(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
2016 年 3 月 10 日(10.03.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/035752 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 27/30 (2006.01) *G01N 27/414* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/074691

(22) 国際出願日: 2015 年 8 月 31 日(31.08.2015)

(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 2014-178565 2014 年 9 月 2 日(02.09.2014) JP

(71) 出願人: 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ Kyoto (JP). 国立大学法人豊橋技術科学大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOYOHASHI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒4418580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘１－１ Aichi (JP).

(72) 発明者: 辻井 敬亘(TSUJII, Yoshinobu); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). ベグ スンチョル(BAEK, Sung Chul); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 澤田 和明(SAWADA, Kazuaki); 〒4418580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘１－１ 国立大学法人豊橋技術科学大学内 Aichi (JP). 太齋 文博(DASAI, Fumihiro); 〒4418580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘１－１ 国立大学法人豊橋技術科学大学内 Aichi (JP). 奥村 弘一(OKUMURA, Koichi); 〒4418580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘１－１ 国立大学法人豊橋技術科学大学内 Aichi (JP). 服部 敏明(HATTORI, Toshiaki); 〒4418580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘１－１ 国立大学法人豊橋技術科学大学内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町１－７－１ 北浜ＴＮＫビル Osaka (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, 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, KN, KP, KR, 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.

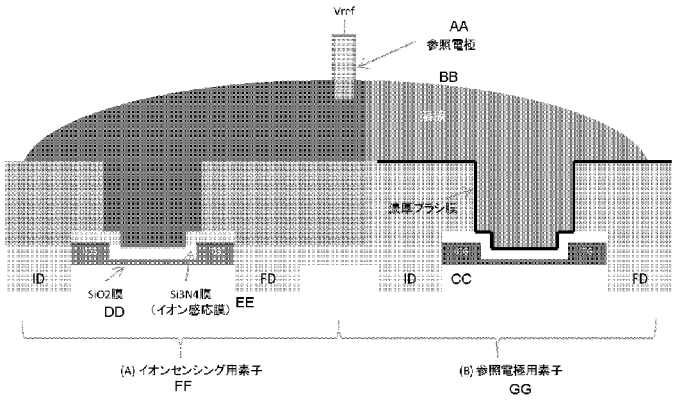
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー

[続葉有]

(54) **Title**: ELEMENT FOR REFERENCE ELECTRODES AND ION SENSOR DEVICE

(54) 発明の名称 : 参照電極用素子及びイオンセンサ装置

[図2]



AA Reference electrode
BB Solution
CC Dense brush film
DD SiO_2 film
EE Si_3N_4 film (ion sensitive film)
FF Element for ion sensing
GG Element for reference electrodes

(57) **Abstract**: The present invention provides an element for reference electrodes, which is provided with a functional film that comprises, on the surface of a base, a polymer brush layer that is composed of a polymer graft chain obtained by polymerizing a monomer having a polymerizable functional group.

(57) 要約: 本発明は、基材の表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える機能性膜を備えた、参照電極用素子を提供する。

WO 2016/035752 A1

ロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 参照電極用素子及びイオンセンサ装置

技術分野

[0001] 本発明は、主に、参照電極用素子及びイオンセンサ装置に関する。

背景技術

[0002] 高い精度でイオン濃度を測定することができるイオンセンサが提案されている（特許文献１）。また、関連技術が特許文献２～４に開示されている。

[0003] 一般に、ｐＨセンサなどのイオンセンサにおいては、参照電極を測定対象の試料に接触させて、その電位を安定させている。

[0004] 医療、生化学分野などの正確な測定値が要求される場合は、参照電極にガラス電極が採用される。ガラス電極は試料の電極を安定させ、ｐＨの測定精度を向上させる点では極めて有用である。しかし、ガラス参照電極は、筐体にガラスを使用するため、破損しやすく、破損が生じると内部の塩化カリウムが漏出する。また、ガラスが破損に至らなくても液絡部から塩化カリウムが漏出する。この塩化カリウムは細胞に悪影響を与えるので、医療・生化学分野の試料に対して用いるときにはその取扱いに十分な注意を要する。また、ガラス製の筐体を有するガラス参照電極は小型化が困難であり、この点からｐＨセンサアレイの用途を制限するおそれがある。

[0005] 他方、Ｐｔ又はＡｇ／ＡｇＣｌなどの単体を参照電極に使用すれば、破損のおそれもないし、また参照電極自体を小型化することも容易である。しかしながら、かかる参照電極では試料の電位に揺ぎが生じ、測定精度の信頼性が不十分である。

[0006] 特許文献４には、複数のイオンセンシング素子の間での応答特性の差異に着目した、ガラス参照電極を用いることなく、ｐＨを特定するための方法及びその装置並びにイオン濃度を特定する方法が開示されている。斯かる発明においては、所定の演算行うことを特徴としている。

[0007] 近年、表面修飾法の一つとして、表面開始によるリビング・グラフト重合

による高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層の形成が、技術的に確立されている。例えば、ポリマーブラシ層を備える複合粒子を使用した、電気化学デバイスが提案されている（特許文献５）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開２００９－２３６５０２号公報

特許文献2：特開２００２－９８６６７号公報

特許文献3：国際公開ＷＯ２００６／０９５９０３号

特許文献4：国際公開ＷＯ２０１４／１０９３１４号

特許文献5：国際公開ＷＯ２０１１／０４９１１３号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、主に、参照電極用素子及びイオンセンサ装置を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、基材の表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える機能性膜は、測定対象のイオン濃度に関わらずほぼ一定の出力をすることを見出した。本発明は、斯かる発見にさらに検討を重ねて、発明をするに至ったものである。

[0011] すなわち、本発明は下記の態様を包含する。

[0012] 項１、基材の表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える機能性膜を備えた、参照電極用素子。

[0013] 項２、前記モノマーが、疎水性モノマーである、項１に記載の参照電極用素子。

[0014] 項３、前記モノマーが、（メタ）アクリレート系モノマー又はスチレン誘

導体である、項２に記載の参照電極用素子。

[0015] 項４、前記モノマーが、メタクリル酸メチル又はスチレンである項３に記載の参照電極用素子。

[0016] 項５、ポリマーブラシ層の厚さが、１ｎｍ～１μｍである、項１～４のいずれか１項に記載の参照電極用素子。

[0017] 項６、イオンセンシング素子、及び、項１～５のいずれか１項に記載の参照電極用素子を備えた、イオンセンサ装置。

[0018] 項７、複数のイオンセンシング素子が、センサアレイを構成する、項６に記載のイオンセンサ装置。

[0019] 項８、センサアレイを構成する素子の１又は複数が、項１～５のいずれか１項に記載の参照電極用素子である、請求項７に記載のイオンセンサ装置。

[0020] 本発明は、以下の態様をも包含する。

[0021] 項Ａ、基材の表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える、機能性膜。

[0022] 項Ｂ、前記モノマーが、疎水性モノマーである、項Ａに記載の機能性膜。

[0023] 項Ｃ、前記モノマーが、（メタ）アクリレート系モノマー又はスチレン誘導体である、項Ｂに記載の機能性膜。

[0024] 項Ｄ、前記モノマーが、メタクリル酸メチル又はスチレンである項Ｃに記載の機能性膜。

[0025] 項Ｅ、ポリマーブラシ層の厚さが、１ｎｍ～１μｍである、項Ａ～Ｄのいずれか１項に記載の機能性膜。

発明の効果

[0026] 本発明により、参照電極用素子及びイオンセンサ装置に係る新規な発明が提供される。本発明の機能性膜を備えた参照電極用素子は、従来から知られているガラス参照電極を使用する参照電極等に換えて使用をすることができ、従来品と比べて、イオンセンサ装置の小型化を図ることができる。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]イオンセンシング用素子の例を示す。

[図2](A)イオンセンシング用素子と、(B)本発明の参照電極用素子との構造差異を示す。

[図3]センサアレイの概念図を示す。

[図4]センサアレイを備えたイオンセンサ装置の構成の例を示す。

[図5]膜厚２０ｎｍのPMMA、P(PEGMA)及びP(DEMM-TFSI)の電位応答の測定結果を示す。Si_3N_4膜を参照電極とした。

[図6]膜厚11.6、19.6及び56.6nmのPMMAの、pH4.01、6.86及び9.18の溶液に対する電圧出力の測定結果を示す。膜厚11.6、19.6及び56.6nmのPMMAからなるポリマーブラシ層（PMMA brush）を備えたイオンセンシング素子は、平均出力（Average Output）が0.60±0.04（7.4%）であり、pH及び厚さに関わらず、一定の出力をする。一方、ポリマーブラシ層（PMMA brush）を有さないイオンセンシング素子（Without the brush）は、pH4.01（出力：0.81V）とpH9.18（0.37V）との出力差ΔV=0.44V（54%)であった。

発明を実施するための形態

[0028] 機能性膜

本発明の機能性膜は、該機能性膜の基材の表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える。

[0029] 本発明の機能性膜は、例えば、後述の参照電極用素子を構成するものとして使用することができる。

[0030] 基材

機能性の基材は、イオンセンシング素子においてイオン濃度に応じてポテンシャルの変化を生じることができる、イオン感応性の基材であれば、特に限定されるものではない。

[0031] ここで、本明細書において、イオンセンサが測定の対象とするイオンは、水素イオン（プロトン）、ナトリウム、カリウム、リチウム、ルビジウム、セシウム、マグネシウム、カルシウムなどの金属イオンを包含する。好ましい測定対象は水素イオンであるが、これに限定されるものではない。

[0032] このような基材の一例として、Si_3N_4などの無機、金属系材料が挙げられる。

[0033] ポリマーブラシ層

本発明の機能性膜は、重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える。

[0034] ここで、「高分子グラフト鎖」は、モノマー単独のホモポリマーに限定されず、種類の異なる複数のモノマーのランダムコポリマーやブロックコポリマーをも包含する。

[0035] 「ポリマーブラシ層」とは、多数の高分子グラフト鎖が高密度で表面に垂直方向に異方的な形態を有する状態、機能性膜の基材の表面に結合している際の当該高分子グラフト層を指す。

[0036] 上記高分子グラフト鎖は、単独モノマーのホモポリマー、種類の異なる複数のモノマーのランダムコポリマーやブロックコポリマーからなる。ポリマーブラシ層を形成する際、リビングラジカル重合により形成することが好適であるので、当該重合官能基はラジカル重合性官能基であることが好適である。特にアクリル基、メタクリロイル基が好ましい。

[0037] ポリマーブラシ層を形成するための好ましいモノマーとしては、下記の疎水性の（メタ）アクリレート系（メタクリレート系及びアクリレート系）モノマー、スチレン誘導体が例示される：

メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、ｎ－ブチルメタクリレート、ｔ－ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、２－エチルヘキシルメタクリレート、ノニルメタクリレート、ベンジルメタクリレート、グリシジルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、ラウリルメタクリレート、ｎ－オクチルメタクリレート、２－メトキシエチルメタクリレート、ブトキシエチルメタクリレート、メトキシテトラエチレングリコールメタクリレート、２－ヒドロキシエチルメタクリレート、２－ヒドロキシプロピルメタクリレート、３－クロロ－２－ヒドロキシプロピルメタクリレート、テトラヒドロフルフリルメタクリレート、２－

ヒドロキシ－３－フェノキシプロピルメタクリレートなどの、メタクリレート系モノマー。特に、アルキル又はシクロアルキルメタクリレート。

[0038] メチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、ｎ－ブチルアクリレート、ｔ－ブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、ノニルアクリレート、ベンジルアクリレート、グリシジルアクリレート、シクロヘキシルアクリレート、ラウリルアクリレート、ｎ－オクチルアクリレート、２－メトキシエチルアクリレート、ブトキシエチルアクリレート、メトキシテトラエチレングリコールアクリレート、２－ヒドロキシエチルアクリレート、２－ヒドロキシプロピルアクリレート、３－クロロ－２－ヒドロキシプロピルアクリレート、テトラヒドロフルフリルアクリレート、２－ヒドロキシ－３－フェノキシプロピルアクリレートなどのアクリル系モノマー。特に、アルキル又はシクロアルキルアクリレート。

[0039] スチレン、ｏ－、ｍ－、ｐ－メトキシスチレン、ｏ－、ｍ－、ｐ－ｔ－ブトキシスチレン、ｏ－、ｍ－、ｐ－クロロメチルスチレン、ｏ－、ｍ－、ｐ－クロロスチレンなどのスチレン誘導体。

[0040] 上記以外にも、下記のモノマーを使用することもできる。

[0041] ジエチレングリコールメタクリレート、ポリエチレングリコールメタクリレート、２－（ジメチルアミノ）エチルメタクリレート、２－イソシアノエチルメタクリレート、２－（アセトアセトキシ）エチルメタクリレート、２－（リン酸）エチルメタクリレート（２－（Ｍｅｔｈａｃｒｙｌｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、トリアルコキシシリルプロピルメタクリレート、ジアルコキシメチルシリルプロピルメタクリレートなどの、その他のメタクリレート系モノマー。さらに、メタクリル酸またはそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩もしくはアミン塩。

[0042] ２－（Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ－メチルアミノ）エチルメタクリレート$^{+}$/トリフルオロスルホニルイミニウム（Ｎ（ＣＦ$_3$ＳＯ$_2$）$_2$$^{-}$）塩、２－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－Ｎ－水素化アミノ）エチルメタクリレート$^{+}$/トリフルオ

ロスルホニルイミニウム（N（CF_3SO_2）$_2^-$）塩、１－エチル－３－メチルイミダゾリウムメタクリレート$^+$/フルオロハイドロジェネーション（（FH）$_nF^-$）塩、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルピロリジニウムメタクリレート$^+$/フルオロハイドロジェネーション（（FH）$_nF^-$）塩などのイオン液体性のメタクリレート。

[0043] ジエチレングリコールアクリレート、ポリエチレングリコールアクリレート、２－（ジメチルアミノ）エチルアクリレート、２－イソシアノエチルアクリレート、２－（アセトアセトキシ）エチルアクリレート、２－（リン酸）エチルアクリレート（２－（ａｃｒｙｌｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、トリアルコキシシリルプロピルアクリレート、ジアルコキシメチルシリルプロピルアクリレートなどのその他のアクリル系モノマー。さらには、アクリル酸またはそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩もしくはアミン塩。

[0044] ２－（Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ－メチルアミノ）エチルアクリレート$^+$／トリフルオロスルホニルイミニウム（N（CF_3SO_2）$_2^-$）塩、２－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－Ｎ－水素化アミノ）エチルアクリレート$^+$／トリフルオロスルホニルイミニウム（N（CF_3SO_2）$_2^-$）塩、１－エチル－３－メチルイミダゾリウムアクリレート$^+$/フルオロハイドロジェネーション（（FH）$_nF^-$）塩、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルピロリジニウムアクリレート$^+$/フルオロハイドロジェネーション（（FH）$_nF^-$）塩などのイオン液体性のアクリレート。

[0045] ｏ－、ｍ－、ｐ－スチレンスルホン酸、ｏ－、ｍ－、ｐ－アミノスチレンなどのその他のスチレン誘導体。

[0046] ビニルエステル類（例えば、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、安息香酸ビニル、酢酸ビニル）、ビニルピリジン類（例えば、２－、３－、４－ビニルピリジン）、上記以外のスチレン誘導体（例えば、α－メチルスチレン）、ビニルケトン類（例えば、ビニルメチルケトン、ビニルヘキシルケトン、メチルイソプロペニルケトン）、Ｎ－ビニル化合物（例えば、Ｎ－ビニルピ

ロリドン、Ｎ－ビニルピロール、Ｎ－ビニルカルバゾール、Ｎ－ビニルインドール）、（メタ）アクリルアミドおよびその誘導体（例えば、Ｎ－イソプロピルアクリルアミド、Ｎ－イソプロピルメタクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルメタクリルアミド、Ｎ－メチロールアクリルアミド、Ｎ－メチロールメタクリルアミド）、アクリロニトリル、メタアクリロニトリル、マレイン酸およびその誘導体（例えば、無水マレイン酸）、ハロゲン化ビニル類（例えば、塩化ビニル、塩化ビニリデン、テトラクロロエチレン、ヘキサクロロプロピレン、フッ化ビニル）、オレフィン類（例えば、エチレン、プロピレン、１－ヘキセン、シクロヘキセン）なども使用することができる。

[0047] 上記の中でも、メタクリル酸メチル及びスチレンが特に好ましい例として挙げられるが、これに限定されるものではない。

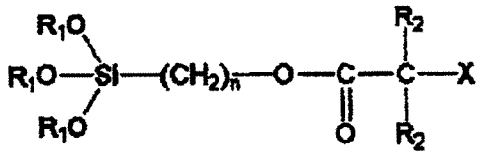
[0048] 高分子グラフト鎖の重量平均分子量は、特に限定されない。高分子グラフト鎖の重量平均分子量は、１０００～３００，０００が好適であり、２０００～１００，０００がより好適であり、４０００～７０，０００が更に好適である。

[0049] 高分子グラフト鎖の分子量分布指数（polydispersity index; PDI）（重量平均分子量／数平均分子量）は、膜の均一性ひいては要求特性の向上という観点では１．５以下であることが好適であり、１．３以下であることがより好適であり、１．２以下であることがさらに好適である。

[0050] 高分子グラフト鎖は、結合基部を介して、機能性膜の基材と結合するものとすることができる。結合基部の原料となる化合物は、機能性膜の基材に結合する基と後述するリビングラジカル重合のための重合開始基とを有する化合物である。例えば、Si_3N_4からなる機能性膜の基材の場合、当該原料化合物の一例は、例えば、以下の式：

[0051]

[化1]



[0052] （式中、スペーサー鎖長ｎは、３～１０の整数であることが好ましく、４～８の整数がより好ましく、６が最も好ましい；R_1は、Ｃ１～Ｃ３アルキルであることが好ましく、Ｃ１又はＣ２アルキルがより好ましい；R_2は、Ｃ１又はＣ２アルキルであることが好ましい；Ｘは、ハロゲン原子が好ましく、特にＢｒが好ましい）で表される、重合開始基含有シランカップリング剤である。

[0053] 当該重合開始基含有シランカップリング剤は、例えばＷＯ２００６／０８７８３９に記載された方法に従い製造可能である。代表的な重合開始基含有シランカップリング剤には、例えば（２－ブロモ－２－メチル）プロピオニルオキシヘキシルトリエトキシシラン（ＢＨＥ）等が挙げられる。尚、グラフト密度調整の観点から、重合開始基含有シランカップリング剤に加え、重合開始基を含有しないシランカップリング剤（例えば、一般に使用されるアルキルシランカップリング剤）を使用することができる。なお、機能性膜の基材自体が既に重合開始部位を有している等の場合（例えば、元々有している場合や、プラズマ処理等により表面処理された結果として形成された場合）には、結合基部は存在していなくともよい（機能性膜の基材が結合基部を有しているともいえる）。

[0054] 本発明の機能性膜は、高分子グラフト鎖がその基材の表面上に結合基を介して超高密度で結合している（ブラシ状）。ここで、機能性膜表面上のグラフト鎖の表面占有率は、０．０１（数％）以上の高密度であることが好ましく、より好ましくは０．０５（５％）以上であり、更により好ましくは０．１（１０％）以上である。

[0055] 表面占有率（σ*）は、下記式（１）で表されるように、グラフト密度（σ）にグラフ

ト鎖部分の単量体の断面積を乗じた値である。グラフト鎖も一定の幅を持っているため、それぞれのグラフト鎖はグラフト鎖を中心軸とした円柱と捉えることができる。グラフト密度はグラフトポリマー側部表面の単位面積におけるグラフト鎖の数を示すため、表面占有率は、グラフト鎖を主鎖から垂直方向に直線上に伸ばした状態で、グラフトポリマー側部表面に対して、グラフト鎖の先端部が占める割合を表す値である。表面占有率は、０より大きく、数値が大きくなる程、グラフト鎖の先端部が側部表面に対して占める割合は大きくなる。そのため、表面占有率は、グラフト鎖の自由度を反映する数値であると考えられる。表面占有率が高いことにより、グラフト鎖の構造上の自由度が制限され、グラフト鎖が主鎖に対して、略垂直方向に延びた状態を維持できると考えられる。グラフト鎖が主鎖に対して、略垂直方向に延びることで、グラフトポリマーの外表側面はグラフト鎖が主鎖に対して垂直に立った構造を取りやすくなり、その構造に特有の性質を示すと推測される。

[0056] 表面占有率（σ*）とは、下記式（１）：

[0057] [数1]

$$\sigma^{*}=\frac{\text{グラフト鎖部分の単量体１個当たりの体積}\,[\mathrm{nm}^3]}{0.25\,[\mathrm{nm}]}\times\sigma\,[\text{鎖}/\mathrm{nm}^2] \qquad \cdots(1)$$

[0058] （式中、σは下記式（２）：

[0059] [数2]

$$\sigma=\frac{1}{(2\pi\times 0.25\times\text{グラフト鎖部分の重合度})\left(\frac{0.25}{\text{グラフト効率}}\right)} \qquad \cdots(2)$$

[0060] より求められるグラフト密度［鎖／ｎｍ²］を示す。グラフト鎖部分の単量体１個当たりの体積（ｖ$_0$［ｎｍ³］）は、下記式（３）：

[0061] [数3]

$$v_0=\frac{\text{グラフト鎖部分の単量体の分子量}/\text{アボガドロ定数}}{\text{グラフト鎖部分の単量体のバルク密度}} \qquad \cdots(3)$$

[0062] より求められる。）

により導き出される数値である。

ポリマーブラシ層の厚さは特に限定されるものではない。ポリマーブラシ層の厚さを通常１ｎｍから１μｍ程度、好ましくは５～１００ｎｍ程度、より好ましくは１０～６０ｎｍ程度とすることができる。なお、当該膜厚は、乾燥時の膜厚を意味する。

[0063] 本発明の機能性膜は、重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備えることで、イオン濃度に関わらず、一定のポテンシャルの変化を生じることができる。斯かる効果は、ポリマーブラシ層が高い遮蔽性の効果を発揮し、溶媒（例えば、水）及び溶媒中のイオンと、機能性膜の基材との接触を遮蔽するためと推測される。ただし、本発明はこの推測に束縛されるものではない。

[0064] 製造方法

本発明の機能性膜は、公知の手法に基づき作成することができる。例えば、下記の工程を含む手法により本発明の機能性膜を製造をすることができる：

結合基部の原料となる化合物と機能性膜膜の基材とを反応させて、重合開始基を基材表面に形成させる第一工程；及び

表面に重合開始基を有する基材とモノマーとをリビングラジカル重合条件下で接触させて、高分子グラフト鎖が超高密度で機能性膜の基材に結合した機能性膜を得る第二工程。

[0065] 以下、各工程を詳述する。

[0066] 第一工程

第一工程は、周知の手法により実施できる。例えば、機能性膜の基材として無機、金属系材料（例えば、Si_3N_4）を使用し、結合基部の原料となる化合物として重合開始基含有シランカップリング剤を使用した場合、水の存在下でシランカップリング剤を加水分解させてシラノールとし、部分的に縮合させてオリゴマー状態とする。この状態で、基材表面に水素結合的に吸着させた後、無機、金属系材料を乾燥処理することで脱水縮合反応を起こさせ

、重合開始基を基材表面上に形成させる。

[0067] ここで、基材表面上のグラフト密度は、重合開始基含有シランカップリング剤と重合開始基を含有しないシランカップリング剤との割合を調整することで、自在に変更することができる。シランカップリング剤のうちすべてが重合開始基含有シランカップリング剤である場合、以下の重合後に１０％を超える表面占有率を達成できる。

[0068] 第二工程

第二工程は、リビングラジカル重合条件下でモノマー原料（例えば、疎水性重合性モノマーなど）を重合させることにより実施する。なお、モノマーの種類は、１種を単独で、または、２種以上の複数を組み合わせ使用することができる、ここで、リビングラジカル重合とは、連鎖移動反応及び停止反応のない、又は無視できるほど小さい重合反応では、重合反応終了後でも生成重合体の末端に重合活性を保持しており、モノマーを加えると再び重合反応を開始させることができるような重合を意味する。リビングラジカル重合の特徴としては、モノマーと重合開始剤との濃度比を調節することにより任意の平均分子量をもつ重合体の合成ができること、また、生成する重合体の分子量分布が極めて狭いこと、ブロック共重合体へ応用できること、等が挙げられる。尚、「リビングラジカル重合条件下」とは、基材の表面上に設けた重合開始基を基点とするリビングラジカル重合が確実にかつ良好に進行するために当業者が適宜選択した重合条件を採用することを意味する。

[0069] ここで、グラフト鎖を形成する際には、特に、原子移動ラジカル重合法（ＡＴＲＰ）、可逆移動触媒重合法（ＲＴＣＰ）により重合することが好ましい。原子移動ラジカル重合法に使用される触媒は、特に限定されない。原子移動ラジカル重合法に使用される触媒の具体例として、塩化銅（Ｉ）等の一価の銅触媒と、前記銅触媒に対して１モル当量のビピリジン（ｂｐｙ）等の二座の配位子との組合せが挙げられる。更に、前記組合せに、二塩化銅（ＩＩ）を加えることが好ましい。この方法によると、狭い分子量分布指数（例えば１．３未満）を保持したまま、重合率に比例して数平均分子量Ｍｎを容

易に増大させることができる結果、分子量の制御されたポリマーの合成や数千から数十万の分子量範囲での分子量制御が可能となる。可逆移動触媒重合法に使用される触媒は、特に限定されない。可逆移動触媒重合法に使用される触媒の具体例として、１，４－シクロヘキサジエンなどの炭素触媒とラジカル発生剤との組合せが挙げられる。この方法によれば、特に優れたアミノ基耐性を発揮する。

[0070] 上記得られた機能性膜は、適宜洗浄、乾燥等により、夾雑物（未反応原料、副生成物、溶媒等）を、除去することができる。

[0071] 参照電極用素子

本発明の参照電極用素子は、上記機能性膜を備えるものであれば、その他の構造は特に限定されるものではない。

[0072] 参照電極用素子の構成は、一例として、本発明の機能性膜（濃厚ブラシ膜）を備える以外は、特許文献１に記載の電荷集積型のイオンセンサのセンシング部（イオンセンシング用素子）に準じた構成とすることができる。斯かるイオンセンサの一例を、図１に示す。

[0073] 図２に、本発明の参照電極用素子と、通常のイオンセンシング用素子との構造差異を示す。

[0074] すなわち、本発明の１つの態様においては、センシング部（図１において、２に対応）はｐ型化されたシリコン基板表面を備えて、電荷供給部（図１において、３に対応）はシリコン基板へｎ型不純物をドープして形成される。電荷蓄積部（図１において、５に対応）もシリコン基板へｎ型不純物をドープして形成される。シリコン基板表面の上にはシリコン酸化膜（SiO_2膜）からなる絶縁膜（図１において、７に対応）を介して、基材（図１において、８に対応）がSi_3N_4からなり、その表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を表面に備える機能性膜が積層されている。

[0075] 本発明の参照電極用素子は、上記の本発明の機能性膜が発揮するイオン濃度に関わらず、一定のポテンシャルの変化を生じることができるとの特異な

効果を有するイオンセンシング素子である。このような効果に基づき、イオンセンサ装置の参照電極として用いることができる。

[0076] イオンセンサ装置

本発明のイオンセンサ装置は、イオンセンシング用素子（ポリマーブラシ層を有さない）と上記参照電極用素子（ポリマーブラシ層を有する）とを備えるものであれば、その他の構造は特に限定されるものではない。

[0077] イオンセンサ装置の一例として、参照電極として本発明の参照電極用素子を備える以外は、図１に示す特許文献１に記載の電荷集積型のイオンセンサの構成に準じた装置とすることができる。

[0078] すなわち、本発明の１つの態様においては、イオンセンサ１は水溶液のイオン濃度に応じてポテンシャルが変化するセンシング部２と、このセンシング部２へ電荷を供給する電荷供給部３と、センシング部２と電荷供給部３との間に形成される電荷供給調節部４と、センシング部２から転送された電荷を蓄積する電荷蓄積部５と、センシング部２と電荷蓄積部５との間に形成される電荷転送調節部６とを備えている。上記において、センシング部２はｐ型化されたシリコン基板表面からなり、電荷供給部３はシリコン基板へｎ型不純物をドープして形成される。電荷蓄積部５もシリコン基板へｎ型不純物をドープして形成される。

[0079] センシング部２の上にはシリコン酸化膜からなる絶縁膜７を介してSi_3N_4からなるイオン感応膜８が積層されている。ｐＨ感応膜８の上側には溶液槽が設けられ、参照電極９が溶液に浸漬されている。電荷蓄積部５は図示しないリセット部に接続されている。

[0080] センサアレイ

本発明のイオンセンサ装置は、図３に示すセンサアレイを備えるイオンセンサ装置とすることができる。センサアレイにおいては、イオンセンサ素子が二次元的に複数個配置されてなる。センサアレイの一例が、特開２０００－０５５８７４号公報に開示されている。

[0081] 図３に、センサアレイを示す概念図を示す。センサアレイ１１は、複数の

検出画素により構成され、各検出画素１２は、素子ｉ（ｉ１、ｉ２・・・）を備える。センサアレイ１１には、図４に示すように、検出された値を記憶するための記憶装置１５（出力保存部１５１、第１の保存部１５３、電位保存部１５５を備える）、及び、センサアレイ１１と記憶装置１５を制御して試料のイオン濃度を特定する制御装置１７（電位特定部１７１、ｐＨ特定部１７３を備える）が接続される。

[0082] 斯かるセンサアレイを備えるイオンセンサ装置において、素子の１又は複数を上記参照電極イオンセンサ素子とする。このような構成とすることで、センサアレイのみの構成によりセンシング用イオンセンサ素子と参照電極イオンセンサ素子との両方を備えることができる。

符号の説明

[0083] １　イオンセンサ

２　素子

３　電荷供給部

４　電荷供給調節部

５　電荷蓄積部

６　電荷転送調節部

７　絶縁膜

８　機能性膜

１１　センサアレイ

１２　画素

１５　記憶装置

１７　制御装置

実施例

[0084] 以下、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明する。

[0085] 実施例１：製造例

イオンセンシング素子のセンシング部のSi_3N_4の表面において、表面開始原子移動ラジカル重合（SI-ATPR）により、メタクリル酸メチル（MMA）、メタ

クリル酸PEG（PEGMA）及びN,N-diethyl-N-(2-methacryloylethyl)-N-methyl-ammonium bis(trifluoro-methylsulfonyl)imide （DEMM-TFSI）のそれぞれについて重合反応を行い、ポリマーブラシ（濃厚ポリマーブラシ、Concentrated polymer brush、CPB）層を備えたイオンセンシング素子を作製した。

[0086] イオンセンシング素子の構造は、Sawada, K., et al., Communications and Computer Sciences, 2014. E96-A(3): p.726-733に記載のイオン感応性電界効果トランジスタ（ion-sensitive field effect transistor、ISFET）の構造に準じた。SI-ATPRによるCPBの製造は、文献：M. Ejaz, et al., Macromolecules, 1998, 31(17), pp.5934-5936、Nomura, A. et al., Polymer Chemistry, 2012, 3(1), pp.148-153に記載の手法に準じた。

[0087] 得られたポリマーブラシ層の物性値を、下記表１に示す。物性値の測定は、文献：Yoshikawa, C., et al., Macromolecules, 2006, 39(6), pp.2284-2290、Nomura, A., Polymer Chemistry, 2012, 3(1), pp.148-153に記載の手法に準じた。

[0088] [表1]

Monomer	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	PDI	Thickness (nm)	Grafting density (chain/nm^2)
MMA	30200	33400	1.10	18.1	0.43
PEGMA	78900	90700	1.15	21.9	0.20
DEMM-TFSI	15700[a]	17400	1.11	22.4	N/A[b]

a:Molecular weight of P(DEMM-TFSI) was analysed against polyethylene glycol (PEG) standards;
b: Bulk density of the polymer is unknown.

[0089] 実施例２：測定例

実施例１で製造したイオンセンシング素子を用いて、ｐＨに対する応答を、文献：Hattori, T., et al., Electroanalysis, 2012. 24(1):p.114-120に記載の方法に準じて、金属塩化物（NaCl、RbCl、CsCl、$MgCl_2$、$CaCl_2$）に対する応答、及び、界面活性剤（ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）、塩化セチルピリジニウム（CPC））をそれぞれ測定した。

[0090] ポリマーブラシ層を有さないイオンセンシング素子（その構造は、Sawada, K., et al., Communications and Computer Sciences, 2014. E96-A(3): p.726-733に記載のCCD-type pH image sensorの構造に準じる）を対照として

用いた（図中、「without the brush」）。

[0091] 結果を図５に示す。

[0092] 図５から明らかなとおり、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）からなるポリマーブラシ層を備えたイオンセンシング素子は、ｐＨ及び金属塩化物に対する電位応答特性が顕著に低下した。

[0093] さらに、ポリマーブラシ層の厚さを11.6nm、19.1nm又は56.6nmとしたポリメタクリル酸メチル（PMMA）からなるポリマーブラシ層を備えたイオンセンシング素子の、pH（pH4.01、pH6.86、pH9.16）に対する電位応答を測定した。

[0094] 結果を図６に示す。出力電圧は、参照電極を基準とした値を示す。

[0095] 図６から明らかなとおり、PMMAからなるポリマーブラシ層を備えたイオンセンシング素子は、pH及び厚さに関わらず、一定の出力をする。このことは、PMMAからなるポリマーブラシ層を備えたイオンセンシング素子が、参照電極としての有用性を備えていること示している。

請求の範囲

[請求項1] 基材の表面に重合性官能基を有するモノマーが重合してなる高分子グラフト鎖からなるポリマーブラシ層を備える機能性膜を備えた、参照電極用素子。

[請求項2] 前記モノマーが、疎水性モノマーである、請求項１に記載の参照電極用素子。

[請求項3] 前記モノマーが、（メタ）アクリレート系モノマー又はスチレン誘導体である、請求項２に記載の参照電極用素子。

[請求項4] 前記モノマーが、メタクリル酸メチル又はスチレンである請求項３に記載の参照電極用素子。

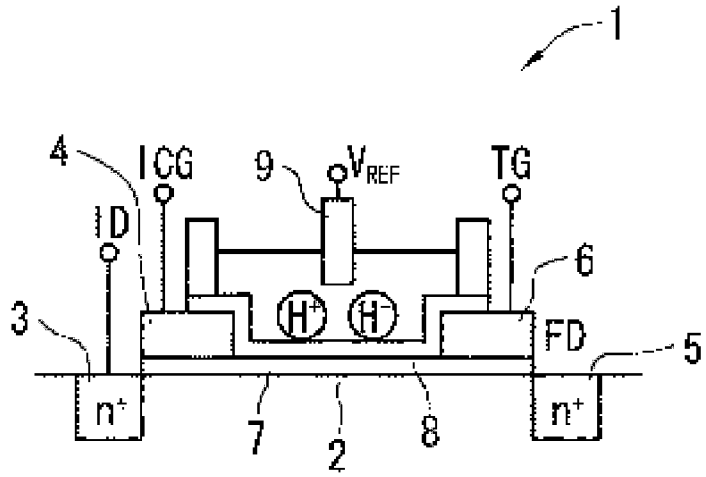
[請求項5] ポリマーブラシ層の厚さが、１ｎｍ～１μｍである、請求項１～４のいずれか１項に記載の参照電極用素子。

[請求項6] イオンセンシング素子、及び、請求項１～５のいずれか１項に記載の参照電極用素子を備えた、イオンセンサ装置。

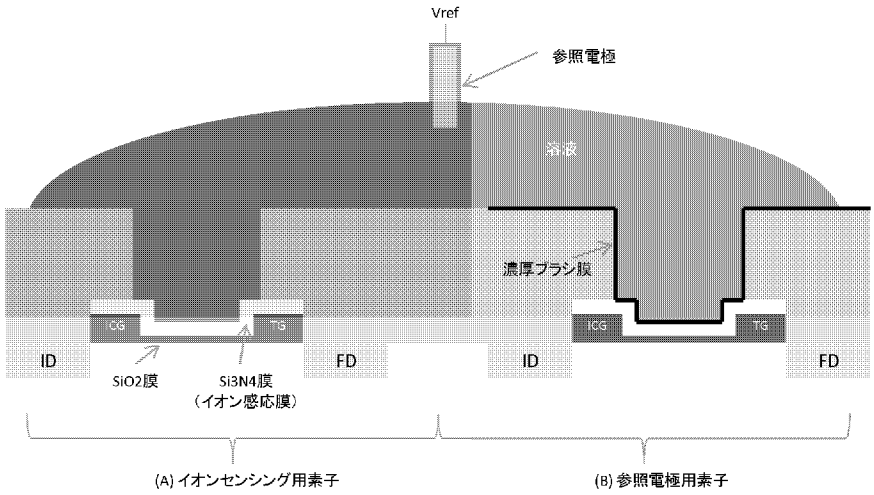
[請求項7] 複数のイオンセンシング素子が、センサアレイを構成する、請求項６に記載のイオンセンサ装置。

[請求項8] センサアレイを構成する素子の１又は複数が、請求項１～５のいずれか１項に記載の参照電極用素子である、請求項７に記載のイオンセンサ装置。

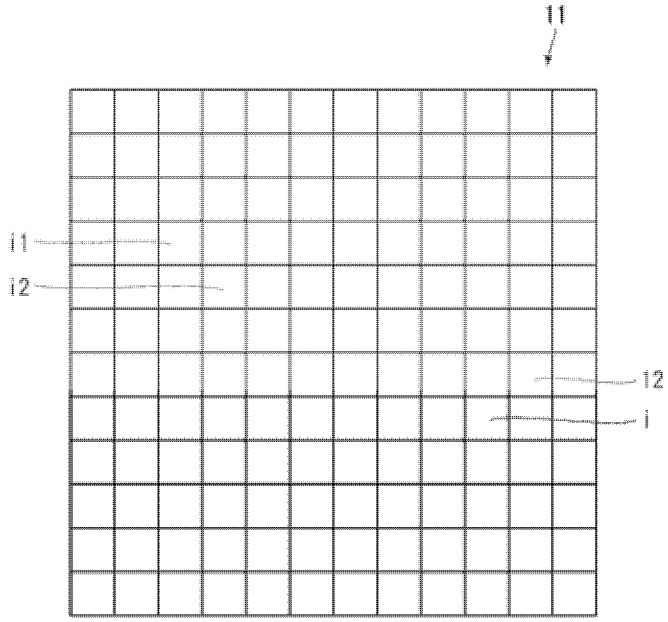
[図1]


1
4
ICG
9
VREF
TG
ID
6
3
FD
5
n+
n+
7
2
8

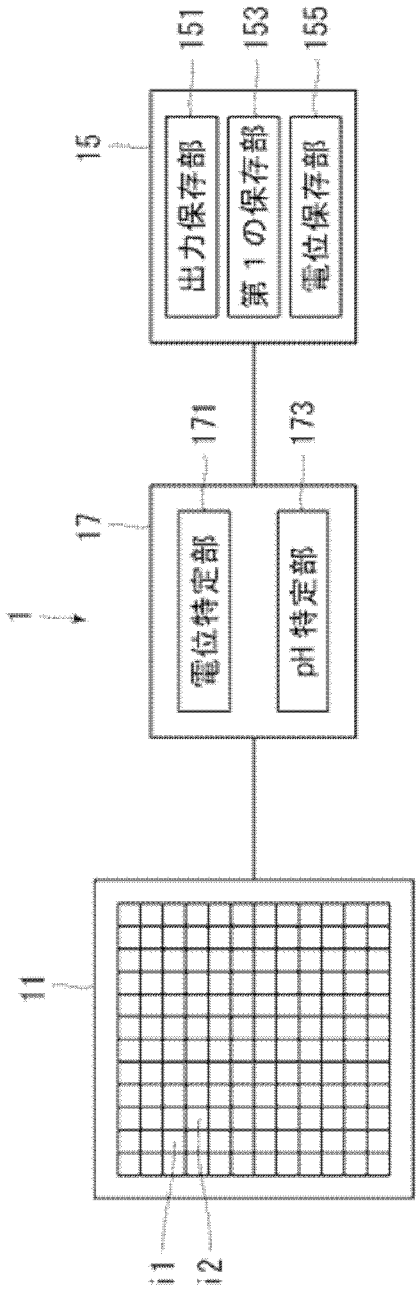
[図2]


Vref
参照電極
溶液
濃厚ブラシ膜
ICG
TG
ICG
TG
ID
FD
ID
FD
SiO2膜
Si3N4膜
（イオン感応膜）
(A) イオンセンシング用素子
(B) 参照電極用素子

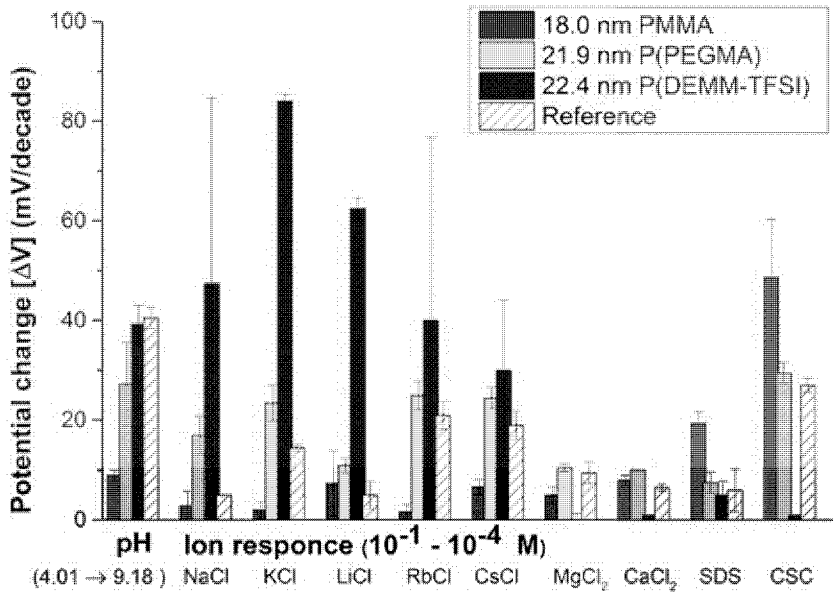
[図3]


11
11
12
12
i

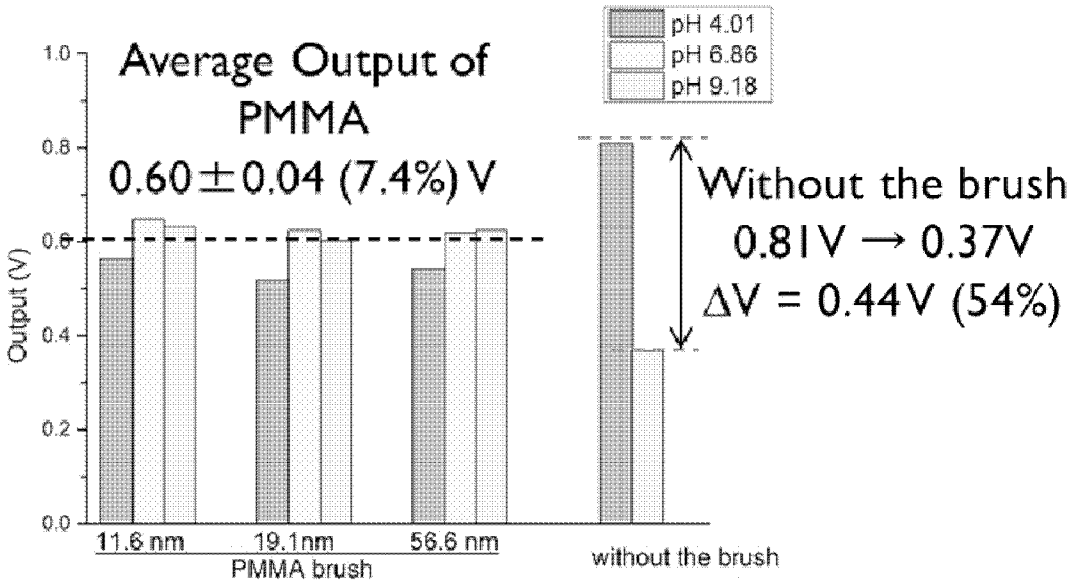
[図4]


151
153
155
15
出力保存部
第１の保存部
電位保存部
171
173
17
電位特定部
pH 特定部
1
11
i1
i2

[図5]


18.0 nm PMMA
21.9 nm P(PEGMA)
22.4 nm P(DEMM-TFSI)
Reference
Potential change [ΔV] (mV/decade)
100
80
60
40
20
0
pH
(4.01 → 9.18)
Ion responce (10^{-1} - 10^{-4} M)
NaCl
KCl
LiCl
RbCl
CsCl
$MgCl_2$
$CaCl_2$
SDS
CSC

[図6]


pH 4.01
pH 6.86
pH 9.18
Average Output of PMMA
0.60±0.04 (7.4%) V
Without the brush
0.81V → 0.37V
ΔV = 0.44V (54%)
Output (V)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
11.6 nm
19.1nm
56.6 nm
PMMA brush
without the brush

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/074691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N27/30(2006.01)i, *G01N27/414*(2006.01)i

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)
G01N27/26-27/49

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 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RADHI, Muhammed Mizher, Electrochemical Characterization of the redox couple of Fe(III)/Fe(II) mediated by grafted poylymer reference electrode (GPRE), Research on Chemical Intermediates, 2014.05, Vol.40, No.5, p.1975-1987, ISSN 0922-6168, particularly, Abstract	1-2,6
Y	JP 2008-60540 A (Seiko Epson Corp.), 13 March 2008 (13.03.2008), paragraphs [0002] to [0004], [0043] to [0044] & US 2008/0038672 A1 paragraphs [0004] to [0007], [0104] to [0105] & KR 10-2008-0012761 A & CN 101118950 A	1-8

☒ 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
23 October 2015 (23.10.15)	02 November 2015 (02.11.15)
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/JP2015/074691

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 2012-507371 A (Edwards Lifesciences Corp.), 29 March 2012 (29.03.2012), paragraphs [0003], [0018], [0033], [0050], [0058] & US 2010/0108509 A1 paragraphs [0003], [0022], [0037], [0054], [0062] & WO 2010/051421 A2 & EP 2352429 A2 & CA 2741853 A1 & CN 102256546 A	1-5
Y	CHANG, Kow-Ming et al., Development of FET-Type Reference Electrodes for pH-ISFET Applications, Journal of the Electrochemical Society, 2010, Vol.157, No.5, p.J143-J148, particularly, page 1, left column	1,6-8
Y	JP 2003-279532 A (Horiba, Ltd.), 02 October 2003 (02.10.2003), paragraph [0085] (Family: none)	1,6-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０７４６９１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N27/30(2006.01)i, G01N27/414(2006.01)i

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.　G01N27/26-27/49

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	１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１５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/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
Y	RADHI, Muhammed Mizher, Electrochemical Characterization of the redox couple of Fe(III)/Fe(II) mediated by grafted poylymer reference electrode (GPRE), Research on Chemical Intermediates, 2014.05, Vol.40, No.5, p.1975-1987, ISSN 0922-6168, 特にAbstract	1-2,6
Y	JP 2008-60540 A (セイコーエプソン株式会社) 2008.03.13, 段落[0002]-[0004],[0043]-[0044] & US 2008/0038672 A1, 段落[0004]-[0007], [0104]-[0105], & KR	1-8

☑　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	国際調査報告の発送日
２３．１０．２０１５	０２．１１．２０１５

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　２Ｊ　４４１１
櫃本　研太郎
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２

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
	10-2008-0012761 A & CN 101118950 A	
Y	JP 2012-507371 A (エドワーズ　ライフサイエンシーズ　コーポレイション) 2012.03.29, 段落[0003],[0018],[0033],[0050],[0058] & US 2010/0108509 A1, 段落[0003],[0022],[0037],[0054],[0062], & WO 2010/051421 A2 & EP 2352429 A2 & CA 2741853 A1 & CN 102256546 A	1-5
Y	CHANG, Kow-Ming et al., Development of FET-Type Reference Electrodes for pH-ISFET Applications, Journal of the Electrochemical Society, 2010, Vol.157, No.5, p.J143-J148, 特に第1頁左欄	1,6-8
Y	JP 2003-279532 A (株式会社堀場製作所) 2003.10.02, 段落[0085] (ファミリーなし)	1,6-8