第 3 CoFeB 層 1 2 6 が形成され、ルテニウム（Ru）層 1 2 6 によって、CoFe 層 1 3 0 に反強磁性に結合する。CoFe 層 1 3 0 と第 3 CoFeB 層 1 2 6 との反強磁性結合は、第 3 CoFeB 層 1 2 6 の磁気モーメントを選択された方向、例えば、図 8 に示すように第 3 CoFeB 層 1 2 6 の面内に固定することができる。PtMn 電極層 1 3 2 が CoFe 層 1 3 0 の上に形成され、キャップ層 1 3 4 は PtMn 電極層 1 3 2 の上に形成される。この構造は形成されたとき、約 300 °C で約 1 時間アニールしてもよい。いくつかの実現例においては、電子ビームリトグラフィによって直径 60 nm の円形 MTJ 素子を作成してもよい。

20

#### 【 0 0 4 7 】

図 9 は、面外印加磁界下の直径 60 nm の円形 MTJ 素子の例示磁気抵抗対磁界曲線の図である。この MTJ 素子は図 8 に示したものと類似の構造を有し、面外に固定された磁気モーメントを有する固定磁性層 1 1 3 と、外部磁界がないとき、面内を向いている磁気モーメントを有する CoFeB 自由層とを含む。点 “A” において、自由層及び固定層双方の磁気モーメントは面外かつ印加磁界に平行の方向を向いており、MTJ 素子の抵抗は極小である。MTJ 素子の磁気抵抗は、CoFeB 自由層の磁気モーメントが面に垂直から面方向に回転することによって負磁界が減少すると、実質的に線形に増加する。点 “B” において、CoFeB 自由層の磁気モーメントは印加磁界の除去（零印加磁界）によって完全に面方向に回転する。点 “C” に示すように、磁界が正方向に増加すると、始めは MTJ 素子の磁気抵抗が増加し続けるが、約 1100 Oe（点 “D” 付近）で磁気抵抗が急に低下する。この点で Co / Pd 層の磁気モーメントが逆転する。理想的には、二つの層のモーメントが互いに完全に垂直であるとき、この逆転は抵抗を変化させないはずである。抵抗の小さな急変は、CoFeB 自由層の磁化が、この磁界下で既にわずかに面からずれているためである。磁界を正方向に約 4,000 Oe まで更に増加させると、磁化及び抵抗双方が飽和する。点 “E” において、CoFeB 自由層及び固定層双方の磁気モーメントは完全に平行になり、MTJ 素子は再度極小になる。

30

#### 【 0 0 4 8 】

抵抗対印加磁界曲線のループの、点 “A” から点 “B” の部分及び点 “E” から点 “F”

40

50

”の反対方向の部分は面外印加磁界下で線形であり，磁気生体センサとして用いることができる。しかし，ループの線形部分に印加された磁界の範囲は極めて大きい。磁気生体センサが実質的に線形の抵抗の変化を示す印加磁界の範囲は，磁気スタックのパラメータを変更することによって，例えば固定層内の Co / Pd 交互層をより低い異方性磁界を有するほかの面外磁性材料，例えば CoFeB 又はホイスラー合金 (Co<sub>2</sub>FeAl) で置き換えることによって選択することができる。

#### 【0049】

ここで説明した磁気生体センサ構成を用いて高スループット試験，例えば，複数の標本の実質的に同時の試験又は比較的短時間の試験を可能にするためには，生体センサアレイから試験器具に電子信号を迅速かつ高信頼に接続することができる装置が必要である。多プローブ台は，このような装置を実現するための一つの技法である。

10

#### 【0050】

図 10A 及び 10B はそれぞれ，例示プローブの概略図及び例示プローブアレイの画像である。図 10A は，プローブの種々の部分の例示測定値を示している。プローブは，例えば，磁気生体センサと磁気生体センサの抵抗を測定するための電気システムとの電気通信のための，磁気生体センサを囲む導電パッドへの電気接点として用いられる。図 10A に示した第 1 測定値はインチ単位であり，第 2 測定値はミリメートル単位である。

#### 【0051】

図 10B は，複数のプローブ 142 を含む例示プローブアレイ 140 を示している。プローブは，複数の磁気生体センサを含む基板上の対応する数の接触パッドとの電気接触のために用いることができる。プローブは，プローブを互いに間隔を保って固定する搭載プレート 144 に取り付けられる。プローブ 142 は搭載プレート 144 に取り付けるためのソケット（図 10B には示していない）を含む。いくつかの例において，プローブ 142 のソケットは，複数の磁気生体センサを含む基板上に多ピン接続を実現するために十分小さい。基板上の電極はわずか約 0.7 mm × 約 0.4 mm の寸法でよいため，接続は直径が小さいソケットを必要とする。ソケットの最大直径は，ソケットの上部にあるプレスリングである（図 10B には示していない）。プレスリングの外径は約 0.5588 mm（約 0.022 インチ）であり，隣接ピンとの間に十分な間隔を取ることができる。いくつかの例において，プローブの長さは約 29.72 mm（約 1.170 インチ）であり，台上診断システムの空間を節約することができる。

20

30

#### 【0052】

各プローブ 124 に対する定格バネ力は 2.7 mm (0.107 インチ) のストロークで 45 g (1.6 オンス) である。バネは 2/3 ストローク (2.7 mm)，1,000,000 サイクルで評価される。全ストロークは約 4.06 mm (約 0.160 インチ) である。

#### 【0053】

図 11A 及び 11B はそれぞれ，プローブを互いに間隔を保って固定するための例示 3 層ステーション及びプローブの一つの例示チップスタイルの概略図である。3 層ステーション 150 は，すべてのプローブ 152 の一直線かつ平行な整列を容易にことができる。3 層ステーション 150 は，プローブ 152 がプレスリング 162 を用いて搭載される搭載プレート 154 を含む。3 層ステーションはまた，第 1 案内プレート 156a 及び第 2 案内プレート 156b も含む。搭載プレート 154 と第 1 案内プレート 156a とはスペーサの第 1 集合 158a で分離される。第 1 案内プレート 156a と第 2 案内プレート 156b とはスペーサの第 2 集合 158b で分離される。また，プローブ 152 はそれぞれ，電圧源に電気接続される導線に電気接続される。いくつかの例において，3 層ステーション 150 を用いたプローブ 152 の整列は，（例えば，プローブを複数の磁気生体センサを含む基板の電気接点に接触させるとき）プローブ 152 それぞれに均一な力を与えることを容易にことができる。

40

#### 【0054】

現地水環境試験のような 3 層ステーション 150 を用いることができる多くの状況にお

50

いて、電気接点の表面は理想とは程遠いことがある。図 11 B の槍形状は、比較的鋭いチップによって、汚染された電気接点への接触を改善できる。

#### 【0055】

図 12 A 及び 12 B はそれぞれ、複数のプローブへの電気接続を有しない複数の個別磁気生体センサを含む例示磁気生体センサアレイと、複数のプローブへの電気接続を有する複数の個別磁気生体センサを含む例示磁気生体センサアレイとの概念図である。磁気生体センサアレイの一つのあり得る設計は、センサ領域 172 に配置された 64 個のセンサと、一つのダイ（チップ又は基板）内の（2 本のバス線を含む）66 個の電極 174 とを有してもよい。いくつかの例においては、磁気生体センサ 170 を励起し、制御し、又は設置するために、追加電極（例えば、センサより多い電極 174）を用いることができる。いくつかの実現例においては、磁気生体センサアレイ 170 は約 16 mm × 16 mm である。電極 174 は、磁気生体センサアレイ 170 の周辺端に沿って配置してもよい。周辺に沿った電極 174 はそれぞれ、センサ領域 172 のセンサに接続され、センサ領域は磁気生体センサアレイ 170 の中央領域に配置してもよい。この接触を介して電極 174 が励起され、各センサとの間で信号を伝送することができる。例えば、生体標本穴内のセンサで感知されたレベルは対応する電極 174 に転送することができ、この信号が、例えば各感知穴内に配置された生体センサ上の感知チップに生体結合された磁気ラベルの数を示す。そしてこのデータはプローブを介して制御器に接続された計算装置に返送され、それによって利用者がデータを利用することができる。

10

#### 【0056】

図 12 B は、複数のプローブ 176 が対応する電極 174 と接触するようになった例の概略図を示している。図 12 B に示すように、プローブ装置は磁気生体センサアレイ 170 の電力配置と類似した配置で配置されたプローブ 176 を含んでもよく、これによって各プローブ 176 が電極 174 の対応する一つと接触する。プローブ 176 と電極 174 との間の接触は、外部計測装置と、生体標本化が行われる磁気生体センサ 170 のセンサとの閑門（gateway）であってよい。電極 174 はそれぞれ、例えば、図 10 C 及び 10 D の画像に示すようにリニアアクチュエータームがプローブ装置を下げる各電極 174 と接触するようにしたとき、対応するプローブ 176 を受け入れるように構成される。（例えば、図 13 に示すように）スピントーブルが用いられる例においては、各プローブ装置が磁気生体センサアレイ 170 の上に降りるようにスピントーブルが回転する。磁気生体センサアレイ 170 の電極 174 がプローブ装置内の対応するプローブ 176 を受け入れると、データ転送と、磁気生体センサアレイ 170 の励起が開始される。

20

30

#### 【0057】

図 12 C 及び 12 D はそれぞれ、プローブステーションが磁気生体センサアレイと接触していない例示プローブステーション及び磁気生体センサアレイと、プローブステーションが磁気生体センサアレイと接触している例示プローブステーション及び磁気生体センサアレイとの写真である。図 12 C 及び 12 D は、プローブステーションと磁気生体センサアレイとの接続がどのように行われるかと、プローブステーションの動き及び個々のプローブと個々の電極との接触の過程とを示している。

40

#### 【0058】

図 13 は、回転標本ホルダ及び可動プローブアセンブリを含む例示磁気生体センサシステム 180 の概念図である。特に、図 13 は GMR 及び / 又は MTJ 磁気生体センサアレイ 184 を試験するためにスピントーブル 182 を用いることを示している。図示のとおり、スピントーブル 182 上には複数の標本を置くことができる。スピントーブル 182 のスピントーブルの角度及び速度は、ステッピングモータ 186 によって制御される。スピントーブルの下には大きなコイル 188 が配置されて、スピントーブル 182 の面に垂直の磁界を発生する。スピントーブル 182 とコイル 188 との間に薄い空気隙を残すことによって、スピントーブルがより容易に回転することができ、また、磁気生体センサ 184 の面における磁界は依然として十分大きく、実質的に垂直であることができる。プローブステーション 190 の z 軸運動（図 13 に示す直交 x - y - z 軸は説明を容易にするも

50

のに過ぎない)は, 制御器 196 を介して, 別のプローブステーションのステッパモータ 192 及びリニアアクチュエータ 194 によって正確に制御される。計算機 198 は, 例えばデスクトップ計算機, ラップトップ計算機, 携帯計算装置又はデジタル信号プロセッサ (DSP) のいずれかであってよく, ステッパモータ 186 及び 192 を制御するため 10 に制御器 196 と対話することができる。プローブステーション 190 の下で新たな標本を回転させたとき, リニアアクチュエータ 194 はステッパモータ 192 の力によってプローブステーション 190 を下げる磁気生体センサアレイ 184 と接続させる。一つの試験を完了すると, 制御器 196 は信号をステッパモータ 192 及びリニアアクチュエータ 194 に送信してプローブステーション 190 を持ち上げ, またステッパモータ 186 に信号を送信してステッパモータ 182 を回転させ, 磁気生体センサアレイ 184 の次の一つをプローブステーション 190 の下に配置して試験を繰り返す。計算機 198 はアルゴリズム又は制御ソフトウェアを実行し, 複数の試験(例えば, 複数標本及び/又は複数の磁気生体センサアレイ 184 の試験)を一つのプロセスで自動的に実行するように磁気生体センサシステム 180 を制御することができる。

#### 【0059】

磁気生体感知システム 180 は利用者 200 によって制御され, 利用者は計算機 198 の利用者インターフェースにデータを入力することができる。計算機 198 は制御器 196 に信号又はコマンドを出力し, 制御器はステッパモータ 186, 192 及び/又はリニアアクチュエータ 194 の動きを制御する信号を出力する。計算機 198 が制御器 196 に転送したデータは, 追加又は代替として標本化の態様又は標本化パラメータを制御することに関係してもよい。磁気生体感知システムシステム 180 によって標本化が行われると, スピンテーブル 182 又は標本台の上に配置された磁気生体センサアレイ 184 から収集されたデータは, 例えばプローブステーション 190 に結合されたプローブを介して, 磁気生体センサアレイ 184 から制御器 196 へ送信してもよい。そして制御器 196 はデータを計算機 198 に送信して, 利用者 200 及び/又は計算機 198 が分析用に利用できるようにする。

#### 【0060】

データの転送及びスピンテーブル 182 を含む磁気生体感知システム 180 を制御するために, 計算機 198, 制御器 196 及び/又はスピンテーブル 182 内で 1 又は複数のプロセッサを用いてもよい。

#### 【0061】

いくつかの例において, コイル 188 を含む電磁石を永久磁石で置き換えてよい。いくつかの実現例においては, スピンテーブル 182 が回転可能である代わりに, 又はそれに加えて, 例えば, 計算機 198, 制御器 196 及び/又はステッパモータ 186 の制御下で, 永久磁石又は電磁石を移動可能にして, 磁気生体センサアレイ 184 のうち対応するものの下に移動させてもよい。

#### 【0062】

図 14 は, 例示高スループット磁気生体感知システム 210 の概念図である。磁気生体センサアレイ試験のためのプローブステーション構想に基づいて, 多数の標本を同時に試験できるようにするために, 高スループットシステムを用いてもよい。一例として, 高スループット磁気生体センサシステム 210 は磁界発生器 218 を含んでもよく, 磁界発生器は電磁石であってもよいし, 永久磁石であってもよい。複数の磁気生体センサ又は複数の磁気生体センサアレイを磁界発生器 218 の上に配置してもよい。システム 210 はまたプローブステーション 214 を含んでもよく, プローブステーションには複数のプローブ 216 が取り付けられる。プローブステーション 214 はリニアアクチュエータ 212 に取り付けられ, リニアアクチュエータはプローブステーション 214 を垂直に移動させて, 複数のプローブ 216 を, 磁気生体センサアレイ 220 の電気接点と接触させたり, 切り離したりする。いくつかの例においては, 25 個の磁気生体センサアレイ 220 を磁界発生器 218 の上面に配置してもよい。磁気生体センサアレイ 220 はそれぞれ, 例えば 66 個の電気接点を含んでもよい。1650 (25 × 66) 個のプローブをプローブス

10

20

30

40

50

テーション 214 に取り付けることができ、リニアアクチュエータ 212 はプローブ 214 を上下に駆動して、磁気生体センサアレイ 220 の電気接点とプローブ 216 とを接続したり、切斷したりすることができる。プローブステーション 214 だけが移動する（そして、磁気生体センサアレイ 220 は移動しない）ため、磁気生体感知システム 210 が（例えば、磁気生体感知システム 180 と比べて）より安定になり、試験の反復が可能になる。したがって、例えば、25 個の標本を実質的に同時に試験することが可能かつ効率的になり、同一の原理を追加の磁気生体センサアレイ 220 及びプローブ 216 に適用することによって、より大きな容量を有するより大きなシステムも可能になるであろう。

#### 【0063】

図 15 は、磁界発生器の間に固定（c1amp）されるように構成された磁気生体センサアレイの概略図である。磁気生体センサアレイ 230 は、標本（又は反応）穴 236 と、標本穴 236 の中、例えば、穴 236 の底面に配置された 4 個の磁気生体センサクラスタ 232a～232d それぞれの中の 4 個の磁気生体センサの配列とを含む。磁気生体センサクラスタ 232a～232d はそれぞれ、4 個の磁気生体センサを含んでもよい。磁気生体センサクラスタ 232a～232d それぞれの大きさは、いくつかの例においては、約 1.6 mm × 約 1.6 mm を基準としてよい。いくつかの例においては、隣接する磁気生体センサクラスタ 232a～232d 間の距離は、例えば中心間で測定して約 3.5 mm であってよい。（例えばクラスタ 232a～232d の中の）個々の磁気生体センサは、複数のセンサを用い、センサの出力が試験に十分であるように、センサは十分小さいように選択された大きさであってよい。例えば、各センサの総面積は、約 100  $\mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$  であってよい。

10

20

30

40

#### 【0064】

また、磁気生体センサアレイ 230 の配置は実質的に均一であってよい。例えば、クラスタ内（例えばクラスタ 232a 内）のセンサ間間隔は、例えば中心間で測定して約 0.5 mm であってよい。図 15 に示すとおり、各センサはピン 234 の対応する 1 又は複数に結合され、ピンはセンサと、磁気生体センサアレイ 230 の外部にある制御回路とを電気接続する。いくつかの例において、ピン 234 はそれぞれ、長さ約 3.3 mm、直径約 0.5 mm であり、ピンは（例えば、中心間を測定して）約 1 mm の距離だけ間隔が空いている。いくつかの実現例においては、磁気生体センサアレイ 230 は幅約 17.3 mm、長さ約 26 mm であってよいが、磁気生体センサアレイ 230 の大きさはほかの例においては異なっていてもよい。

#### 【0065】

図 16A～16F は、磁気生体センサアレイの上下に固定された磁界発生器を含む例示多重磁気生体センサシステムの画像である。図 16A は付加された反応穴を含む磁気生体センサアレイを示している。図 16B は付加された反応穴を含む磁気生体センサアレイの上面図であり、個々の磁気生体センサに接続された電気導線（trace）と、磁気生体センサを外部制御回路に接続する電気ピンとを示している。図 16C は、4 個の磁気生体センサの拡大した画像である。薄色の線は Au 電極及び接続線である。図 16D は、磁気生体センサアレイの両側に固定された磁界発生器を有する検出システムに組み立てられた磁気生体センサアレイを示している。図 16D はまた固定電子接続線を示しており、制御器及びセンサチップは、センサチップの電極が固定機構によってプローブ装置に結合されたとき、複数のプローブ装置を介して通信するように構成されている。図 16E は例示磁気生体感知システム並びに信号処理チップ及び制御器（例えば計算機）への接続線の画像である。図 16F は、LabVIEW（テキサス州オースチンの National Instruments Corp. から入手できるシステム設計ソフトウェア）のような計算機実行制御ソフトウェアに電気接続された磁気生体感知システムの画像である。

#### 【0066】

図 17 は、例示磁気生体センサシステムの概略図である。この例においては、磁気生体センサシステム 250 は直接チップリーダ 252 に差し込んでよい。いくつかの実現例においては、磁気生体センサシステム 250 は、図 15 に示す磁気生体センサアレイ 23

50

0と類似又は実質的に同一の構成を有してもよい。チップリーダ252は、磁気生体センサシステム250のピン254を受け入れるように構成された電気伝導性接点を含み、例えば磁気生体センサシステム250との間でデータを転送し、磁気生体センサシステム250を励起するための、磁気生体センサシステム250とチップリーダ252との間の通信用の接点を生成する。チップリーダ252を計算機のような計算装置に接続するために、はん用直列バス(USB)のようなコネクタを用いてもよい。チップリーダ252はまた、無線テレメトリ技法を用いて計算装置と通信してもよい。

#### 【0067】

いくつかの例において、磁気生体センサシステム250は、複数の磁気生体センサシステム250を互いに接続できるように構成してもよい。図18は、台256の上の接続された複数の磁気生体センサシステム250の例を示す概略図である。磁気生体センサシステムのこの配置は、一つの台の上で各チップの標本化が実質的に同時に起こるよう、複数の磁気生体センサシステム250を台256の上に配置する方法の例である。このような配置は、図14に関して説明した、磁気生体センサシステム250が同様に用いられる高スループットシステムに用いてもよい。

10

#### 【0068】

図19は、固定層264内の面外磁気モーメントと、自由層268内の面外磁気モーメントとを含む垂直磁気異方性を有する例示磁気生体センサ260の概念図である。磁気生体センサ260は、固定層264及び自由層268の磁気異方性の違いを除けば、図6の磁気生体センサ80に実質的に類似である。

20

#### 【0069】

図20は、図19の磁気生体センサ260に類似の、固定層内の面外磁気モーメントと、自由層内の面外磁気モーメントとを含む垂直磁気異方性を有する磁気生体センサ用の例示磁気トンネル接合スタックの概念図である。磁気トンネル接合スタック280は、上部導線300及び底部導線282を含み、これらは磁気トンネル接合スタック280へ電気接続するために用いられる。したがって、底部導線282及び上部導線300は電気伝導性金属を含んでもよい。底部導線282及び上部導線300はそれぞれ、タンタル(Ta)284及び298の層に隣接し、各層は厚み約5nmである。Ta284の下位層の上に、Co<sub>20</sub>Fe<sub>60</sub>B<sub>20</sub>のようなCoFeB合金を含む。

30

#### 【0070】

非磁性層288は自由層286の上に形成され、MgOのような非磁性材料を含んでもよい。いくつかの例において、MgOの非磁性層288は約7μm<sup>2</sup>の抵抗面積積(resistivity)を有してもよい。固定層290は非磁性層288の上に形成される。固定層290は、CoFeB合金のような磁性材料を含んでもよい。CoFeB合金の一例はCo<sub>20</sub>Fe<sub>60</sub>B<sub>20</sub>である。固定層290は、例えば約1.5nmの選択された厚みを有してもよい。固定層290は、ルテニウム(Ru)292の層によって、Co/Pd多層構造295に反強磁性的に結合している。いくつかの例において、Ru292の層は厚さ約0.3nmである。Co/Pd多層構造295は、複数のCo層294及びPd層296の対、例えば10層対を含んでもよい。いくつかの例において、各Co層294の厚さは約0.3nmであり、各Pd層296の厚さは約1.0nmである。Ta286の最上層は、最上Pd層298の上に形成される。この磁気トンネル接合スタック280は、固定層290及び自由層286に垂直異方性を生成するための材料で構成される。いくつかの例において、磁気スタック280は、スタック280を形成する際に、温度約200°C、圧力約1×10<sup>-6</sup>Torrで約2時間アニールしてもよい。磁気トンネル接合スタック280は、ここで説明した任意の磁気生体センサに用いることができる。

40

#### 【0071】

図21は、図20に示した例と一致する磁気生体センサの面外印加磁界に対する、例示の正規化トンネル磁気抵抗(TMR)対印加磁界曲線の図である。いくつかの例において、試験した磁気トンネル接合スタック280は図21の曲線を示し、自由層286は厚さ

50

約 1.2 nm であった。y 軸は正規化磁気抵抗 (MR) の値を含む。x 軸は垂直磁界 (Oe) を示す。図 21 に示す例において、磁気トンネル接合スタック 280 の感度は約 0.25% / Oe である。

#### 【0072】

図 22 は、磁気スタックに実質的に垂直の方向に印加された外部磁界を有する磁気生体センサにおいて用いることができる別の例示磁気トンネル接合スタックの概念図である。磁気トンネル接合スタック 310 は、タンタル (Ta) 及びルテニウム (Ru) の交互層であって、Ta / Ru / Ta / Ru / Ta の順であり、各層が厚さ約 5 nm である交互層で形成された底部導線 312 を含む。磁気トンネル接合スタック 310 はまた上部導線 328 も含み、上部導線は底部導線 312 に類似して形成してもよいし、又は別の材料化合物を用いて形成してもよい。底部導線 312 及び上部導線 328 は磁気トンネル接合スタック 310 と電気接続するために用いられる。

10

#### 【0073】

底部導線 312 の上には厚さ 17 nm の白金・マンガン (PtMn) 層 314 が形成される。PtMn 層 314 の上には厚さ 2.5 nm のコバルト・鉄 (CoFe) 層 316 が形成される。コバルト・鉄・ボロン (CoFeB) 合金を含む固定層 320 は、厚さ 0.85 nm のルテニウム (Ru) 層 318 によって CoFe 層 316 及び PtMn 層 314 に反強磁的に結合する。固定層 320 は厚さ約 3 nm であってよく、また固定層 320 の面に磁気異方性を有してもよい。したがって、固定層 320 の磁気モーメント 330 は面内方向に実質的に固定される。

20

#### 【0074】

MgO 非磁性層 322 が固定層 320 の上に形成され、厚さ約 1.7 nm である。MgO 非磁性層の上には CoFeB 合金を含む自由層 324 が形成される。自由層 324 は厚さ約 1.1 nm である。自由層 324 は、自由層 324 の主面に実質的に垂直の逆平行方向に磁気安定状態を有する磁気モーメント 332 を有する。磁気スタック 326 はまた、自由層 324 と上部導線 328 との間に形成されたタンタル (Ta) の上部層を含む。磁気スタック 310 は、ここで説明した任意の磁気生体センサに使用することができる。

30

#### 【0075】

図 23 は、図 22 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。図 24 は、図 23 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生するために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。図 24 に示すとおり、電磁石 342 は、台 344 の主面及び磁気スタック 346 に実質的に垂直の磁界 350 を発生させるように構成される。磁気スタック 346 は、磁気スタック 346 の形状異方性によって規定される磁化容易軸 348 を有する。変化する磁界 350 を磁気スタック 346 に印加した結果が図 23 に示されており、この結果は約 0.8% の正規化磁気抵抗において、曲線に比較的大きな実質的に線形の部分があることを示している。

#### 【0076】

図 25 は、図 22 に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。図 26 は、図 25 に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生するために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。図 26 に示すとおり、電磁石 352 は、台 354 の主面及び磁気スタック 356 に実質的に垂直の磁界 360 を発生させるように構成される。磁気スタック 356 は、磁気スタック 356 の形状異方性によって規定される磁化容易軸 358 を有する。変化する磁界 360 を磁気スタック 356 に印加した結果が図 25 に示されており、この結果は約 0.4% の正規化磁気抵抗において、曲線に比較的大きな実質的に線形の部分があることを示している。

40

#### 【0077】

図 27 は、磁気スタックに実質的に垂直の方法に印加された外部磁界を有する、ここで説明した任意の磁気生体センサに用いることができる別の例示磁気トンネル接合スタック

50

370の概念図である。磁気トンネル接合スタック370は、ここで説明する差異を除いて、図22に関して説明した磁気トンネル接合スタック310に概略類似している。

【0078】

自由層372はMgO非磁性層332の上に形成される。自由層372は厚さ約1.7nmのCoFeB合金を含む。自由層374は、自由層372の主面に実質的に平行な逆平行方向に磁気安定状態を有する磁気モーメント374を有する。磁気スタック370は、ここで説明する任意の磁気生体センサに利用できる。

【0079】

図28は、図27に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。図29は、図28に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生するために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。図29に示すとおり、電磁石382は、台384の主面及び磁気スタック386に実質的に垂直の磁界390を発生させるように構成される。磁気スタック386は、磁気スタック386の形状異方性によって規定される磁化容易軸388を有する。変化する磁界390を磁気スタック386に印加した結果が図28に示されており、この結果は約11.6%の正規化磁気抵抗において、曲線に比較的大きな実質的に線形の部分があることを示している。

【0080】

図30は、図27に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面外印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。図31は、図30に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生するために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。図31に示すとおり、電磁石392は、台394の主面及び磁気スタック396に実質的に垂直の磁界400を発生させるように構成される。磁気スタック396は、磁気スタック396の形状異方性によって規定される磁化容易軸398を有する。変化する磁界400を磁気スタック396に印加した結果が図30に示されており、この結果は約25%の正規化磁気抵抗において、曲線に実質的に線形の部分があることを示している。

【0081】

図32は、図27に示した例と一致する磁気トンネル接合スタックの面内印加磁界に対する、例示磁気抵抗対印加磁界曲線の図である。図33は、図32に示した磁気抵抗対印加磁界曲線を発生するために用いられた磁気トンネル接合スタック及び磁界源の例示構成を示す概念図である。図33に示すとおり、第1電磁石402及び第2電磁石404は、台406の主面及び磁気スタック408に実質的に垂直の磁界412を発生させるように構成される。磁気スタック408は、磁気スタック406の形状異方性によって規定される磁化容易軸140を有する。変化する磁界412を磁気スタック408に印加した結果が図32に示されており、この結果は約33%の正規化磁気抵抗において、曲線に実質的に線形の部分があることを示している。

【0082】

上記のとおり、磁気生体センサは反応穴のような反応容器を含んでもよい。種々の用途のために、種々の大きさの反応容器を適合させてもよい。例えば、40 $\mu$ lの小さな反応容器は創薬などのためによく適合できる。しかし、この大きさの反応容器は、血液検査のようなほかの用途にはよく適合しないことがある。いくつかの例において、血液検査のような試験には、より大きな反応容器がよく合うことがある。図34は、種々の大きさの反応容器間の差を示す概念図である。

【0083】

図34の例において、反応容器は反応穴である。反応穴422はより大きな反応容器であり、例えば、4mlの流体を保持することができる。反応穴422は、磁気生体センサ又は磁気生体センサアレイ424に取り付けられる。上述のとおり、いくつかの実現例においては、磁気生体センサアレイ424は複数の生体センサを含んでもよく、各生体センサは、類似の分析物を検出するように構成してもよいし、別の分析物を検出する。

10

20

30

40

50

るよう構成してもよい。

【0084】

反応穴426はより小さな反応容器であり、例えば、40μlの流体を保持することができる。反応穴426は、磁気生体センサ又は磁気生体センサアレイ428に取り付けられる。磁気生体センサアレイ424と類似して、いくつかの実現例においては、磁気生体センサアレイ428は複数の生体センサを含んでもよく、各生体センサは、類似の分析物を検出するように構成してもよいし、別の分析物を検出するように構成してもよい。

【0085】

反応穴422及び426はそれぞれ、反応穴426又は426によって囲まれた容積内のセンサ424の表面に結合した複数の捕捉抗体430を含む。さらに、反応穴422及び426はそれぞれ、複数の抗原432を含む標本を含む。標本の容積は、反応穴422においては、反応穴426よりも約100倍大きいため、各標本内の抗原432の濃度が同一のとき、反応穴422は反応穴426よりも約100倍の抗原432を含む。

10

【0086】

矢印434及び436は、反応穴422内の標本内のブラウン運動の相対強度を示している。捕捉抗体430に近く抗原432は捕捉抗体430と結合する機会があるため、捕捉抗体430のすぐ上に（抗原432の）低濃度領域が形成される（標本内の抗原432の容積濃度に比べて）。このことは、矢印434及び436が示すように捕捉抗体430に向かうブラウン運動（すなわち、拡散）の不均衡につながる。このことは、捕捉抗体430に向かう抗原432の動きを駆動し続けることに役立ち、抗原432が捕捉抗体430に結合する機会を改善することができる。

20

【0087】

しかし、反応穴426にはより少数の抗原432しかない。したがって、抗原432が反応穴426内の捕捉抗体430に結合したとき、捕捉抗体430の上により小さな枯渇領域が形成され、反応穴422より速く濃度均衡に到達する。このことは、抗原432が捕捉抗体430と結合する機会を低下させることがある。この観察に基づくと、抗原432の期待濃度が低い標本を試験するときは、より大きな反応穴422を用いることが好ましい。

30

【0088】

図35は、複数の個別磁気生体センサを含む例示磁気生体センサアレイの概念図である。磁気生体センサアレイ440の一つのあり得る設計は、センサ領域442に配置された320個のセンサと、一つのダイ（チップ又は基板）内の類似する数の電極444（及び任意選択で追加バス線）とを含んでもよい。いくつかの例においては、磁気生体センサ440を励起、制御又は接地するために追加電極（例えば、センサの数を超える電極444）を用いてもよい。いくつかの実現例においては、磁気生体センサ440は約80nm×約80nmである。このような磁気生体センサアレイ440を、容積約4mlの標本穴（例えば、半径約25mm、高さ約2mmの穴）（図35には示していない）と共に用いてもよい。

40

【0089】

いくつかの例において、複数の標本の並行した自動化試験に加えて、システムは自動化標本分配機構を含んでもよい。図36は、標本を複数の標本容器に分配する複数のディスペンサを含む例示磁気生体感知システムの概念図である。いくつかの実現例において、図35の磁気生体感知システム450は、ここで説明する差異を除いては、図4に示す磁気生体感知システム210に類似するものでよい。

【0090】

磁気生体感知システム450は磁界発生器452を含み、磁界発生器は永久磁石であってもよいし、電磁石であってもよい。磁界発生器452の上面に標本プレート454が置かれ、標本プレートは複数の磁気生体センサアレイ456を保持する。磁気生体センサアレイ456はそれぞれ、反応穴（図35ではラベル付けされていない）と、複数の磁気生

50

体センサ（図35ではラベル付けされていない）とを含む。

【0091】

磁気生体感知システム450はまた、可動台460も含む。台460には複数の標本ディスペンサ458及び複数のプローブ468が取り付けられる。台460はトラック466に移動可能に取り付けられる。ステッパモータであってもよい第1モータ462は、トラック466に沿って垂直に台460を移動させるように構成され、台460を標本プレート454に近づけたり、遠ざけたりする。

【0092】

第2モータ464は、複数の標本ディスペンサ458の対応するものを制御可能に伸ばしたり、引っ込めたりするように構成される。伸ばした位置においては、標本ディスペンサ458は、標本又は試薬溶液を標本穴のうち対応する一つに分配するように配置される。引っ込めた位置においては、標本ディスペンサ458は、例えば図12A～12Dに関して説明したとおり、プローブ468が磁気生体センサ456上の電気接点に接触できるようにすることを妨げない。いくつかの例において、複数の標本ディスペンサ458は、標本ディスペンサ458が標本を標本穴に分配できるように配置される。換言すれば、複数の標本ディスペンサ458は一つの標本穴の上に配置される。このようにして標本ディスペンサ458は、複数の標本のうち1又は複数を各反応穴に制御可能に分配することを可能にすることができる。いくつかの実現例においては、各標本穴の上に4個の標本ディスペンサ458が配置でき、各標本穴に四つの異なる溶液のうち1又は複数を制御可能に分配できる。

10

20

【0093】

いくつかの例においては、磁気生体感知システム450は（例えば、図13の磁気生体感知システムと類似の）制御器又は計算機に結合してもよい。制御器又は計算機は、標本ディスペンサ458から選択した標本を分配すること及び磁気生体センサ456を用いて標本を試験することを制御することができる。このようにして、磁気生体感知システム450は、標本の分配を含む試験工程の更なる自動化を容易にすることができる。

30

【0094】

ここで説明した磁気生体センサは、タンパク質多重検出（multiple sequencing）用のいくつかの実現例に用いてもよい。例えば、多量の標本、例えば4mlを保持する標本容器と関係する磁気生体センサアレイを、タンパク質多重検出のために用いてもよい。図37は、タンパク質多重検出に用いることができる例示磁気生体センサアレイの概念図である。いくつかの例において、磁気生体センサアレイは320個の個別磁気生体センサを含んでもよい。図37に示すとおり、いくつかの実現例においては、磁気生体センサの二つの隣接する列を、特定タンパク質を検出するように構成された一つの捕捉抗体で印刷してもよい。別の列対には別の捕捉抗体を印刷してもよい。捕捉抗体がそれぞれ、別個のタンパク質を捕捉するように構成してもよい。いくつかの例において、各列の最後の行はブロッキング制御センサのために留保される。

40

【0095】

いくつかの実現例においては、一つの標本内の別個の抗原との特定結合を検出するために着色法（coloring）を用いてもよい。図38は、交流信号に関する結合磁気マーク付け抗原の効果を示す正規化振幅対位相の例示プロットである。位相は次の技法を用いて直接測定してもよい。始めにDC電流が磁気生体センサの磁気スタックに印加される。磁気生体センサ（又は、より詳細には磁気スタック）は交流（AC）磁界にさらされる。図38に示すAC信号はセンサの応答からもたらされる。磁気生体センサの表面の捕捉分子に磁気でマーク付けされた抗原粒子が結合した後、磁気ナノ粒子（MNP）は、MNPが結合していないときのようには容易に回転できないが、MNPの電子スピンは変化するAC磁界によって回転し続ける。AC磁界の周波数を、例えば約100キロヘルツ（kHz）以上に増加させることによって、MNPのニール（Neel）緩和は変化するAC磁界に追随できない。この結果、磁気生体センサの応答に（図38に示す）位相遅れが生じる。472個のMNP結合の前と、474個のMNP結合の後の位相応答は、MNPを結

50

合させると位相遅延を生じることを示している。MNPを生体センサに結合させる前の位相応答は数学的に  $H_0 \cos(-t)$  と表すことができる。ここで  $H_0$  は印加された(外部)磁界であり,  $\omega$  は角周波数( $2\pi f$ ,  $f$  はAC磁界の周波数)である。MNPが磁気生体センサに結合した後の位相応答は数学的に  $H_0 \cos(-t) - H_{eff} \cos(-t + \phi)$  と表すことができる。ここで  $H_{eff}$  はMNPによって磁気生体センサに印加された実効磁界であり,  $\phi$  は位相遅延である。別個のMNPは別個の位相遅延を生じさせる。したがって、特定のMNPで特定の抗体を(3層検出方式で)ラベル付けすることによって、磁気生体センサは標本内の特定の抗原を識別することができる。

#### 【0096】

図39は、エストラジオールを検出するように構成された磁気生体センサの例示構成を示す概念図である。エストラジオールは、乳がん細胞内のエストロゲン受容体に結合する主要な活性ホルモンである。エストラジオールは、例えば約1ピコモーラー(pM)と約1ナノモーラー(nM)の間の低濃度であっても、腫瘍増殖を刺激することがある。薬物治療後のエストラジオールの検査は、更なる腫瘍増殖を防止するために重要である。

10

#### 【0097】

図39に示すように、標本穴の底面は単クローン抗ウサギ免疫グロブリンG(IgG)で被覆される。次に標本穴は、トレーサー、抗血清及び基準物又は標本で培養される。培養後、標本穴はすべての未結合試薬を除去するために洗浄される。次に穴は、単クローン抗ウサギIgGに結合したチオール基の濃度値を定量化することができるエルマン試薬(5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid), すなわちDTNB)で発育(develop)させる。代替として、エストラジオールトレーサーがヨウ素125結合エストラジオールで置き換えられているときは、この方法は放射線免疫分析に用いることができる。

20

#### 【0098】

図40は、複数の微小流体チャネル482を含む例示基板480の概念図である。微小流体チャネル482は、ここで説明した磁気生体センサのいずれもが使用できる一種の標本容器である。図40には示していないが、複数の磁気生体センサは微小流体チャネル482それぞれの下に配置してもよい。微小流体チャネル482それぞれの底面は、複数の磁気生体センサそれぞれの上の底面に付着させた複数の捕捉抗体を含んでもよい。いくつかの例においては、複数の磁気生体センサそれぞれの上の複数の捕捉抗体は、微小流体チャネル482のうち一つの中では同一である。別の例においては、別の捕捉抗体を別の磁気生体センサの上に付着させてもよい。類似して、いくつかの例において、別の捕捉抗体を磁気生体センサ482のうち別のものの上に付着させてもよい。別の例においては、同一の捕捉抗体は微小流体チャネル482それぞれの中に付着している。

30

#### 【0099】

微小流体チャネル482は、基礎医学、疾病管理及び診断、創薬及び環境監視を含む種々の用途の磁気生体感知システムの標本容器として用いることができる。さらに、微小流体チャネル482を種々の容積の標本を試験するために用いてもよい。いくつかの例において、微小流体チャネル482の寸法は選択された容積を含むように選択してもよい。基板480を試験に用いることができる総容積は、例えば基板480内により多くの微小流体チャネル482を形成し、微小流体チャネル482の大きさを増加させ、又は微小流体チャネルを通る標本の流速を増加させることによって増加させることができる。しかし、いくつかの例においては、微小流体チャネル482を用いて合理的な時間内に試験できる標本の容積を増加させるためのこれらの選択肢のうち1又は複数は実行可能でないことがある。これらの例のうちいくつかにおいては、図34に示す反応穴422のような反応穴又は標本穴を代わりに用いてもよい。

40

#### 【0100】

図41は、別の例示磁気生体センサを示す概念図である。磁気生体センサ490は第1強磁性層492及び第2強磁性層494を含む。第1強磁性層492は、印加された磁界下で回転することができる磁気モーメント510を有してもよい(すなわち、第1強磁性層492は自由層である)。いくつかの例においては、図41に示すとおり、磁気モーメ

50

ント 510 は、(印加磁界がないとき) 第1強磁性層 492 の正面に平行の磁気安定状態 510a を有してもよい。別の例においては、磁気モーメント 510 は、例えば第1強磁性層 492 の正面に実質的に垂直の、第1強磁性層 492 の正面からずれた磁気安定状態 510a を有してもよい。

【0101】

第2強磁性層 494 は、磁気生体センサ 490 が使用中に露出するように設計された磁界下の方向に実質的に固定されている磁気モーメント 518 を有している(すなわち、第2強磁性層 494 は固定層である)。第2強磁性層 494 は、磁気モーメント 518 の方向を固定する反強磁性層 496 に反強磁性的に結合している。図41に示すとおり、磁気モーメント 518 は、いくつかの例において、第2強磁性層 494 の正面からずれて、例えば第2強磁性層 494 の正面に実質的に垂直の方向を向いていてもよい。別の例において、磁気モーメント 518 は第2強磁性層 494 の正面に平行の方向を向いていてもよい。

10

【0102】

第1強磁性層 492 及び第2強磁性層 494 はそれぞれ、上述した強磁性材料で形成してもよい。

【0103】

非磁性層 500 は、第1強磁性層 492 と第2強磁性層 494 とを接続する。第1強磁性層 492 は非磁性層 500 の第1端部に隣接して形成され、第2強磁性層 494 は非磁性層 500 の第2端部に隣接して形成される。いくつかの例において、非磁性層 500 は例えば、グラフェン、硫化モリブデン(MoS<sub>2</sub>)又は別の半導体材料のような半導体で形成してもよい。別の例においては、非磁性層 500 は、銅(Cu)、銀(Ag)又は類似物のような別の非磁性材料で形成してもよい。

20

【0104】

図41には示していないが、複数の捕捉抗体を第1強磁性層又は第1強磁性層の上に形成された層(例えば、標本容器(図41には示されていない)の底面)の表面に付着させてもよい。複数の捕捉抗体は、選択された抗原を捕捉又は結合するように構成してもよい。上述のとおり、標本は選択された抗原を含んでもよく、試薬は磁気でマーク付けされた抗原を含んでもよい。図41に一つの磁気でマーク付けされた抗原 506 を示す。磁気でマーク付けされた抗原 506 は、選択された抗原に結合したMNP又は磁性微小球体のような磁気マーカーを含んでもよい。

30

【0105】

利用中、磁気生体センサ 490 は印加された垂直磁界 519(例えば、第1磁性層 492 の正面に実質的に垂直の方向を向いた磁界)にさらされる。標本及び試薬は標本容器(図41には示されていない)の中に入れられ、選択された抗原(磁気的にマーク付けされているか、マーク付けされていない)が捕捉抗体に結合できるようになる。標本内の選択された抗原の濃度に依存して、いくつかの磁気的にマーク付けされた抗原 506 は対応する数の捕捉抗体によって捕捉される。結合が完了すると、標本及び試薬は標本容器から除去され、余分なマーク付けされていない抗原及び磁気でマーク付けされた抗原 506 を除去するために、容器がすすぐれる。上述の技法は、図2A及び2Bに関して説明したものと類似の2層技法である。別の例においては、磁気生体センサ 490 が図3A~3Dに関して説明したものと類似の3層技法において利用される。

40

【0106】

図41に示すように、第1強磁性層 492 は電流源 502 に接続してもよい。マーク付けされていない抗原及び磁気でマーク付けされた抗原 506 が捕捉抗体と結合できるようにされた後、電流源 502 によって電流を第1強磁性層 492 に印加してもよい。捕捉された磁気でマーク付けされた抗原 506 は磁界 508 を発生させ、磁界は第1強磁性層 492 の磁気モーメント 510 の方向に影響を与える。第1強磁性層 492 に電流が印加されたとき、(例えば、第1強磁性層 492 の磁化方向により類似する上向き又は下向きの)一定のスピン状態を有するチャージ電子(線 512 で表す)及び散乱電子(線 514 で

50

表す)が第1強磁性層492を含む閉ループ回路内を移動する。しかし、反対のスピンを有する散乱電子(線516で表す)はグラフェン層500を通って磁気生体センサ490の反対側(例えば、第2強磁性層494に隣接するグラフェン層の部分)へ拡散する。磁気モーメント518の相対方向及び第2強磁性層494に隣接する散乱電子のスピンは、電圧源504に接続された閉ループ回路の抵抗に影響を与える。この抵抗を測定することによって、例えば図2A, 2B及び3A~3Dに関して説明した較正曲線を用いて、標本内の抗原の濃度を決定できる。図41に示す生体センサ構成は、GMR型センサ及びMTJ型センサ双方の面に垂直の電流を利用ることができ、ここで説明した標本容器及び/又は磁気生体感知システムのいずれにも使用することができる。

## 【0107】

いくつかの例においては、磁気生体センサ490を、並列に接続されたいいくつかのセンサ490を含むより大きなセンサに統合してもよい。図42は、一つの磁気生体センサ520内の並列に接続された複数のセンサ490の概念図である。図42の例においては、複数のセンサスタック522a~522d(集合的に「センサスタック522」と呼ぶ)が接続されている一つの検出スタック542が用いられる。センサスタック522はそれぞれ、自由磁性層526a~526d(集合的に「自由磁性層526」と呼ぶ)のうち対応するものを含む。自由磁性層526はそれぞれ、底部電極528a~528d(集合的に「底部電極528」と呼ぶ)のうち対応するものに接続される。底部電極528は電流源(図42には示していない)に接続される。自由磁性層526はそれぞれ、非磁性層524の端部に隣接(例えば、接続又は近接)して形成される。

10

## 【0108】

非磁性層524はまた、検出器スタック542にも接続される。図42の例において、非磁性層524のもう一つの端部は固定磁性層534に隣接(例えば、接続又は近接)しており、固定磁性層は反強磁性層536に隣接し、反強磁性的に結合している。反強磁性層536は検出器電極538に付着させられ、電極は電圧源540に電気接続されている。非磁性層524はまた、検出器スタック542の近傍の位置にある電圧源540にも電気接続されている。

20

## 【0109】

さらに、センサスタック522それぞれの上には複数の捕捉抗体がある。捕捉抗体530は、図42に示すとおり非磁性層524の上面に付着させてよいし、生体センサ520の上に置かれた標本容器の底面に付着させてよい。

30

## 【0110】

図41に示した生体センサ490と類似して、磁気でマーク付けされた抗原532が捕捉抗体と結合できるようになったとき、磁気マーカによって発生された磁界は自由磁性層526それぞれの磁気モーメントの方向に影響を与える。自由磁性層526それぞれに、例えば底部電極528の対応するものを用いて電流を印加したとき、(例えば、自由磁性層526の磁化方向により類似する上向き又は下向きの)一定のスピン状態を有するチャージ電子及び散乱電子が自由磁性層526及び底部電極528を含む閉ループ回路内を移動する。しかし、反対のスピンを有する散乱電子は非磁性層524を通り、検出器スタック542に隣接する磁気生体センサ520の反対側へ拡散する。磁気モーメントの相対方向及び自由磁性層534に隣接する散乱電子のスピンは、電圧源540に接続された検出器スタック542の抵抗に影響を与える。この抵抗を測定することによって、例えば図2A, 2B及び3A~3Dに関して説明した較正曲線を用いて、標本内の抗原の濃度を決定できる。複数のセンサスタック522が一つの検出器スタック542に並列に接続されているため、磁気生体センサ520は抗原の濃度が低い標本に特に有用である。何となれば各センサスタック522における散乱効果が検出器スタック542に加わるためである。図42に示した生体センサ構成は、個々で説明した標本容器及び/又は磁気生体感知システムのいずれにも利用することができる。

40

## 【0111】

磁気生体センサ、磁気生体センサアレイ及び磁気生体感知システムのいくつかの代替構

50

成をここに説明した。一緒に用いることができるすべての可能な構成を明示的に説明した訳ではないが、当業者であれば種々のセンサ、アレイ及びシステムをいくつかの異なる方法で組み合わせてもよいことが分かるであろう。さらに、上述のとおり、標本穴について主に説明したが、磁気生体センサ、磁気生体センサアレイ及び磁気生体感知システムは標本穴の代わりに、又は追加で微小流体チャネルと共に利用してもよい。

## 【0112】

種々の例を説明した。例えば、例示の磁気生体センサ、生体センサアレイ及び感知システムを説明した。これらの例はいずれも、ほかの例とともに用いてもよい。これらの例は本願請求項の範囲内にある。

【図1】

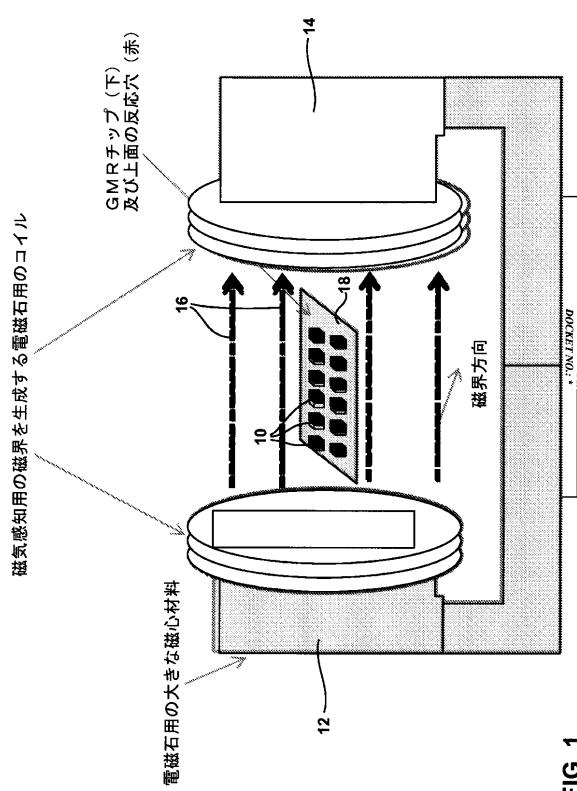
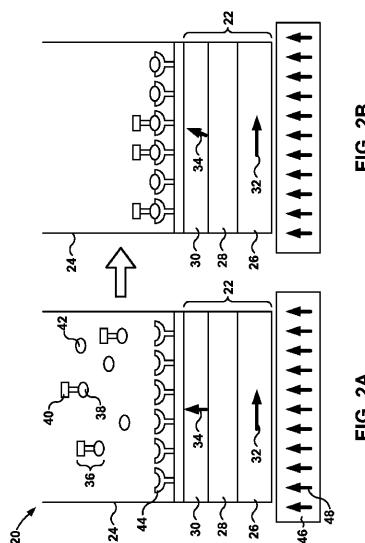


FIG. 1

【図2A - 2B】

FIG. 2A  
FIG. 2B

【図 3 A - 3 D】

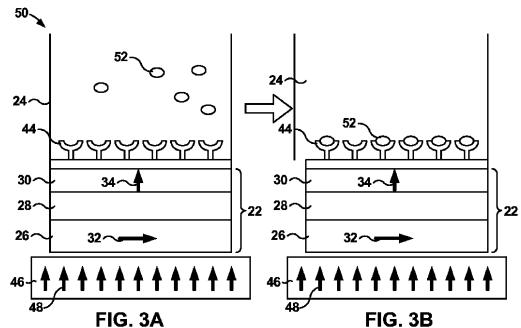


FIG. 3A

FIG. 3B

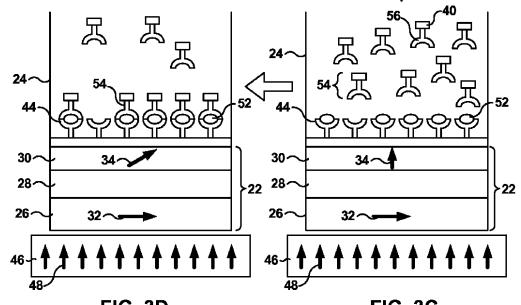


FIG. 3D

FIG. 3C

【図 4】

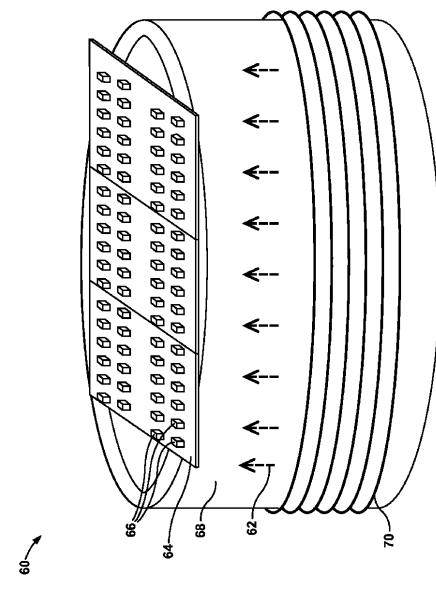
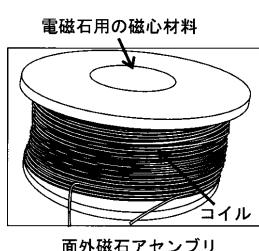


FIG. 4

【図 5 A】



面外磁石アセンブリ

FIG. 5A

【図 5 C】

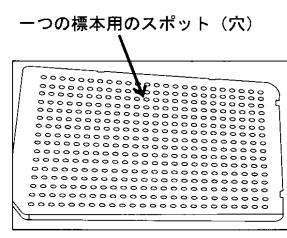
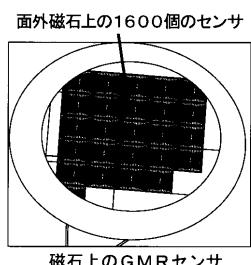


FIG. 5C

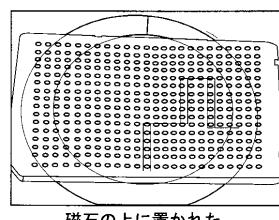
【図 5 B】



磁石上のGMRセンサ

FIG. 5B

【図 5 D】



磁石の上に置かれたGMRセンサの上の標本ホルダ

FIG. 5D

【図6】

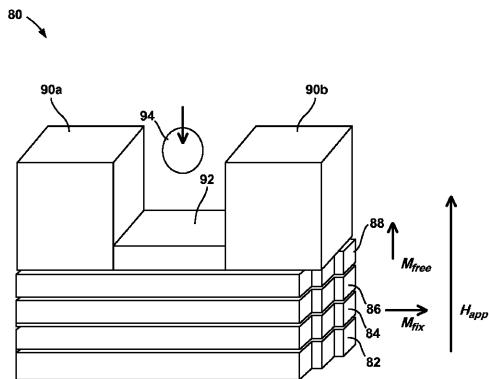


FIG. 6

【図7】

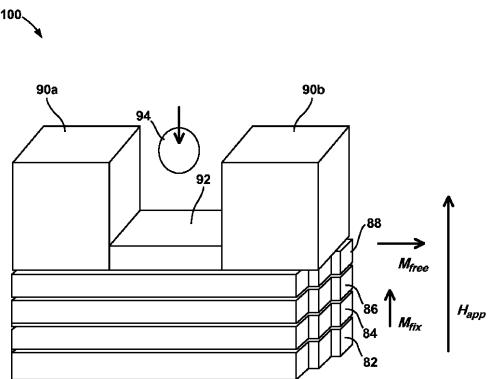


FIG. 7

【図8】

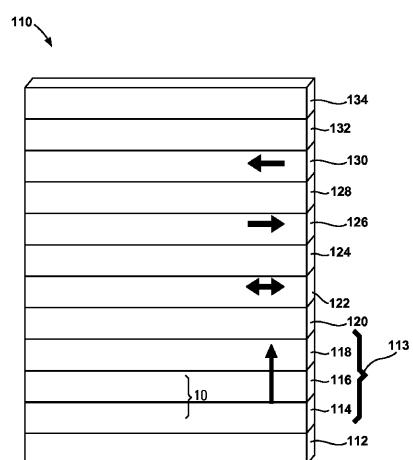


FIG. 8

【図9】

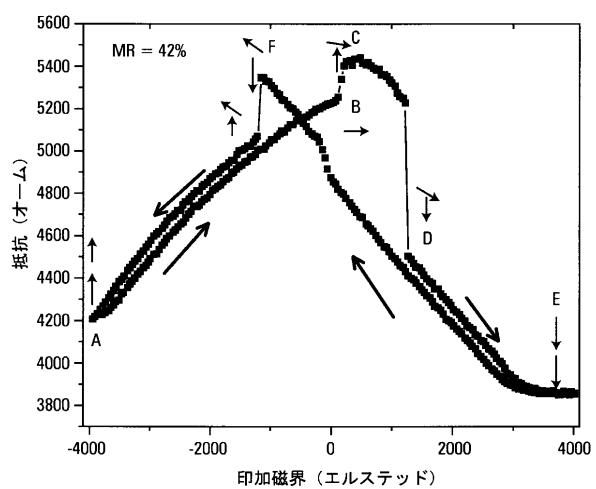


FIG. 9

【図 10A】

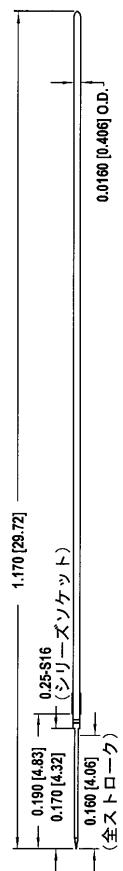


FIG. 10A

【図 10B】

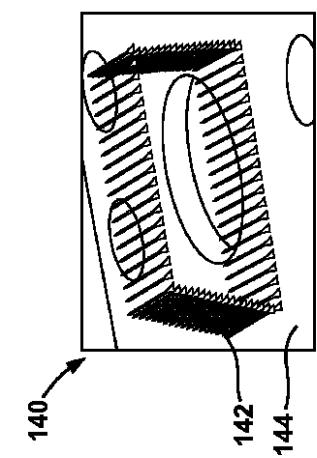


FIG. 10B

【図 11A】

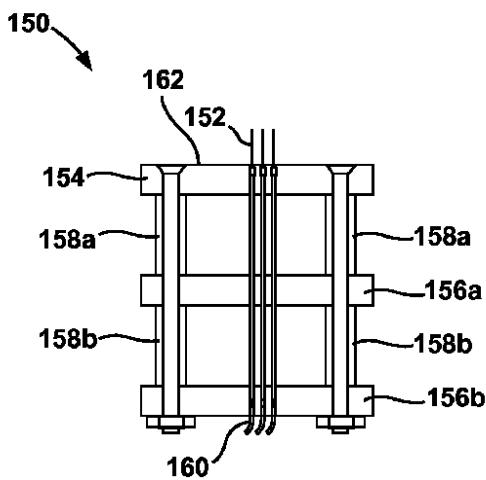


FIG. 11A

【図 11B】

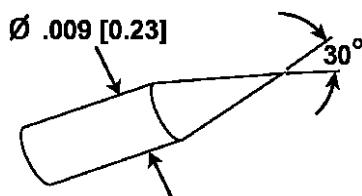


FIG. 11B

【図 12 A】

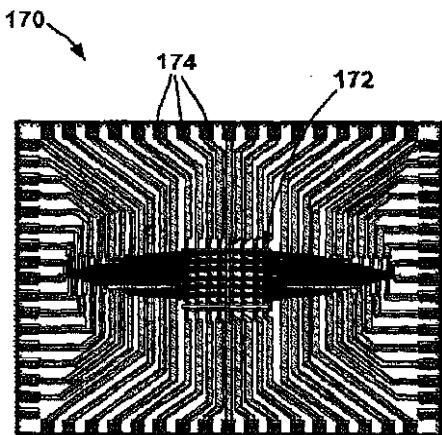


FIG. 12A

【図 12 B】

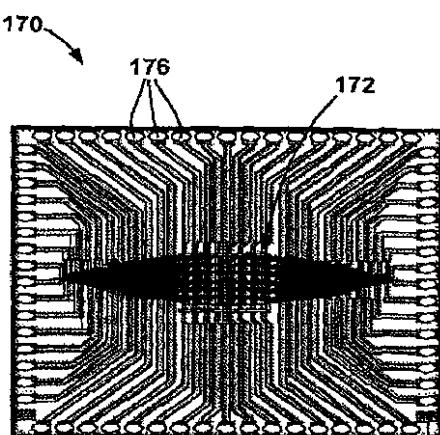


FIG. 12B

【図 12 C】

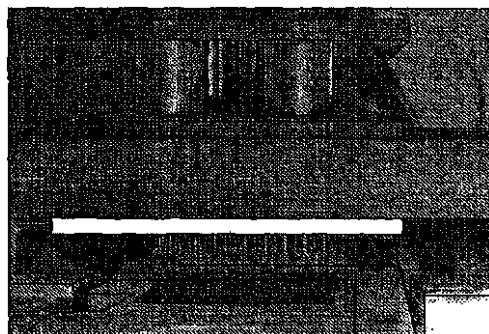


FIG. 12C

【図 12 D】

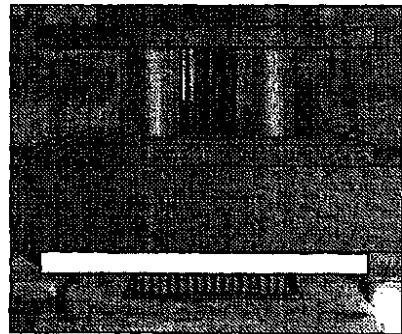


FIG. 12D

【図 1 3】

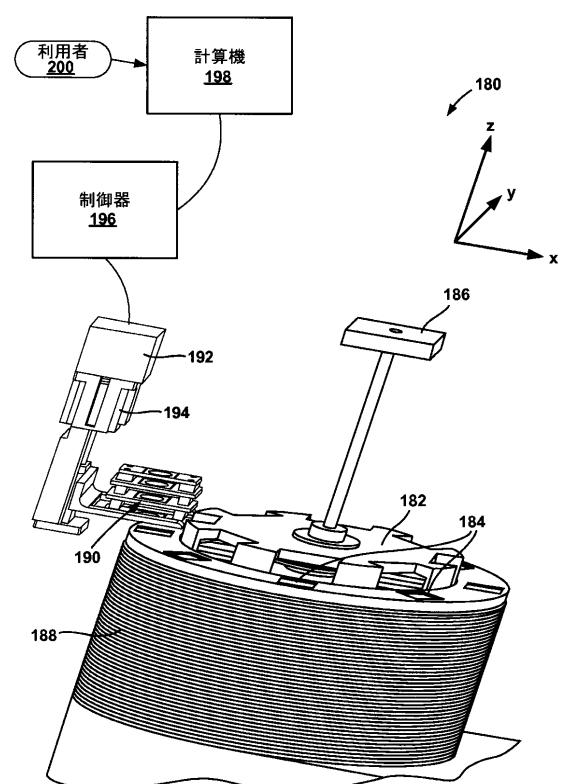


FIG. 13

【図 1 4】

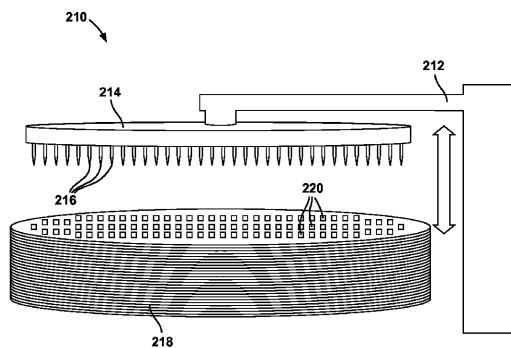


FIG. 14

【図 1 5】

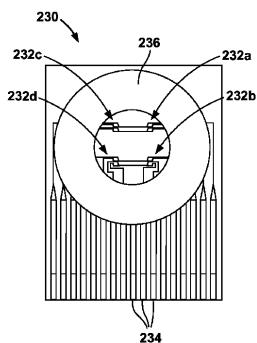


FIG. 15

【図 1 6 A】

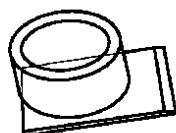


FIG. 16A

【図 1 6 B】

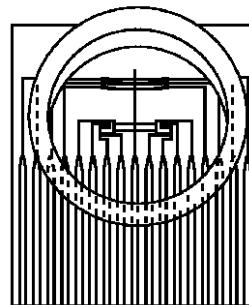


FIG. 16B

【図 16C】

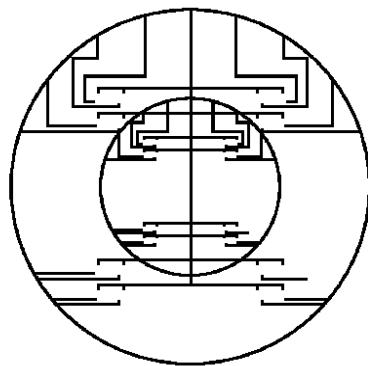


FIG. 16C

【図 16E】

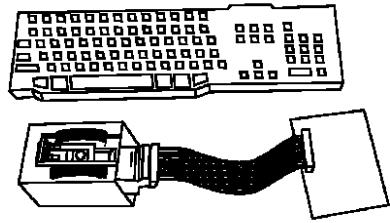


FIG. 16E

【図 16F】

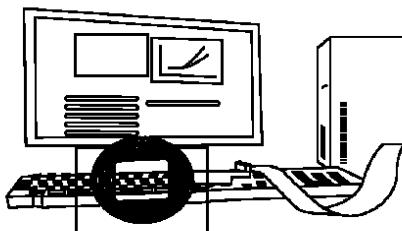


FIG. 16F

【図 16D】

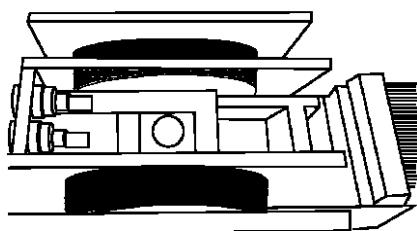


FIG. 16D

【図 17】

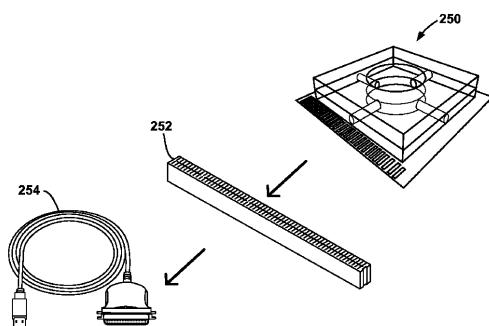


FIG. 17

【図 18】

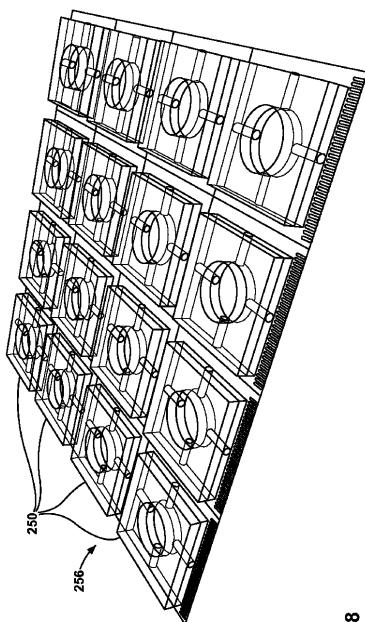
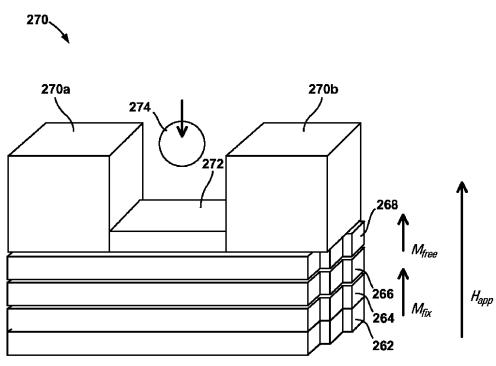


FIG. 18

【図19】



【図20】

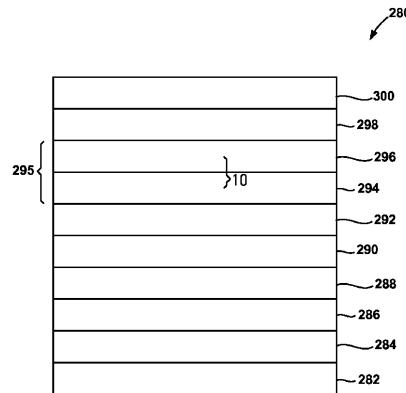


FIG. 20

FIG. 19

【図21】

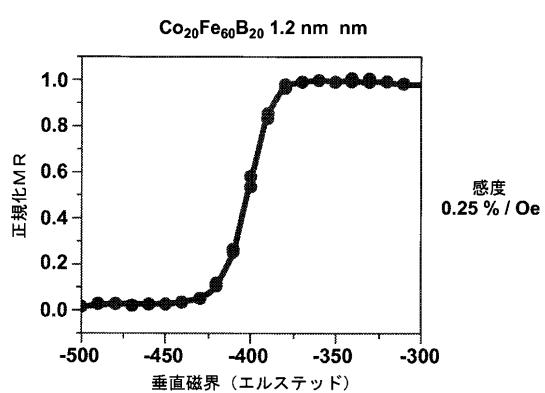


FIG. 21

【図22】

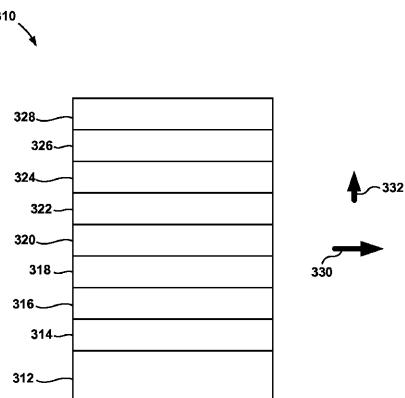


FIG. 22

【図 2 3】

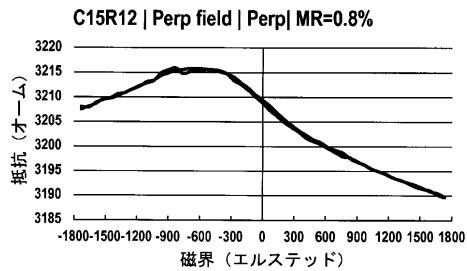


FIG. 23

【図 2 5】

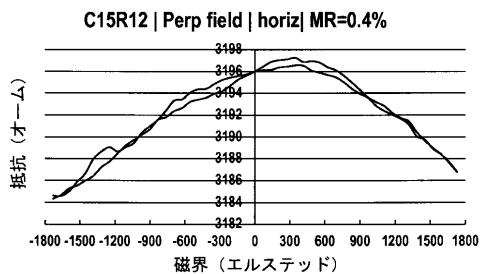


FIG. 25

【図 2 4】

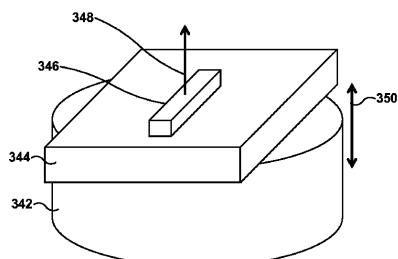


FIG. 24

【図 2 6】

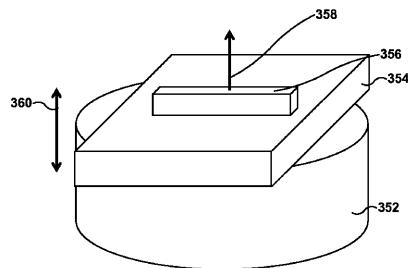


FIG. 26

【図 2 7】

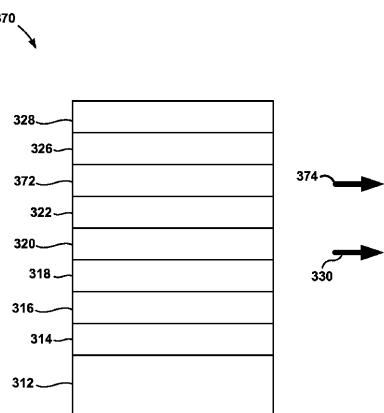


FIG. 27

【図 2 8】

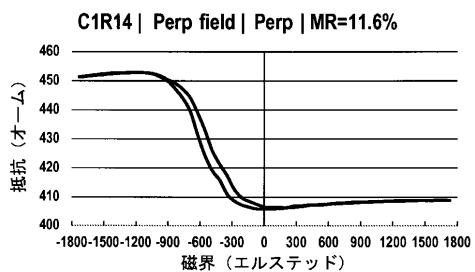


FIG. 28

【図 2 9】

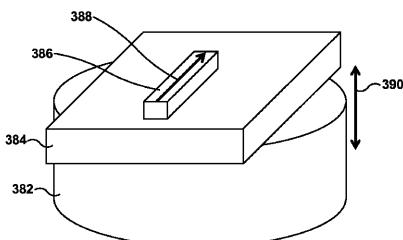


FIG. 29

【図 3 0】

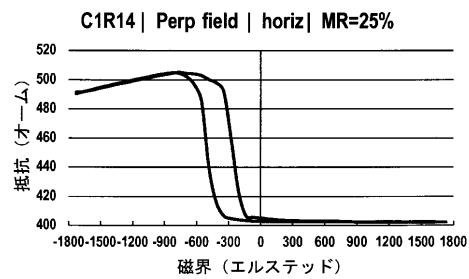


FIG. 30

【図 3 2】

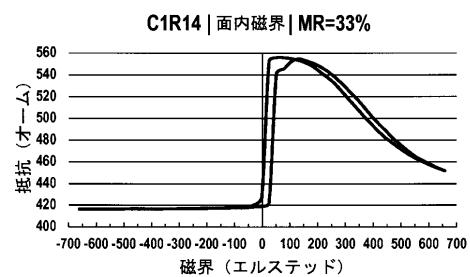


FIG. 32

【図 3 1】

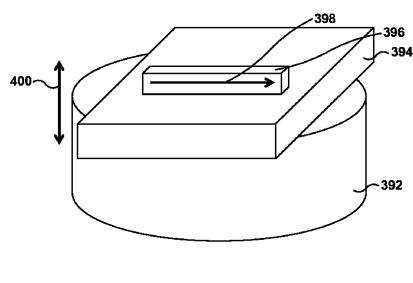


FIG. 31

【図 3 3】

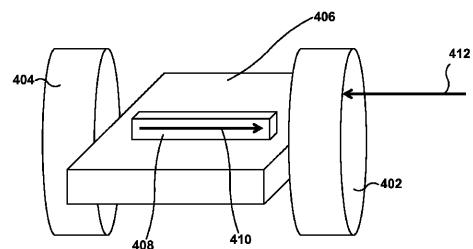


FIG. 33

【図 3 4】

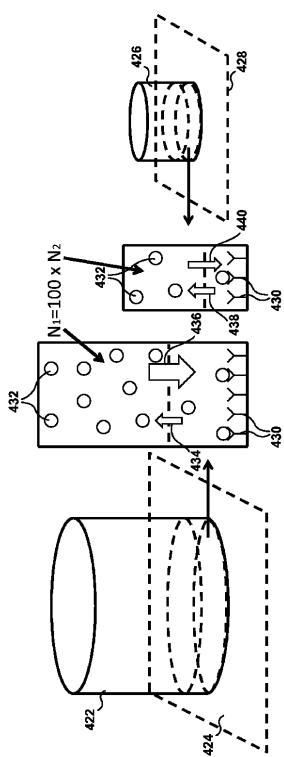


FIG. 34

【図 3 5】

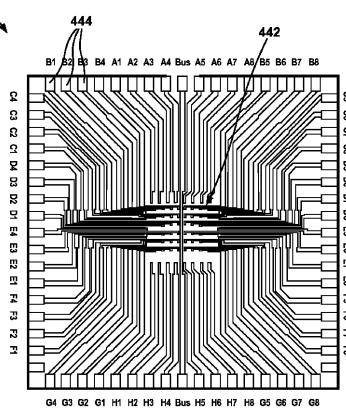


FIG. 35

【図36】

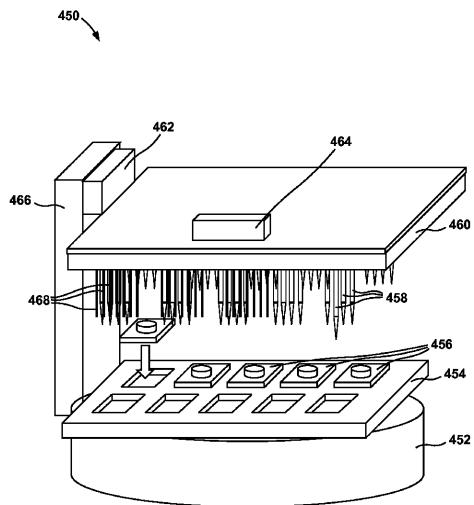


FIG. 36

【図37】

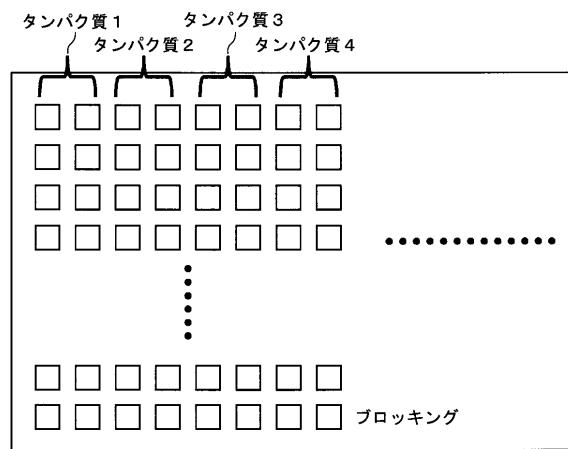


FIG. 37

【 図 3 8 】

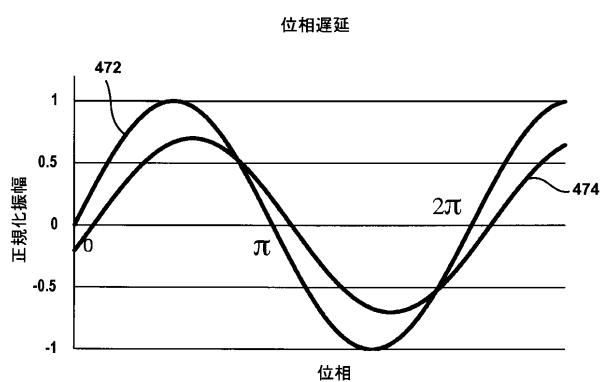
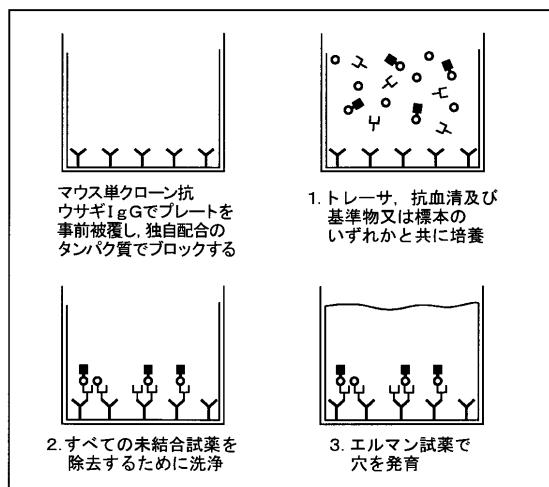


FIG. 38

### 【 図 3 9 】



1

### NMPでラベル付けされたエストラジオール(トレーサ)

4

## エストラジオールに対する特定抗血清

1

### 单クローン抗ウサギIgG

○

自由エストラジオール

**FIG. 39**

【図40】

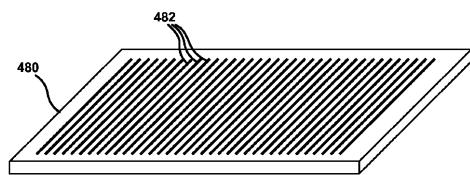


FIG. 40

【図41】

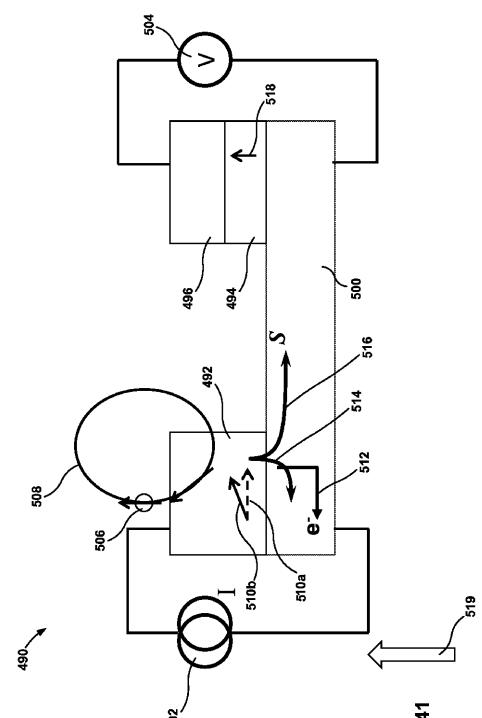


FIG. 41

【図42】

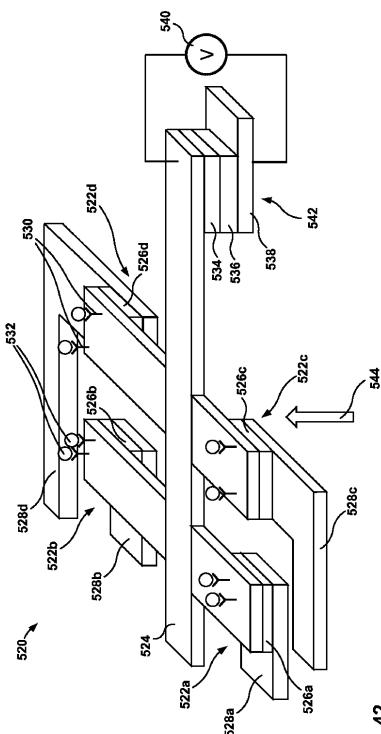


FIG. 42

**【手続補正書】**

【提出日】平成26年5月16日(2014.5.16)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

**【補正の内容】**

【特許請求の範囲】

**【請求項1】**

磁気生体センサであって、

自由層及び固定層を含む磁気センサであって、前記自由層又は前記固定層のうち一つが、外部磁界がないとき、それぞれ前記自由層又は前記固定層の主面からずれた方向を向く磁気モーメントを有し、前記自由層又は前記固定層の他方は、前記外部磁界がないとき、前記自由層又は前記固定層の前記主面に平行の方向を向いた磁気モーメントを有する、磁気センサと、

磁気スタックの上に配置された標本容器と、

前記磁気スタックの上の前記標本容器の底面に付着させた複数の捕捉抗体と、

前記自由層又は前記固定層の前記主面に実質的に垂直の磁界を発生させるように構成された磁界発生器と、

を備える磁気生体センサ。

**【請求項2】**

前記固定層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記固定層の前記主面からずれた方向を向いており、前記自由層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記自由層の前記主面に平行の方向を向いている、請求項1に記載の磁気生体センサ。

**【請求項3】**

前記自由層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記自由層の前記主面からずれた方向を向いており、前記固定層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記固定層の前記主面に平行の方向を向いている、請求項1に記載の磁気生体センサ。

**【請求項4】**

第1端部及び第2端部を含む非磁性層であって、前記自由層が前記第1端部に隣接して形成され、前記固定層が前記第2端部に隣接して形成される、非磁性層と、

前記自由層及び前記非磁性層の前記第1端部に電気結合された電流源と、

前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部に電気結合された電圧源であって、前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部の磁気抵抗を測定するように構成された電圧源と、を更に含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の磁気生体センサ。

**【請求項5】**

磁気生体センサアレイであって、

前記磁気生体センサアレイの少なくとも一つ周辺端部に沿って配置された複数の電気接点と、

標本容器と、

複数の磁気生体センサであって、それぞれが前記標本容器の表面に隣接して配置され、それぞれが自由層及び固定層を含み、外部磁界がないとき、前記自由層又は前記固定層のうち一つが、それぞれ前記自由層又は前記固定層の主面からずれた方向を向いた磁気モーメントを有し、前記自由層又は前記固定層の他方は、前記外部磁界がないとき、前記自由層又は前記固定層の前記主面に平行の方向を向いた磁気モーメントを有する、磁気生体センサと、

前記標本容器の前記表面に付着させた複数の捕捉抗体と、  
を有する磁気生体センサアレイ。

**【請求項 6】**

前記複数の電気接点の対応する 1 又は複数が、前記複数の磁気生体センサの対応する 1 又は複数に電気結合しており、前記複数の電気接点のうち対応するものが、感知した試験データを計算装置に伝送するために、複数のプローブのうち対応するものに接触するよう構成される、請求項5に記載の磁気生体センサアレイ。

**【請求項 7】**

前記複数の捕捉抗体は第 1 の複数の捕捉抗体及び第 2 の複数の捕捉抗体を含み、前記第 1 の複数の捕捉抗体は、前記複数の磁気生体センサの第 1 磁気生体センサの上の前記標本容器の底面に付着しており、前記第 2 の複数の捕捉抗体は、前記複数の磁気生体センサの第 2 磁気生体センサの上の前記標本容器の底面に付着している、請求項5又は6に記載の磁気生体センサアレイ。

**【請求項 8】**

前記固定層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記固定層の前記主面からはずれた方向を向いており、前記自由層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記自由層の前記主面に平行の方向を向いている、請求項5～7のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

**【請求項 9】**

前記自由層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記自由層の前記主面からはずれた方向を向いており、前記固定層の前記磁気モーメントは、前記外部磁界がないとき、前記固定層の前記主面に平行の方向を向いている、請求項5～7のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

**【請求項 10】**

前記複数の磁気生体センサのうち少なくとも一つの磁気生体センサは、  
第 1 端部及び第 2 端部を含む非磁性層であって、前記自由層が前記第 1 端部に隣接して形成され、前記固定層が前記第 2 端部に隣接して形成される、非磁性層と、  
前記自由層及び前記非磁性層の前記第 1 端部に電気結合された電流源と、  
前記固定層及び前記非磁性層の前記第 2 端部に電気結合された電圧源であって、前記固定層及び前記非磁性層の前記第 2 端部の磁気抵抗を測定するように構成された電圧源と、  
を更に含む、請求項5～9のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイ。

**【請求項 11】**

磁気生体感知システムであって、  
複数のプローブを含むプローブアレイと、  
請求項5～10のいずれか一項に記載の磁気生体センサアレイであって、前記複数の電気接点が前記磁気生体センサアレイの少なくとも一つ周辺端部に沿って配置され、前記複数のプローブの対応するものを受け入れるように構成されている、磁気生体センサアレイと、

前記プローブアレイを前記磁気生体センサに近づけたり、遠ざけたりして、前記複数のプローブと前記複数の電気接点とを結合させたり、解除させたりするように構成されたモータと、

前記磁気生体センサアレイの主面に垂直な方向に磁界を印加するための、前記磁気生体センサアレイの下に配置される磁界発生器と、  
を備える磁気生体感知システム。

**【請求項 12】**

前記プローブアレイは、前記標本容器に溶液を分配するように構成された複数の標本ディスペンサを含む、請求項11に記載の磁気生体感知システム。

**【請求項 13】**

磁気生体センサを形成する方法であって、  
自由層及び固定層を含む磁気センサを形成するステップであって、前記自由層又は前記固定層のうち一つが、外部磁界がないとき、それぞれ前記自由層又は前記固定層の主面からはずれた方向を向いた磁気モーメントを有し、前記自由層又は前記固定層の他方は、前記

外部磁界がないとき，前記自由層又は前記固定層の前記主面に平行の方向を向いた磁気モーメントを有する，ステップと，

磁気スタックの上に標本容器を配置するステップと，

前記磁気スタックの上の前記標本容器の底面に複数の捕捉抗体を付着させるステップと

，  
を有する方法。

【請求項 1 4】

前記自由層又は前記固定層の前記主面に実質的に垂直の印加磁界を発生させるように構成された磁界発生器を，前記磁気スタックに隣接して配置するステップを更に有する，請求項1 3に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記自由層及び前記固定層を含む前記磁気センサを形成するステップは，

第1端部及び第2端部を含む非磁性層を形成するステップと，

前記第1端部に隣接して前記自由層を形成するステップと，

前記第2端部に隣接して前記固定層を形成するステップと，

前記自由層及び前記非磁性層の前記第1端部に電流源を結合させるステップと，

前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部に電圧源を結合させるステップであって，前記電圧源は前記固定層及び前記非磁性層の前記第2端部の磁気抵抗を測定するように構成される，ステップと，

を含む磁気センサを形成するステップを含む，請求項1 3又は1 4に記載の方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2012/061156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. B82Y25/00 G01N15/06 G01R33/09 G01R33/12  
ADD.

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)  
B82Y G01N G01R

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA, INSPEC, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/080558 A1 (CANON KK [JP]; IKEDA TAKASHI [JP]) 3 August 2006 (2006-08-03) paragraphs [0006] - [0007] paragraph [0015] paragraph [0027] paragraph [0030] paragraph [0038] paragraphs [0042], [0044] paragraph [0052] paragraph [0057] claim 8 ----- - / --	1-13, 37-41 14-36
Y		

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

Date of mailing of the international search report

18 February 2013

07/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Michalitsch, Richard

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/061156

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/244873 A1 (IKEDA TAKASHI [JP] ET AL) 3 November 2005 (2005-11-03) paragraphs [0007], [0008] paragraphs [0014], [0015] paragraphs [0025] - [0029] paragraphs [0035], [0036] figures 1-5 -----	1-13, 37-41 14-36
X	WO 03/054523 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; COEHOORN REINDER [NL]; PRINS MENN) 3 July 2003 (2003-07-03) pages 7,8 page 10, paragraph 2 - page 11, paragraph 29 -----	1-13, 37-41 14-36
Y	US 2009/021250 A1 (IKEDA TAKASHI [JP]) 22 January 2009 (2009-01-22) paragraph [0006] paragraphs [0010], [0011] paragraphs [0059], [0060] -----	1-41
Y	US 2010/117641 A1 (ZHOU YUCHEN [US]) 13 May 2010 (2010-05-13) paragraphs [0004], [0005] paragraphs [0009] - [0011] -----	1-41

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/061156

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006080558	A1	03-08-2006	JP	4756868 B2		24-08-2011
			JP	2006208295 A		10-08-2006
			US	2008284419 A1		20-11-2008
			WO	2006080558 A1		03-08-2006
US 2005244873	A1	03-11-2005	JP	2005315678 A		10-11-2005
			US	2005244873 A1		03-11-2005
WO 03054523	A2	03-07-2003	AT	326697 T		15-06-2006
			AU	2002366904 A1		09-07-2003
			CN	1608206 A		20-04-2005
			DE	60211555 T2		22-02-2007
			EP	1456658 A2		15-09-2004
			JP	2005513475 A		12-05-2005
			US	2005087000 A1		28-04-2005
			US	2006128035 A1		15-06-2006
			WO	03054523 A2		03-07-2003
US 2009021250	A1	22-01-2009	CN	101315429 A		03-12-2008
			JP	2009008663 A		15-01-2009
			US	2009021250 A1		22-01-2009
US 2010117641	A1	13-05-2010	US	2010117641 A1		13-05-2010
			US	2010231214 A1		16-09-2010
			US	2010232075 A1		16-09-2010
			US	2011043201 A1		24-02-2011
			US	2011095751 A1		28-04-2011

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>G 0 1 R 33/09 (2006.01)</b>	G 0 1 R 33/06	R
<b>B 8 2 Y 5/00 (2011.01)</b>	B 8 2 Y 5/00	
<b>B 8 2 Y 25/00 (2011.01)</b>	B 8 2 Y 25/00	
<b>G 0 1 N 33/543 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/543	5 4 1 A
<b>G 0 1 N 37/00 (2006.01)</b>	G 0 1 N 37/00	1 0 2

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100151459

弁理士 中村 健一

(72)発明者 チャン - ピン ワン

アメリカ合衆国, ミネソタ 55126, ショアビュー, ウッドクレスト アベニュー 1369

(72)発明者 エムディー・トフィザー ラーマン

アメリカ合衆国, ミネソタ 55107, ファルコン ハイツ, フィフィールド アベニュー 1222

(72)発明者 ワン イ

アメリカ合衆国, ミネソタ 55454, ミネアポリス, サウス セカンド ストリート 1400, アパートメント ビー608

F ターム(参考) 2G017 AC09 AD55 BA15 CB01 CB20 CC01

2G053 AA21 AB01 BA08 BC20 CA11 DA01 DB02

5F092 AB01 AC01 AC02 AC08 AC12 AD22 AD23 BB04 BB05 BB17

BB22 BB23 BB24 BB31 BB36 BB38 BB43 BB53 BB55 BC04

BC07 BC12 BC42 BC46 CA25 FA08