

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6812986号  
(P6812986)

(45) 発行日 令和3年1月13日(2021.1.13)

(24) 登録日 令和2年12月21日(2020.12.21)

|                                 |                |   |
|---------------------------------|----------------|---|
| (51) Int. Cl.                   | F I            |   |
| <b>GO 1 N 27/72 (2006.01)</b>   | GO 1 N 27/72   |   |
| <b>C 1 2 Q 1/00 (2006.01)</b>   | C 1 2 Q 1/00   | Z |
| <b>C 1 2 Q 1/6825 (2018.01)</b> | C 1 2 Q 1/6825 | Z |
| <b>C 1 2 M 1/00 (2006.01)</b>   | C 1 2 M 1/00   | A |
| <b>C 1 2 Q 1/6837 (2018.01)</b> | C 1 2 Q 1/6837 | Z |

請求項の数 6 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2017-550323 (P2017-550323)  
 (86) (22) 出願日 平成28年11月8日 (2016.11.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/083024  
 (87) 国際公開番号 W02017/082227  
 (87) 国際公開日 平成29年5月18日 (2017.5.18)  
 審査請求日 令和1年9月11日 (2019.9.11)  
 (31) 優先権主張番号 特願2015-220728 (P2015-220728)  
 (32) 優先日 平成27年11月10日 (2015.11.10)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 日本国 (JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2016-125961 (P2016-125961)  
 (32) 優先日 平成28年6月24日 (2016.6.24)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003067  
 TDK株式会社  
 東京都中央区日本橋二丁目5番1号  
 (74) 代理人 100106909  
 弁理士 棚井 澄雄  
 (74) 代理人 100163496  
 弁理士 荒 則彦  
 (74) 代理人 100188558  
 弁理士 飯田 雅人  
 (74) 代理人 100169694  
 弁理士 荻野 彰広  
 (72) 発明者 原谷 進  
 東京都港区芝浦三丁目9番1号 TDK株  
 式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 センサ及びバイオチップ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

基板と、

入力される磁界の向きに応じて検出される抵抗値が変化する第一の磁気抵抗効果素子及び第二の磁気抵抗効果素子と、

前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子に隣接配置された軟磁性体薄膜と、を備え、

前記軟磁性体薄膜の膜面に垂直な方向からの平面視において、前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子は、前記軟磁性体薄膜を挟んで両側に位置することを特徴とするセンサ。

【請求項2】

更に、接続点間の作動電圧を検出可能なように構成されたハーフブリッジ回路を備えた請求項1に記載のセンサ。

【請求項3】

前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子は、磁化固定層と磁化自由層とを備えたスピバルブ型素子であり、

前記磁化固定層の磁化固定方向は、前記軟磁性体薄膜の端面から入力される磁界である漏れ磁界と、略平行又は略反平行であり、かつ、前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子の膜面方向であり、

前記第一の磁気抵抗効果素子の磁化固定方向と前記第二の磁気抵抗効果素子の磁化固定

方向が略平行である請求項 1 又は 2 に記載のセンサ。

【請求項 4】

前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子と前記基板との間に、検出対象電流に基づいて、前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子に対して印加される各磁界とは逆方向の補償磁界を前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子の各々に付与する補償電流線を備えた請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のセンサ。

【請求項 5】

前記基板に対向する前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子の主面と前記基板に対向する前記軟磁性体薄膜の主面とが、前記基板に対する法線方向において異なる位置に配置されている請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のセンサ。

10

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のセンサを備えたことを特徴とするバイオチップ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バイオセンサ、生体分子の検出方法、及びバイオチップに関する。

本願は、2015年11月10日に、日本に出願された特願2015-220728号、及び2016年6月24日に、日本に出願された特願2016-125961号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

20

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

図7及び図8は、従来のバイオセンサ500を説明する図である。図7に示すように、バイオセンサ500は、基板101と、磁気抵抗効果素子102と、保護膜107と、標的とする生体分子を捕捉する生体分子捕捉層109とを、この順に備えている。試料中の生体分子が、生体分子捕捉層109に捕捉され、前記生体分子に親和性を有する磁気ビーズが、前記生体分子を介して生体分子捕捉層109上に捕捉された後に、磁界を横向きに印加すると(印加磁界105)、磁気ビーズ104から浮遊磁界111が発生し、浮遊磁界111が磁気抵抗効果素子102に入力される。

30

【0004】

図8は、従来のバイオセンサ500に用いられる、従来の磁気抵抗効果素子102の詳細を示した図である。図8に示すように、磁気抵抗効果素子102は、三本一組のミアンダ構造を有している。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表2005-513475号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

図7に示すように、従来のバイオセンサ500では、外部磁界の印加方向が磁気抵抗効果素子102の感磁方向と一致しているため、磁気ビーズ104からの浮遊磁界111を増やすために外部磁界として印加磁界105を強めると、磁気抵抗効果素子の感磁層の磁化が飽和してしまい、必要な出力が得られなくなってしまう問題点があった。

50

## 【0007】

図8に示すように、ミアンダ構造では、磁気ビーズ104が磁気抵抗効果素子102上に配置される場合と、磁気抵抗効果素子102間に配置される場合とがある。係る配置の違いにより、即ち、磁気抵抗効果素子102と磁気ビーズ104との相対位置により出力が変動するため、磁気ビーズの数量又は濃度の測定値にバラツキが生じて、十分な精度が得られない問題点があった。

## 【0008】

本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、高精度かつ高感度に試料中の生体分子を検出するバイオセンサ、前記バイオセンサを用いた生体分子の検出方法、及び前記バイオセンサを用いたバイオチップを提供する。

10

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

上記課題を解決するために、本発明のバイオセンサは、試料中の生体分子を検出するためのバイオセンサであって、基板と、入力される磁界の向きに応じて検出される抵抗値が変化する磁気抵抗効果素子と、前記磁気抵抗効果素子に隣接配置された軟磁性体薄膜と、前記軟磁性体薄膜の表面を覆う保護膜と、を備え、前記保護膜は、その外表面に前記生体分子を認識する第一の親和性物質を備え、前記軟磁性体薄膜は、前記軟磁性体薄膜上に集積される磁気ビーズの浮遊磁界の積層面内方向成分を前記磁気抵抗効果素子へ伝達する機能を有することを特徴とする。

## 【0010】

20

上記構成により、試料中に含まれている生体分子の分子数を算出でき、試料中の生体分子の定量性を高精度かつ高感度に確保できる。

## 【0011】

更に、前記磁気抵抗効果素子は、磁化固定層と磁化自由層とを備えたスピナルブ型素子であり、前記磁化固定層の磁化固定方向は、前記軟磁性体薄膜の端面から入力される磁界である漏れ磁界と、略平行又は略反平行であり、かつ、前記磁気抵抗効果素子の膜面方向であることにより、より高感度に試料中の生体分子を検出できる。

## 【0012】

更に、前記磁気抵抗効果素子と前記基板との間に、検出対象電流に基づいて、前記磁気抵抗効果素子に対して印加される磁界とは逆方向の補償磁界を磁気抵抗効果素子に付与する補償電流線を備えることにより、環境温度や外部からのノイズに起因する磁気抵抗効果素子の抵抗の予期せぬ変化による悪影響を低減できるため、磁界検出精度が向上する。

30

## 【0013】

更に、前記磁気抵抗効果素子は、第一の磁気抵抗効果素子と第二の磁気抵抗効果素子とからなり、各々前記軟磁性体薄膜を挟んで両側に位置し、更に、接続点間の作動電圧を検出可能なように構成されたハーフブリッジ回路を備えることにより、磁界の検出精度の向上を図ることができる。

## 【0014】

更に、前記第一の磁気抵抗効果素子及び第二の磁気抵抗効果素子は、磁化固定層と磁化自由層とを備えたスピナルブ型素子であり、前記磁化固定層の磁化固定方向は、前記軟磁性体薄膜の端面から入力される磁界である漏れ磁界と、略平行又は略反平行であり、かつ、前記磁気抵抗効果素子の膜面方向であり、前記第一の磁気抵抗効果素子の磁化固定方向と前記第二の磁気抵抗効果素子の磁化固定方向が略平行であることにより、より高感度に試料中の生体分子を検出できる。

40

## 【0015】

更に、前記磁気抵抗効果素子と前記基板との間に、検出対象電流に基づいて、前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子に対して印加される各磁界とは逆方向の補償磁界を前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子の各々に付与する補償電流線を備えることにより、環境温度や外部からのノイズに起因する磁気抵抗効果素子の抵抗の予期せぬ変化による悪影響を低減できるため、磁界検出精度が向上する

50

## 【0016】

更に、前記基板に対向する磁気抵抗効果素子の主面と前記基板に対向する前記軟磁性体薄膜の主面とが、前記基板に対する法線方向において異なる位置に配置されていることにより、検出磁界が前記磁気抵抗効果素子に効率よく入力され、磁界検出精度が向上する。

## 【0017】

本発明の生体分子の検出方法は、前記本発明のバイオセンサを用いた生体分子の検出方法であって、前記生体分子を含有する試料を前記保護膜に接触させて、前記生体分子を前記第一の親和性物質を介して前記保護膜上に集積させる工程と、前記磁気ビーズを前記保護膜に接触させて、前記生体分子を介して前記保護膜上に集積させる工程と、前記軟磁性体薄膜と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値を検出する工程と、を有することを特徴とする。

10

## 【0018】

上記構成により、試料中の生体分子の定量性を確保でき、試料中の生体分子を高感度かつ高精度に検出できる。

## 【0019】

本発明の生体分子の検出方法は、前記本発明のバイオセンサを用いた生体分子の検出方法であって、前記生体分子を含有する試料と前記磁気ビーズとを混合し、前記第一の親和性物質の前記生体分子認識部位とは異なる部位を認識する第二の親和性物質を介し前記磁気ビーズに前記生体分子を捕捉させる工程と、前記生体分子を捕捉した磁気ビーズを前記保護膜に接触させて、前記生体分子を介して、前記磁気ビーズを前記保護膜上に集積させる工程と、前記軟磁性体薄膜と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値を検出する工程と、を有することを特徴とする。

20

## 【0020】

上記構成により、試料中の生体分子の定量性を確保でき、試料中の生体分子を高感度かつ高精度に検出できる。

## 【0021】

本発明のバイオチップは、前記本発明のバイオセンサを備えたことを特徴とする。

## 【0022】

上記構成により、高感度かつ高精度の診断を行うことができる。

30

## 【発明の効果】

## 【0023】

本発明によれば、高精度かつ高感度に試料中の生体分子を検出するバイオセンサ、前記バイオセンサを用いた生体分子の検出方法、及び前記バイオセンサを用いたバイオチップを提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0024】

【図1】第一実施形態のバイオセンサの斜視図である。

【図2】第一実施形態のバイオセンサの図1のII-II線に沿う断面図である。

【図3】第二実施形態のバイオセンサの斜視図である。

40

【図4】第三実施形態のバイオセンサの断面図である。

【図5】実施例1の結果である。

【図6】(A)は、実施例3の結果である。(B)は、実施例3に用いたバイオセンサの一例を示す断面図である。

【図7】従来の磁気検出型バイオセンサの断面図である。

【図8】従来の磁気検出型バイオセンサの斜視図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0025】

本発明のバイオセンサの実施の形態について説明する。

なお、本実施の形態は、発明の趣旨をより良く理解させるために具体的に説明するもの

50

であり、特に指定のない限り、本発明を限定するものではない。

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

【0026】

[バイオセンサ]

<第一実施形態>

図1は、第一実施形態のバイオセンサ主要部の斜視図であり、図2は、図1のII-I線に沿う断面図である。以下にて記述する、第一の平面、第二の平面、第三の平面、第四の平面は仮想的な平面で、平面上の部材の位置関係を定義するために便宜的に導入したものである。

10

【0027】

本実施形態のバイオセンサ10は、試料中の生体分子を検出する。

バイオセンサ10は、基板1と、入力される磁界の向きに応じて検出される抵抗値が変化する磁気抵抗効果素子2と、磁気抵抗効果素子2に隣接配置された軟磁性体薄膜3と、軟磁性体薄膜3の表面を覆う保護膜7と、を備え、保護膜7は、その外表面に前記生体分子を認識する第一の親和性物質を備える。

更に、本実施形態においては、前記第一の親和性物質の前記生体分子認識部位とは異なる部位を認識する第二の親和性物質を備えた磁気ビーズ4が、前記保護膜7上に、第一の親和性物質-生体分子-第二の親和性物質複合体を介して集積し、軟磁性体薄膜3と交差する方向に磁界（印加磁界5）を印加したときに、検出磁界6（漏れ磁界）が磁気抵抗効果素子2に入力される。

20

【0028】

図2に示すように、基板1の主面から離間して位置し、基板1の主面と略平行な第一の平面100には、磁気抵抗効果素子2が配置される。また、第一の平面100よりも基板1の主面から離間して位置する第二の平面200には、軟磁性体薄膜3が配置される。即ち、本実施形態においては、基板1に対向する磁気抵抗効果素子2の主面と、基板1に対向する軟磁性体薄膜3の主面とが、基板1に対する法線方向において異なる位置に配置されている。

【0029】

軟磁性体薄膜3の表面は、保護膜7で覆われており、保護膜7の外表面は、検出対象の生体分子を捕捉する第一の親和性物質を備えている。磁気ビーズ4も生体分子を捕捉する第二の親和性物質を備えている。第一の親和性物質と第二の親和性物質は、お互いに生体分子中の異なる部位を認識する。即ち、第一の親和性物質-生体分子-第二の親和性物質複合体の形成を可能とする。

更に、第一の平面及び第二の平面よりも基板1の主面から離間して位置する図示略の第三の平面には、図示略の電極端子が配置される。電極端子は、図示略の内部配線を経由して磁気抵抗効果素子2と接続される。

30

【0030】

基板1としては、シリコンやAlTiC（アルティック）等の半導体や導電体、又はアルミナやガラス等の絶縁体から構成されるものが挙げられ、その形態は特に問われるものではない。

40

基板1の厚さは、特に限定はないが、例えば400 $\mu$ m以上2000 $\mu$ m以下であればよい。基板1の厚さがこのような範囲であることで、適度な強度を有し、薄型化及び軽量化されたバイオセンサを得ることができる。

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

【0031】

第一の平面100に配置される磁気抵抗効果素子2は、積層面内の一定方向に固着された磁化方向を有する磁化固定層と、外部磁界に応じて磁化方向が変化する磁化自由層と、

50

を備えたスピバルブ型素子であることが好ましく、磁化固定層の磁化固定方向は、前記軟磁性体薄膜の端面から入力される磁界である漏れ磁界と、略平行又は略反平行であり、かつ、前記磁気抵抗効果素子の膜面方向であることが好ましい。

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

更に、磁気抵抗効果素子2は、磁化固定層と、非磁性体の導体又は絶縁体からなる中間層と、磁化自由層と、を含み、磁化固定層と磁化自由層とで中間層を挟む積層体を有していることがより好ましい。

なお、中間層が導体の場合、磁気抵抗効果素子2は、一般にGMR（巨大磁気抵抗効果素子）と呼ばれ、絶縁体の場合、TMR（トンネル型磁気抵抗効果素子）と呼ばれる。磁気抵抗効果素子2の抵抗は、磁化固定層の磁化方向と磁化自由層の平均の磁化方向の角度に応じて変化する。一般に、磁化固定層の磁化方向を感磁方向と定義する。

#### 【0032】

磁化自由層は、例えば、NiFe等の軟磁性膜から構成される。中間層は、例えば、Cu等の導電体膜、又は、アルミナ・酸化マグネシウム等の絶縁体膜から構成される。磁化固定層は、反強磁性膜と磁化固定膜とからなり、磁化固定膜が中間層と接する。反強磁性膜は例えばIrMnやPtMn等の反強磁性Mn合金等から構成される。磁化固定膜は、例えば、CoFeやNiFe等の強磁性体から構成されるか、或いは、Ruの薄膜層をCoFe等で挟む構成をとってもよい。

#### 【0033】

軟磁性体薄膜3は、積層面の略法線方向に印加された磁界（印加磁界5）の方向を変え、軟磁性体薄膜3の積層面端部に漏れ磁界（検出磁界6）として、磁気抵抗効果素子2の感磁方向の磁界成分を生成する機能と、軟磁性体薄膜3上に集積される磁気ビーズ4の浮遊磁界の積層面内方向成分を磁気抵抗効果素子2へ伝達する機能とがある。

軟磁性体薄膜3は、軟磁性体薄膜3に印加される磁界の印加方向から見て、磁気抵抗効果素子2の磁化固定方向に沿って同一直線上に配置されていることが好ましい。また、図2では、印加磁界5の方向（図2の符号5で示す方向）から平面視して軟磁性体薄膜3と、磁気抵抗効果素子2とが重ならない（軟磁性体薄膜3と磁気抵抗効果素子2とが基板1に平行な面に投影した場合に重ならない）場合を図示しているが、後述の実施例3に示すように、印加磁界5の方向から平面視して軟磁性体薄膜3が磁気抵抗効果素子2に重なる様に配置されてもよいし、また、印加磁界5の方向から平面視して軟磁性体薄膜3が磁気抵抗効果素子2に接する様に配置されてもよい。バイオセンサの感度（磁性ビーズ1個当たり磁気抵抗効果素子が受ける磁界の大きさ）の観点で、接する様に配置する場合が最も好ましく、重なる様に配置する場合、重ならない様に配置する場合の順となる（図6（A）参照）。一方、製造の容易さの観点では、平面視して軟磁性体薄膜3が磁気抵抗効果素子2と重なる様に配置されることが好ましい。

#### 【0034】

軟磁性体薄膜3は例えば、パーマロイ等が好ましい。

少なくとも軟磁性体薄膜3上には、絶縁膜からなる保護膜7が形成されている。保護膜7としては、例えばアルミナ、窒化アルミ、酸化シリコン、窒化シリコン等の無機物や、ポリイミド等の有機物が好ましい。

軟磁性体薄膜3の大きさとしては、捕捉する磁気ビーズ4の数や大きさによって適宜選択されるが、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $1000\mu\text{m}$ 以下四方が好ましく、 $0.5\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下四方がより好ましく、 $50\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下四方が特に好ましい。

軟磁性体薄膜3の厚みとしては、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下がより好ましく、 $0.5\mu\text{m}$ 以上 $5\mu\text{m}$ 以下が特に好ましい。

#### 【0035】

磁気ビーズ4は、磁性を帯びている粒子であれば特に限定されないが、例えば酸化鉄粒子等が挙げられる。磁気ビーズ4の直径としては、保護膜7の面積との兼ね合いによるが、例えば、 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $0.05\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下

10

20

30

40

50

がより好ましく、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $5\ \mu\text{m}$ 以下が特に好ましい。

磁性ビーズ4は、生体分子と特異的に結合する第二の親和性物質を備え、第二の親和性物質を介して生体分子を捕捉する。磁性ビーズ4は、第二の親和性物質がコーティング処理等により付加されたものであってもよく、第二の親和性物質自体からなるものであってもよい。

磁気ビーズ4の表面は、捕捉する生体分子に応じて、ポリマーやシリカマトリックスでコーティング処理されることが好ましい。生体分子としてリガンドを捕捉したい場合には、磁気ビーズ4の表面は親水性であることが好ましく、生体分子として抗体を捕捉したい場合には、磁気ビーズ4の表面は疎水性であることが好ましい。

【0036】

保護膜7の外表面は、試料中の生体分子と接触する表面である。この外表面は、検出対象の生体分子と特異的に結合する第一の親和性物質を備えている。また、磁気ビーズ4も生体分子と特異的に結合する第二の親和性物質を備えている。

これら親和性物質を備えることにより、検出対象の生体分子が試料中(検体中)に存在する場合にのみ、生体分子が保護膜7の外表面に第一の親和性物質を介して固定され、次いで、磁気ビーズ4が第二の親和性物質を介して生体分子と結合することにより、磁気ビーズ4が保護膜7表面に固定される。

【0037】

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

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

【0038】

また、検出対象の生体分子としては、検出対象となる生体分子に別の生体分子を複合体化させたもの、又は、検出対象となる生体分子を別の生体分子に変換したものであってもよい。例えば、RNAに対して、ビオチンを末端に有するDNAをハイブリダイゼーションにより複合体化させたもの(以下、「RNA-DNA-ビオチン複合体」と称する場合がある。)等が挙げられる。複合体化によりRNAにビオチンが付加されたことにより、ストレプトアビジンと特異的に結合することが可能となる。よって、例えば、RNA-DNA-ビオチン複合体に含まれるRNA、又はDNAがハイブリダイズしていない核酸部分に対し、ハイブリダイズし得るRNA、又はDNAを第一の親和性物質として用いることで、本実施形態のバイオセンサ上に捕捉し、更に、ストレプトアビジンを第二の親和性物質として用いることにより、前記RNA-DNA-ビオチン複合体を特異的に検出することができる。

【0039】

生体分子と特異的に結合する第一の親和性物質及び第二の親和性物質としては、検出対象の生体分子が核酸の場合には、この核酸に相補的な核酸が挙げられ、検出対象の生体分子が抗原の場合には、抗原に親和性を有する抗体が挙げられ、検出対象の生体分子が1次抗体の場合には、この1次抗体に親和性を有する抗原、2次抗体が挙げられ、検出対象の生体分子が細胞、ウイルス、細菌、真菌等の場合には、これらの表面に提示されている抗原を認識する抗体が挙げられる。

【0040】

検出対象の生体分子が、血液中に存在するmiRNAの場合、第一の親和性物質としては、例えばこのmiRNAの5'端10塩基に相補的な第一の核酸が挙げられ、第二の親和性物質としては、このmiRNAの3'端10塩基に相補的な第二の核酸が挙げられる。

【0041】

10

20

30

40

50

検出対象の生体分子が、血液中に存在する抗原タンパク質の場合、第一の親和性物質としては、例えばこの抗原タンパク質を認識する第一の抗体が挙げられ、第二の親和性物質としては、この抗原タンパク質を認識し、第一の抗体とはエピトープが異なる第二の抗体が挙げられる。

【0042】

上述の説明では保護膜7表面に固定された生体分子に磁気ビーズ4が結合する例を挙げたが、本発明では、これに限定されず、予め磁気ビーズ4に検出対象の生体分子を結合させておき、これを試料として保護膜7表面に接触させてもよい。

【0043】

軟磁性体薄膜3を覆う保護膜7表面への磁気ビーズ4固定方法は、従来の又は今後開発されるべきあらゆる技術が適用可能であり、磁気ビーズ4を測定することで間接的に検出対象の生体分子の存在を検出できるように構成されるものであれば、如何なる手法であっても構わない。なお、磁気抵抗効果素子2上部の保護膜7表面は、検出対象の生体分子と特異的に結合する第一の親和性物質を備えてない方が好ましい。

【0044】

図示略の電極端子は、図示略の第三の平面に配置され、図示略の内部配線を経て磁気抵抗効果素子2と接続されており、磁気抵抗効果素子2の抵抗変化を出力として外部に取り出すことができる。電極端子及び内部配線としては、例えばAu、Al、Ag、Cu等の導体金属やこれらの合金等が好ましい。

【0045】

磁気抵抗効果素子2と軟磁性体薄膜3と電極端子は、図示略の絶縁層で隔てられており、各部相互の電氣的な短絡を防止できる。また、基板1が導電性材料の場合、基板1の主面には絶縁層が形成されており、基板1を経由した電氣的短絡を防止できる。絶縁層としては、例えばアルミナ、窒化アルミ、酸化シリコン、窒化シリコン等の無機物や、ポリイミド等の有機物が好ましい。

【0046】

生体分子を介して保護膜7上に磁気ビーズ4が集積し、軟磁性体薄膜3と交差する方向に磁界(印加磁界5)を印加したときに、検出磁界6(漏れ磁界)が磁気抵抗効果素子2に入力される。印加磁界5の方向としては、磁気抵抗効果素子2の主面に対して垂直であることが好ましい。印加磁界5としては、特に限定されないが、0.1mテスラ以上100mテスラ以下が好ましく、1mテスラ以上10mテスラ以下がより好ましい。印加磁界5が係る場合、漏れ磁界は、1nテスラ以上10mテスラ以下が好ましく、10μテスラ以上5mテスラ以下がより好ましく、50μテスラ以上1mテスラ以下が特に好ましい。

【0047】

検出磁界6(漏れ磁界)は、保護膜7を介して磁気抵抗効果素子2の主面上を占める磁気ビーズ4の割合によって影響を受ける。保護膜7に集積する磁気ビーズ4の数が多いほど、検出される抵抗値が増加する。実施例において後述するように、保護膜7に集積する磁気ビーズ4の数と漏れ磁界を介して検出される抵抗値は、線形相関している。

そして、磁気ビーズ4が備える第二の親和性物質の力価(例えば、第二の親和性物質が捕捉する生体分子の分子数)をもとに、保護膜7上に集積した生体分子全体の分子数を算出することができる。即ち、本実施形態によれば、試料中に含まれている生体分子の分子数を算出できる。このように、本実施形態においては、試料中の生体分子の定量性を高精度に確保できる。

【0048】

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

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

【0049】

10

20

30

40

50

## &lt; 第二実施形態 &gt;

図3は、第二実施形態のバイオセンサ主要部の斜視図である。

本実施形態のバイオセンサ20において、磁気抵抗効果素子は、第一の磁気抵抗効果素子12と第二の磁気抵抗効果素子22とからなり、各々軟磁性体薄膜3を挟んで両側に位置する。

更に、本実施形態のバイオセンサ20は、接続点間の作動電圧を検出可能なように構成された図示略のハーフブリッジ回路を備えている。図3において、図1、2に示したバイオセンサ10と同一の構成要素には同一符号を付して、その説明を省略する。

## 【0050】

図3は、第二実施形態のバイオセンサ主要部の斜視図である。図3に示すように、本実施形態では、2つの磁気抵抗効果素子12, 22の間に軟磁性体薄膜3が配置されている。10  
各々の磁気抵抗効果素子12, 22の磁化固定方向は同一であるが、軟磁性体薄膜3からの漏れ磁界の感磁方向成分の方向が逆向きとなるため、磁気抵抗効果素子12, 22の抵抗変化の向きが逆向きとなる。2つの磁気抵抗効果素子12, 22を直列接続する事で、2つの磁気抵抗効果素子12, 22を接続する中点で差動電圧が出力されるため、第一実施形態のバイオセンサと比べて磁界の検出精度の向上を図ることができる。更に、図3の構成を2個組み合わせることで、ホイートストンブリッジ回路を構成して更に検出精度を向上させてもよい。

## 【0051】

また、第一実施形態と同様、第一の磁気抵抗効果素子12及び第二の磁気抵抗効果素子22は、磁化固定層と磁化自由層とを備えたスピバルブ型素子であることが好ましく、20  
前記磁化固定層の磁化固定方向は、前記軟磁性体薄膜3の端面から入力される磁界である漏れ磁界と、略平行又は略反平行であり、かつ、前記磁気抵抗効果素子の膜面方向であり、前記第一の磁気抵抗効果素子12の磁化固定方向と前記第二の磁気抵抗効果素子22の磁化固定方向とが略平行であることが好ましい。係るスピバルブ型素子を用いることにより、より高感度に試料中の生体分子を検出できる。

## 【0052】

## &lt; 第三実施形態 &gt;

図4は、第三実施形態のバイオセンサの断面図である。

本実施形態のバイオセンサ30は、磁気抵抗効果素子2と基板1との間に、検出対象電流に基づいて、磁気抵抗効果素子2に対して印加される磁界とは逆方向の補償磁界を磁気抵抗効果素子に付与する補償電流線8を備える。30

## 【0053】

図4に示すように、本実施形態では、第一実施形態に加えて補償電流線8が配置されている。補償電流線8は、基板1の主面と第一の平面100との間に存在する第四の平面400に配置されている。補償電流線8には、磁気抵抗効果素子2が検出する外部磁界を打ち消す方向の補償磁界を磁気抵抗効果素子2に付与するための補償電流が流される。補償電流を流すと、検出対象の外部磁界と補償磁界との合成磁界が磁気抵抗効果素子2に印加される。合成磁界は、磁気抵抗効果素子2の感磁方向成分を含む。合成磁界の感磁方向成分がゼロになる平衡点は、本実施形態のセンサにおける磁気抵抗効果素子2の磁界検出出力がゼロになる点である。この平衡点に達したときの補償電流の大きさは、検出対象の外部磁界に比例しているため、補償電流の値が分かれば、検出対象の外部磁界を検出できることになる。40

## 【0054】

補償電流線8の一端は、基板1の主面の法線方向に立ち上がる図示略の内部配線によって、図示略の電極端子と接続される。係る構成とすることにより、環境温度や外部からのノイズに起因する磁気抵抗効果素子2の抵抗の予期せぬ変化による悪影響を低減できるため、磁界検出精度が向上する。補償電流線8は、例えば、Cu等の導体から構成され、磁気抵抗効果素子2とは図示略の絶縁層で隔てられる。絶縁層としては、例えばアルミナ、窒化アルミ、酸化シリコン、窒化シリコン等の無機物や、ポリイミド等の有機物が好ましい 50

## 【 0 0 5 5 】

更に、本実施形態においては、第二実施形態と同様に、磁気抵抗効果素子が、第一の磁気抵抗効果素子と第二の磁気抵抗効果素子とからなることが好ましい。即ち、本実施形態のバイオセンサは、磁気抵抗効果素子と基板との間に、検出対象電流に基づいて、第一の磁気抵抗効果素子及び第二の磁気抵抗効果素子に対して印加される各磁界とは逆方向の補償磁界を前記第一の磁気抵抗効果素子及び前記第二の磁気抵抗効果素子の各々に付与する補償電流線を備えていることが好ましい。係る構成により、更に磁界検出精度が向上する。

## 【 0 0 5 6 】

## [ 生体分子の検出方法 ]

## &lt; 第一実施形態 &gt;

本実施形態の生体分子の検出方法は、上述したバイオセンサを用いた生体分子の検出方法である。本実施形態の生体分子の検出方法は、前記生体分子を含有する試料を前記保護膜に接触させて、前記生体分子を前記第一の親和性物質を介して前記保護膜上に集積させる工程 1 と、前記磁気ビーズを前記保護膜に接触させて、前記生体分子を介して前記保護膜上に集積させる工程 2 と、前記軟磁性体薄膜と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値を検出する工程 3 と、を有する。

各工程について詳細に説明する。

## 【 0 0 5 7 】

## 工程 1

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

## 【 0 0 5 8 】

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

## 【 0 0 5 9 】

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

## 【 0 0 6 0 】

保護膜上に第一の親和性物質 - 生体分子複合体が形成された後、保護膜を、バッファー等を用いて洗浄することが好ましい。洗浄により、保護膜上に非特異的に結合している夾雑物を除去することができ、生体分子の検出精度を向上させることができる。

## 【 0 0 6 1 】

## 工程 2

工程 2 は、磁気ビーズを保護膜に接触させて、生体分子を介して前記保護膜上に集積させる工程である。上述した通り、磁気ビーズは、生体分子を捕捉する第二の親和性物質を

10

20

30

40

50

備えている。例えば、マイクロ流路中を磁気ビーズが流れ、保護膜と接触した場合、保護膜上に形成されている第一の親和性物質 - 生体分子複合体中の生体分子と、第二の親和性物質を介して結合する。工程 2 により、保護膜上に第一の親和性物質 - 生体分子 - 第二の親和性物質複合体が形成される。即ち、第二の親和性物質を備えた磁気ビーズが保護膜上に集積する。

#### 【 0 0 6 2 】

保護膜上に第一の親和性物質 - 生体分子 - 第二の親和性物質複合体が形成された後、工程 1 と同様に保護膜を、バッファー等を用いて洗浄することが好ましい。洗浄により、保護膜上に非特異的に結合している磁気ビーズを除去することができ、生体分子の検出精度を向上させることができる。

10

#### 【 0 0 6 3 】

##### 工程 3

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

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

#### 【 0 0 6 4 】

工程 3 により、保護膜上に集積した磁気ビーズの数を正確に定量することができる。そして、磁気ビーズが備える第二の親和性物質の力価（例えば、第二の親和性物質が捕捉する生体分子の分子数等）をもとに、保護膜上に集積した生体分子全体の分子数を算出することができる。即ち、本実施形態によれば、試料中に含まれている生体分子の分子数を算出できる。そのため、試料中の生体分子の分子数と病状に正の相関がみられる場合には、試料中の生体分子の分子数を逐次算出することにより、病状の経過観察をすることができる。

20

このように、本実施形態においては、試料中の生体分子の定量性を確保できる。

#### 【 0 0 6 5 】

##### < 第二実施形態 >

本実施形態の生体分子の検出方法は、生体分子を含有する試料と磁気ビーズとを混合し、第二の親和性物質を介し磁気ビーズに生体分子を捕捉させる工程 4 と、生体分子を捕捉した磁気ビーズを保護膜に接触させて、前記生体分子を介して、前記磁気ビーズを前記保護膜上に集積させる工程 5 と、前記軟磁性体薄膜と交差する方向に磁界を印加して、検出磁界を前記磁気抵抗効果素子に入力させ、抵抗値を検出する工程 3 と、を有する。

30

第一の親和性物質 - 生体分子 - 第二の親和性物質複合体を形成させる際に、生体分子 - 第二の親和性物質複合体を先に形成させること以外は、第一実施形態と同様であるため、説明を省略する。

#### 【 0 0 6 6 】

##### [ バイオチップ ]

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

40

本実施形態のバイオチップとしては、例えば、癌診断用バイオチップ、癌腫別診断用バイオチップ、インフルエンザウイルス検出用バイオチップ等が挙げられる。

#### 【 0 0 6 7 】

##### 癌診断用バイオチップ

保護膜上に備える第一の親和性物質としては、例えば、癌遺伝子又は癌抑制遺伝子由来の核酸に相補的な核酸等が挙げられる。癌遺伝子又は癌抑制遺伝子に、癌患者特有の変異が存在する場合には、係る変異を含む核酸に相補的な核酸が好ましい。

#### 【 0 0 6 8 】

がん遺伝子としては、例えば、s i s 等の増殖因子をコードする遺伝子群； e r b B、

50

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

【0069】

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

10

【0070】

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

【0071】

また、第一の親和性物質として上述した遺伝子の遺伝産物であるタンパク質を捕捉するもの、例えば、抗体、リガンド、受容体等であってもよい。

【0072】

癌腫別診断用バイオチップ

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

20

【0073】

癌腫としては、例えば、皮膚癌、肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌等が挙げられる。上述したがん遺伝子及びがん抑制遺伝子をはじめとして、癌腫特異的な遺伝子の発現/変異パターンが存在することが報告されている。そのため、癌腫ごとの遺伝子発現プロファイル等に基づいて、本実施形態のバイオチップを作製することにより、診断の精度を高めることができる。

30

【0074】

また、本実施形態のバイオチップを用いれば、抗がん剤の感受性/耐性の予測をすることができる。例えば、E G F R阻害剤であるゲフィニチブの場合、被検サンプル中のE G F RがL 8 5 8 R変異又はG 7 1 9 X変異を有している場合には、ゲフィニチブ感受性を示すことが報告されている。

【0075】

一方、被検サンプル中のE G F RがT 7 9 0 M変異及び/又はD 7 6 1 Y変異を有している場合には、ゲフィニチブ耐性を示すことが報告されている。また、ゲフィニチブ耐性を示すこれらの変異は、病期が進むにつれて検出される頻度が高くなることが報告されている。本実施形態のバイオチップは、耐性変異を示すE G R F遺伝子を容易に定量することができることから、本実施形態によれば、がんの進行度を調べることもできる。

40

【0076】

インフルエンザウイルス検出バイオチップ

また、本実施形態のバイオチップにおいて、保護膜上に備える第一の親和性物質としては、インフルエンザウイルス由来の核酸に相補的な核酸であってもよい。即ち、本実施形態のバイオチップはインフルエンザウイルス検出用バイオチップであってもよい。

【0077】

本実施形態のバイオチップとしては、例えば、A型、B型、C型それぞれのゲノムにおいて、報告されている変異をはじめとするあらゆる変異部位を認識する核酸を保護膜上に固定したもの等が挙げられる。また、第一の親和性物質としては、A型、B型、及びC型ウ

50

イルスのそれぞれを特異的に認識可能な抗体であってもよい。

【0078】

本実施形態によれば、インフルエンザウイルスの感染を早期に発見することができる。更に、本実施形態のバイオチップを経時的に用いることにより、ウイルス感染後の病状の経過観察をすることができる。

【実施例】

【0079】

以下、実施例及び比較例等を挙げて本発明を更に詳述するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

【0080】

[実施例1]

図4に記載の第三実施形態のバイオセンサを用いて、保護膜上に載せる磁気ビーズの数と、検出される電圧の相関性を確認した。磁気ビーズとして、直径 $2.8\ \mu\text{m}$ の *dynamabeads* M-270を用いた。磁気抵抗効果素子としては、GMR細線(線長 $100\ \mu\text{m}$ 、線幅 $2\ \mu\text{m}$ )を2本用い、ハーフブリッジ回路に接続した。GMRハーフブリッジの電圧を $0.63\ \text{V}$ とした。

GMRの膜構造は、表1に示すとおりである。

【0081】

【表1】

|       |         | 材質                                | t (Å) |
|-------|---------|-----------------------------------|-------|
| キャップ層 |         | Ta                                | 20    |
|       |         | Ru                                | 5     |
| 磁化自由層 |         | NiFe                              | 70    |
|       |         | Co <sub>90</sub> Fe <sub>10</sub> | 10    |
| 中間層   |         | Cu                                | 21    |
| ピン層   | In-Pin  | Co <sub>90</sub> Fe <sub>10</sub> | 16    |
|       | 中間層     | Ru                                | 8     |
|       | Out-Pin | Co <sub>90</sub> Fe <sub>10</sub> | 5     |
|       |         | Co <sub>30</sub> Fe <sub>70</sub> | 5     |
|       |         | Co <sub>90</sub> Fe <sub>10</sub> | 5     |
| 反強磁性層 |         | IrMn                              | 70    |
| バッファ層 |         | NiCr                              | 50    |
| 基板    |         |                                   |       |

【0082】

保護膜上に載せる磁気ビーズの数を横軸に、保護膜上に載せる磁気ビーズの数が0のときの電圧を基準電圧とし、測定電圧 - 基準電圧の値を縦軸にプロットした。結果を図5に示し、具体的な数値を表2に示す。バイオセンサを3個作製し、独立して試験を行った (chip #1, chip #2, chip #3)。

【0083】

【表2】

| beads                               | chip #1           | chip #2           | chip #3           |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| [N]                                 | [ $\mu\text{V}$ ] | [ $\mu\text{V}$ ] | [ $\mu\text{V}$ ] |
| 868                                 | 140               | 131.6             | 137.2             |
| 649                                 | 90.2              | 92.7              | 93                |
| 241                                 | 28.3              | 32.8              | 29                |
| 0                                   | 0                 | 0                 | 0                 |
| 感度[ $\mu\text{V}/\text{particle}$ ] | 0.1593            | 0.1507            | 0.1576            |
| 相関係数                                | 0.9863            | 0.9977            | 0.9924            |

10

20

【0084】

図5及び表2に示すように、保護膜上に載せる磁気ビーズの数と、検出される電圧との間に、線形相関が確認された。相関係数は、0.98以上であり、感度(1粒子当たり増加する電圧)は、約0.15  $\mu\text{V}$ であった。

30

【0085】

[実施例2]

実施例1で作製したバイオセンサ(chip #2)を用いて、保護膜上に載せる磁気ビーズの数が0のときの電圧を3回測定し、3を算出し、実施例1で得られた感度を用いて、3 / 感度を算出した。詳細な数値を表3に示す。直径2.8  $\mu\text{m}$ の磁気ビーズが、100  $\mu\text{m}$ 四方の保護膜上に乗る総個数は1275個と算出される。3 / 感度を総個数で割り、総個数に対する計数誤差の割合は、0.578%と算出された。

【0086】

【表 3】

|               |                   |
|---------------|-------------------|
|               | chip #2           |
|               | [ $\mu\text{V}$ ] |
| repeat #1     | 184.6499          |
| repeat #2     | 184.5878          |
| repeat #3     | 183.98            |
| Average       | 184.4059          |
| $3\sigma$     | 1.110435          |
| $3\sigma$ /感度 | 7.369119          |

10

【0087】

20

[実施例 3]

図 6 (A) 及び (B) に記載のとおり、磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との重なり (-0.5  $\mu\text{m}$ 、又は 1  $\mu\text{m}$ ) が異なるバイオセンサを用いて、磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との間の距離と、磁気抵抗効果素子が受ける磁界 (磁性ビーズ 1 個当たり) との相関性を確認した。磁気ビーズとして、直径 2.8  $\mu\text{m}$  の dynabeads M-270 を用いた。磁気抵抗効果素子としては、GMR 細線 (線長 100  $\mu\text{m}$ 、線幅 2  $\mu\text{m}$ 、又は 5  $\mu\text{m}$ ) を 1 本用い、ハーフブリッジ回路に接続した。GMR ハーフブリッジの電圧を 0.63 V とした。

GMR の膜構造は、上記表 1 と同様である。

【0088】

30

磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との間の距離を横軸に、磁気抵抗効果素子が受ける磁界 (磁性ビーズ 1 個当たり) を縦軸にプロットした。結果を図 6 (A) に示す。図 6 (A) において、「GMR width = 2  $\mu\text{m}$  (sim.)」とは、GMR 細線の線幅 2  $\mu\text{m}$  の場合におけるシミュレーションでの予測値をプロットしたものであり、「GMR width = 2  $\mu\text{m}$  (exp.)」とは、GMR 細線の線幅 2  $\mu\text{m}$  の場合における実測値をプロットしたものである。また、同様に、「GMR width = 5  $\mu\text{m}$  (sim.)」とは、GMR 細線の線幅 5  $\mu\text{m}$  の場合におけるシミュレーションでの予測値をプロットしたものであり、「GMR width = 5  $\mu\text{m}$  (exp.)」とは、GMR 細線の線幅 5  $\mu\text{m}$  の場合における実測値をプロットしたものである。

【0089】

40

図 6 の (A) から、GMR 細線の線幅 2  $\mu\text{m}$  の場合における実測値において、磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との重なりが -0.5  $\mu\text{m}$  であるとき、磁気抵抗効果素子が受ける磁界 (磁性ビーズ 1 個当たり) が約 48 nT であるのに対し、磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との重なりが 1  $\mu\text{m}$  であるとき、磁気抵抗効果素子が受ける磁界 (磁性ビーズ 1 個当たり) が約 40 nT であった。

【0090】

また、GMR 細線の線幅 5  $\mu\text{m}$  の場合における実測値において、磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との重なりが -0.5  $\mu\text{m}$  であるとき、磁気抵抗効果素子が受ける磁界 (磁性ビーズ 1 個当たり) が約 36 nT であるのに対し、磁気抵抗効果素子と軟磁性体薄膜との重なりが 1  $\mu\text{m}$  であるとき、磁気抵抗効果素子が受ける磁界 (磁性ビーズ 1 個当たり) が

50

約 28 nTであった。

また、GMR細線の線幅 2 μm 及び 5 μm のいずれの場合においても、実測値とシミュレーションでの予測値とで大きなずれはなかった。

【0091】

よって、本発明のバイオセンサにおいて、磁気抵抗効果素子の一部と軟磁性体薄膜とが重なることで、磁気抵抗効果素子が受ける磁界（磁性ビーズ 1 個当たり）が約 20 ~ 30 % 大きくなることが確かめられた。

【産業上の利用可能性】

【0092】

本発明によれば、高精度かつ高感度に試料中の生体分子を検出するバイオセンサ、前記バイオセンサを用いた生体分子の検出方法、及び前記バイオセンサを用いたバイオチップを提供することができる。また、保護膜上に備える第一の親和性物質が異なるバイオセンサを複数備えることにより、試料の有する性質を網羅的に解析可能なバイオチップを提供することができる。本発明のバイオチップとして、具体的には、癌診断用バイオチップ、癌腫別診断用バイオチップ、インフルエンザウイルス検出用バイオチップ等を提供することができる。

10

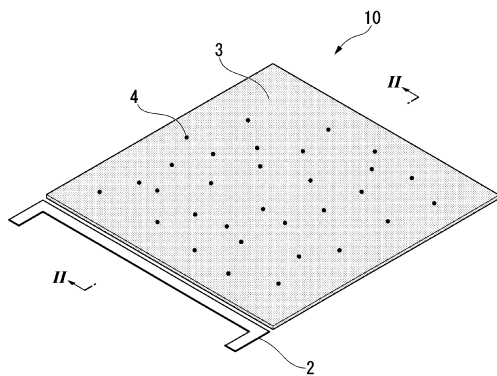
【符号の説明】

【0093】

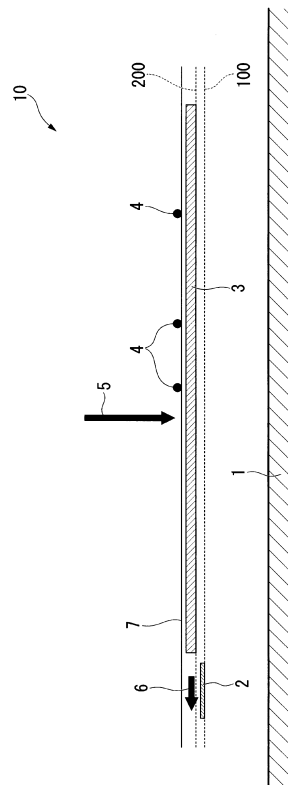
10, 20, 30, 500...バイオセンサ、1, 101...基板、2, 12, 22, 102...磁気抵抗効果素子、7, 107...保護膜、109...生体分子捕捉層、4, 104...磁気ビーズ、5, 105...印加磁界、111...浮遊磁界、3, 141...軟磁性体薄膜、100...第一の平面、200...第二の平面、400...第四の平面、6...検出磁界、8...補償電流線、112...電極。

20

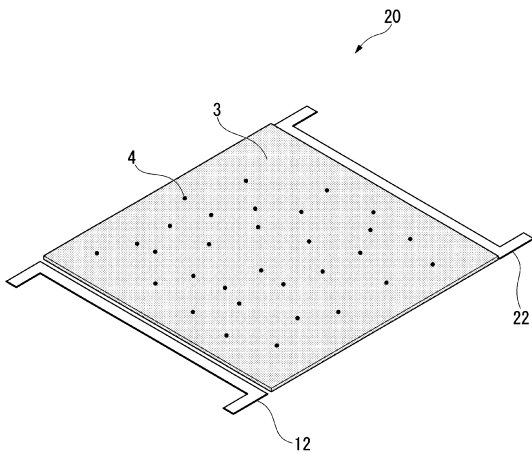
【図1】



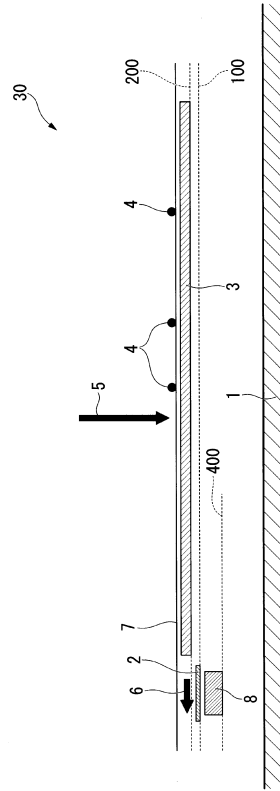
【図2】



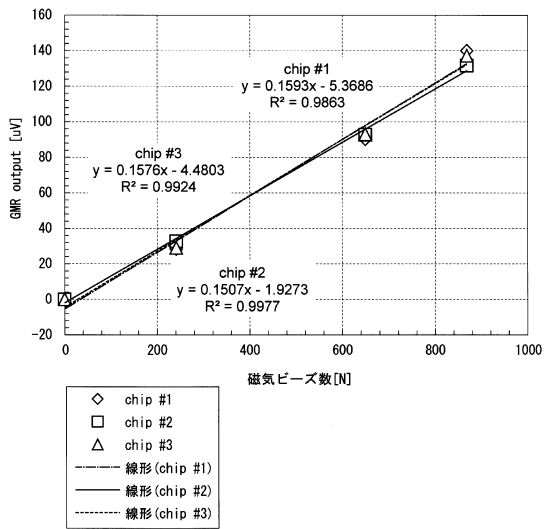
【図3】



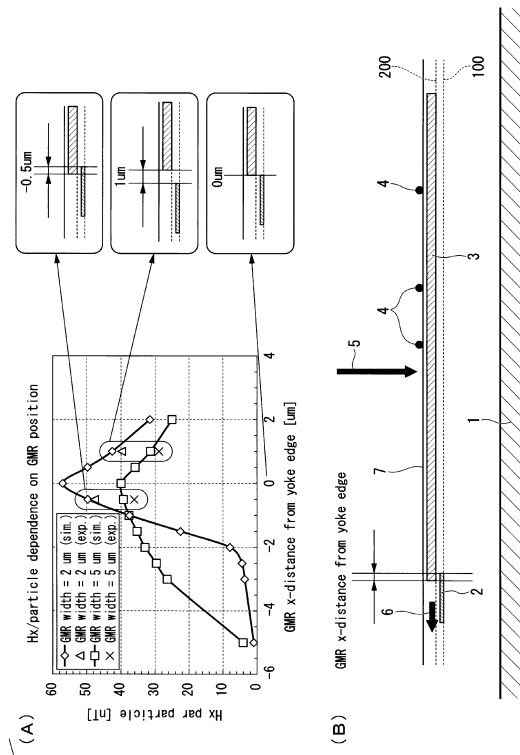
【図4】



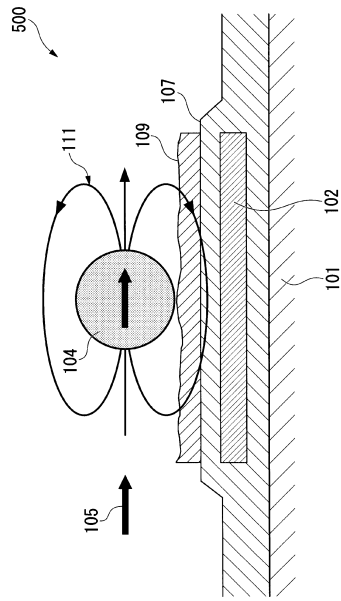
【図5】



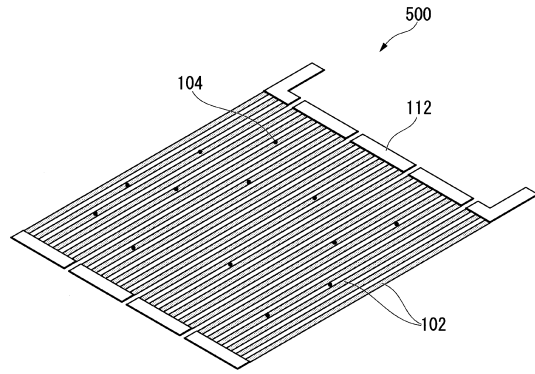
【図6】



【 図 7 】



【 図 8 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 坪池 祥生  
東京都港区芝浦三丁目9番1号 TDK株式会社内

審査官 小澤 瞬

(56)参考文献 米国特許第08400146(US, B2)  
特表2005-513475(JP, A)  
特開昭49-094399(JP, A)  
特表2012-507735(JP, A)  
米国特許出願公開第2014/0228227(US, A1)  
米国特許出願公開第2009/0146231(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00 - C12M 3/10  
C12Q 1/00 - C12Q 3/00  
G01N 27/72 - G01N 27/90  
G01N 33/48 - G01N 33/98  
G01R 33/00 - G01R 33/26  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
DWPI(Thomson Innovation)  
Scopus