

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5207405号
(P5207405)

(45) 発行日 平成25年6月12日 (2013. 6. 12)

(24) 登録日 平成25年3月1日 (2013. 3. 1)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 35/00 (2006. 01)	GO 1 N 35/00 A
HO 4 B 1/40 (2006. 01)	HO 4 B 1/40
C 1 2 M 1/00 (2006. 01)	C 1 2 M 1/00 A
GO 8 C 17/00 (2006. 01)	GO 8 C 17/00 Z

請求項の数 30 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2009-518151 (P2009-518151)	(73) 特許権者	595117091
(86) (22) 出願日	平成19年6月15日 (2007. 6. 15)		ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー
(65) 公表番号	特表2009-541775 (P2009-541775A)		BECTON, DICKINSON AND COMPANY
(43) 公表日	平成21年11月26日 (2009. 11. 26)		アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー O 7417-1880 フランクリン・レイクス ベクトン・ドライブ 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/014022		1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY O7417-1880, UNITED STATES OF AMERICA
(87) 国際公開番号	W02008/094173		
(87) 国際公開日	平成20年8月7日 (2008. 8. 7)	(74) 代理人	100077481
審査請求日	平成22年4月9日 (2010. 4. 9)		弁理士 谷 義一
(31) 優先権主張番号	11/426, 032		
(32) 優先日	平成18年6月23日 (2006. 6. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無線周波数トランスポンダアッセイ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アッセイトランスポンダを備える装置であって、前記アッセイトランスポンダは、
R F 信号を受信するための受信アンテナと、
前記アンテナから前記 R F 信号を受け取るための受信機と、
R F 信号を送信に向けて送信アンテナに送るための送信機であって、前記受信アンテナと前記送信アンテナとは同じであるかまたは異なり、少なくとも前記送信機および前記送信アンテナは筐体内に配置された送信機と、

前記アッセイトランスポンダに関連するアッセイと、

ここで、前記アッセイは、前記筐体の光学的に透明な表面に設けられ、

前記アッセイトランスポンダが配置されている環境に対するアッセイ反応を検出するためのセンサと

を具備、前記センサは、L E D および光検出器をさらに具備、前記光検出器は前記筐体内に配置され、前記 L E D は前記アッセイトランスポンダから前記アッセイ上に光を向け、前記光検出器は前記アッセイから向けられた光を検出することを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記送信機および受信機はトランシーバ集積回路であることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記アッセイトランスポンダは受動 R F デバイスであることを特徴とする請求項 1 記載

10

20

の装置。

【請求項 4】

前記アッセイトランスポンダは複数のアッセイおよび複数のセンサを有し、前記アッセイのそれぞれ 1 つは前記センサのそれぞれ 1 つによって問い合わせられることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 5】

前記アッセイは前記アッセイトランスポンダの表面上に形成された色素であり、前記色素の色は前記アッセイが配置されている前記環境の pH を示すことを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 6】

前記アッセイは、ボンディング、刻印、成形、スクリーニング、蒸着のうちの 1 つによって前記アッセイトランスポンダの表面に取り付けられたことを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 7】

前記アッセイトランスポンダの電力は、前記アッセイトランスポンダから受け取られた前記 RF 信号から得られることを特徴とする請求項 3 記載の装置。

【請求項 8】

前記アッセイトランスポンダの電力は、前記光検出器によって受け取られた光信号から得られることを特徴とする請求項 3 記載の装置。

【請求項 9】

前記アッセイは、ディテクタ DNA 配列に選択的に結合する細菌性 DNA 配列を含むことを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 10】

前記アッセイは、生物学的アッセイ、電気化学的アッセイ、生化学的アッセイ、免疫学的アッセイ、核酸アッセイ、プロテオミックスアッセイ、ジェノミックスアッセイからなるグループから選択された医学診断アッセイであることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 11】

前記アッセイ反応は、蛍光測定反応、測色反応、発光反応からなるグループから選択されたことを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 12】

前記環境は液状生物学的サンプルであることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 13】

前記液状生物学的サンプルは血液であることを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 14】

前記液状生物学的サンプルを保持するためのサンプルコンテナをさらに具えたことを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 15】

前記検出されたアッセイ反応は、前記サンプルコンテナの外部の位置から前記アッセイ上に向けられた光源から、前記光検出器に通信されることを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 16】

前記環境はさらに前記サンプルコンテナ中の成長培地を備えることを特徴とする請求項 14 記載の装置。

【請求項 17】

アッセイ反応を検出および通信するためのシステムであって、

RF 信号を受信するための受信アンテナと、前記受信アンテナから前記 RF 信号を受け取るための受信機と、RF 信号を送信に向けて送信アンテナに送るための送信機であって前記受信アンテナと前記送信アンテナとは同じであるかまたは異なる送信機と、これらのための筐体とを備えたアッセイトランスポンダと、

前記筐体の光学的に透明な表面に結合されたアッセイと、

10

20

30

40

50

前記アッセイトランスポンダが配置されている環境に対するアッセイ反応を検出するためのセンサと

を具え、前記センサは、前記アッセイトランスポンダ外部のLEDと、前記アッセイトランスポンダ内部の光検出器とをさらに具え、記LEDは前記アッセイトランスポンダから前記アッセイ上に光を向け、前記光検出器は前記アッセイから向けられた光を検出することを特徴とするシステム。

【請求項18】

前記送信機および受信機はトランシーバ集積回路であることを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項19】

前記アッセイトランスポンダは受動RFデバイスであることを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項20】

前記アッセイトランスポンダは複数のアッセイおよび複数のセンサを有し、前記アッセイのそれぞれ1つが前記センサのそれぞれ1つによって問い合わせられて前記アッセイ反応が検出されることを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項21】

前記アッセイは前記アッセイトランスポンダの表面上に形成された色素であり、前記色素は前記アッセイが配置されている前記環境のpHに反応して色を変化することを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項22】

前記アッセイは、ボンディング、刻印、成形、スクリーニング、蒸着のうちの1つによって前記アッセイトランスポンダの表面に取り付けられたことを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項23】

前記アッセイトランスポンダの電力は、前記アッセイトランスポンダから受け取られた前記RF信号から得られることを特徴とする請求項19記載のシステム。

【請求項24】

前記アッセイトランスポンダの電力は、前記光検出器によって受け取られた光信号から得られることを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項25】

前記アッセイは、ディテクタDNA配列に選択的に結合する細菌性DNA配列を含むことを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項26】

前記アッセイは、生物学的アッセイ、生化学的アッセイ、免疫学的アッセイ、核酸アッセイ、プロテオミックスアッセイ、ジェノミックスアッセイからなるグループから選択された医学診断アッセイであることを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項27】

前記アッセイ反応は、蛍光測定反応、測色反応、発光反応からなるグループから選択されたことを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項28】

前記環境は、液状生物学的サンプルであることを特徴とする請求項17記載のシステム。

【請求項29】

前記液状生物学的サンプルは、血液であることを特徴とする請求項28記載のシステム。

【請求項30】

前記液状生物学的サンプルを保持するためのサンプルコンテナをさらに具えたことを特徴とする請求項28記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0001】

生物学的サンプル（例えば血液や他の体液）のアッセイは、利用可能な多くの患者診断ツールにおけるクリティカルな構成要素である。アッセイは、アッセイが中に配置されている生物学的サンプルに対する反応を示す。アッセイは、サンプルのpHに反応して色が変わるpH感受性の色素のように基本的なものとして行うことができる。アッセイはイムノアッセイとすることができ、この場合、パッチに取り付けられた抗体が標的分析物を誘引し、標的分析物は第2の浮遊抗体を誘引してそれに付着する。得られる抗体「サンドイッチ」は、信号を発し、この信号は、適したセンサによって検出することができる。例えば、サンドイッチが蛍光信号を発する場合、この信号は、このような信号用のセンサによって検出することができる。

10

【0002】

様々なアッセイが周知である。このようなアッセイに伴う問題の1つは、反応を検出するためにアッセイをモニタする必要があることである。これは、人々が手動で反応を観察する必要がある場合には、時間がかかり多くの労力を要する可能性がある。

【0003】

この非常に高くつくモニタ解決法を回避するために、アッセイを自動的にモニタしてアッセイ反応を観察および記録するためのシステムが設計されてきた。このようなシステムの1つは、本件特許出願人からのBACTEC（商標）全自動血液培養検査装置（Instrumented Blood Culture Systems）である。このようなシステムは、完全に自動化された楽なテストを提供し、このテストでは、血液培養ボトル中のサンプルが、モニタされている間に攪拌および培養される。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第6699719号明細書

【特許文献2】米国特許第5866433号明細書

【特許文献3】米国特許第5677196号明細書

【非特許文献】

【0005】

30

【非特許文献1】Hanson, K. L.他"Biomolecules and Cells on Surfaces - Fundamental Concepts" Microarray Technology and Its Applications, (U.R. Muller and D.V. Nicolau編)

【非特許文献2】Stekel, Dov, Microarray Bioinformatics, Section 1.2 "Making Microarrays" (Cambridge University Press 2005)

【非特許文献3】Finkenzeller, K., RFID Handbook: Fundamentals and Applications in Contactless Smart Cards and Identification, Chap. 3, pp.29-59 (2003)

【非特許文献4】Andreou, V.,他"Determination of Pesticide in Water using Fiber-Optic Biosensors Based on Immobilized Enzymes," Environ Sci. & Pollut. Res. (Special Issue), Vol. 3, pp.290-291 (2002)

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

このようなデバイスは、他のアッセイ反応モニタ方法に勝る多くの改善をもたらすが、このようなデバイスはなお機器ステーションを必要とし、他のサンプルを中に配置してテストできるようになる前に、サンプルを機器ステーションから除去する必要がある。したがって、機器ステーションを完全に放置しておくことはできない。あらゆるアッセイが同じ長さの時間を要するわけではないので、いつアッセイが完了してサンプルが除去されることになるかを予測することはできない。この不確実性のため、装置を頻繁にモニタして、いつ現在のアッセイが完了して新しいアッセイに着手できるかを決定する必要がある。

50

【0007】

従って、アッセイをモニタするための新しい方法および装置が求められ続けている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、一実施形態では、サンプルアッセイがその上に固定されたトランスポンダであり、それによりトランスポンダは、アッセイに問い合わせ、問合せの結果をリモート受信機にワイヤレス送信することができる。アッセイをその上に有するトランスポンダは、サンプル中に配置される。アッセイは、サンプル中の条件に対する物理反応を示すように構成される。一実施形態では、アッセイは、サンプルのpHの変化に反応して色が変化する。アッセイに問い合わせると、トランスポンダは、サンプルに対するアッセイ反応を示す信号を受け取る。次いでトランスポンダは、アッセイ反応を示す信号を受信機に送信する。

10

【0009】

別の態様では、本発明は、サンプル中に配置されたアッセイに問い合わせるためのシステムである。このシステムでは、アッセイはトランスポンダ上に固定される。エネルギー源、例えば光源をアッセイ上に向けることによって、アッセイに問い合わせる。エネルギー源が、アッセイの配置されているコンテナの外部にある場合は、アッセイに向けられたエネルギーがアッセイにおいて確実に受け取られるように、コンテナおよびサンプルはエネルギーに対して少なくとも半透明である。

20

【0010】

いずれの実施形態でも、トランスポンダは、トランスポンダ要素がサンプルと接触しないように構成される。トランスポンダ要素は、トランスポンダがワイヤレスに（すなわち空中を介して）他のコンポーネントと通信するのを可能にする通信要素を含む。このような要素は通常、アンテナ要素と、通信を制御する少なくとも1つの集積回路要素（以下、チップまたはトランシーバチップと呼ぶ）とを含む。集積回路チップ（1つまたは複数）の機能は、限定ではなく例として、ワイヤレス通信の送受信などの機能を含む。したがって、チップは、データのワイヤレス通信に必要とされる必須の符号化、復号、変調などを実施する。RF（無線周波数）デバイス用のトランシーバ（すなわち送信機／受信機）として機能する集積回路チップは当業者に周知であり、本明細書では詳細に述べない。

30

【0011】

チップは、アッセイに関する情報を受け取り、この情報をリモートデバイスへの送信に向けて処理する。これに関して、多くの異なるアッセイが本発明での使用に企図される。実際、生物学的、生化学的、免疫学的、核酸、プロテオミックス、またはジェノミックスであろうと、医学診断分野で使用されるほぼどんなアッセイでも、本発明で 사용할ことができる。

【0012】

アッセイは、アッセイ自体に適した任意の手段と、アッセイの結果を検出するのに利用される機構とを使用して、トランスポンダ上に配置することができる。例えば、アッセイは、表面上の特定の場所に、ボンディング、刻印、成形、スクリーニング、蒸着するか、または他の方法で取り付けることができる。

40

【0013】

トランスポンダまたはシステムは、様々な方法でサンプルに対するアッセイ反応を感知または評価するように装備される。評価のための機構は、アッセイがサンプルに対して示す反応に主として依存する。例えば、アッセイの色がサンプルpHの変化に反応して変化する場合は、評価のための機構は、この色変化の事実を集積回路に通信し、集積回路はこの結果を、その送信機構を介してリモートデバイスに送信する。リモートデバイスは、この情報を受信してさらに他の用途（例えば診断および／または治療）のために出力するようにプログラムされる。

【0014】

一実施例では、トランスポンダは、アッセイの色変化を検出するように構成されるが、

50

この色変化は、それを引き起こすサンプル中の条件の結果として生じる。これらの実施形態では、光源（例えばLED）がアッセイ上に向けられる。一実施形態では、この光源はトランスポンダ中に物理的に統合され、アッセイからの光の反射がモニタされてアッセイ反応が評価される。別の実施形態では、光源はアッセイの外部にあり、アッセイを透過した光がモニタされてアッセイ反応が決定される。

【0015】

光源がトランスポンダの内部にある実施形態では、光源がアッセイ上に向けられる。アッセイから反射された光が、光検出器上に入射する。光検出器は、その上に入射した光に基づいて信号を発する。この信号は、所与の波長におけるアッセイの光吸収を示す。標的波長でアッセイから反射された光の量が、あるしきい値量以上変化する場合は、アッセイはサンプルに対して正の反応を示している。光検出器は電気信号を集積回路に送り、次いで集積回路は、正のアッセイ反応を示す信号をトランスポンダから送信させる。本発明のコンテキストでは、正のアッセイ反応は検出可能なアッセイ反応であり、これは、あるしきい値レベルまたは量以上のサンプル条件を示す。負のアッセイ反応は、アッセイ中の変化なし、または、しきい値レベル未満のアッセイ中の変化（例えば検出不可能な変化）である。負のアッセイ反応は、あるしきい値レベルまたは量未満のサンプル条件を示す。

10

【0016】

これらの実施形態では、トランスポンダは、光が光路中の材料によって吸収または反射されないように構成される。したがって、少なくとも光源からアッセイ向けられてアッセイから光検出器に返される光の経路中にあるトランスポンダ部分には、少なくとも標的波長では光学的に透明な材料が選択される。

20

【0017】

光源がアッセイの外部にある実施形態では、やはり光源（LED）がアッセイ上に向けられる。トランスポンダは、光に反応して電気信号を生成する光検出器を有する。この実施形態では、アッセイは最初、標的波長の光に対して不透明である。アッセイがサンプルに対して正の反応を示す場合、アッセイは、入射光に対して少なくとも半透明になる。この光がアッセイを通過して光検出器上に透過されたとき、光検出器は、光に反応して電気信号を生成する。次いでこの電気信号はリモートデバイスに送信されて、アッセイがサンプルに対して正の反応を示したことが示される。

【0018】

30

いくつかの好ましい実施形態では、本発明の、アッセイを有するトランスポンダは、1度使用した後は処分される。このようなトランスポンダを、製造および使用するのにコスト効果のあるものにするためには、トランスポンダは製造コストが低くなければならない。したがって、トランスポンダが「受動」コンポーネントであれば有利である。このため、トランスポンダは、電源（すなわち電池）を有さないが、受動的手段によってその動作のために十分な電力を受け取る。一実施形態では、電力は、ワイヤレス信号を受信するのに使用されるアンテナを介して提供される。このような実施形態では、アンテナは信号を受信し、信号からのエネルギーを使用して電荷が蓄積コンデンサに蓄積される。蓄積コンデンサ中の電荷は、RFトランスポンダの動作のための電力源として使用される。このような受動RFデバイスは当業者に周知であり、本明細書では詳細に述べない。

40

【0019】

別の実施形態では、トランスポンダに電力供給するための電源は、光検出器から来る。光検出器は、前に触れたように、光に反応して電流を生成する。これらの実施形態では、光検出器からの電流を使用して電荷が蓄積コンデンサ中に導入される。次いで蓄積コンデンサは、トランスポンダからリモートデバイスに信号を送信するための電力源として使用され、この送信はアッセイ反応を示す。

【0020】

トランスポンダの外部の光源に反応してコンデンサ充電電流を生成する光検出器は、アッセイ反応を示すのに使用されるのと同じ光検出器であってもよく、あるいは光エネルギーの変換によって電力を提供するためだけに使用される別個のフォトダイオードであって

50

もよい。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明の一実施形態による診断トランスポンダの斜視図である。

【図2】トランスポンダの表面上のセンサパッチが概略的に表された、図1に示すトランスポンダに組み込まれた電子回路基板の詳細図である。

【図3】図1に示すトランスポンダがサンプル内に配置された、中に含まれるサンプルを明らかにする透視法で示されたサンプルコンテナの斜視図である。

【図4】図1に示すトランスポンダによってどのように信号が受信され、トランスポンダによってどのようにサンプル指示が得られてサンプルコンテナの外に送信されるかを記述するブロック図である。

10

【図5】イムノアッセイパッチの概略図である。

【図6】トランスポンダ外部の光源を伴う本発明のシステムの一実施形態の斜視図である。

【図7】本発明の一実施形態による回路ブロック図である。

【図8】本発明の別の実施形態による回路ブロック図である。

【図9】電気化学的アッセイトランスポンダに組み込まれた電子回路基板と、概略的に表されたその表面上のセンサパッチとの詳細図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

20

図1に示す実施形態では、トランスポンダ100中に回路基板110が支持されている。回路基板110は、トランスポンダ100の中に配置されているサンプル（図3の160）に対して、4つのアッセイを実施するように構成される。図1に示す実施形態では、4つのアッセイを実施する機能がトランスポンダに備わるが、トランスポンダは、サンプル内でほぼどんな数のアッセイでも実施するように構成でき、トランスポンダのサイズや製造費用などの実際的な考慮事項のみによって制約されることが、当業者にはすぐに理解されるであろうし、また本発明によって企図される。

【0023】

アッセイを実施するために、トランスポンダ110によって信号が生成される。この信号はアッセイ上に向けられるが、アッセイは、サンプル160と連絡状態にあるようにトランスポンダ100の表面上に配置されている。図1に示す実施形態では、トランスポンダ100は4つのセンサを有する。センサは、発光ダイオードなどの発光デバイス112、114、116、および118を有する。センサはまた、光検出器122、124、126、および128も有する。

30

【0024】

アッセイ152、154、156、および158は、トランスポンダ100の表面105上に配置された矩形として示されている。アッセイは、LED112、114、116、および118からの光がアッセイの裏面に入射するように位置決めされる。それぞれのアッセイ152、154、156、および158上に入射した、LED112、114、116、および118からの光は、アッセイから反射されて、それぞれのフォトダイオード122、124、126、および128上に返される。したがって、この実施形態では、アッセイ152、154、156、および158から反射されてそれぞれのフォトダイオード122、124、126、および128上に入射する光は、サンプル160に対するアッセイ反応の指示を提供する。

40

【0025】

トランスポンダ100がアッセイの変化を検出するためには、サンプルに対する負の反応と比較して、サンプルに対する正の反応をアッセイが示したときに、アッセイ152、154、156、および158から反射された光に識別可能な違いがなければならない。前に定義したように、正のアッセイ反応は、あるしきい値レベルまたは量以上のサンプル条件を示す。負のアッセイ反応は、あるしきい値レベルまたは量未満のサンプル条件を示

50

す。以下、様々なアッセイの例について詳細に述べる。

【0026】

一実施形態では、アッセイがサンプルに対して正の反応を示す場合、アッセイ152、154、156、および158（あるいはアッセイがその上に形成されたパッチ）の色が変化する。例えば、サンプル160中で細菌が時間の経過と共に成長するにつれて、細菌は二酸化炭素を放出する。いくつかの色素は、二酸化炭素の濃度の上昇に反応して色が変わる。この色変化は、明らかに、アッセイによって反射／吸収される光の波長を変化させる。したがって、アッセイから反射される光が変化した場合、この変化はフォトダイオード122、124、126、および128によって検出されることになる。フォトダイオード122、124、126、および128は、アッセイの正の反応を示す電気信号を発生する。この波長変化は、それぞれの集積回路132、134、136、および138に通信される。

10

【0027】

図示の実施形態におけるトランスポンダは、4つの別々のアッセイを実施するための容量を内部に備える。これらのアッセイは、完全に別個であり、各アッセイ自体のLED（例えば112）、フォトダイオード（例えば122）、集積回路（例えば132）、およびアッセイ（例えば152）を有する。これらのアッセイは、同じまたは異なるものとすることができ、各アッセイ反応は、他のアッセイ反応から独立して検出および通信される。しかし、同じLED（例えば112）およびフォトダイオード（例えば122）を使用して複数のアッセイに問い合わせる他の実施形態も企図される。また、全てのトランスポンダ回路を1つの集積回路（例えば132）上に配置し、複数のアッセイに対応するための複数のチップを不要にすることも企図される。

20

【0028】

アッセイ152、154、156、および158は、トランスポンダ表面105上の特定の場所に、ボンディング、刻印、成形、スクリーニング、蒸着するか、または他の方法で取り付けることができる。図示の実施形態では、アッセイ152、154、156、および158は、それぞれのLED112、114、116、および118によって光学的に問い合わせられる。したがって、筐体135は、LED112、114、116、および118によって発せられてそれぞれのフォトダイオード122、124、126、および128によって検出される光の波長に対して光学的に透明な材料である。ガラスなど、具体的な光学的に透明な材料については後で詳細に述べる。この材料は、全ての波長で光学的に透明である必要はないが、標的波長（1つまたは複数）では光学的に透明である必要があることに留意されたい。光学的に透明であることにより、LED112、114、116、および118からの光が、筐体材料135の中を伝搬して、それぞれのアッセイ152、154、156、および158上に入射することができる。これによってまた、アッセイ152、154、156、および158から反射された光が、筐体の中を伝搬して、それぞれのフォトダイオード122、124、126、および128によって検出されることができる。

30

【0029】

一実施例では、図1に示す四重アッセイは、4つの異なるアッセイパッチを有し、各アッセイパッチは、あるサンプル条件に対して固有の検出可能な反応を有する。例えば、パッチ152は、サンプルのpHが、あるしきい値よりも高い場合に、蛍光性の増加を示す。パッチ154は、炭水化物開裂酵素の濃度が、あるしきい値以上である場合に、蛍光性の増加を示す。パッチ156は、可溶性二酸化炭素（CO₂）の濃度が、あるしきい値を超えた場合に、色が変わる。パッチ158は、サンプル中の酸素（O₂）の濃度が、あるしきい値を超えた場合に、色が変わる。図1に示すように、これらのアッセイにはそれぞれセンサが関連する。センサは、アッセイに問い合わせ、検出されたアッセイ反応があればそれに応答して、このアッセイ反応の変化を送信に向けてトランスポンダに通信する。

40

【0030】

50

トランスポンダ100のための筐体135に選択される具体的な材料は、トランスポンダによって実施されている1つまたは複数の具体的なアッセイと、これらのアッセイに対する標的波長とに依存することになる。トランスポンダ100内に組み込まれたセンサによってアッセイに光学的に問い合わせる本発明の実施形態では、筐体材料135は、アッセイがサンプル160にさらされるのに応答したアッセイ152、154、156、および158の変化を検出するのに使用されることになる光の波長で光学的に透明であるように選択される。

【0031】

本発明では、多くの異なるアッセイが適するものとして企図される。トランスポンダ上にあるアッセイのタイプは、医学診断分野で使用されるほぼどんな生物学的、生化学的、免疫学的、核酸、プロテオミック、ジェノミック、または他のアッセイとすることもできる。本明細書に述べるトランスポンダアッセイで動作するように構成されることを除いては、アッセイ自体は従来どおりであり、本明細書では詳細に述べない。生物学的およびバイオセンサアッセイについては、参照により本明細書に組み込まれる、Yamazaki他に譲渡された特許文献1およびSchalkhammer他に譲渡された特許文献2に記載されている。生物学的センサアレイについては、参照により本明細書に組み込まれる非特許文献1および非特許文献2に記載されている。

10

【0032】

図1に示す実施形態で利用される光学的テスト感知技法に加えて、アッセイは、蛍光測定、測色、発光、放射測定、SPR（表面プラズモン共鳴）、電流測定、容量性、電位差測定、または他の一般的に実施されるテスト感知技法など、他の技法によって評価することもできる。蛍光イムノアッセイの結果を検出するための従来の感知技法については、参照により本明細書に組み込まれる、Herron他に譲渡された特許文献3に記載されている。

20

【0033】

図1に示す実施形態に戻ると、アッセイ152、154、156、および158は、中に配置されている成長培地環境（図示せず）における何らかの変化に反応して、色が変化する。成長培地は当業者に周知であり、本明細書では詳細に述べない。一実施例では、サンプル160中の細菌の濃度が上昇する（成長培地がサンプル中に配置されてこのような成長を促進および加速することによって引き起こされる）につれて、細菌は、ますます高濃度の二酸化炭素を放出する。ますます高濃度の二酸化炭素は、サンプル160のpHを変化させる。このpHの変化に反応して、アッセイ152、154、156、および158の色が変化する。この色の変化は、それぞれのLED112、114、116、および118によって発せられる光の吸光度の変化によって検出される。この吸光度の変化は、それぞれのフォトダイオード122、124、126、および128によって検出される。フォトダイオード122、124、126、および128は、それぞれのアッセイ152、154、156、および158から反射されてフォトダイオード122、124、126、および128に返された光の変化に比例した電圧を送る。この電圧は、回路基板110上に装着されたマイクロコンピュータ132、134、136、および138のそれぞれ1つに送られる。図示の実施形態では、フォトダイオード122、124、126、および128にはそれぞれ、マイクロコンピュータ132、134、136、および138が関連する。

30

40

【0034】

トランスポンダ100が電池を有する必要がなければ有利である。図1では、アンテナコイル140によって電力が提供される。コイルアンテナ140によって信号が受信されると、信号は回路基板110に送られる。次いで信号は、集積回路132、134、136、および138に送られる。コイルアンテナ140によって受信された信号からの電力を使用して、回路基板110上のコンデンサ（図示せず）が充電される。これらのコンデンサは、回路基板上の、集積回路132、134、136、および138に加えて、センサ112、114、116、および118、ならびにフォトダイオード122、124、126、および128のための電力源として使用することができる。回路基板110上に

50

装着されたコンポーネントのための電力源としてアンテナが機能するのに必要な回路要素は、当業者ならよく認識している。これらのコンポーネントについては、本明細書では詳細に述べない。本発明のトランスポンダは、能動（すなわちそれ自体の電力源（例えば電池）を有する）とすることもでき、あるいは受動（すなわちトランスポンダは、それ自体の電力源を有さないが、何らかの外部エネルギー源（例えば電磁エネルギー、静電エネルギーなど）によって受動的に電力供給される）とすることができることを、当業者なら理解するであろう。受動および能動RFIDデバイス、したがって電源については、参照により本明細書に組み込まれる非特許文献3に記載されている。トランスポンダに電力供給するための機構は、トランスポンダがその中で動作することになるシステム（例えば動作周波数、トランスポンダと読取機との間の距離など）に依存することを、当業者なら理解するであろう。

10

【0035】

フォトダイオード122、124、126、および128から、電気信号に変換され、送信に向けてそれぞれの集積回路132、134、136、および138に送られた信号は、RF搬送波上に変調され、アンテナ145を使用して送信される。図1に示す実施形態では、送信アンテナ145はヘリカルアンテナとして示されている。多くの異なるアンテナ構成が可能であることを、当業者なら認識している。具体的なアンテナ構成は、トランスポンダ100と、トランスポンダ100から送信された情報を受信することになるデバイスとの間の分離の程度に主として依存することになる。

【0036】

20

図2を参照すると、いくつかの図示のコンポーネント（例えば、それぞれセンサ112、114、116、および118、光検出器122、124、126、128、集積回路132、134、136、および138）を支持する回路基板110の詳細図を提供する概略図がある。図2に概略的に示すように、LED112、114、116、および118のうちの1つから生成された信号が、アッセイパッチ150（この概略図では1つの代表的なアッセイパッチのみが示されている）に向けられてその上に入射する。図2の概略図は、LED112、114、116、および118の数とアッセイパッチ150との間の1対1の対応を示していないが、LEDの数とアッセイパッチの数との間では任意の数関係が可能であることを、当業者なら理解するであろう。複数の発光ダイオードを使用して同じアッセイパッチの異なる面に問い合わせることもでき、あるいは、各アッセイパッチに問い合わせるために1つのLEDが存在する構成（すなわち、図1に示すような、LEDの数とアッセイパッチの数との間の1対1対応）があってもよい。

30

【0037】

図3に、サンプル160に浸されたトランスポンダ100を示す。トランスポンダ100もサンプル160も両方とも、サンプルボトル170中にある。サンプルボトル170は、任意の適したサンプルコンテナである。本明細書においてサンプルコンテナは、限定ではなく例として、サンプルスライド、サンプル皿、サンプルトレイ、サンプルボトルなどを含む。したがって、サンプルコンテナは、一般的（すなわち複数の適用例またはシステムで使用するのに適したサンプルコンテナ）とすることもでき、あるいは特殊（特定のシステムまたは分析ツールで使用するのに適合されたサンプルコンテナ）とすることもできる。後者の例は、Becton Dickinson BACTEC（商標）システムで使用するのに適合されたサンプルコンテナである。ただし、サンプルボトル170は、RF信号の送信を本質的に引き起こさない材料からなる。というのは、トランスポンダ100が、サンプルコンテナ170中に配置されたときにそのような信号を送受信するからである。

40

【0038】

図4は、本発明のトランスポンダ215の一実施形態の動作を示すブロック図である。矢印200として表される信号が、トランスポンダ215の受信アンテナ201によって受信される。受信アンテナ201は、データと電力の両方をトランスポンダ215に提供する。受信アンテナ201は、トランスポンダ215を構成する一部である。その配置お

50

よび構成は、トランスポンダ215の電力ニーズ、トランスポンダ215とそれが通信する外部デバイスとの間の距離、および他の考慮事項によって決定される。

【0039】

受信信号は、無線周波数(RF)受信機202に搬送される。いくつかの実施形態では、受信機は、受信RF信号をデジタル信号に変換するアナログデジタル(A/D)変換器を有する。他の実施形態では、信号はマイクロコンピュータ中でA/D変換にかけられる。ここから、信号は電源203に搬送される。前に触れたように、電源203は具体的には、トランスポンダ中のコンポーネントのための電力源として使用することのできる1つまたは複数の蓄積コンデンサである。電源203は、マイクロコンピュータ204のための電力源として使用される(他の実施形態では、LEDがそれら自体の電力源を有することができる)。図4にはマイクロコンピュータ204が1つだけ示されているが、他の実施形態では、各センサループにつき1つのマイクロコンピュータを企図する。これらの実施形態のコンテキストでは、センサループは、発光ダイオード212、214、216、および218から、それぞれの励起フィルタ222、224、226、および228を介し、それぞれのセンサパッチ232、234、236、および238へ、またそれぞれの放出フィルタ242、244、246、および248へ送られ、それぞれの光検出器252、254、256、および258上に達する信号である。励起フィルタ222、224、226、および228、ならびに放出フィルタ252、254、256、および258は、センサループを通して送られる波長を当該の波長に制限するために利用される。一実施例では、マイクロコンピュータ204からの信号は、光信号を発するようLED(例えばLEDアレイ212、214、216、および218からのLED212)に命令し、この光信号は、センサアレイ232、234、236、および238中の対応するセンサ232に問い合わせるのに使用される。問合せの結果は、光検出器アレイ252、254、256、および258中の対応する光検出器252に送られる。光検出器アレイ252、254、256、および258中の光検出器252からの信号は、マイクロコンピュータ204に送られる。当然、2つ以上のセンサループが同時に動作していてもよい。図示の実施形態の光検出器252、254、256、および258は、受け取った光信号を電圧に変換し、次いで電圧はマイクロコンピュータに送られる。マイクロコンピュータは、この信号を搬送波上に変調し、この信号220は、RF送信機205によって送信アンテナ206を介して送信される。情報220は、外部受信機、データ収集および管理システム221に、またはトランスポンダ215から情報を受信するためのいずれか他の適した機構に送信される。

【0040】

図8は、図1に示したトランスポンダの回路ブロック図である。トランスポンダ500は、2つのアンテナ510および560を有する。前述のように、アンテナ510は信号を受信する。トランスポンダ500は、受信信号をトランスポンダ動作のための電力源として使用するように構成され、電池または他の組込み電力源の必要をなくす。したがって、アンテナ510を、アンテナ/電力源として示す。信号は、アンテナ/電力源510からトランシーバチップ520に搬送される。受信信号によって促されたトランシーバチップは、LED530に、アッセイ540に向けた光を発することによってアッセイ540への問合せを行わせる。アッセイから反射された光は、フォトダイオード550上に入射する。アッセイ反応が正である場合、フォトダイオードは、アッセイから反射された対応する光信号を検出することになる。反射信号の事実上はトランシーバチップ520に通信され、トランシーバチップ520は、正の反応を通信する信号がRF搬送波上に変調されてアンテナ560を介して送信されるようにする。

【0041】

前に触れたように、多くの異なるアッセイが企図される。一例は、トランスポンダの外部表面上に配置された、センサ化学薬品の小さく薄いパッチである。このパッチは、トランスポンダの配置されている溶液によって酸化または還元されることに対して感受性がある。生物学的サンプルをテストするときは、サンプル中に存在するかもしれない何らかの

10

20

30

40

50

微生物の成長を刺激する成長培地を使用することが一般的である。成長培地を使用して、検出を容易にするために標的生物の存在を増幅する。

【0042】

化学的センサパッチの一実施形態では、このようなパッチは、例えば酸素イオンの有無に応じて色が変化する。サンプル中の酸素イオンの濃度が、あるしきい値量を超えたとき、化学的パッチの色が変化するようになる。パッチの色は、トランスポンダ筐体内の電子回路基板上に装着された発光ダイオードから生成された光によって問い合わせられる。発光ダイオードは、光を化学的パッチ上に向けるように構成される。パッチが色を変化させることによって酸素濃度の上昇に反応した場合は、パッチの吸光度が変化する。この結果、電子回路基板上のフォトダイオードセンサに反射し返される光が変化する。

10

【0043】

フォトダイオードは、パッチから反射された光の量を測定する。フォトダイオードは、同じ回路基板上に装着されたマイクロコンピュータに対して、検出された光の量に比例する電圧を生成する。電圧はマイクロコンピュータによって測定され、この値を表す符号化済みデジタル信号が、RF周波数によって受信デバイスに送信される。前述のように、受信デバイスは、トランスポンダからいくらか離れており、トランスポンダが配置されている環境の外部にある。

【0044】

さらに別の実施形態では、アッセイは蛍光インジケータである。蛍光インジケータは当業者に周知であり、様々な生物学的アッセイで利用される。簡単に言えば、蛍光アッセイの強度は、この蛍光インジケータが配置されている環境に応じて変動する。一実施例では、化学的パッチの蛍光性の強度は、アッセイパッチが配置されている環境の酸性度に応じて変化する。このようなセンサは、前の実施形態で述べたLEDおよびフォトダイオードと共に使用することができる。すなわち、LEDからの光が、蛍光インジケータアッセイパッチ上に向けられる。パッチ上に入射した光に反応して、パッチは蛍光を発する。環境の酸性度を示す蛍光信号がパッチから発せられる。この蛍光信号はフォトダイオードに向けて送られる。フォトダイオードは、蛍光信号を電気信号に変換する。電気信号は蛍光信号の強度を示し、蛍光信号は、パッチが配置されている環境に対するパッチの反応を示す。

20

【0045】

イムノアッセイパッチの一例を図5に示す。トランスポンダ表面305に貼られたアッセイパッチ300には、抗体310が取り付けられている。第2の抗体330が、パッチの配置されている溶液中に懸濁されている。この第2の抗体330は、サンプルコンテナ中にあらかじめ配置された成長培地中で浮遊している。生物学的サンプルは、当該の標的分析物320を含む場合がある。分析物320が存在する場合、分析物320は、パッチ300に取り付けられた抗体310に選択的に結合する。標的分析物320が、パッチに取り付けられた第1の抗体と、パッチの付近で浮遊している第2の抗体との両方に近接しているとき、サンドイッチが形成される。第1の抗体310と、標的分析物320と、第2の抗体330とのサンドイッチを図5に示す。この抗体サンドイッチ複合体は、光源（図示せず）による励起時に蛍光信号がパッチから発せられるようにする。蛍光信号は、前述のようにして検出され定量化される。アッセイイメージングのためのこのフォーマットは、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)と呼ばれる。FRETは当業者に周知のアッセイであり、したがって本明細書では簡単に述べるだけとする。

30

40

【0046】

FRETは、2つの分子（例えば生体内の2つのタンパク質である、抗体-抗原）間の相互作用を測定する技法である。この技法では、2つの異なる蛍光分子（第1および第2のフルオロフォア）を、当該の2つの分子に遺伝子的に融合させる。通常の（非FRET）蛍光性は、蛍光分子（フルオロフォア）が、ある波長（励起周波数）の電磁エネルギーを吸収してこのエネルギーを異なる波長（放出周波数）で再放出したときに生じる。概念上は、各フルオロフォアは2ピークのスペクトルを有し、第1のピークは励起ピークであ

50

り、第2のピークは放出ピークである。

【0047】

結合FRET効果の場合は、供与体フルオロフォアの放出ピークが、受容体フルオロフォアの励起ピークと重ならなければならない。FRETでは、光エネルギーが供与体フルオロフォアの励起周波数で加えられ、供与体フルオロフォアは、このエネルギーのいくらかを受容体フルオロフォアに移動し、次いで受容体フルオロフォアは、それ自体の放出波長で光を再放出する。正味結果として、供与体は、通常なら放出したであろうよりも少ないエネルギーを放出し（光として放射したであろうエネルギーのいくらかが代わりに受容体に移動されるため）、受容体は、その励起周波数でより多くの光エネルギーを放出する（供与体フルオロフォアから余分なエネルギーが入力されているため）。

10

【0048】

バックグラウンドノイズまたはクロストークのソースが生じる。というのは、（1）供与体はわずかに（しかし最適にはない）受容体の放出波長で放射し、（2）受容体は供与体の励起波長によっていくぶん励起されるからである。これらは共に、受容体の放出波長で非FRET信号を引き起こすことになり、この非FRET信号は変調する必要がある。これを行うための2つの方法がある。1つは、FRETが実施されることになる生体内の同じ条件において各フルオロフォアを個別に発現させ、このクロストークを測定するものである。したがって、供与体がどれだけのエネルギーを受容体の放出波長で放射するかを測定し、また、受容体がどれだけ供与体の励起波長によって励起されることができるかを測定することが望まれるであろう。第2の、より実施が容易な制御は、受容体フルオロフォアを光退色させて（それをその励起周波数の光で圧倒することによって）、その活動を「ノックアウト」するものである。これは、供与体から受容体へのエネルギー移動をなくし、通常は供与体からの放出の増加を引き起こす（供与体を受容体にエネルギーを移動していないことにより）。この、受容体の光退色による供与体放出の増加は、「デクエンチング（dequenching）」と呼ばれ、これにより、供与体フルオロフォアがどれだけ受容体の放出周波数で放射しているかを決定することができる。

20

【0049】

FRET技術の利点は、優れた分解能を有することである。供与体と受容体との間のFRETエネルギー移動の物理的性質（これは非放射性である）は、効率が分子間の距離の6乗で低下する。したがって、FRETは通常、2つのフルオロフォアがそれぞれから200 Å～1000 Å（0.002 μm～0.01 μm）以内であるときに生じ、このことは、フルオロフォアを、非常に近い分子-分子（例えばタンパク質-タンパク質）相互作用を介して引き合わせなければならないことを意味する。生物学的サンプル中の分子は直径が約50 Åから約200 Åである可能性があるので、タンパク質複合体のうちにおけるフルオロフォアの位置はクリティカルである。フルオロフォアが200 Åよりも離れており、これらが融合されたタンパク質同士が相互作用する場合、どんな信号も観察されないことになる。しばしば、FRET実験は、その環境におけるフルオロフォア間の潜在的な距離のせいで、検査中の2つのタンパク質の推定相互作用領域のみを使用して行われる。完全な分子は、フルオロフォアを、FRETが観察されないほど遠く引き離す可能性が高くなる。

30

40

【0050】

さらに別の実施形態における図9を参照すると、アッセイは電気化学的アッセイである。前の実施形態と同様、電気化学的アッセイ630は、トランスポンダ600の表面640に結合されたパッチである。しかし、このアッセイの性質は電気化学的なので、電気化学的アッセイ630は、トランスポンダ600内の電子回路基板610に電気接続された電極650、651、および652を有する。電気化学的アッセイ630は2つのセンサパッチ650および651を有し、これらはまた3つの電極のうちの2つでもある。センサパッチ650および651は、材料が配置される環境によって導電率が変動する1つまたは複数の材料を有する。このような材料の例は、乳酸オキシダーゼまたはグルコースオキシダーゼである。センサパッチ650および651の導電率は、周囲環境の乳酸または

50

グルコースの濃度に応じて変動する。生物学的サンプル中では、微生物がグルコースを消費する。したがって、正常未満のグルコース濃度は、サンプル中の微生物がいくぶん高濃度であることを示す場合がある。電極間に配置された材料の導電率が低下するせいで電極間の導電率が低下することにより、高い微生物濃度が検出されることになる。この導電率の低下は、サンプル中のグルコースの濃度低下によって引き起こされる。

【0051】

この実施形態では、電極650、651、および652は、トランスポンダ600内部の回路基板610上に装着された集積回路625に（それぞれワイヤ662、661、および660、ならびに接点622、621、および620を介して）電気接続される。パッチ650および651からの電流の変化が、集積回路625によって検出される。電極652は基準電極であり、したがってその導電率は環境によって変動しない。電極650および651の導電率に変化があれば、その変化は基準電極に対して測定される。集積回路625は、検出された電流減少に応答して信号を生成する。そして、測定された結果を示す信号が、RF搬送波上に変調され、送信機（図示せず）によって送信される。送信された信号は、トランスポンダ600からリモートにあるデバイス（図示せず）によって受信される。

10

【0052】

さらに別の実施形態では、本発明は、本件特許出願人からのBactec（商標）全自動血液培養検査装置などの、継続モニタ用の血液培養機器と共に使用される。このようなシステムでは、血液サンプルが血液培養ボトル中に導入されるが、この血液培養ボトルの中には通常、成長培地が配置されている。望まれる培養物に応じて、多くの異なる培地が利用される。培地の例には、血液培養培地、好気性／F培地などが含まれる。Bactec（商標）タイプのシステムでは、培地が入った血液培養ボトル中に、血液または他のサンプルが導入される。次いで、血液培養ボトルは、サンプルを継続的にモニタするためのデバイス中に配置される。このようなモニタは、サンプルの変化が観察されるまでに何時間または何日もかかる場合がある。本発明は、このような継続的なモニタが潜在的に必要とされないのが有利である。そうではなく、培地とサンプルとを含む血液培養ボトル中にトランスポンダを配置することができ、サンプルの変化がアッセイによって観察されてトランスポンダ内の回路に送られると、この結果をリモートステーションに送信することができる。この同じ信号を使用して、アッセイが完了したことを示すことができる。本発明では、図6を参照してこの実施形態について述べる。

20

30

【0053】

図6を参照すると、RFIDチップ430がサンプルコンテナ410の内部表面に貼られている。チップ430は、その配置がアッセイ440とサンプル420との間の接触をもたらす限り、コンテナ410の光学的に透明な任意の壁に貼ることができる。チップ430は、離散的なコンポーネントをパッケージ中に集めたものであるか、あるいはパッケージされたモノリシックデバイス（チップ）である。前に触れたように、RFIDチップが内蔵バッテリーを有さず、チップ（集積回路）430への電力が外部エネルギー源から提供されれば、コストの観点から有利である。この実施形態では、外部LEDからの光が、チップ430中の光検出器回路（フォトダイオード445）によって生成される電力のためのエネルギー源としての役割を果たす。したがって、チップ430、光源415、およびアッセイ440の相対的配置は、光源415からフォトダイオード445への光学経路がアッセイ440を通るようになっている。図6におけるこれらのコンポーネントの相対的配置は、概念的なものに過ぎない。出願人は、前述の目的を達成するものならどんな相対的配置も適すると企図する。光検出器回路は、光がチップ430上に入射したときに小さい電流を生成する。このようなチップは、様々な提供元から入手可能であり、商品として容易に得られる。チップが光によって問い合わせられると電流が生成され、この電流は、RF回路に電力を供給して、アンテナを介してRF受信機にアッセイ結果を送信する。図7の回路ブロック図にチップ430を示す。一実施形態では、光検出器回路（フォトダイオード445）は、チップ430の表面上に形成された色素アッセイ440に近接し

40

50

ている。アッセイ色素はpH感受性である。

【0054】

pH感受性の色素の一例は、ブロムクレゾールパープルである。細菌がサンプル中で成長するにつれて、細菌は二酸化炭素を放出し、二酸化炭素はサンプルのpHを変化させる。pH変化により、色素はその基本形（約590nmの主要波長の光を吸収する）から、その酸性形（この波長では強く吸収しない）に変化する。この結果、約590nmでは光吸収が減少する。ボトル410の内部表面上に装着されたチップ430の付近にLED415を配置することにより、ボトル外部の光源によってチップに光学的に問い合わせることができる。LEDが590nmまたはそれに近い波長の光を発する場合（フィルタを使用して、アッセイ上に透過される光の波長を制限することができる）、色変化によって引き起こされる、ブロムクレゾールパープルによる光吸収の変化を検出することができる。具体的には、酸に対するpH変化が、590nmまたはそれに近い波長の光を吸収する色素の能力を、検出可能なほど低下させる点まで、590nm波長の光は吸収されることになる。色素がこの波長の光を吸収するのがある程度少ないとき、光は色素を透過して、色素の基礎にあるチップの光検出器445に当たることができる。得られる電流により、チップ430は、サンプルのpHの変化に対するアッセイの正の反応を示すRF信号を送信することによって応答する。送信されたRF信号は、チップの付近だが培養ボトル410の外部に配置された受信機によって検出される。

【0055】

様々な異なる色素を使用することができる。これらの色素は、特定のLED、またはLED／光フィルタの組合せと共に機能するように選択することができる。以下の表に、いくつかの色素と、基本形におけるこれらの最大光吸収とをリストする。これらの色素は、限定ではなく例としてリストするものである。

【0056】

【表1】

表1

色素	吸収される波長 (基本形)	pK
チモールブルー	430 nm	1.7
メチルオレンジ	464 nm	3.4
ブロムフェノールブルー	592 nm	3.9
ブロムクレゾールグリーン	617 nm	4.7
メチルレッド	427 nm	5.0
クロロフェノールレッド	573 nm	6.0
ブロムクレゾールパープル	591 nm	6.3
ブロムチモールブルー	617 nm	7.1
フェノールレッド	558 nm	7.9
クレゾールレッド	572 nm	8.2
フェノールフタレイン	553 nm	9.4
チモールフタレイン	598 nm	10

【0057】

これらの色素についてpK値もリストしてある。p値は、色素の50%が基本形であって色素の50%が酸性形である場合のpHである。細菌成長に対する二酸化炭素センサでは、pKが約6と約8の間（すなわち中性pHが7付近）であれば有利である。この基準を満たす色素の例には、クロロフェノールレッド、ブロムクレゾールパープル、ブロムチモールブルー、およびフェノールレッドが含まれる。

【0058】

色素は、様々な方法でチップに付けることができる。一実施形態では、チップには、評価中のサンプルと接触しないように電子コンポーネントを保護するためのガラス保護膜が備わる。このガラスに、シリコン付着化学を使用して色素を共有結合的に付着させる。具体的には、シリコンは、色素をシリコンに付着させるのに使用することのできるアミノ（ NH_2 ）、ヒドロキシル（ OH ）、または酸官能基を有することになる。色素を基板に付着させるためのこのような機構は、色素を紙に付着させるのにヒドロキシル基が一般に使用される、 pH 紙の分野で周知である。

【0059】

色素をチップに付着させるための別の方法は、色素を含むゾルーゲル層を使用することである。色素を含むゾルーゲルは、ガラス表面上に配置され、ガラス表面に付着する。ゾルーゲルは、例えば、テトラエトキシシラン（ TEOS ）とフェニルトリメトキシシラン（ PTMOS ）の混合物で構成されたものとすることができる。この2つの成分は、通常は2対1のモル比であり、この中にはブロムクレゾールパープルなどの色素も溶解している。2つのシランは、水および二酸化炭素が入ることのできるゾルーゲルを形成する。ゾルーゲルを調製する方法の1つは、参照により本明細書に組み込まれる非特許文献4に記載されている。

【0060】

この実施形態では、チップは2値情報のみを提供する。具体的には、チップは、光が色素を透過するか透過しないかを示すだけである。したがって、この実施形態では、チップは、サンプル中の標的物質についての成長曲線を生成するのに十分な情報を提供しない。具体的には、チップは、サンプル中の標的物質の濃度が時間の経過に伴って上昇する量を伝えることはできない。しかし、サンプル中の標的物質（例えば二酸化炭素）の、異なるしきい値濃度を反映する色素を選択することができる。すなわち、色素Aは第1の濃度で色に変化し（それにより、特定の波長に対する吸収性から、この波長に対する透過性になる）、色素Bは第2のより高い濃度で色に変化するものとすることができる。このようにして、サンプル中の上昇する二酸化炭素濃度を追跡することができる。

【0061】

代替の一実施形態では、細菌性のシグネチャDNA配列をチップの表面に付着させることによって、チップの表面が改変される。前の実施形態で述べた色素ベースの手法の代わりに、この実施形態では、トランスポンダ表面上のキャプチャDNA配列を使用して、サンプル中に標的細菌が存在するかどうかテストする。前の実施形態とは対照的に、この実施形態では、チップは、キャプチャDNA配列が結合された光学的に透明なコーティングを有する。光検出器は最初に、光検出器上に入射した光学信号を検出する（すなわち、アッセイがサンプルに対する正の反応を示す前は、アッセイは光学的に透明である）。アッセイトランスポンダチップは、サンプルボトル中に、ボトル中のサンプルと接触して配置されている。識別すべき細菌が、溶解されてサンプルに加えられる。光学的プローブ色素に結合されたディテクタDNA配列もまた、サンプルに加えられる。サンプル中の細菌がトランスポンダ表面上のキャプチャDNAに付着するにつれて、光学的に不透明な適した色素プローブを有するディテクタDNA配列が、細菌性DNAに付く。ますます多数の色素プローブがトランスポンダの表面に付着するにつれて、表面は、入射光に対して光学的に不透明になる。何らかの時点で、トランスポンダ表面を通して基礎にある光検出器まで透過される光の量が減少するため、光検出器からの電気信号がオンからオフになる。このことは、サンプル中の細菌の、あるしきい値濃度に達したことを示す。この実施形態では信号はオンからオフになるので、信号がないことは、サンプル中の細菌のしきい値濃度が得られたことを受信機に示す。送信には電力が必要とされるので、またトランスポンダは光検出器から受け取られる光によって電力供給されるので、このオフ状態ではチップからの送信は行われない。信号がないことは、この実施形態では正のアッセイ反応を示す。これらの実施形態では、少なくとも最初はデバイスがオンであるように、デバイスを構成することが好ましい。このようにすれば、オン状態からオフ状態への移行を、正の反応として正しく解釈することができる。デバイスが最初にオフ状態にあるように構成された場合

10

20

30

40

50

は、継続しているオフ状態がアッセイ反応に起因するのかデバイス障害に起因するのかを判定するのが難しい。

【0062】

本発明のトランスポンダを生体内または生体外テストに使用することも企図される。生体内テストの場合、トランスポンダは、何らかの生理的条件を検出するために患者に埋め込まれる。例えば、トランスポンダの表面上のアッセイを、患者の血糖値の上昇を検出するように構成することができる。このようなアッセイを使用して、糖尿病患者をモニタすることができる。トランスポンダを絶えず除去して取り替えなくてもよいように、アッセイは可逆性となる。

【0063】

トランスポンダは、定期的にアッセイに問い合わせ、患者の血糖値を決定する。分析の結果は、トランスポンダから、前述のリモート受信機に送信される。このようにして、患者は、この分析のために採血する必要なしに、ワイヤレスハンドヘルドデバイスを使用して自分の血糖値を自分で問い合わせることができる。このことは、血糖値を決定するために痛い「突き刺し」が必要なせいで自分の血糖値をモニタするのを回避する糖尿病患者にとって、大きな利点をもたらすであろう。

【0064】

本発明はまた、テストセンサがローカル環境に悪影響を及ぼすかもしれない環境での生体外テストに使用することもできる。例えば、大きいバイオプロセッシングコンテナ中で、トランスポンダは、ヒト成長ホルモンを表す細胞培養ラインの、またはインフルエンザ ワクチンを表す組換え型細菌の生存能力をモニタすることができる。センサパッチは、ジアゾレゾルシノール (diazoresorcinol) (例えばレザズリン (Rezazurin)) などの細胞生存能力インジケータを利用することができる。レザズリンは、市販の代謝活動インジケータである。この物質は、その酸化された形では、明るい紫色であり、その還元された形では、明るい桃色である。このようなアッセイを表面上に有するトランスポンダは、その酸化された形 (濃い紫色) からその還元された形 (明るい桃色) への変化を検出して、この色変化の事実を、リモートデバイスへの送信に向けて通信するように構成される。

【0065】

細胞生存能力が損なわれてきた場合、他のセンサパッチまたはトランスポンダによってバイオプロセッシングコンテナ環境をさらにテストする (例えば温度または pH をモニタする) ことで、バイオプロセッサの監督者は、環境条件を相応に変更するよう促されることになる。

【0066】

アッセイがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を選択的に結合するように構成された場合の前述の実施形態では、細菌細胞が当該場所で繁殖したときにアッセイの色が変化する。抗体を使用して、これらの細菌細胞がアッセイに結合される。センサは、トランスポンダの内部にあるか、またはアッセイがその上に形成されているチップの外部にあるが、このセンサは、アッセイの色 (例えば光吸収) の変化を分光学的に測定する。測定を行うのに使用されるシステムの複雑さに応じて、システムは単に、選択的な波長の光が表面を透過する状態から、光が表面によってほとんど吸収される状態に、表面が変化することを示すだけである場合がある。このようなシステムでは、出力は本質的に 2 値 (すなわちイエスとノーのどちらか) である。他の実施形態では、測定はより複雑であり、したがって、これらの測定から得られる情報はより詳細である。例えば、アッセイの表面を通じた透過率の種々の値が測定される場合があり、これらの値は、サンプル中の標的物質の濃度上昇を示すことができる。

【0067】

さらに他の実施形態では、前述の、関連するアッセイを備えた RF トランスポンダを、フェライト粉末やポリマー樹脂などの磁化材料と組み合わせることができる。このようなバイオトランスポンダは、外部から加えられた磁界を使用して可動である。トランスポン

10

20

30

40

50

ダは、サンプル中の成長培地を攪拌するのに使用される磁気攪拌要素の一部とすることができる。これにより、測定中にサンプルが十分に混合されることが確実になる。したがって、得られる結果は、標的物質の濃度がたまたま他のサンプル部分よりも高かったかまたは低かった隔離されたサンプル部分とは異なり、サンプル全体の中の状態を表す可能性がより高い。

【0068】

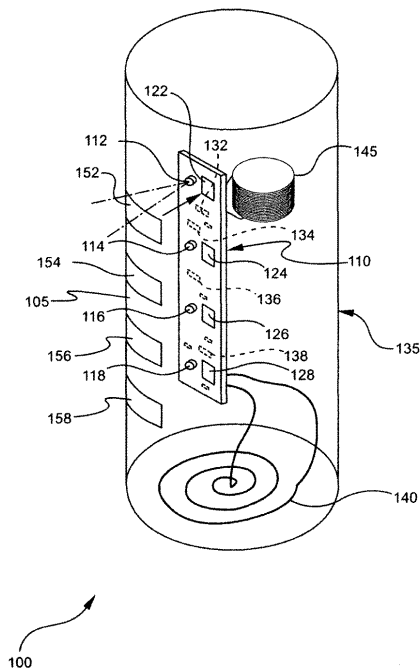
前述のRFIDトランスポンダアッセイの利点の1つは、トランスポンダ中のチップが固有のアドレスを含むことである。チップが固有のアドレスを有し、またこのアドレスは問合せ時に読み取ることができるので、サンプルボトルのラベル上にバーコードを有する必要はない。

10

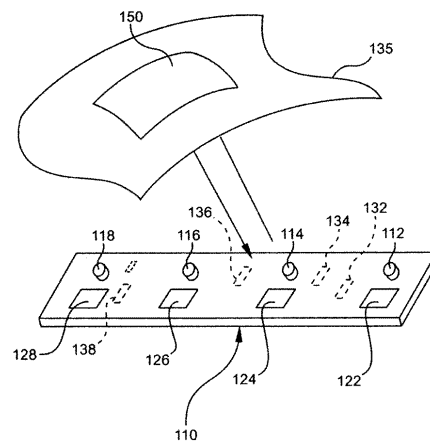
【0069】

本明細書における本発明を特定の実施形態に関して述べたが、これらの実施形態は本発明の原理および適用を例示するものに過ぎないことを理解されたい。したがって、これらの例示的な実施形態に多くの修正を加えることができること、ならびに、添付の特許請求の範囲によって定義する本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく他の構成を考案することもできることを理解されたい。

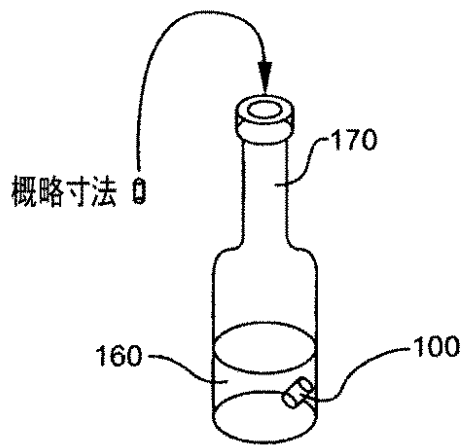
【図1】



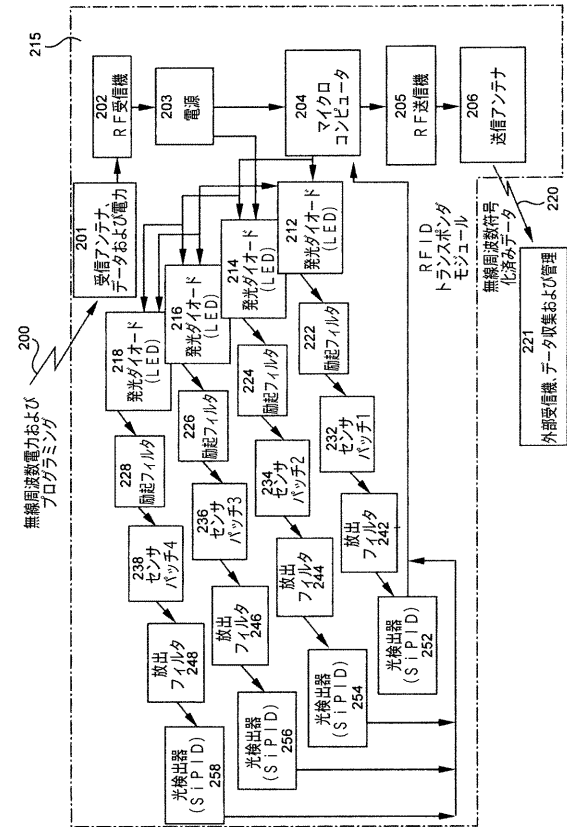
【図2】



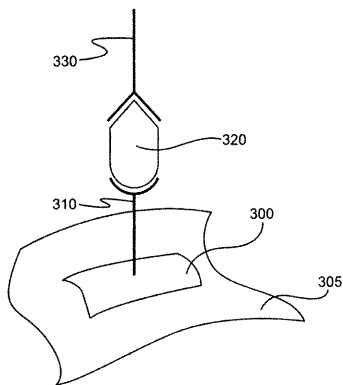
【図 3】



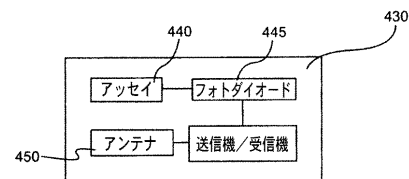
【図 4】



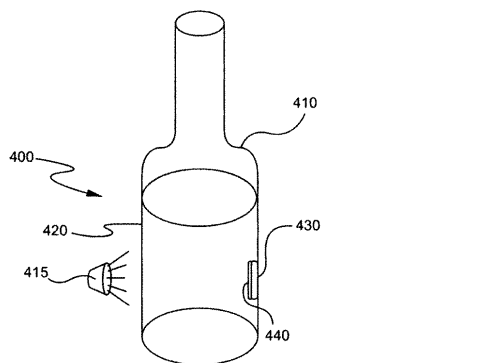
【図 5】



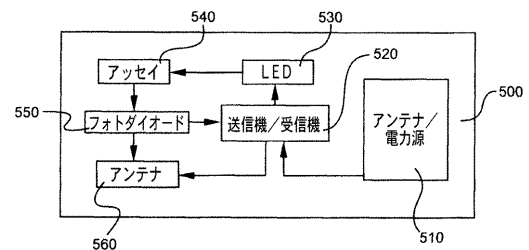
【図 7】



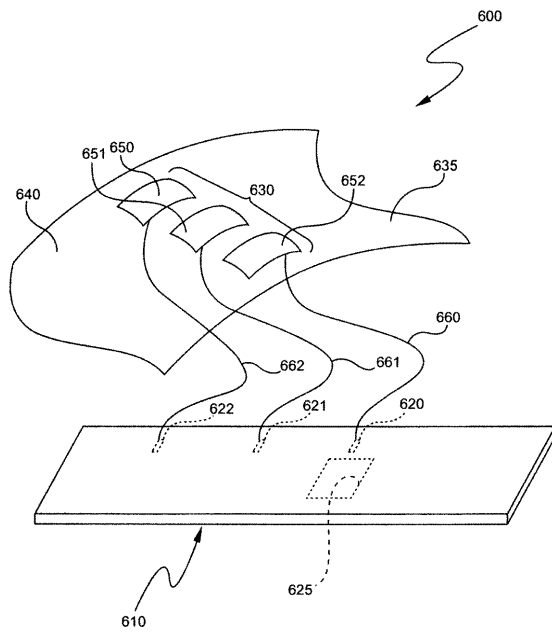
【図 6】



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

(74)代理人 100088915

弁理士 阿部 和夫

(72)発明者 ニコラス アール. バッチャー

アメリカ合衆国 21111 メリーランド州 モンクトン モンクトン ロード 750

(72)発明者 ポール ゴールデンバウム

アメリカ合衆国 89403 ネバダ州 デイトン グレイホーク ドライブ 738

(72)発明者 ロバート ローゼンステイン

アメリカ合衆国 21042 メリーランド州 エリコット シティ ブライト ベイ ウェイ
4273

(72)発明者 ティモシー ハンソン

アメリカ合衆国 17362 ペンシルベニア州 スプリング グローブ ハイリック ロード
6051

審査官 野村 伸雄

(56)参考文献 特表2006-509208 (JP, A)

特開2004-101253 (JP, A)

特開2004-325244 (JP, A)

国際公開第2006/026748 (WO, A1)

国際公開第2005/074161 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00-35/10

C12M 1/00

G08C 17/00

H04B 1/40