

(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



(10) 国際公開番号

WO 2012/011479 A1

(43) 国際公開日

2012年1月26日(26.01.2012)

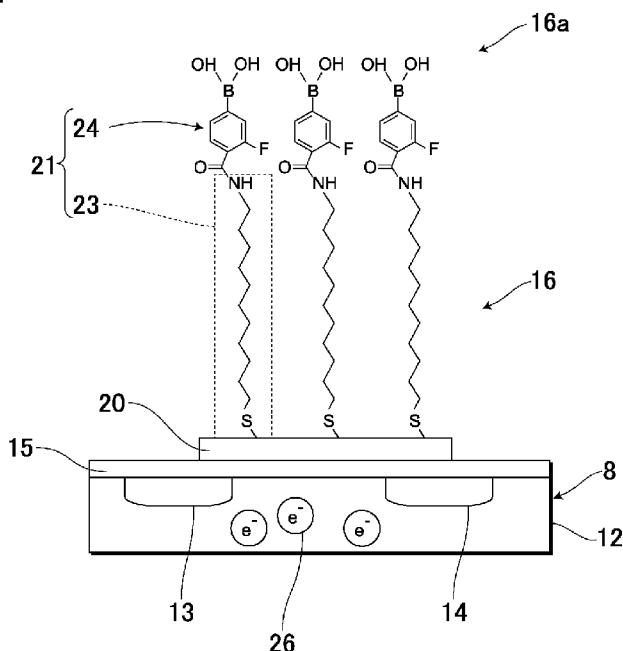
PCT

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/414 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
G01N 5/02 (2006.01) G01N 21/27 (2006.01)
G01N 27/416 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/066393
- (22) 国際出願日: 2011年7月20日(20.07.2011)
- (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 2010-164955 2010年7月22日(22.07.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人物質・材料研究機構(National Institute for Materials Science) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目2番地1 Ibaraki (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 松元 亮 (MATSUMOTO, Akira) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 宮原 裕二(MIYAHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目2番地1 独立行政法人 物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 牛木 護(USHIKI, Mamoru); 〒1050001 東京都港区虎ノ門一丁目14番1号 郵政福祉琴平ビル3階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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

[続葉有]

(54) Title: SENSING DEVICE AND BIOSENSOR
(54) 発明の名称: 検出デバイス及びバイオセンサ

[図2]



(57) Abstract: Provided are a sensing device and a biosensor, which are capable of achieving stable performance in sensing sugars or hydroxyl group-containing polymers, and which can be stored for a long period of time. A biosensor (8) of the present invention uses a sensing device (16) wherein a completely synthetic phenylboronic acid compound (21) is bonded as a component for sensing glucose without using an enzyme that has been conventionally used. Consequently, the biosensor (8) has eliminated the problem of protein denaturation, and is capable of achieving stable performance in sensing glucose. In addition, the biosensor (8) can be stored for a long period of time.

(57) 要約: 糖類や水酸基含有高分子の安定した検出性能を実現できると共に、長期保存し得る検出デバイス及びバイオセンサを提供する。本発明のバイオセンサ8では、グルコースを検出する成分として、従来から用いられていた酵素を用いることなく、完全合成系のフェニルボロン酸化合物21を結合させた検出デバイス16を用いるようにした。これによりバイオセンサ8では、タンパク変性の問題を除去し、グルコースの安定した検出性能を実現できるとともに、長期保存し得るバイオセンサ8を実現できる。

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:

— 國際調查報告 (條約第 21 條(3))

明 細 書

発明の名称： 検出デバイス及びバイオセンサ

技術分野

[0001] 本発明は検出デバイス及びバイオセンサに関する。

背景技術

[0002] 近年、血糖測定に用いられているグルコースセンサとしては、グルコースオキシダーゼ (GOD) や、グルコースデヒドロゲナーゼ (GDH)、ヘキソキナーゼ (HX)、ペルオキシダーゼ (POD)、これらを組み合わせた物質等を用いたグルコースセンサが知られている。(例えば、特許文献1参照)

このようなグルコースセンサでは、これら試薬成分とグルコースとの酵素反応の際に産生・消失する物質の濃度変化を比色定量したり、或いは酸化還元電位変化を検出することによりグルコース濃度を判定し得るようになされている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開平5-18931号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、これら酵素反応を用いた方式では、タンパク変性によって糖類の検出性能が不安定となり、また多くの場合、溶存酵素依存性が問題となり長期保存が困難であるという問題があった。

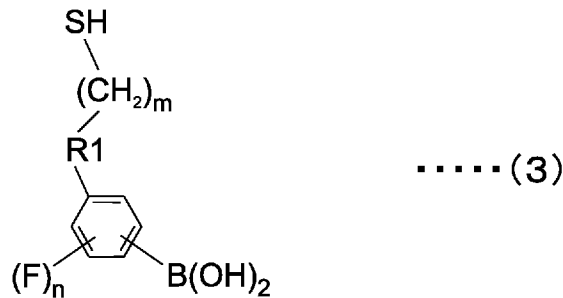
[0005] そこで、本発明は以上の点を考慮してなされたもので、糖類や水酸基含有高分子の安定した検出性能を実現できるとともに、長期保存し得る検出デバイス及びバイオセンサを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] かかる課題を解決するため本発明の請求項1は、下記一般式(3)

[0007]

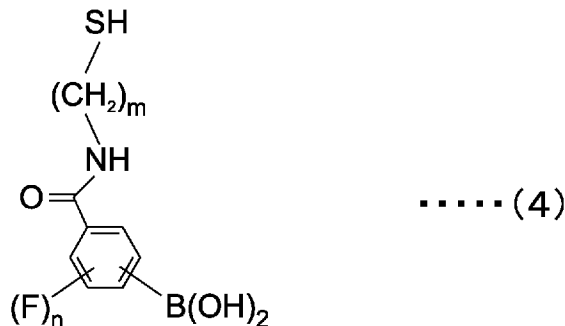
[化3]



[0008] (mは1以上の整数、Fは独立に存在し、nが1、2、3又は4のいずれかであり、R1は2価の連結基を示す) で表されるフェニルボロン酸化合物が、末端にあるチオール基により基板表面に化学吸着されていることを特徴とするものである

また、本発明の請求項2は、前記一般式(1)が下記一般式(4)

[0009] [化4]



[0010] で表されることを特徴とするものである。

[0011] また、本発明の請求項3は、前記mが8以上であることを特徴とするものである。

[0012] また、本発明の請求項4は、請求項1～3のうちいずれか1項記載の検出デバイスが検出媒体に設けられており、前記検出媒体は、糖類又は水酸基含有高分子が前記フェニルボロン酸化合物に結合することによる生じる光特性、振動特性及び電気的特性のうちいずれか1以上の物理的特性の変化を検出することを特徴とするものである。

[0013] また、本発明の請求項5は、前記検出媒体は電界効果トランジスタであって、前記検出デバイスが前記電界効果トランジスタのゲート絶縁膜上に設け

られていることを特徴とするものである。

[0014] また、本発明の請求項 6 は、前記検出デバイスは前記ゲート絶縁膜から離間して配置されており、前記ゲート絶縁膜上に設けたゲート絶縁膜側金属層と前記検出デバイスとが配線を介して電氣的に接続されていることを特徴とするものである。

[0015] また、本発明の請求項 7 は、前記検出媒体は、前記検出デバイスが外面に設けられた光導波部材であり、前記糖類又は前記水酸基含有高分子が前記フェニルボロン酸化合物に結合した際に、前記光導波部材と前記検出デバイスとの境界部分での光学特性が変化することを特徴とするものである。

[0016] また、本発明の請求項 8 は、前記検出媒体は、前記検出デバイスが外面に設けられた圧電部材であり、前記糖類又は前記水酸基含有高分子が前記フェニルボロン酸化合物に結合した際に、前記圧電部材と前記検出デバイスとの境界部分での振動特性が変化することを特徴とするものである。

発明の効果

[0017] 本発明の請求項 1 の検出デバイス及び請求項 4 のバイオセンサによれば、糖類や水酸基含有高分子を検出する物質として、従来から用いられていた酵素を用いることなく、タンパク質を含まない完全合成系のフェニルボロン酸化合物を用いていることから、タンパク変性の問題を除去し、糖類や水酸基含有高分子の安定した検出性能を実現できるとともに、長期保存し得るバイオセンサを実現できる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]第 1 の実施の形態による検出システムの全体構成を示す概略図である。

[図2]バイオセンサにおける検出表面の説明に供する概略図である。

[図3]本発明による検出デバイスの製造方法を示す概略図である。

[図4]グルコース濃度と電位変化との関係を示すグラフである。

[図5]第 2 の実施の形態によるバイオセンサ部の構成を示す概略図である。

[図6]第 3 の実施の形態による検出システムの全体構成を示す概略図である。

[図7]第 4 の実施の形態による検出システムの全体構成を示す概略図である。

符号の説明

- [0019] 8、32、41、51 バイオセンサ
16 検出デバイス
21 フェニルボロン酸化合物
42 固相基板（検出媒体）
53 水晶振動子（検出媒体）

発明を実施するための形態

[0020] 以下図面に基づいて本発明の実施の形態を詳述する。

[0021] (1) 第1の実施の形態

(1-1) 検出システムの構成

図1において、1は全体として検出システムを示し、この検出システム1は、バイオセンサ部3と、このバイオセンサ部3に信号を与えて駆動させるセンサ駆動回路部4と、各回路部に電源を供給する給電部5と、バイオセンサ部3からの出力を処理して検出信号を出力する検出回路部6と、検出信号を外部に出力するための出力インターフェース（出力IF）部7とが、プリント実装基板2上に一体的に形成され、集積化された構成を有する。

[0022] バイオセンサ部3は、検出媒体となる電界効果トランジスタ（以下、FETとも呼ぶ）構造のバイオセンサ8を備えており、プリント実装基板2上に実装されたセンサ駆動回路部4の制御信号を基に、電源10から給電される電力により駆動し得る。實際上、このバイオセンサ部3は、バイオセンサ8から出力される電流の変化を電流計11でサンプリングし、その検出結果を検出回路部6に送出し得る。これにより、検出システム1では、バイオセンサ8からの検出結果を検出回路部6で処理し所定の検出信号として出力IF部7から取り出し得るようになされている。

[0023] ここでバイオセンサ8は、半導体基板12の表面に形成されたソース13及びドレイン14と、これら半導体基板12、ソース13及びドレイン14上に形成されたゲート絶縁膜15とを備え、当該ゲート絶縁膜15の表面に検出デバイス16が設けられた構成を有する。實際上、ゲート絶縁膜15には、検出デバイス16を

測定セル壁17でとり囲んだ検出領域が形成されており、当該測定セル壁17によって区画された検出領域内に、血液サンプル等のグルコース試料溶液を留め得るようになされている。

[0024] かかる構成に加えて検出デバイス16は、例えばAu蒸着薄膜からなる金属層20の一面をフェニルボロン酸化合物21（後述する）で被覆した構成を有し、ゲートとしての金属層20がゲート絶縁膜15に形成され、フェニルボロン酸化合物21が検出表面16aとして検出領域内に露出し得るようになされている。

[0025] このようなバイオセンサ8は、例えば参照電極22を用いて、金属層20に対して電圧が印加され、かつこの状態でグルコース試料溶液が検出領域に流入されて当該参照電極22と検出表面16aとがグルコース試料溶液中に入れられることで、ソース13及びドレイン14間に電流が流れる。

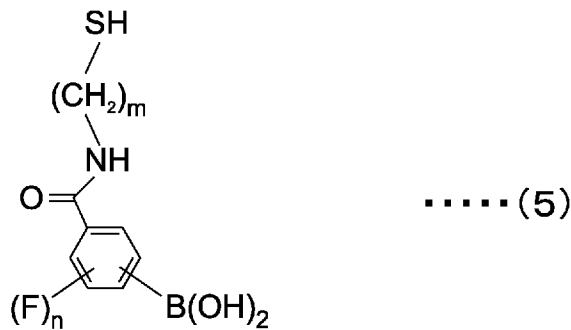
[0026] このとき、バイオセンサ8は、グルコース試料溶液中において、グルコースが検出表面16aのフェニルボロン酸化合物21と共有結合すると負電荷が発生し、これに応じて金属層20に印加される電圧が変化して、ソース13及びドレイン14間に流れる電流にも変化が生じる。これによりバイオセンサ8は、この電流変化を電流計11でサンプリングし、当該電流変化に基づいてグルコース試料溶液中のグルコースを検出し得るようになされている。

[0027] 因みに、この実施の形態では、バイオセンサ部3を含めて全ての構成を単一のプリント実装基板2上に集積化することが可能であり、非常に小型で、かつ簡便な構成によりグルコースを検出することができる。また、バイオセンサ8は、検出表面16a上に備えた分子固有電荷をトランジスタ特性変化と同期させて検出する非侵襲・非標識計測法であり、リアルタイム計測も可能となる。さらにこのバイオセンサ8は、レーザ等の光学系機器が不要となる分だけコスト低減や小型化を図ることもでき、また半導体加工技術による高密度・超並列化が容易に行え、ハイスループットシステム化において求められる主要要件を潜在的に網羅する。

[0028] ここで、金属層20を被覆するフェニルボロン酸化合物21は、図2に示すように、一方の末端が金属層20の基板表面に化学吸着した自己組織化単分子膜

(Self-Assembled Monolayer : SAM) 23と、当該自己組織化単分子膜23の他方の末端に結合したフッ素化フェニルボロン酸基24とから構成されており、フッ素化フェニルボロン酸基24が検出表面16aとして金属層20上に配置され得る。この実施の形態の場合、フェニルボロン酸化合物21は、下記一般式(5)で表される。

[0029] [化5]



[0030] (mは1以上の整数、Fは独立に存在し、nが1、2、3又は4のいずれかである)

このうちフッ素化フェニルボロン酸基は、フェニルボロン酸基のフェニル環上の単数又は複数(すなわち、1以上4以下)の水素がフッ素に置換されており、カルボニル基の炭素が当該フェニル環に結合した構造を有する。このようなフッ素化フェニルボロン酸基は、高い親水性を有しており、またフェニル環がフッ素化されていることにより、pKaを生体レベルの7.4以下に設定し得、生体環境下での糖認識能を獲得することができる。

[0031] なお、上記一般式(5)で表したフェニルボロン酸化合物において、nを1として、フェニル環上の1つの水素がフッ素に置換されているとき、F及びB(OH)₂の導入箇所は、オルト、メタ、パラのいずれでも良い。

[0032] ここで、この実施の形態の場合、自己組織化単分子膜23は、炭化水素鎖の末端にチオール基(-SH)が付加された長鎖分子であるアルカンチオール分子を有し、一方の末端にあるチオール基(-SH)が金属層20の基板表面に化学吸着し得るようになされている。また、自己組織化単分子膜23は、フッ素化フェニルボロン酸基24のカルボニル基の炭素が、アミノ基末端に縮合反応等により

結合した構成を有し、金属層20の外面にフッ素化フェニルボロン酸基24を配置させ得るようになされている。

[0033] なお、上記一般式(5)における m は8~30程度が好ましく、 m が8以上になると、炭化水素鎖の末端にチオール基(-SH)が付加された長鎖分子でなる自己組織化単分子膜23を金属層20上に形成し易い。因みに、図2に示したフェニルボロン酸化合物21は、 $m=11$ 、 $n=1$ の場合を示している。

[0034] このようにして金属層20の基板表面に配置されたフェニルボロン酸化合物21は、ボロン酸にグルコースが結合することにより負電荷を発生させ得る。フェニルボロン酸化合物21のボロン酸と、グルコースとの結合により発生する負電荷は、グルコース試料溶液中のグルコース濃度に依存しており、物理変化としてソース13及びドレイン14間のチャンネル領域に負電荷26を発生させ得る。

[0035] かくして、バイオセンサ8は、グルコース試料溶液中のグルコース濃度に依存するフェニルボロン酸化合物21のアニオン化率を、ソース13及びドレイン14間に流れる電流信号として捉え、当該電流信号の変化によってグルコース試料溶液中のグルコース濃度を定量し得るようになされている。

[0036] (1-2) 検出デバイスの製造方法

次に、図2に示すような検出デバイス16は、以下の手順により形成され得る。この場合、金スパッタによりAu蒸着薄膜からなる金属層20を形成し、有機分子の自己組織化単分子膜23を化学吸着により金属層20の基板表面に形成する。具体的には、金属層20をプラズマ洗浄した後、図3に示すように、11-アミノウンデカチオール(11-Amino-undecanethiol)をエタノール溶液(EtOH)に溶解し、当該11-アミノウンデカチオールが10mMの混合溶液を作製し、この混合溶液中に金属層20を室温(r.t)にて約24時間浸す。これにより金属層20には、11-アミノウンデカチオールのチオール基が金に化学吸着して自己組織化単分子膜23が形成され得る。

[0037] 続いて、4-カルボキシ-3-フルオロフェニルボロン酸(4-carboxy-3-fluorophenylboronic acid)をDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)/H₂Oに溶解し、

当該4-カルボキシ-3-フルオロフェニルボロン酸が10mMの溶液を作製した後、5倍モル等量のWSC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride））をこの溶液に加えることでカルボキシル基を活性化させる。

[0038] 次いで、自己組織化単分子膜修飾された金属層20を、この溶液に室温にて24時間浸し、フッ素化フェニルボロン酸基を導入することにより、フェニルボロン酸化合物21を化学吸着させた金属層20を作製し得る。

[0039] このように、バイオセンサ8では、グルコースの結合が生じるフェニルボロン酸化合物21を、ゲートとなる金属層20の近傍に揃えた検出表面16aを形成することができ、これによりフェニルボロン酸化合物21とグルコースの結合による検出表面16aでの負電荷26の変化を精度よく、かつ容易に検出することができる。

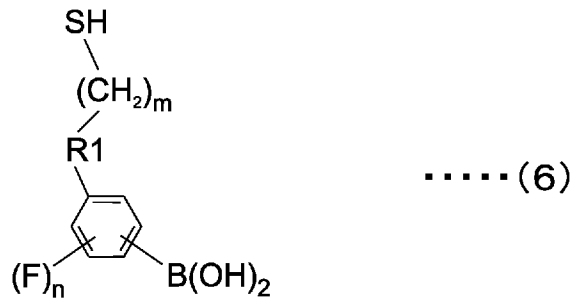
[0040] 因みに、上述した実施の形態においては、先ず初めに金属層20の基板表面に、長鎖分子であるアルカンチオール分子を結合させて自己組織化単分子膜を作製した後、この自己組織化単分子膜の末端にフッ素化フェニルボロン酸基24を結合することによりフェニルボロン酸化合物21が基板表面に配置された検出デバイスを製造するようにした場合について述べたが、本発明はこれに限らず、長鎖分子であるアルカンチオール分子とフッ素化フェニルボロン酸基24とを結合させてフェニルボロン酸化合物21を作製した後に、このフェニルボロン酸化合物21の末端にあるチオール基を金属層20の基板表面に結合させ、フェニルボロン酸化合物21が基板表面に配置された検出デバイスを製造するようにしてもよい。

[0041] （1-3）フェニルボロン酸化合物について

次に、このフェニルボロン酸化合物21について、他の実施の形態について以下説明する。本発明による検出デバイス16では、上述した一般式（5）で表されるフェニルボロン酸化合物21のみならず、下記一般式（6）で表されるフェニルボロン酸化合物21を用いることもできる。

[0042]

[化6]



[0043] (mは1以上の整数、Fは独立に存在し、nが1、2、3又は4のいずれかであり、R1は2価の連結基を示す)

R1で表される2価の連結基としては、カルバモイル結合、アミド結合、アルキル結合、エーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、チオエーテル結合、スルホンアミド結合、ウレタン結合、スルホニル結合、イミン結合、ウレア結合、チオウレア結合等のうち少なくとも1又2以上の結合を含む連結基が挙げられる。

[0044] このようにフェニルボロン酸化合物は、フェニルボロン酸基のフェニル環上の水素が、単数又は複数のフッ素に置換されているとともに、チオール基(-SH)がm個の炭化水素及び連結基R1を介して当該フェニル環に結合した構造を有する。

[0045] このようなフェニルボロン酸化合物であっても、高い親水性を有しており、またフェニル環がフッ素化されていることにより、pKaを生体レベルの7.4以下に設定し得、生体環境下での糖認識能を獲得することができる。

[0046] (1-4) 動作及び効果

以上の構成において、バイオセンサ8では、上記一般式(6)に表すように、フェニルボロン酸基のフェニル環上の水素が、単数又は複数のフッ素に置換されたフッ素化フェニルボロン酸基を、自己組織化単分子膜23の末端に結合させたフェニルボロン酸化合物が、金属層20の基板表面に化学吸着している検出デバイス16を用いるようにした。

[0047] これによりバイオセンサ8では、フェニルボロン酸化合物にグルコースが結合することにより、検出表面16aにおいて負電荷が発生し、この負電荷が発

生することにより生じるソース13及びドレイン14間での電流変化を測定することで、血液サンプル等のグルコース濃度を定量することができる。

[0048] これに加えて、このバイオセンサ8では、グルコースを検出する物質として従来から用いられていた酵素を用いることなく、タンパク質を含まない完全合成系のフェニルボロン酸化合物を金属層20に化学吸着させた検出デバイス16を用いていることから、タンパク変性の懸念を除去し、グルコースの安定した検出性能を実現できるとともに、長期保存し得るバイオセンサ8を実現できる。

[0049] また、このバイオセンサ8では、フェニルボロン酸化合物のフェニル環がフッ素化されていることにより、pKaを生体レベルの7.4以下に設定することができ、その結果、血液サンプル等の中性pH条件化でも使用することができるので、血糖値の測定に用いることができる。

[0050] なお、本発明は、本実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨の範囲内で種々の変形実施が可能であり、例えば、上述した実施の形態において、検出対象となる糖類として、グルコースを検出対象とした場合について述べたが本発明はこれに限らず、ガラクトース、マンノース又はフルクトース等の1,2ジオール、1,3ジオール構造を含む他の糖類、またはポリビニルアルコール等の水酸基含有高分子を検出対象としてもよい。

[0051] また、上述した第1の実施の形態においては、従来のバイオセンサ又は相補型金属酸化膜半導体（Complementary Metal Oxide Semiconductor：CMOS）素子等に使用される種々のFETも使用可能であり、n-MOSやp-MOSのいずれも使用可能である。このFETは、キャリア（自由電子又は正孔）を供給するソースと、このソースで供給されたキャリアが到達するドレインと、ソース及びドレイン間のキャリアの流れを制御するためのゲートとから構成されている検出媒体であれば種々の構成の検出媒体を適用してもよい。

[0052] また、ゲート絶縁膜15上に形成される金属層20は、フェニルボロン酸化合物の末端にあるチオール基が化学吸着できる材質であれば、例えばAg等でもよいが、Auの材質からなることが好ましい。

実施例

[0053] (1-5) グルコース濃度と電位変化との関係

次に、図3に示した検出デバイスをゲート絶縁膜15上に備えた電界効果トランジスタを製造し、測定セル壁によって当該検出デバイスの周辺を区画して、この区画した検出領域内に試料溶液が貯溜できるバイオセンサを製造した。そして、検出領域内に貯溜させた試料溶液にグルコースを加えてゆき、グルコース濃度を変えていったときに、この電界効果トランジスタにおける電位がどのように変化するかについて検証を行ったところ、図4に示すような測定結果×1が得られた。

[0054] ここでは、試料溶液として、生体内と浸透圧が同じになるように、pH7.4、NaClを155mMに調整したリン酸緩衝生理食塩水（PBS（phosphate-buffered saline））を用意し、このリン酸緩衝生理食塩水にグルコースを加えてゆき、グルコース濃度を次第に高くしていった。

[0055] 図4に示す測定結果×1から、本発明のフェニルボロン酸化合物21を用いたバイオセンサでは、グルコース濃度が高いほど、電位変化が大きくなることが確認できた。かくして、バイオセンサでは、正常血糖値であるグルコース濃度1g/Lから、グルコース濃度が2g/L、3g/Lと血糖値が上がるに従って、電位変化が大きくなり、生体の血糖値の検出に用いることができることが確認できた。なお、図4中の×2は、バイオセンサの検出領域内に貯溜させた試料溶液に、グルコースを加えないときの測定結果を示し、この場合、バイオセンサにおいて電位変化がないことを確認した。

[0056] また、この測定結果から、本発明によるフェニルボロン酸化合物21では、試料溶液が中性pH条件下でも、血糖値を測定できることが確認できた。そして、本発明によるフェニルボロン酸化合物21は、pKaが生体レベルである7.4よりも低く設定でき、かつグルコース濃度が高くなるに従ってpKaの下降する程度が大きくなることが確認できている。

[0057] (2) 第2の実施の形態

図1との対応部分に同一符号を付して示す図5において、31は第2の実施

の形態によるバイオセンサ部を示し、上述した第1の実施の形態で示した検出デバイス16の金属層20がゲート絶縁膜15から隔離されている点で相違している。この場合、バイオセンサ部31は、電界効果トランジスタ構造からなるバイオセンサ32が2分割された構成を有する。

[0058] 実際上、このバイオセンサ32では、半導体基板12上にゲート絶縁膜15を介して設けられたゲート絶縁膜側金属層33と、金属層20が設けられた支持基板34とが別体に構成されており、ゲート絶縁膜側金属層33と金属層20とが配線を介して接続されている。

[0059] また、このバイオセンサ32では、金属層20の基板表面にフェニルボロン酸化合物21の末端が化学吸着されており、グルコース試料溶液中のグルコースが検出表面16aのフェニルボロン酸化合物21と共有結合すると負電荷が発生し、これに応じて金属層20に印加される電圧が変化して、ソース13及びドレイン14間に流れる電流にも変化が生じる。かくして、このような構成としたバイオセンサ32でも、上述した第1の実施の形態と同様の効果を得ることができる。

[0060] (3) 第3の実施の形態

図1との対応部分に同一符号を付して示す図6において、41は第3の実施の形態によるバイオセンサを示し、表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance : SPR) を用いた構成を有する。ここで、SPRとは、検出媒体となる固相基板42の一端面から金属層20に臨界角以上の角度でレーザ光Lを入射し、これにより、金属層20と、この金属層20の基板表面を被覆している試料との境界面に表面プラズモンを発生させるものである。

[0061] この例では、固相基板42上に設けられた金属層20を、フェニルボロン酸化合物21で被覆し、この固相基板42の一端面から測定光照射手段43によって臨界角以上の角度でレーザ光Lを入射している。ここで、バイオセンサ41では、フェニルボロン酸化合物21にグルコースが共有結合すると、固相基板42の金属層20で覆われた被覆面において、レーザ光Lの光強度の減衰変化が生じるようになされている。

[0062] このバイオセンサ41では、固相基板42の被覆面（検出表面）において生じる反射光強度の変化を、反射光測定手段44によって検出し、その光強度の減衰から被覆面での屈折率を求め、この屈折率に基づいて被検試料におけるグルコース量を判定し得る。

[0063] 因みに、本発明によるバイオセンサ41としてSPRを用いた場合、表面プラズモン共鳴を起こす方法としては、光ファイバ、プリズム、回折格子、光導波路等を用いる光学系を使用することができ、バイオセンサ41における固相基板42の光導波部材としては、ガラス、ポリマー樹脂、プラスチック等を使用することができる。表面プラズモン共鳴における測定の対象は、光の波長であっても、入射反射の角度であってもよく、測定光照射手段43の光源としてはLED、LD、白色光等を用いることができ、また反射光測定手段44としては、CCD、PD、光位置センサ等を用いることができる。

[0064] （4）第4の実施の形態

図1との対応部分に同一符号を付して示す図7において、51は第4の実施の形態によるバイオセンサを示し、水晶発振子マイクロバランス（Quartz Crystal Microbalance：QCM）センサ52を用いた構成を有する。ここでQCMセンサ52とは、水晶振動子53の共振周波数変化から、水晶振動子53表面に吸着又は結合した微量物質の質量を測定できる小型で高感度な質量検出器である。

[0065] このQCMセンサ52を用いたバイオセンサ51では、検出媒体となる水晶振動子53が圧電部材からなり、フェニルボロン酸化合物21で基板表面が被覆された電極54が水晶振動子53の表面に形成されており、このフェニルボロン酸化合物21で被覆した電極54がグルコース試料（溶液又はガス）と接触するように配置されている。そして、バイオセンサ51では、フェニルボロン酸化合物21とグルコースとの結合により生じる電極54における質量特性の変化を、例えば発振回路部55において発振周波数等の振動特性の変化として得、これを計測部56によって計測する。

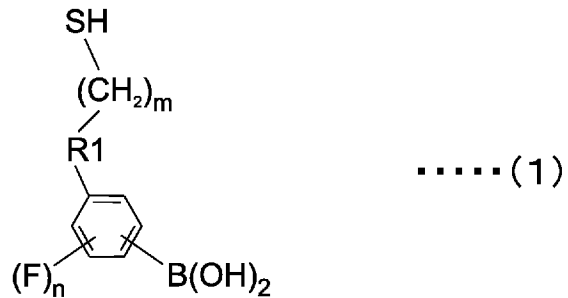
[0066] 因みに、QCMセンサ52をグルコース検出に利用する場合は、グルコースに結合するフェニルボロン酸化合物21を水晶振動子53の電極54上に形成したもの

を固相として用いた検出デバイス57が望ましい。この水晶振動子53をバッファ溶液で満たした容器の中に設置し、次にグルコース試料を添加する。グルコースは、水晶振動子53の電極54上の固相に形成したフェニルボロン酸化合物21に結合して質量負荷となり、水晶振動子53の共振周波数を低下させる。このようなQCMセンサ52は、周波数変化量から直接、質量変化量が得られるので、検量線が不要であるという利点がある。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）

[化1]



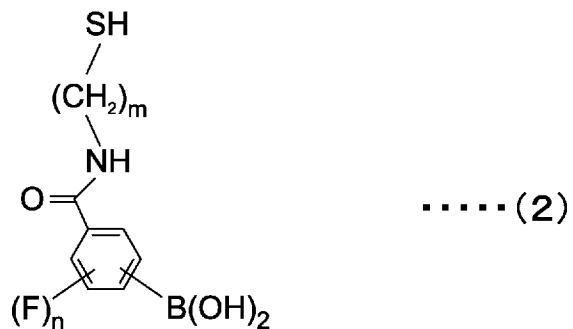
（mは1以上の整数、Fは独立に存在し、nが1、2、3又は4のいずれかであり、R1は2価の連結基を示す）

で表されるフェニルボロン酸化合物が、末端にあるチオール基により基板表面に化学吸着されている

ことを特徴とする検出デバイス。

[請求項2] 前記一般式（1）が下記一般式（2）

[化2]



で表される

ことを特徴とする請求項1記載の検出デバイス。

[請求項3] 前記mが8以上である

ことを特徴とする請求項1又は2記載の検出デバイス。

[請求項4] 請求項1～3のうちいずれか1項記載の検出デバイスが検出媒体に設けられており、

前記検出媒体は、

糖類又は水酸基含有高分子が前記フェニルボロン酸化合物に結合することによる生じる光特性、振動特性及び電気的特性のうちいずれか1以上の物理的特性の変化を検出することを特徴とするバイオセンサ。

[請求項5]

前記検出媒体は電界効果トランジスタであって、前記検出デバイスが前記電界効果トランジスタのゲート絶縁膜上に設けられていることを特徴とする請求項4記載のバイオセンサ。

[請求項6]

前記検出デバイスは前記ゲート絶縁膜から離間して配置されており、前記ゲート絶縁膜上に設けたゲート絶縁膜側金属層と前記検出デバイスとが配線を介して電氣的に接続されていることを特徴とする請求項5記載のバイオセンサ。

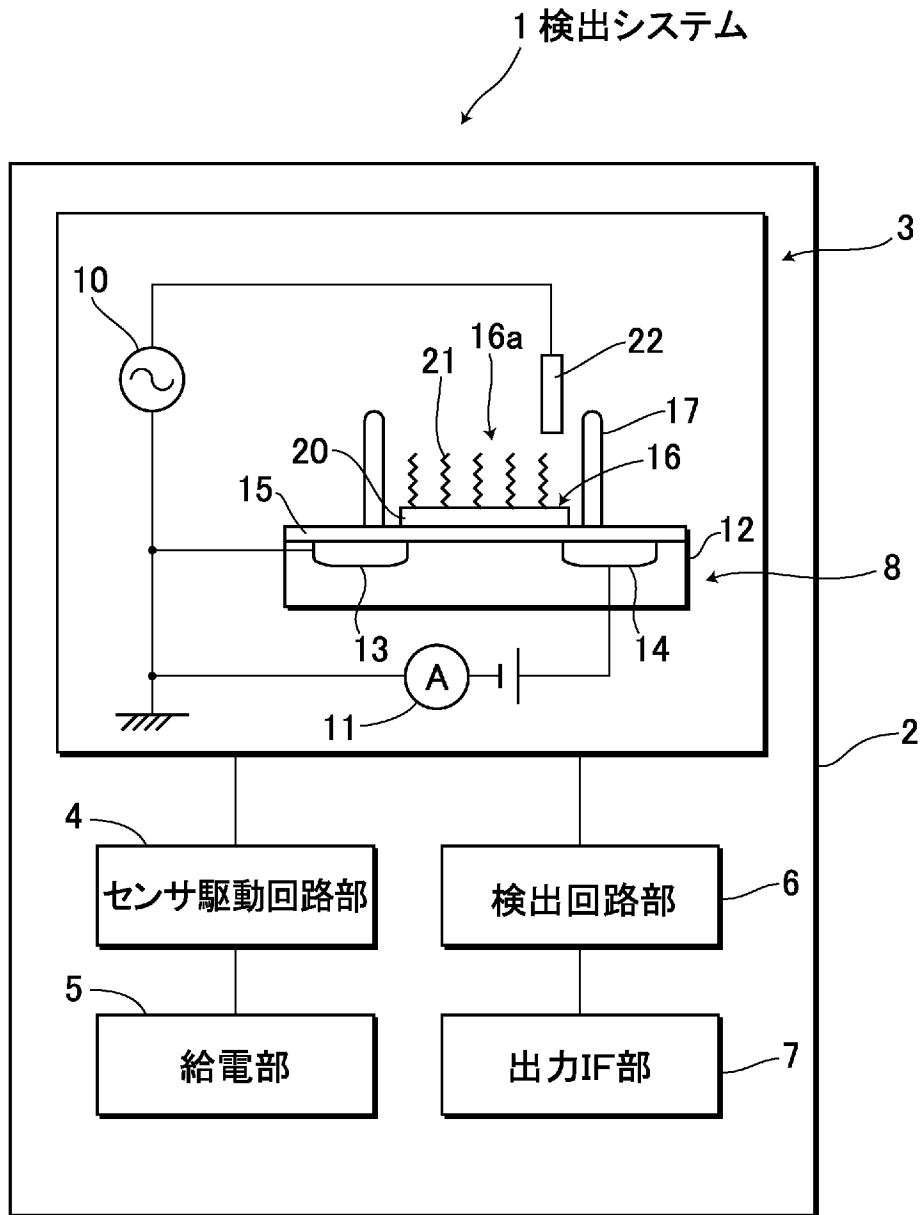
[請求項7]

前記検出媒体は、前記検出デバイスが外面に設けられた光導波部材であり、前記糖類又は前記水酸基含有高分子が前記フェニルボロン酸化合物に結合した際に、前記光導波部材と前記検出デバイスとの境界部分での光学特性が変化することを特徴とする請求項4記載のバイオセンサ。

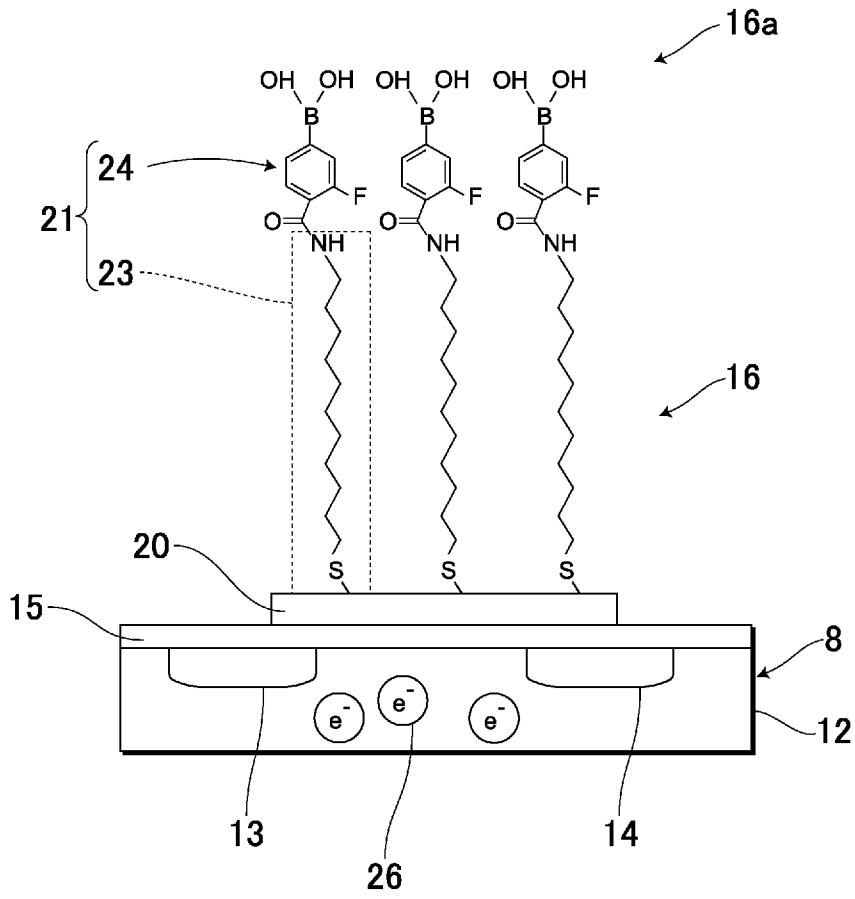
[請求項8]

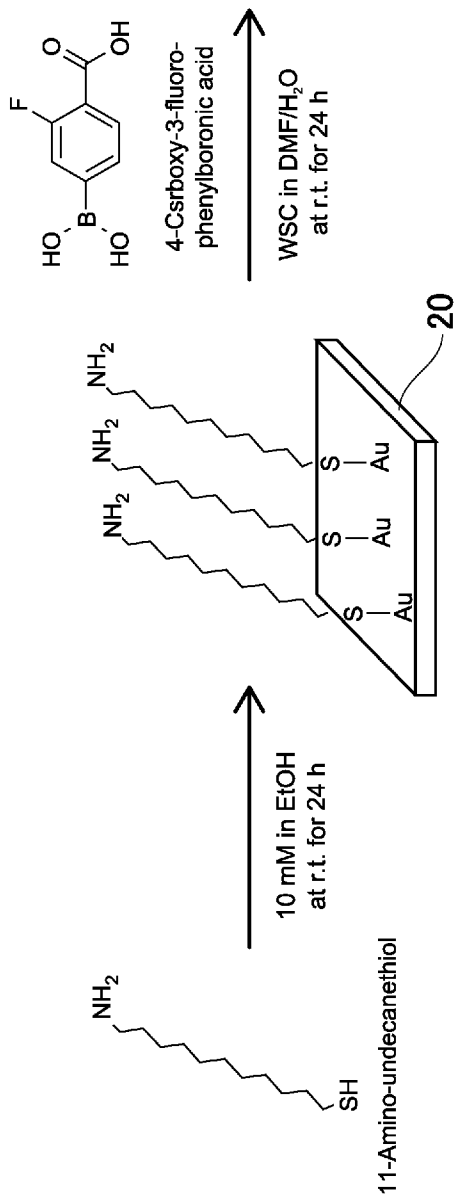
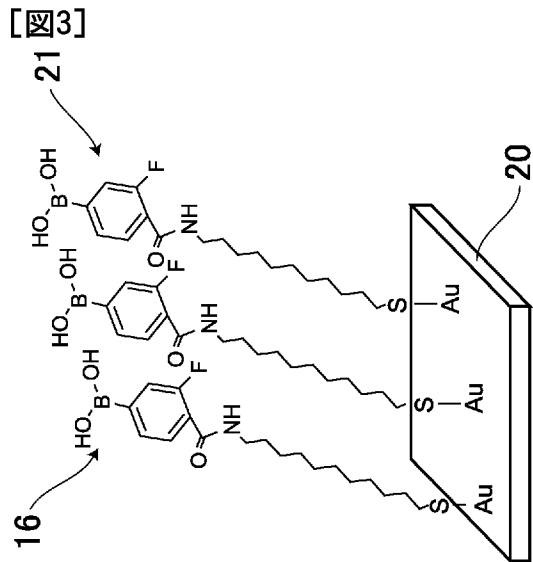
前記検出媒体は、前記検出デバイスが外面に設けられた圧電部材であり、前記糖類又は前記水酸基含有高分子が前記フェニルボロン酸化合物に結合した際に、前記圧電部材と前記検出デバイスとの境界部分での振動特性が変化することを特徴とする請求項4記載のバイオセンサ。

[図1]

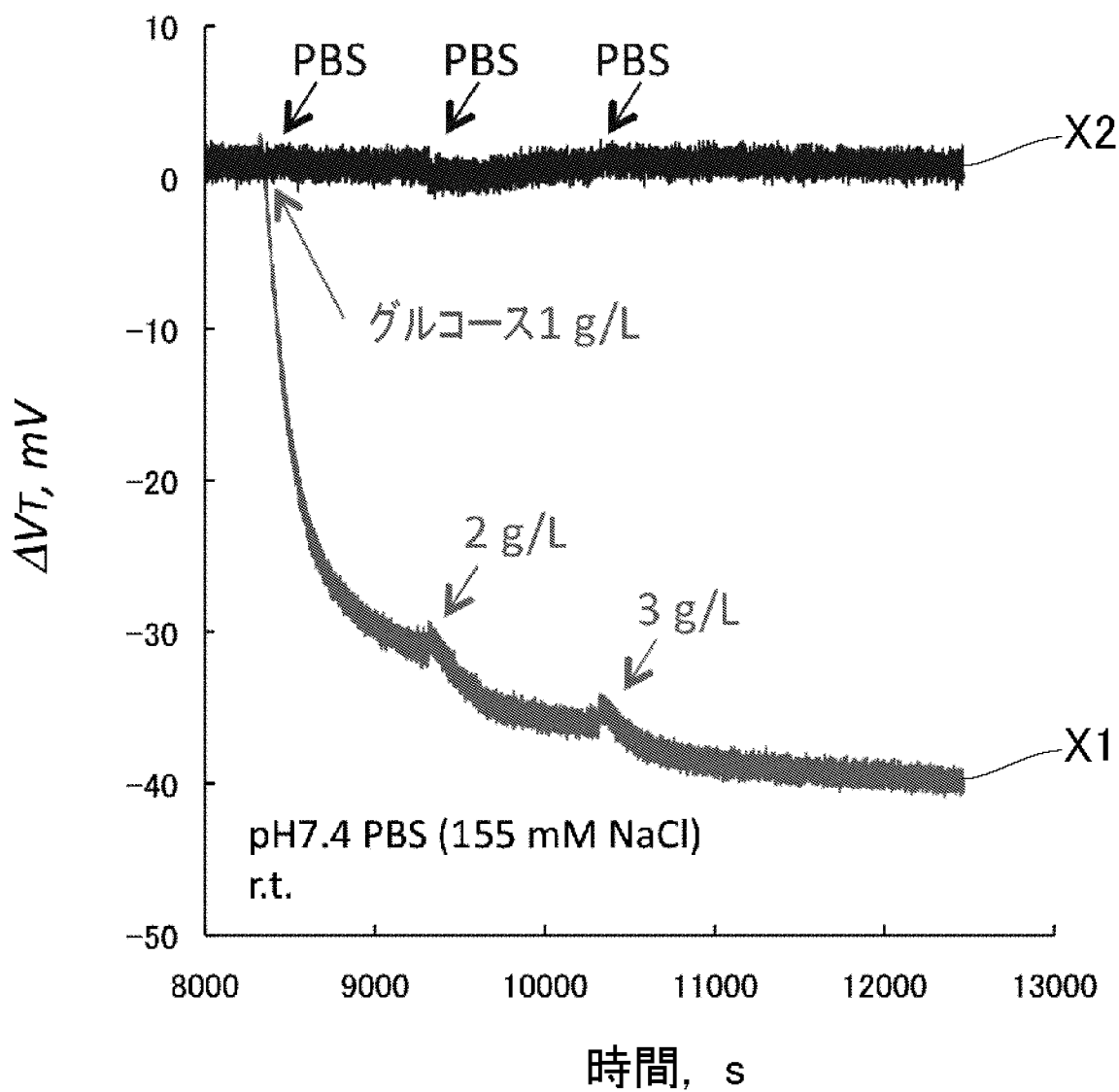


[図2]

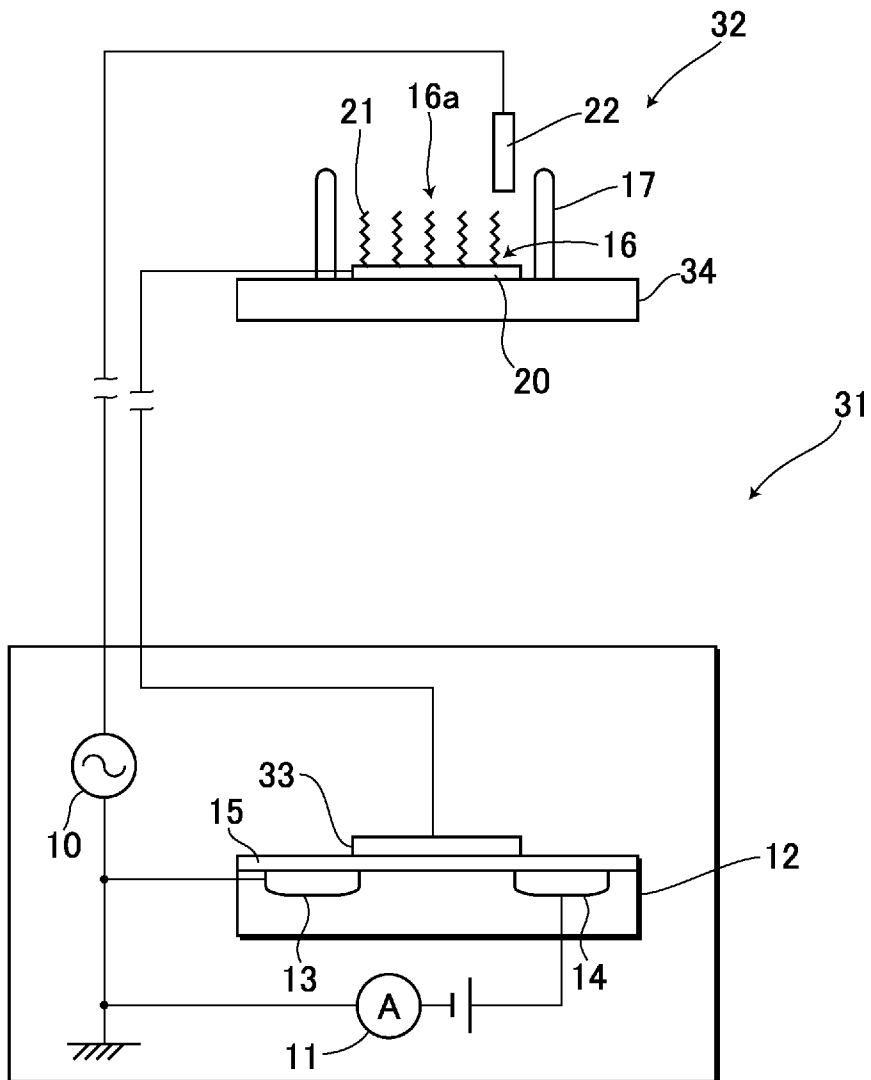




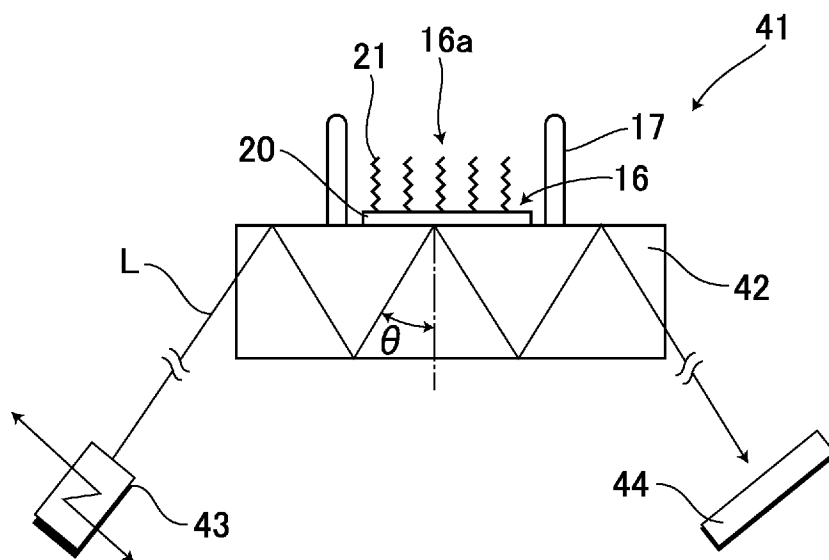
[図4]



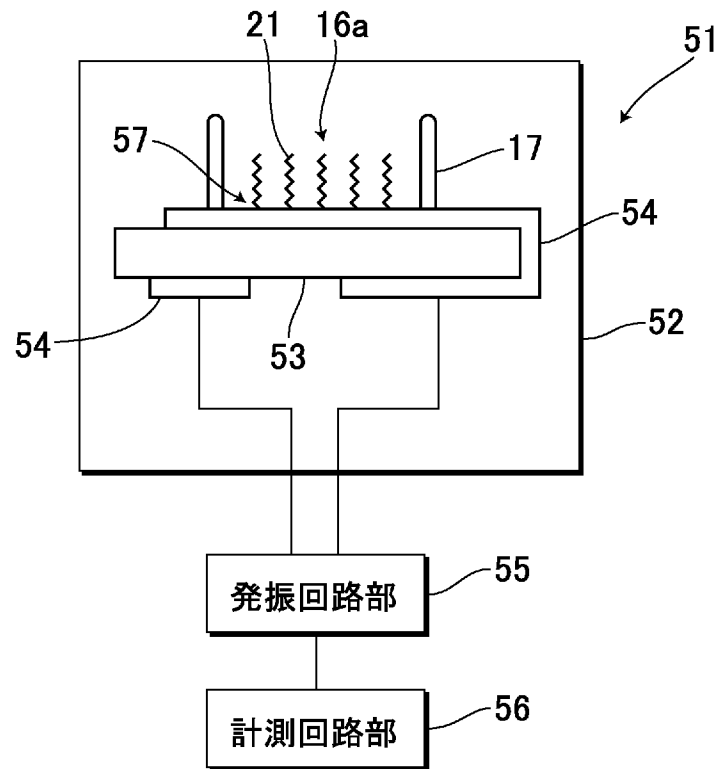
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/414(2006.01)i, G01N5/02(2006.01)i, G01N27/416(2006.01)i, C07F5/02(2006.01)n, G01N21/27(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N27/414, G01N5/02, G01N27/416, C07F5/02, G01N21/27

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-107496 A (The University of Tokyo), 13 May 2010 (13.05.2010), entire text; all drawings (Family: none)	1-8
A	JP 2005-517164 A (Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem), 09 June 2005 (09.06.2005), entire text; all drawings & US 2003/0148169 A1 & EP 1472361 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
24 August, 2011 (24.08.11)

Date of mailing of the international search report
13 September, 2011 (13.09.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N27/414(2006.01)i, G01N5/02(2006.01)i, G01N27/416(2006.01)i, C07F5/02(2006.01)n, G01N21/27(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N27/414, G01N5/02, G01N27/416, C07F5/02, G01N21/27

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	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011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)

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
A	JP 2010-107496 A (国立大学法人東京大学) 2010.05.13, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2005-517164 A (イサム・リサーチ・デベロップメント・カンパ ニー・オブ・ザ・ヘブルー・ユニバーシテイ・オブ・エルサレム) 2005.06.09, 全文、全図 & US 2003/0148169 A1 & EP 1472361 A	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、一般的な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

24.08.2011

国際調査報告の発送日

13.09.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

柏木 一浩

2 J

3 4 9 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3252