

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7666616号
(P7666616)

(45)発行日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(24)登録日 令和7年4月14日(2025.4.14)

(51)国際特許分類

G 0 1 N

27/414 (2006.01)

F I

G 0 1 N

27/414

3 0 1 X

G 0 1 N

27/414

Z N A

G 0 1 N

27/414

3 0 1 L

G 0 1 N

27/414

3 0 1 N

請求項の数 7 (全23頁)

(21)出願番号

特願2023-548393(P2023-548393)

(86)(22)出願日

令和4年8月30日(2022.8.30)

(86)国際出願番号

PCT/JP2022/032626

(87)国際公開番号

WO2023/042657

(87)国際公開日

令和5年3月23日(2023.3.23)

審査請求日

令和5年8月14日(2023.8.14)

(31)優先権主張番号

特願2021-151177(P2021-151177)

(32)優先日

令和3年9月16日(2021.9.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者

000004260

株式会社デンソー

愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地

(74)代理人

110000578

名古屋国際弁理士法人

(72)発明者

中川 和久

愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式

会社デンソー内

(72)発明者

清水 悠平

愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式

会社デンソー内

(72)発明者

小林 太輔

愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式

会社デンソー内

(72)発明者

鈴木 雅史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イオンセンサ、及び被検出物質の検出方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】
被検出物質（101）を検出するイオンセンサ（1）であって、
イオン検出素子（3）と、
電位の基準点を与える基準電極（5）と、
前記イオン検出素子のセンシングエリア（29）においてイオン濃度が変化可能な溶液（7）と、
前記溶液を収容するとともに、前記イオンセンサが検出可能なイオンの量を変化させる機能を有する標識体（107）と結合した前記被検出物質を前記溶液に導入するための開口を有する容器（9）と、
を備え、
前記イオン検出素子の前記センシングエリア（29）と、前記基準電極の少なくとも一部とは前記溶液の中に配置され、
前記溶液は前記基準電極の酸化還元反応に必要なイオンを含む、
イオンセンサ。
【請求項2】
請求項1に記載のイオンセンサであって、
前記イオン検出素子の表面のうち、前記センシングエリアから離れた部分である接触部（3A、3C）に接触する樹脂（27）と、
前記表面のうち、前記センシングエリアと、前記接触部との間の部分に設けられた段差

(3 2) と、
をさらに備える、
イオンセンサ。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のイオンセンサであって、
前記イオン検出素子が接着剤により表面に取り付けられる基材と、
前記基材の表面に設けられ、前記イオン検出素子と電氣的に接続される電極部と、
前記基材の表面のうち、前記イオン検出素子と前記電極部との間の部分に設けられた段
差 (1 3 0) と、
をさらに備える、
イオンセンサ。

10

【請求項 4】

請求項 3 に記載のイオンセンサであって、
前記基準電極は前記基材の表面に設けられ、
前記基準電極と前記電極部との間に前記イオン検出素子が位置しており、
前記基準電極は、前記電極部より大きい、
イオンセンサ。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のイオンセンサであって、
前記開口を閉塞する蓋をさらに備える、
イオンセンサ。

20

【請求項 6】

請求項 5 に記載のイオンセンサであって、
前記容器内に不活性ガスを含む、
イオンセンサ。

【請求項 7】

イオンセンサ (1) を用いる被検出物質 (1 0 1) の検出方法であって、
前記イオンセンサは、
イオン検出素子 (3) と、
電位の基準点を与える基準電極 (5) と、
前記イオン検出素子のセンシングエリア (2 9) においてイオン濃度が変化可能な溶
液 (7) と、を備え、
前記イオン検出素子の前記センシングエリア (2 9) を前記溶液の中に配置してから
、前記イオンセンサが検出可能なイオンの量を変化させる機能を有する標識体 (1 0 7)
と結合した前記被検出物質を前記溶液に導入し、
前記イオンセンサを用いて前記標識体の濃度に応じたイオンの量の変化を検出する、
被検出物質の検出方法。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【 0 0 0 1 】

40

本国際出願は、2021年9月16日に日本国特許庁に出願された日本国特許出願第2
021-151177号に基づく優先権を主張するものであり、日本国特許出願第202
1-151177号の全内容を本国際出願に参照により援用する。

【技術分野】

【 0 0 0 2 】

本開示は、イオンセンサ、及び被検出物質の検出方法に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

イオンセンサはイオン検出素子を備える。イオンセンサとして、pHセンサがある。イ
オン検出素子として、pHガラス電極、ISFET (Ion Sensitive Field Effect Trans

50

istor) が知られている。pH センサは非特許文献 1 に開示されている。I S F E T は非特許文献 2、3 に開示されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【文献】BUNSEKI KAGAKU Vol. 69, No. 7・8, pp. 385-397 (2020)

【文献】計測と制御 Vol. 25, No.11 (昭和61年11月)

【文献】Nature Vol. 475, pp. 348-352

【発明の概要】

【0005】

10

発明者の詳細な検討の結果、以下の課題が見出された。従来のイオンセンサを用いて溶液のイオンを測定する場合、イオン検出素子と溶液とが接してから、センシング界面に水和層が形成されるまで、イオンセンサの出力がドリフトし、安定しなかった。そのため、ユーザは、イオン検出素子と溶液とが接してから、イオンセンサの出力が安定するまで待たなければならなかった。

【0006】

本開示の 1 つの局面では、出力が安定するまでの時間を短縮できるイオンセンサ、及び被検出物質の検出方法を提供することが好ましい。

【0007】

本開示の 1 つの局面は、イオンセンサである。イオンセンサは、イオン検出素子と、電位の基準点を与える基準電極と、前記イオン検出素子のセンシングエリアにおいてイオン濃度が変化可能な溶液とを備える。前記イオン検出素子の前記センシングエリアは前記溶液の中に配置されている。

20

【0008】

本開示の 1 つの局面であるイオンセンサでは、イオン検出素子のセンシングエリアは溶液の中に配置されている。そのため、イオン検出素子は、出力のドリフトが落ち着いた状態にある。その結果、本開示の 1 つの局面であるイオンセンサを用いれば、出力が安定するまでの時間を短縮できる。

【0009】

本開示の別の局面は、イオンセンサを用いる被検出物質の検出方法である。前記イオンセンサは、イオン検出素子と、電位の基準点を与える基準電極と、前記イオン検出素子のセンシングエリアにおいてイオン濃度が変化可能な溶液と、を備える。イオンセンサにおいて、イオン検出素子の前記センシングエリアは溶液の中に配置されている。被検出物質の検出方法では、前記イオンセンサが検出可能なイオンの量を変化させる機能を有する標識体と結合した前記被検出物質を前記溶液に導入し、前記イオンセンサを用いて前記標識体の濃度に応じたイオンの量の変化を検出する。

30

【0010】

本開示の別の局面である被検出物質の検出方法では、イオンセンサを使用する。そのイオンセンサでは、イオン検出素子のセンシングエリアは溶液の中に配置されている。そのため、イオン検出素子は、出力のドリフトが落ち着いた状態にある。その結果、本開示の別の局面である被検出物質の検出方法では、イオンセンサの出力が安定するまでの時間を短縮できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】第 1 実施形態におけるイオンセンサの構成を表す側断面図である。

【図 2】第 1 実施形態におけるセンサ部とその周囲の構成を表す側断面図である。

【図 3】溶液を容器に導入した時点から、イオンセンサの出力を継続的に取得した結果を表すグラフである。

【図 4】溶液を入れ替えた直後から、溶液の pH を継続的に検出した結果を表すグラフである。

50

【図 5】溶液の中で生じる代謝を表す説明図である。

【図 6】各サンプルを溶液に加えた時点から 60 分後における溶液の pH の変化量を表すグラフである。

【図 7】図 7 A は溝部の構成を表す側断面図であり、図 7 B は、2 重に形成された突出部の構成を表す側断面図であり、図 7 C は、2 重に形成された溝部の構成を表す側断面図である。

【図 8】図 1 における V I I I - V I I I 断面を表す断面図である。

【図 9】第 2 実施形態におけるイオンセンサの構成を表す斜視図である。

【図 10】第 2 実施形態におけるイオンセンサを視点 P X から見た平面図である。

【図 11】第 2 実施形態におけるイオンセンサを視点 P Y から見た平面図である。

10

【図 12】第 3 実施形態におけるイオンセンサの構成を表す側断面図である。

【図 13】図 13 A は、視点 P X から見たセンサ部の溝部の構成を表す平面図であり、図 13 B は、視点 P X から見た、2 重に形成されたセンサ部の突出部の構成を表す平面図であり、図 13 C は、視点 P X から見た、2 重に形成されたセンサ部の溝部の構成を表す平面図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本開示の例示的な実施形態について図面を参照しながら説明する。

【0013】

< 第 1 実施形態 >

20

1. イオンセンサ 1 の構成

イオンセンサ 1 の構成を、図 1、図 2、及び図 8 に基づき説明する。図 1 に示すように、イオンセンサ 1 は、センサ部 3 と、電位の基準点を与える基準電極 5 と、溶液 7 と、容器 9 と、I S F E T 接続端子 11、13、15 と、基準電極接続端子 17 と、を備える。

【0014】

容器 9 は、底部 21 と、側部 23 と、蓋 25 とから構成される。蓋 25 は取り外しが可能である。蓋 25 を取付けたとき、容器 9 の内部は密閉される。底部 21 は、例えば、モールド成形体、プリント基板等から成る。

【0015】

図 1 及び図 8 に示すように、側部 23 は円筒状の形態を有する。底部 21 は、側部 23 の備える 2 つの端部のうちの一方に取り付けられている。蓋 25 は、側部 23 の備える 2 つの端部のうちの一方とは反対側の他方に取り付けられている。底部 21 と蓋 25 によって、側部 23 の備える 2 つの端部の開口が閉塞されている。

30

【0016】

側部 23 と底部 21 との接続箇所は、例えば、ネジ構造、エポキシ等の接着剤、レーザーや熱を用いた溶着、圧入、Oリング等のガスケットを介したシール、インサート成型などで密封されている。側部 23 と蓋 25 との接続箇所は、例えば、ゴム等の弾性材料、ネジ構造、アルミパウチ、フィルム等により密封されている。

【0017】

なお、図 1 において矢印で示すように、底部 21 から蓋 25 に向かう方向を X 方向とする。X 方向とは反対の方向を Y 方向とする。イオンセンサ 1 は、通常、Y 方向が鉛直方向と一致する向きで使用される。底部 21 の表面のうち、X 方向の側の表面を X 側の面 21 X とする。底部 21 の表面のうち、Y 方向の側の表面を Y 側の面 21 Y とする。

40

【0018】

底部 21 は、凹部 21 A と、凸部 21 B とを備える。凸部 21 B では、X 側の面 21 X が、凹部 21 A よりも、X 方向に突出している。図 8 に示すように、視点 P X から見て、凹部 21 A は中央側、凸部 21 B は端側に位置している。凹部 21 A は円形状、凸部 21 B は環状になっている。

【0019】

センサ部 3 は、I S F E T を備える。I S F E T はイオン検出素子に対応する。センサ

50

部 3 は、図 1 に示すように、容器 9 の内部に配置されている。センサ部 3 は、図 2 に示すように、凹部 2 1 A において、固定部材 2 6 によって、X 側の面 2 1 X に固定されている。センサ部 3 の表面は、X 側の面 3 A、Y 側の面 3 B、及び端面 3 C を含む。X 側の面 3 A は、X 方向の側にある主面である。X 側の面 3 A は溶液 7 と接する。Y 側の面 3 B は、Y 方向の側にある主面である。固定部材 2 6 は Y 側の面 3 B に接している。端面 3 C は、視点 P X から見たとき、センサ部 3 の外周端を構成する端面である。

【 0 0 2 0 】

図 1、図 2、及び図 8 に示すように、凹部 2 1 A に保護部材 2 7 が取り付けられている。図 8 に示すように、視点 P X から見て、保護部材 2 7 は、センサ部 3 を囲むように配置されている。保護部材 2 7 は、センサ部 3 の表面の一部である接触部 3 D と接触している。接触部 3 D は、端面 3 C を含んでいる。また、接触部 3 D は、X 側の面 3 A のうち、端面 3 C の側にある部分も含んでいる。接触部 3 D は端面 3 C と面 3 A との堺の縁を含んでいる。しかしながら、接触部 3 D は、後述するセンシングエリア 2 9 は含まない。保護部材 2 7 は、センサ部 3 の周囲では、X 側の面 2 1 X に接している。保護部材 2 7 は、フィル剤 2 7 A と、ダム剤 2 7 B とを備える。ダム剤 2 7 B は、X 側の面 3 A 上に位置する。ダム剤 2 7 B は、フィル剤 2 7 A よりも、センシングエリア 2 9 の側に位置する。ダム剤 2 7 B は、フィル剤 2 7 A がセンシングエリア 2 9 の方向に進むことを抑制する。

【 0 0 2 1 】

保護部材 2 7 の内部に複数のボンディングワイヤ 2 8 が設けられている。ボンディングワイヤ 2 8 は、保護部材 2 7 により覆われている。保護部材 2 7 は、エポキシ樹脂等の絶縁材料から成る。保護部材 2 7 は、ボンディングワイヤ 2 8 の保護及び絶縁、並びに、端面 3 C の保護の機能を有する。ボンディングワイヤ 2 8 は、センサ部 3 が備える I S F E T と、I S F E T 接続端子 1 1、1 3、1 5 とを電氣的に接続している。

【 0 0 2 2 】

X 側の面 3 A にセンシングエリア 2 9 が設けられている。センシングエリア 2 9 は、I S F E T の検出対象であるイオン（以下では対象イオンとする）を検出する。本実施形態では、対象イオンは水素イオンである。センシングエリア 2 9 は、視点 P X から見て、X 側の面 3 A の中央付近に位置する。センシングエリア 2 9 は保護部材 2 7 に覆われていない。

【 0 0 2 3 】

図 2 に示すように、センサ部 3 は、X 方向の側に、ゲート絶縁膜 3 4 と、アルミパッド 3 6 とを備える。X 側の面 3 A は、ゲート絶縁膜 3 4 の表面である。アルミパッド 3 6 は、ボンディングワイヤ 2 8 との通電のために設けられている。

【 0 0 2 4 】

図 2 に示すように、X 側の面 3 A に突出部 3 0 が形成されている。視点 P X から見たとき、突出部 3 0 の形状は環状である。突出部 3 0 は、センシングエリア 2 9 の周囲を囲むように配置されている。

【 0 0 2 5 】

視点 P X から見たとき、保護部材 2 7 は、突出部 3 0 の外側に位置する。突出部 3 0 の一部は、センシングエリア 2 9 と保護部材 2 7 との間の部分に設けられている。突出部 3 0 は、その周囲の X 側の面 3 A に比べて、X 方向に突出している。そのため、突出部 3 0 と、その周囲の X 側の面 3 A との間には段差 3 2 が形成されている。

【 0 0 2 6 】

基準電極 5 は、容器 9 の内部に配置されている。基準電極 5 は、凸部 2 1 B において、X 側の面 2 1 X に取り付けられている。基準電極 5 は、センサ部 3 よりも、X 方向の側にある。すなわち、基準電極 5 はセンサ部 3 よりも蓋 2 5 側に位置している。

基準電極 5 は、A g / A g C l 電極である。

【 0 0 2 7 】

図 1 に示すように、溶液 7 は、容器 9 に収容されている。溶液 7 は、センシングエリア 2 9 においてイオン濃度が変化可能な溶液である。溶液 7 は塩化物イオンを含む水溶液で

10

20

30

40

50

ある。塩化物イオンの濃度は $0.01\text{ M} \sim 3\text{ M}$ である。塩化物イオンの濃度が $0.01\text{ M} \sim 3\text{ M}$ である場合、イオンセンサ 1 の出力変動を一層抑制できる。イオンセンサ 1 の出力は、例えば、センシングエリア 29 の電位変化に伴う電流値である。塩化物イオンは、基準電極 5 の酸化還元反応に必要なイオンである。溶液 7 は、例えば、イオンセンサ 1 を使用しないときにも、容器 9 に収容されている。

【0028】

図 1 に示すように、センサ部 3 は、溶液 7 の中に配置されている。そのため、センシングエリア 29 も、溶液 7 の中に配置されている。基準電極 5 も、溶液 7 の中に配置されている。イオンセンサ 1 の通常の使用時において、基準電極 25 はセンサ部 3 よりも溶液 7 の液面側に位置している。

10

【0029】

ISFET 接続端子 11、13、15、及び基準電極接続端子 17 は、金属等の導電性の材料から成る部材である。ISFET 接続端子 11、13、15、及び基準電極接続端子 17 は、樹脂モールドにより、底部 21 に埋め込まれている。

【0030】

ISFET 接続端子 11 は、X 側の面 21X に露出している電極部 11X を備える。ボンディングワイヤ 28 は、電極部 11X において、ISFET 接続端子 11 に接続している。電極部 11X は、保護部材 27 により覆われている。また、ISFET 接続端子 11 は、Y 側の面 21Y に露出している電極部 11Y を備える。

【0031】

20

ISFET 接続端子 13 は、X 側の面 21X に露出している電極部 13X を備える。ボンディングワイヤ 28 は、電極部 13X において、ISFET 接続端子 13 に接続している。電極部 13X は、保護部材 27 により覆われている。また、ISFET 接続端子 13 は、Y 側の面 21Y に露出している電極部 13Y を備える。

【0032】

ISFET 接続端子 15 は、X 側の面 21X に露出している電極部 15X を備える。ボンディングワイヤ 28 は、電極部 15X において、ISFET 接続端子 15 に接続している。電極部 15X は、保護部材 27 により覆われている。また、ISFET 接続端子 15 は、Y 側の面 21Y に露出している電極部 15Y を備える。

【0033】

30

基準電極接続端子 17 は、基準電極 5 と電氣的に接続している。基準電極接続端子 17 は、Y 側の面 21Y に露出している電極部 17Y を備える。電極部 11Y、13Y、15Y、17Y は、イオンセンサ 1 の信号を外部の装置に出力することができる。

【0034】

容器 9 の内部のうち一部は気体により占められる。その気体は、例えば、不活性ガスである。不活性ガスは、例えば、窒素等である。

【0035】

イオンセンサ 1 は、例えば、以下のように使用できる。蓋 25 を外し、被検出物質を溶液 7 に加える。その後、蓋 25 によって容器 9 の内部空間を密閉して、容器 9 の内部の気体を不活性ガスと置換した。被検出物質は、個体であってもよいし、液体であってもよいし、気体であってもよい。被検出物質を加えたことで、溶液 7 における対象イオンの量が変化する。

40

【0036】

例えば、被検出物質と結合している標識体が、対象イオンを生成又は消費する反応を生じさせることで、溶液 7 における対象イオンの量が変化する。対象イオンを生成又は消費する反応に関与する物質は、イオンセンサ 1 を使用する前から溶液 7 に含まれていてもよいし、イオンセンサ 1 を使用するとき溶液 7 に加えられてもよい。対象イオンの量が変化すると、基準電極 5 が与える電位を基準として、センシングエリア 29 の表面電位が変化する。この表面電位の変化により、ISFET の内部の半導体表面に引き付けられる自由電子の量が変化する。自由電子の量の変化に伴う電流値を計測することで、イオンの量

50

の変化を検出する。イオンセンサ 1 は、標識体の濃度に応じたイオンの量の変化を検出する。

【 0 0 3 7 】

2. 被検出物質の検出方法

本開示の被検出物質の検出方法では、イオンセンサ 1 を用いる。イオンセンサ 1 は、前記「1. イオンセンサ 1 の構成」の項で述べたものである。

【 0 0 3 8 】

被検出物質の検出方法では、被検出物質を溶液 7 に導入する。導入される被検出物質は、標識体と結合している。標識体は、溶液 7 の中にあるイオンの量を変化させる機能を有する。イオンセンサ 1 は、そのイオンを検出可能である。

10

【 0 0 3 9 】

イオンセンサ 1 を用いて、溶液 7 におけるイオンの量の変化を検出する。溶液 7 に導入された被検出物質が多いほど、標識体の数が多く、イオンの量の変化量も大きい。すなわち、イオンの量の変化量は、標識体の濃度に応じた量になる。イオンの量の変化量は、例えば、標識体の濃度に比例する。よって、被検出物質の検出方法では、溶液 7 におけるイオンの量の変化量に基づき、被検出物質を検出することができる。被検出物質の検出方法により、被検出物質の有無を定性的に判断することができる。また、被検出物質の検出方法により、被検出物質の量を定量することができる。

【 0 0 4 0 】

例えば、図 5 に示すように、ウイルス 1 0 1 等の被検出物質に対し、融合体 1 0 3 が結合している。融合体 1 0 3 は、結合物質 1 0 5 と、標識体 1 0 7 とを備える。結合物質 1 0 5 は、被検出物質と結合する活性を有する。標識体 1 0 7 は、結合物質 1 0 5 を介して、被検出物質に結合している。結合物質 1 0 5 として、例えば、低分子タンパク質製剤、核酸アプタマー、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体等が挙げられる。

20

【 0 0 4 1 】

低分子タンパク質製剤として、例えば、フラグメント抗体、一本鎖抗体、ディアボディ (Diabody)、ナノボディ (Nanobody)、VHH、ペプチドアプタマー等が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

核酸アプタマーの塩基数は、例えば、10 以上 100 以下である。塩基数が 100 以下である場合、被検出物質が他の物質に接近していても、融合体 1 0 3 は、他の物質からの干渉を受け難く、被検出物質に結合し易い。

30

【 0 0 4 3 】

核酸アプタマーは、例えば、核酸から成る単位が複数連結したものであってもよい。各単位の塩基数は、10 以上 100 以下であることが好ましい。各単位の塩基数が 100 以下である場合、被検出物質が他の物質に接近していても、融合体 1 0 3 は、他の物質からの干渉を受け難く、被検出物質に結合し易い。

【 0 0 4 4 】

核酸アプタマーとして、例えば、DNA アプタマー、RNA アプタマーが挙げられる。結合物質 1 0 5 は、例えば、インビトロプロセスにより化学的に合成できる。結合物質 1 0 5 は、例えば、抗体と抗原の間で生じるタイプの分子間相互作用により、被検出物質と結合する。抗体と抗原の間で生じるタイプの分子間相互作用による結合として、例えば、水素結合、静電的相補性による結合、疎水性接触による結合、立体接合等が挙げられる。

40

【 0 0 4 5 】

標識体 1 0 7 は、結合物質 1 0 5 に融合している。標識体 1 0 7 は、イオンセンサ 1 が検出可能なイオンの量を変化させる機能を有する。標識体 1 0 7 として、例えば、酵素等が挙げられる。酵素は、例えば、基質を出発物質とする代謝を誘発する活性 (以下では酵素活性とする) を有する。代謝として、例えば、水素イオンを産生する代謝、水素イオンを消費する代謝等がある。

【 0 0 4 6 】

50

水素イオンを産生する代謝、又は、水素イオンを消費する代謝が生じると、溶液 7 における水素イオン濃度が変化する。酵素として、例えば、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (protoporphyrinogen oxidase)、D-アラビノース-1-デヒドロゲナーゼ (D-arabinose 1-dehydrogenase)、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)、シクロヘキサン-1,2-ジオールデヒドロゲナーゼ (cyclohexane-1,2-diol dehydrogenase)、1,3-プロパンジオールデヒドロゲナーゼ (1,3-propanediol dehydrogenase)、ウロン酸デヒドロゲナーゼ (uronate dehydrogenase)、2'-デヒドロカナマイシンレダクターゼ (2'-dehydrokanamycin reductase)、コレステロールオキシダーゼ (cholesterol oxidase)、ラクトアルデヒドデヒドロゲナーゼ (lactaldehyde dehydrogenase)、2,5-ジオキソ吉草酸デヒドロゲナーゼ (2,5-dioxovalerate dehydrogenase)、シンナモイル-補酵素A-レダクターゼ (cinnamoyl-CoA reductase)、ベタインアルデヒドデヒドロゲナーゼ (betaine-aldehyde dehydrogenase)、ヒ酸レダクターゼ (Arsenate reductase)、2-エン酸レダクターゼ (2-enoate reductase)、フマル酸レダクターゼ (fumarate reductase)、コプロポルフィリノーゲンデヒドロゲナーゼ (coproporphyrinogen dehydrogenase)、3-オキソステロイド-1-デヒドロゲナーゼ (3-oxosteroid 1-dehydrogenase)、3-オキソ-5 α -ステロイド4-デヒドロゲナーゼ (3-oxo-5 α -steroid 4-dehydrogenase)、アラニンデヒドロゲナーゼ (alanine dehydrogenase)、ジアミノピメリン酸デヒドロゲナーゼ (diaminopimelate dehydrogenase)、アルカリフォスファターゼ (Alkaline Phosphatase)、 β -ラクタマーゼ (beta-lactamase)、カルボニルレダクターゼ (carbonyl reductase)、シキミ酸デヒドロゲナーゼ (shikimate dehydrogenase)、D-乳酸デヒドロゲナーゼ (D-lactate dehydrogenase)、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ (malate dehydrogenase)、ジアセチルレダクターゼ (diacetyl reductase)、D-キシロースレダクターゼ (D-xylose reductase)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (glucose-6-phosphate dehydrogenase)、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (isocitrate dehydrogenase)、3 α -ヒドロキシステロイド3-デヒドロゲナーゼ (3 α -hydroxysteroid 3-dehydrogenase)、グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (glycerol-3-phosphate dehydrogenase)、クロライドペルオキシダーゼ (chloride peroxidase)、ギ酸デヒドロゲナーゼ (formate dehydrogenase)、フェレドキシン-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリル酸レダクターゼ (ferredoxin-NADP⁺ reductase)、ルブレドキシン-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリル酸レダクターゼ (rubredoxin-NAD(P)⁺ reductase)、アスパラギン酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ (aspartate-semialdehyde dehydrogenase)、アスパラギン酸デヒドロゲナーゼ (aspartate dehydrogenase)、アルデヒドデヒドロゲナーゼ (aldehyde dehydrogenase)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (glutamate dehydrogenase)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリル酸-ヘムタンパク質レダクターゼ (NADPH-hemoprotein reductase)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリル酸-デヒドロゲナーゼ (NAD(P)H dehydrogenase)、ジヒドロリポイルデヒドロゲナーゼ (dihydrolipoyl dehydrogenase)、チオレドキシンジスルフィドレダクターゼ (thioredoxin-disulfide reductase)、亜硫酸デヒドロゲナーゼ (sulfite dehydrogenase)、炭酸アンヒドラーゼ (Carbonic Anhydrase)、グルコキナーゼ (Glucokinase)、及びペルオキシダーゼ (peroxidase) から成る群から選択される 1 以上が挙げられる。

【0047】

例えば、標識体 107 と結合物質 105 とは、それぞれ化学置換基を有する。例えば、標識体 107 の化学置換基と結合物質 105 の化学置換基とが結合することにより、標識体 107 は結合物質 105 に融合している。

【0048】

標識体 107 の化学置換基として、例えば、アビジン、ストレプトアビジン、ニュートラアビジン、N-ヒドロキシスクシンイミド、アジドやアルキン、ジベンゾシクロオクチン、ビスクロノニン、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロパルギル、チオール、マレイミド等

が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

結合物質 1 0 5 の化学置換基として、例えば、ビオチン、一級アミン、アジド、アルキン、ジベンゾシクロオクチン、ビシクロノニン、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロパルギル、チオール等が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

被検出物質として、例えば、タンパク質、糖、脂質、抗原、細胞、ウイルス等が挙げられる。抗原として、例えば、細胞やウイルスが提示する抗原、又は、細胞やウイルスが含む抗原等が挙げられる。細胞やウイルスが提示する抗原、又は、細胞やウイルスが含む抗原として、例えば、新型コロナウイルス S A R S - C o V - 2 における R B D 領域（以下では R B D とする）等が挙げられる。ウイルスとして、例えば、新型コロナウイルス S A R S - C o V - 2 等が挙げられる。

10

【 0 0 5 1 】

3 . イオンセンサ 1、及び被検出物質の検出方法が奏する効果

(1 A) センシングエリア 2 9 は溶液 7 の中に配置されている。そのため、I S F E T は、出力のドリフトが落ち着いた状態にある。その結果、イオンセンサ 1 を用いれば、出力が安定するまでの時間を短縮できる。I S F E T の出力のドリフトが落ち着く理由は、センシングエリア 2 9 が溶液 7 の中に配置されているときに、センシングエリア 2 9 の表面と溶液 7 との間に水和層が形成されることや、ナトリウムイオンがセンシングエリア 2 9 に浸み込んでゆくことであると推測される。

20

【 0 0 5 2 】

また、基準電極 5 は溶液 7 の中に配置されている。そのため、基準電極 5 は、出力のドリフトが落ち着いた状態にある。その結果、イオンセンサ 1 を用いれば、出力が安定するまでの時間を短縮できる。

【 0 0 5 3 】

上記の効果を確かめるために以下の試験を行った。まず、容器 9 に溶液 7 が入っていないイオンセンサ 1 を用意した。次に、溶液 7 を容器 9 の中に導入した。溶液 7 を導入した時点から、イオンセンサ 1 の出力を継続的に取得した。

【 0 0 5 4 】

イオンセンサ 1 の出力は図 3 に示すとおりであった。溶液 7 を容器 9 の中に導入した直後は、出力のドリフトが大きく、時間が経過すると、出力のドリフトは小さくなった。通常の使用時において、イオンセンサ 1 は、センシングエリア 2 9 及び基準電極 5 が溶液 7 の中に浸漬されている浸漬状態である。この浸漬状態にあるイオンセンサ 1 の出力のドリフトは、例えば、図 3 に示す 3 0 0 分時における出力のドリフトのように、小さく安定していることが期待される。

30

【 0 0 5 5 】

(1 B) イオンセンサ 1 を保管するとき、センシングエリア 2 9 及び基準電極 5 は溶液 7 の中に配置されている。そのため、センシングエリア 2 9 が大気に曝されている場合に比べて、センシングエリア 2 9 に付着する汚染物質は限定される。その結果、汚染物質の付着に起因するイオンセンサ 1 の特性変動を予測することができる。

40

【 0 0 5 6 】

(1 C) 従来の基準電極は、A g / A g C l 電極と、それを収容するガラス容器と、ガラス容器内を満たす K C l 溶液を備えていた。ガラス容器は液絡部を備えていた。液絡部とは、被検出溶液とガラス容器内の K C l 溶液との電気的な接続を行う部分である。従来の基準電極を用いる場合、K C l 溶液が液絡部を通り、溶液 7 にしみ出すことがある。その場合、溶液 7 の塩濃度が変化し、イオンセンサ 1 の検出精度が低下する。

【 0 0 5 7 】

イオンセンサ 1 では、溶液 7 が塩化物イオンを含む。そのため、基準電極 5 は、ガラス容器、及び、ガラス容器内を満たす K C l 溶液を備えなくてもよい。その結果、上記の K C l 溶液のしみ出しの問題を抑制できる。

50

【 0 0 5 8 】

(1 D) 容器 9 は密閉されている。そのため、イオンセンサ 1 を長期間保管した場合でも、大気中の CO_2 等が溶液 7 に溶け込むことを抑制できる。その結果、溶液 7 における pH の変動を抑制できる。

【 0 0 5 9 】

上記の効果を確かめるために以下の試験を行った。試験例 1 では、イオンセンサ 1 の溶液 7 を入れ替えた。溶液 7 を入れ替えた直後に、蓋 2 5 を閉め、容器 9 内の空間を窒素ガスでパージした。また、試験例 2 では、イオンセンサ 1 の溶液 7 を入れ替えた。試験例 2 では、溶液 7 を入れ替えた後、蓋 2 5 を取り付けないままに放置した。試験例 1、2 のそれぞれについて、溶液 7 を入れ替えた直後から、イオンセンサ 1 を用いて溶液 7 の pH を継続的に検出した。検出結果は図 4 に示すとおりであった。

10

【 0 0 6 0 】

試験例 1 では、pH の変化は小さかった。その理由は、蓋 2 5 を閉め、容器 9 内の空間を窒素ガスでパージしたことにより、大気中の CO_2 等が溶液 7 に溶け込むことを抑制できたためである。試験例 2 では、pH の変化は大きかった。その理由は、蓋 2 5 を開放していたため、大気中の CO_2 等が溶液 7 に多く溶け込んだためである。

【 0 0 6 1 】

(1 E) 保護部材 2 7 に含まれる樹脂はブリードを発生させることがある。イオンセンサ 1 は突出部 3 0 を備える。突出部 3 0 はブリードの進行方向を変える。また、突出部 3 0 が存在することで、樹脂からセンシングエリア 2 9 までの経路が長くなる。そのため、保護部材 2 7 がブリードを発生させた場合でも、突出部 3 0 は、ブリードがセンシングエリア 2 9 に到達することを抑制する。その結果、ブリードによってイオンセンサ 1 の検出精度が低下することを抑制できる。

20

【 0 0 6 2 】

(1 F) 被検出物質の検出方法では、イオンセンサ 1 を使用する。そのため、上記 (1 A) ~ (1 E) の効果を奏することができる。

【 0 0 6 3 】

4 . 参考例

(4 - 1) 融合体 1 0 3 の合成

配列番号 1 の塩基配列を有する DNA アプタマー (以下では未修飾 DNA アプタマーとする) を、インビトロプロセスにより化学的に合成した。未修飾 DNA アプタマーの塩基配列は、「 5 ' - C A G C A C C G A C C T T G T G C T T T G G G A G T G C T G G T C C A A G G G C G T T A A T G G A C A - 3 ' 」であった。未修飾 DNA アプタマーは、Anal. Chem. 2020, 92, 9895 - 9900 (以下では文献 1 とする) に記載されている。

30

【 0 0 6 4 】

なお、文献 1 の記載によると、未修飾 DNA アプタマーは、新型コロナウイルス SARS - CoV - 2 のスパイク糖タンパク質における RBD を被検出物質とする DNA アプタマーである。次に、未修飾 DNA アプタマーの 5 ' 末端を、C6 スペーサーを介して、ビオチンで化学修飾した。

40

【 0 0 6 5 】

以上の工程により、DNA アプタマーが得られた。DNA アプタマーは結合物質 1 0 5 に対応する。DNA アプタマーをリン酸緩衝液 (以下では 1 x PBS / T とする) に溶解し、DNA アプタマー溶液を製造した。DNA アプタマー溶液における DNA アプタマーの濃度は、 $10 \mu\text{mol} / \text{l}$ であった。

【 0 0 6 6 】

1 x PBS / T は、界面活性剤 Tween 20 を 0 . 0 5 % (v / v) 含んでいた。また、1 x PBS / T は、 $137 \text{mmol} / \text{l}$ の NaCl と、 $8.1 \text{mmol} / \text{l}$ の Na_2HPO_4 と、 $2.7 \text{mmol} / \text{l}$ の KCl と、 $1.47 \text{mmol} / \text{l}$ の KH_2PO_4 とを含んでいた。

50

【0067】

標識体107として、ストレプトアビジン-アルカリフォスファターゼ結合体(ThermoFisher Scientific社、製品番号S921)を用意した。この標識体107は酵素である。ストレプトアビジン-アルカリフォスファターゼ結合体は、アルカリフォスファターゼを、ストレプトアビジンで修飾することで得られる。ストレプトアビジンは、標識体107を修飾する化学置換基である。標識体107を、1xPBS/Tに溶解し、標識体溶液を製造した。標識体溶液における標識体107の濃度は、20 $\mu\text{mol/l}$ であった。

【0068】

100 μL のDNAアプタマー溶液と、5 μL の標識体溶液とを混合し、室温で1時間静置した。このとき、ビオチン-ストレプトアビジンの相互作用により、DNAアプタマーと標識体107とが融合し、融合体103が合成された。

10

【0069】

次に、融合体103を精製し、回収した。具体的には、限外濾過フィルターを用いて、標識体107と融合しなかったDNAアプタマーを融合体103から分離し、融合体103を回収した。

【0070】

なお、結合物質105は、前記のDNAアプタマー以外の結合物質105であってもよい。結合物質105は、例えば、低分子タンパク質製剤、RNAアプタマー、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体であってもよい。低分子タンパク質製剤として、例えば、フラグメント抗体、一本鎖抗体、ディアボディ(Diabody)、ナノボディ(Nanobody)、VHH、ペプチドアプタマー等が挙げられる。

20

【0071】

また、DNAアプタマーの塩基配列は、配列番号1の塩基配列以外の塩基配列であってもよい。DNAアプタマーの塩基配列は、分析したい被検出物質に応じて選定できる。

また、結合物質105と標識体107との融合は、ビオチン-ストレプトアビジンの相互作用に基づく融合以外の融合であってもよい。また、核酸アプタマーを結合物質105として使用する場合、核酸アプタマーにおける5'末端以外の末端が標識体107と融合してもよい。

【0072】

30

また、低分子タンパク質製剤を結合物質105として使用する場合、低分子タンパク質製剤におけるN末端が標識体107と融合してもよいし、C末端が標識体107と融合してもよい。モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を結合物質105として使用する場合も、標識体107との融合によって被検出物質との結合性が喪失されないのであれば、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体におけるN末端が標識体107と融合してもよいし、C末端が標識体107と融合してもよい。

【0073】

(4-2)被検出物質の検出方法の実施

被検出物質として、新型コロナウイルスSARS-CoV-2(以下ではSARS-CoV-2とする)を用意した。SARS-CoV-2を1xPBS/Tに懸濁させることで、8種類の懸濁液を製造した。8種類の懸濁液は、懸濁液に含まれるSARS-CoV-2のコピー数のみににおいて相違する。8種類の懸濁液におけるSARS-CoV-2のコピー数は、それぞれ、定量PCR換算で、懸濁液1 μL あたり、0、10の1乗、40、10の2乗、10の3乗、10の4乗、10の5乗、10の6乗であった。以下の工程は、8種類の懸濁液のそれぞれについて行った。

40

【0074】

次に、25 μL の懸濁液に、25 μL の融合体溶液を滴下し、常温で10分間静置した。融合体溶液は、前記「(4-1)融合体103の合成」において合成した融合体103を含む溶液である。融合体溶液における融合体103の濃度は10 nmol/l であった。このとき、一部の融合体103と、被検出物質とが結合した。

50

【 0 0 7 5 】

次に、静置後の懸濁液の全量を、ナノセップ遠心ろ過デバイス分画分子量 3 0 0 K (P A L L 社、製品番号 O D 3 0 0 C 3 4) に滴下し、高速遠心分離を行った。高速遠心分離により、被検出物質と結合した融合体 1 0 3 を回収し、被検出物質と結合しなかった融合体 1 0 3 を分離した。

【 0 0 7 6 】

次に、ナノセップ遠心ろ過デバイス分画分子量 3 0 0 K を、1 × P B S / T で 3 回洗浄した。このとき、S A R S - C o V - 2 と結合していない融合体 1 0 3 が除去された。

次に、p N P P を、イオンセンサ 1 の溶液 7 に溶解した。溶液 7 における p N P P の濃度は 1 0 m m o l / l であった。

10

【 0 0 7 7 】

次に、溶液 7 をナノセップ遠心ろ過デバイス分画分子量 3 0 0 K 内に加えた。このとき、図 5 に示すように、溶液 7 の中で、アルカリフォスファターゼの酵素活性により、p N P P を基質 1 2 1 とする代謝が誘発され、p N P P からリン酸基が分離した。その結果、生成物 1 2 3 が生じた。生成物 1 2 3 は無機リン酸と p - ニトロフェノールとであった。

【 0 0 7 8 】

なお、アルカリフォスファターゼを含む標識体 1 0 7 は結合物質 1 0 5 と融合し、融合体 1 0 3 を形成している。融合体 1 0 3 はウイルス 1 0 1 と結合している。ウイルス 1 0 1 は S A R S - C o V - 2 である。

【 0 0 7 9 】

20

p - ニトロフェノールの吸収極大波長は 4 0 5 n m である。そのため、p - ニトロフェノールを含む溶液 7 は黄色に発色した。また、生成した無機リン酸は、溶液 7 の中において電離し、水素イオンを放出した。そのため、溶液 7 の p H が低下した。

【 0 0 8 0 】

溶液 7 の p H を継続的に記録した。溶液 7 をナノセップ遠心ろ過デバイス分画分子量 3 0 0 K 内に加えた時刻（以下では初期時刻とする）から 6 0 分後における p H の変化量を図 6 に示す。p H の変化量とは、初期時刻における p H からの変化量である。

【 0 0 8 1 】

図 6 に示すように、懸濁液における S A R S - C o V - 2 のコピー数が多いほど、p H の変化量が大きかった。p H の変化量とは、ブランクに対する p H の変化量を意味する。

30

p H の記録結果は、以下のことを示す。融合体 1 0 3 が備える D N A アプタマーは、標識体 1 0 7 と融合した状態でも、S A R S - C o V - 2 に対し結合活性を有していた。また、融合体 1 0 3 が備えるアルカリフォスファターゼは、D N A アプタマーと融合した状態でも、p N P P を基質とする代謝を誘発する酵素活性を有していた。また、p N P P を基質とする代謝により生成される無機リン酸が溶液中において電離し、水素イオンを放出した。その結果、溶液 7 の p H が低下した。また、懸濁液における S A R S - C o V - 2 のコピー数が 1 0 の 3 乗以上である場合、p H の変化量が一層大きかった。

【 0 0 8 2 】

なお、被検出物質と結合しなかった融合体 1 0 3 を除去するために、ナノセップ遠心ろ過デバイス分画分子量 3 0 0 K 以外の遠心ろ過デバイスを使用してもよい。遠心ろ過デバイスは、例えば、ナノセップ遠心ろ過デバイス分画分子量 3 0 0 K と同等の分子量カットオフ値を有する。

40

【 0 0 8 3 】

また、被検出物質と結合しなかった融合体 1 0 3 を除去する方法は、遠心ろ過以外の方法であってもよい。被検出物質と結合しなかった融合体 1 0 3 を除去する方法として、例えば、E L I S A プレートや磁性体ビーズを利用したサンドイッチ方式の除去方法、ろ紙又はゲルを利用したろ過クロマトグラフィーによる除去方法、ゲル等の担体に抗体を担持したアフィニティークロマトグラフィーによる除去方法等が挙げられる。

【 0 0 8 4 】

< 第 2 実施形態 >

50

1. 第1実施形態との相違点

第2実施形態は、基本的な構成は第1実施形態と同様であるため、相違点について以下に説明する。なお、第1実施形態と同じ符号は、同一の構成を示すものであって、先行する説明を参照する。

【0085】

第2実施形態のイオンセンサ1は、図9～図11に示す形態を有する。なお、図9では、溶液7、蓋25、及び保護部材27の記載は省略している。

【0086】

底部21はプリント基板である。底部21は凹部21A及び凸部21Bを備えず、X側の面21Xは平坦である。X方向に直交する断面において、底部21の断面形状はオーバル形状である。

10

【0087】

センサ部3は、X側の面21Xの中央に、接着剤により固定されている。センサ部3は、ISFETと、温度センサとを備える。なお、底部21は、センサ部3を取り付ける基材に対応する。

【0088】

図10は、イオンセンサ1を視点PXから見た平面図である。図10に示すように、X方向の側の面21Xに、電極部111X、113X、115X、116Xが形成されている。電極部111X、113X、115X、116Xは、それぞれ、金属の薄膜である。電極部111X、113X、115X、116Xの形状は、それぞれ、矩形である。電極部111X、113X、115Xは、それぞれ、ボンディングワイヤ28により、センサ部3が備えるISFETと電氣的に接続している。電極部116Xは、ボンディングワイヤ28により、センサ部3が備える温度センサと電氣的に接続している。

20

【0089】

図10に示すように、X側の面21Xに、基準電極5が形成されている。基準電極5は、AgClの膜である。塩化銀の膜は金属の膜に対応する。基準電極5の形状は矩形である。図9、図10に示すように、視点PXから見て、電極部111X、113X、115X、116Xは、センサ部3を基準として、一方の側に配列されている。基準電極5は、センサ部3を基準として、電極部111X、113X、115X、116Xとは反対の側に設けられている。電極部111X、113X、115X、116Xと、基準電極5との間にセンサ部3が位置している。基準電極5は、電極部111X、113X、115X、116Xよりも、視点PXから見た平面の大きさが、大きくなっている。

30

【0090】

X側の面21Xのうち、センサ部3と、電極部111X、113X、115X、116Xとの間に、突出部130が形成されている。視点PXから見たとき、突出部130の形状は直線である。突出部130は、電極部111X、113X、115X、116Xそれぞれとセンサ部3とを結ぶ仮想直線を横断している。突出部130は、その周囲のX側の面21Xに比べて、X方向に突出している。そのため、突出部130と、その周囲のX側の面21Xとの間には段差が形成されている。

【0091】

40

図11は、イオンセンサ1を視点PYから見た平面図である。図11に示すように、Y側の面21Yに、電極部111Y、113Y、115Y、116Y、117Yが形成されている。電極部111Y、113Y、115Y、116Y、117Yは、それぞれ、金属の薄膜である。

【0092】

底部21は、スルーホール211、213、215、216、217を備える。スルーホール211は、視点PXから見たとき、電極部111Xの一部と重なる位置にある。電極部111Xは、スルーホール211により、電極部111Yと電氣的に接続している。

【0093】

スルーホール213は、視点PXから見たとき、電極部113Xの一部と重なる位置に

50

ある。電極部 1 1 3 X は、スルーホール 2 1 3 により、電極部 1 1 3 Y と電氣的に接続している。

【 0 0 9 4 】

スルーホール 2 1 5 は、視点 P X から見たとき、電極部 1 1 5 X の一部と重なる位置にある。電極部 1 1 5 X は、スルーホール 2 1 5 により、電極部 1 1 5 Y と電氣的に接続している。

【 0 0 9 5 】

スルーホール 2 1 6 は、視点 P X から見たとき、電極部 1 1 6 X の一部と重なる位置にある。電極部 1 1 6 X は、スルーホール 2 1 6 により、電極部 1 1 6 Y と電氣的に接続している。

10

【 0 0 9 6 】

スルーホール 2 1 7 は、視点 P X から見たとき、基準電極 5 の一部と重なる位置にある。基準電極 5 は、スルーホール 2 1 7 により、電極部 1 1 7 Y と電氣的に接続している。電極部 1 1 1 Y、1 1 3 Y、1 1 5 Y、1 1 6 Y、1 1 7 Y は、イオンセンサ 1 の信号を外部の装置に出力することができる。

【 0 0 9 7 】

図 1 0 に示すように、X 側の面 2 1 X において、保護部材 2 7 は、センサ部 3 を囲むように配置されている。保護部材 2 7 は、突出部 1 3 0、ボンディングワイヤ 2 8、電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X、及びスルーホール 2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 6、2 1 7 を覆っている。保護部材 2 7 は、基準電極 5 のうち、スルーホール 2 1 7 との接続部を含む一部を覆っており、基準電極 5 のうち、他の部分は覆っていない。また、保護部材 2 7 は、スルーホール 2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 6、2 1 7 の中空を埋めている。

20

【 0 0 9 8 】

2. イオンセンサ 1、及び被検出物質の検出方法が奏する効果

以上詳述した第 2 実施形態によれば、前述した第 1 実施形態の効果 (1 A) ~ (1 F) を奏し、さらに、以下の効果を奏する。

【 0 0 9 9 】

(2 A) センサ部 3 を固定する接着剤はブリードを発生させることがある。イオンセンサ 1 は、センサ部 3 と、電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X との間に突出部 1 3 0 を備える。突出部 1 3 0 はブリードの進行方向を変える。また、突出部 1 3 0 が存在することで、接着剤から電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X までの経路が長くなる。そのため、接着剤がブリードを発生させた場合でも、突出部 1 3 0 は、ブリードが電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X に到達することを抑制する。その結果、ブリードによって電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X が変質することが抑制される。それとともに、電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X とボンディングワイヤ 2 8 との接合に不具合の生じることが抑制される。

30

【 0 1 0 0 】

なお、基準電極 5 は電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X より大きい。そのため、ブリードが基準電極 5 に到達しても、ブリードの基準電極 5 への影響は小さい。そのため、センサ部 3 と、基準電極 5 との間に突出部 1 3 0 を備えなくてもよい。センサ部 3 と、基準電極 5 との間に突出部 1 3 0 を備えない場合、イオンセンサ 1 の構造を単純化できる。

40

【 0 1 0 1 】

(2 B) 保護部材 2 7 は、スルーホール 2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 6、2 1 7 の中空を埋めている。そのため、溶液 7 がスルーホール 2 1 1、2 1 3、2 1 5、2 1 6、2 1 7 から漏れることを抑制できる。

【 0 1 0 2 】

(2 C) センサ部 3 は温度センサを備える。そのため、イオンセンサ 1 は、溶液 7 の温度を検出することができる。

50

【 0 1 0 3 】

< 第 3 実施形態 >

1. 第 1 実施形態との相違点

第 3 実施形態は、基本的な構成は第 1 実施形態と同様であるため、相違点について以下に説明する。なお、第 1 実施形態と同じ符号は、同一の構成を示すものであって、先行する説明を参照する。

【 0 1 0 4 】

第 3 実施形態のイオンセンサ 1 は、図 1 2 に示す形態を有する。容器 9 は、本体部 3 0 1 と、蓋 3 0 3 とを備える。本体部 3 0 1 は、底部 3 0 5 を備える有底筒状の形態を有する。本体部 3 0 1 は、底部 3 0 5 とは反対側に、開口部 3 0 7 を有する。なお、底部 3 0 5 から開口部 3 0 7 に向かう方向を X 方向とする。X 方向とは反対の方向を Y 方向とする。

10

【 0 1 0 5 】

蓋 3 0 3 は、ゴム等の弾性体から成る円筒状の部材である。蓋 3 0 3 は、開口部 3 0 7 に差し込まれている。開口部 3 0 7 は、蓋 3 0 3 により閉じられている。蓋 3 0 3 には、切り込み 3 0 9 が形成されている。切り込み 3 0 9 は、蓋 3 0 3 の厚み方向において、蓋 3 0 3 を貫通している。容器 9 内に溶液 7 が収容されている。

【 0 1 0 6 】

イオンセンサ 1 は、差込部材 3 1 1 を備える。差込部材 3 1 1 は、基板 3 1 3 と、センサ部 3 と、基準電極 5 と、電極部 1 1 1、1 1 3、1 1 5、1 1 6 と、突出部 1 3 0 と、ボンディングワイヤ 2 8 と、保護部材 2 7 と、を備える。

20

【 0 1 0 7 】

基板 3 1 3 はプリント基板から成る。基板 3 1 3 の基本形態は、X 方向及び Y 方向に沿って延びる帯状の形態である。基板 3 1 3 は、X 方向の側に、他の部分よりも幅が広い X 側端部 3 1 3 X を備える。基板 3 1 3 のうち、X 側端部 3 1 3 X を除く部分は、切り込み 3 0 9 を通り、容器 9 の中に差し込まれている。

【 0 1 0 8 】

センサ部 3 と、基準電極 5 と、電極部 1 1 1、1 1 3、1 1 5、1 1 6 と、突出部 1 3 0 と、ボンディングワイヤ 2 8 と、保護部材 2 7 とは、基板 3 1 3 のうち、底部 3 0 5 側の端部付近に設けられている。第 3 実施形態におけるセンサ部 3 と、基準電極 5 と、突出部 1 3 0 と、ボンディングワイヤ 2 8 と、保護部材 2 7 は、第 2 実施形態におけるそれらと同様である。また、第 3 実施形態における電極部 1 1 1、1 1 3、1 1 5、1 1 6 は、第 2 実施形態における電極部 1 1 1 X、1 1 3 X、1 1 5 X、1 1 6 X と同様である。

30

【 0 1 0 9 】

センサ部 3 と、基準電極 5 と、電極部 1 1 1、1 1 3、1 1 5、1 1 6 と、突出部 1 3 0 と、ボンディングワイヤ 2 8 と、保護部材 2 7 とは、溶液 7 の中に配置されている。

X 側端部 3 1 3 X の表面に、電極部 4 1 1、4 1 3、4 1 5、4 1 6、4 1 7、4 1 8 が形成されている。電極部 4 1 1、4 1 3、4 1 5、4 1 6、4 1 7、4 1 8 は、それぞれ、金属の薄膜である。電極部 4 1 1、4 1 3、4 1 5、4 1 6、4 1 7、4 1 8 の形状は、それぞれ、矩形である。

【 0 1 1 0 】

基板 3 1 3 の内部に、内層配線 5 1 1、5 1 3、5 1 5、5 1 6、5 1 7 が設けられている。内層配線 5 1 1、5 1 3、5 1 5、5 1 6、5 1 7 は、基板 3 1 3 の内部を通る配線である。

40

【 0 1 1 1 】

電極部 4 1 1 は、内層配線 5 1 1 により、電極部 1 1 1 と電氣的に接続している。電極部 4 1 3 は、内層配線 5 1 3 により、電極部 1 1 3 と電氣的に接続している。電極部 4 1 5 は、内層配線 5 1 5 により、電極部 1 1 5 と電氣的に接続している。電極部 4 1 6 は、内層配線 5 1 6 により、電極部 1 1 6 と電氣的に接続している。電極部 4 1 7 は、内層配線 5 1 7 により、基準電極 5 と電氣的に接続している。

【 0 1 1 2 】

50

電極部 4 1 1、4 1 3、4 1 5、4 1 6、4 1 7 は、イオンセンサ 1 の信号を外部の装置に出力することができる。

【 0 1 1 3 】

2 . イオンセンサ 1、及び被検出物質の検出方法が奏する効果

以上詳述した第 3 実施形態によれば、前述した第 1 実施形態の効果 (1 A) ~ (1 F)、及び、前述した第 2 実施形態の効果 (2 A) ~ (2 C) を奏する。

【 0 1 1 4 】

< 他の実施形態 >

以上、本開示の実施形態について説明したが、本開示は上述の実施形態に限定されることなく、種々変形して実施することができる。

【 0 1 1 5 】

(5 - 1) イオンセンサ 1 は、水素イオン以外の対象イオンを検出するセンサであってもよい。この場合も、上記 (1 A) ~ (1 F) 及び (2 A) ~ (2 C) の効果を奏することができる。例えば、I S F E T の感応膜の材質を、検出したい対象イオンに対応した感応膜とすることができる。

【 0 1 1 6 】

(5 - 2) 基準電極 5 は、A g / A g C l 電極以外の電極であってもよい。基準電極 5 は、例えば、水素電極、カロメル電極等であってもよい。この場合も、上記 (1 A) ~ (1 F) 及び (2 A) ~ (2 C) の効果を奏することができる。

【 0 1 1 7 】

(5 - 3) 容器 9 は密閉されない構造であってもよい。例えば、ガス導入ユニットによって、容器 9 の内部に継続的に不活性ガスを導入し、容器 9 の内部を不活性ガス雰囲気としてもよい。この場合も、上記 (1 A) ~ (1 F) 及び (2 A) ~ (2 C) の効果を奏することができる。ガス導入ユニットは、公知のポンプ等を用いて構成できる。

【 0 1 1 8 】

(5 - 4) 溶液 7 は塩化物イオンを含まなくてもよい。基準電極 5 は、従来の A g / A g C l 電極であってもよい。この場合も、上記 (1 A) ~ (1 B)、(1 D) ~ (1 F) 及び (2 A) ~ (2 C) の効果を奏することができる。

【 0 1 1 9 】

(5 - 5) 容器 9 の中に導入する不活性ガスは、窒素ガス以外のガスであってもよい。窒素ガス以外のガスとして、例えば、アルゴンガス等が挙げられる。

【 0 1 2 0 】

(5 - 6) 標識体 1 0 7 は、酵素以外のものであってもよい。

【 0 1 2 1 】

(5 - 7) 図 7 A、及び図 1 3 A に示すように、突出部 3 0 に代えて、溝部 3 3 を形成してもよい。溝部 3 3 は X 側の面 3 A に形成されている。図 1 3 A に示すように、視点 P X から見たとき、溝部 3 3 は、センシングエリア 2 9 の周囲を囲むように配置されている。視点 P X から見たとき、保護部材 2 7 は、溝部 3 3 の外側に位置する。溝部 3 3 の一部は、センシングエリア 2 9 と保護部材 2 7 との間の部分に設けられている。溝部 3 3 は、その周囲の X 側の面 3 A に比べて、窪んだ形状を有している。そのため、溝部 3 3 と、その周囲の X 側の面 3 A との間には段差 3 2 が形成されている。

【 0 1 2 2 】

突出部 3 0 に代えて、溝部 3 3 を備える場合でも、上記 (1 E) の効果を奏する。

図 7 B、及び図 1 3 B に示すように、突出部 3 0 を 2 重に形成してもよい。この場合、上記 (1 E) の効果が一層顕著である。図 7 C、及び図 1 3 C に示すように、溝部 3 3 を 2 重に形成してもよい。この場合、上記 (1 E) の効果が一層顕著である。なお、図 7 A に記載されている視点 P X は、図 7 B、図 7 C のそれぞれでは、その記載を省略している。

【 0 1 2 3 】

また、突出部 1 3 0 に代えて、溝部を形成してもよい。また、突出部 1 3 0 を 2 重に形成してもよいし、溝部を 2 重に形成してもよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 4 】

(5 - 8) センサ部 3 は、I S F E T 以外のセンサを備えていてもよい。I S F E T 以外のセンサとして、例えば、p H ガラス電極等が挙げられる。

【 0 1 2 5 】

(5 - 9) 被検出物質は、S A R S - C o V - 2 以外のウイルスでも良いし、細胞等でも良いし、タンパク質等の分子でも良い。

【 0 1 2 6 】

(5 - 1 0) イオンセンサ 1 の実装は、ワイヤーボンディングに限定されない。イオンセンサ 1 の実装は、例えば、フリップチップとアンダーフィル剤との組合せでも良い。また、イオンセンサ 1 の実装は、WLP(Wafer level Packaging)であっても良い。また、信号通信も、有線に限定されない。信号通信は、例えば、NFC(Near field communication)等の無線通信であっても良い。

10

【 0 1 2 7 】

(5 - 1 1) イオンセンサ 1 を複数組み合わせることで、イオンセンサシステムを構成してもよい。

【 0 1 2 8 】

(5 - 1 2) センサ部 3 は、センサが複数配置されたチップであってもよい。複数のセンサは、例えば、温度センサを含む。

【 0 1 2 9 】

(5 - 1 3) イオンセンサ 1 は、溶液 7 内に、センサ部 3 とは別のセンサを備えていてもよい。

20

【 0 1 3 0 】

(5 - 1 4) センサ部 3、及び基準電極 5 の一方又は両方を、溶液 7 内で保管し、次に、乾燥させ、次に、再度使用してもよい。

【 0 1 3 1 】

(5 - 1 5) イオンセンサ 1 は、信号処理用回路をさらに備えていてもよい。信号処理用回路と、センサ部 3 とを集積することができる。

【 0 1 3 2 】

(5 - 1 6) イオンセンサ 1 は、センサ部 3 のドリフト信号を、信号処理により、推定又は補正してもよい。

30

【 0 1 3 3 】

(5 - 1 7) イオンセンサ 1 は、不活性ガスに代えて、溶液 7 に溶けない物質を容器 9 の中に備えていてもよい。溶液 7 に溶けない物質として、例えば、油等が挙げられる。

【 0 1 3 4 】

(5 - 1 8) 被検出物質を溶液 7 に導入する前に行う処理を前処理とする。前処理として、例えば、被検出物質に融合体 1 0 3 を結合させる処理等がある。前処理は、例えば、ヒトによるピペット作業、ロボットによる自動化された処理、マイクロ流路を用いる処理等により行うことができる。

【 0 1 3 5 】

(5 - 1 9) 上記実施形態における 1 つの構成要素が有する複数の機能を、複数の構成要素によって実現したり、1 つの構成要素が有する 1 つの機能を、複数の構成要素によって実現したりしてもよい。また、複数の構成要素が有する複数の機能を、1 つの構成要素によって実現したり、複数の構成要素によって実現される 1 つの機能を、1 つの構成要素によって実現したりしてもよい。また、上記実施形態の構成の一部を省略してもよい。また、上記実施形態の構成の少なくとも一部を、他の上記実施形態の構成に対して付加又は置換してもよい。

40

【 0 1 3 6 】

(5 - 2 0) 上述したイオンセンサ 1 の他、当該イオンセンサ 1 を構成要素とするシステム等、種々の形態で本開示を実現することもできる。

[本明細書が開示する技術思想]

50

[項目 1]

イオン検出素子 (3) と、
電位の基準点を与える基準電極 (5) と、
前記イオン検出素子のセンシングエリア (2 9) においてイオン濃度が変化可能な溶液 (7) と、
を備え、
前記イオン検出素子の前記センシングエリアは前記溶液の中に配置された、
イオンセンサ (1) 。

[項目 2]

項目 1 に記載のイオンセンサであって、
さらに前記基準電極の少なくとも一部が前記溶液の中に配置された、
イオンセンサ。

10

[項目 3]

項目 1 又は 2 に記載のイオンセンサであって、
前記溶液は前記基準電極の酸化還元反応に必要なイオンを含む、
イオンセンサ。

[項目 4]

項目 1 ~ 3 のいずれか 1 つの項目に記載のイオンセンサであって、
前記イオン検出素子の表面のうち、前記センシングエリアから離れた部分である接触部 (3 A、3 C) に接触する樹脂 (2 7) と、
前記表面のうち、前記センシングエリアと、前記接触部との間の部分に設けられた段差 (3 2) と、
をさらに備える、
イオンセンサ。

20

[項目 5]

項目 1 ~ 4 のいずれか 1 つの項目に記載のイオンセンサであって、
前記イオン検出素子が接着剤により表面に取り付けられる基材と、
前記基材の表面に設けられ、前記イオン検出素子と電氣的に接続される電極部と、
前記基材の表面のうち、前記イオン検出素子と前記電極部との間の部分に設けられた段差 (1 3 0) と、
をさらに備える、
イオンセンサ。

30

[項目 6]

項目 5 に記載のイオンセンサであって、
前記基準電極は前記基材の表面に設けられ、
前記基準電極と前記電極部との間に前記イオン検出素子が位置しており、
前記基準電極は、前記電極部より大きい、
イオンセンサ。

[項目 7]

項目 1 ~ 6 のいずれか 1 つの項目に記載のイオンセンサであって、
前記溶液を収容する容器 (9) をさらに備え、
前記容器は密閉されている、
イオンセンサ。

40

[項目 8]

項目 7 に記載のイオンセンサであって、
前記容器内に不活性ガスを含む、
イオンセンサ。

[項目 9]

イオンセンサ (1) を用いる被検出物質 (1 0 1) の検出方法であって、
前記イオンセンサは、

50

イオン検出素子（３）と、
 電位の基準点を与える基準電極（５）と、
 前記イオン検出素子のセンシングエリア（２９）においてイオン濃度が変化可能な溶
 液（７）と、を備え、

前記イオン検出素子の前記センシングエリアは前記溶液の中に配置され、
 前記イオンセンサが検出可能なイオンの量を変化させる機能を有する標識体（１０７）
 と結合した前記被検出物質を前記溶液に導入し、
 前記イオンセンサを用いて前記標識体の濃度に応じたイオンの量の変化を検出する、
 被検出物質の検出方法。

【図面】

【図 １】

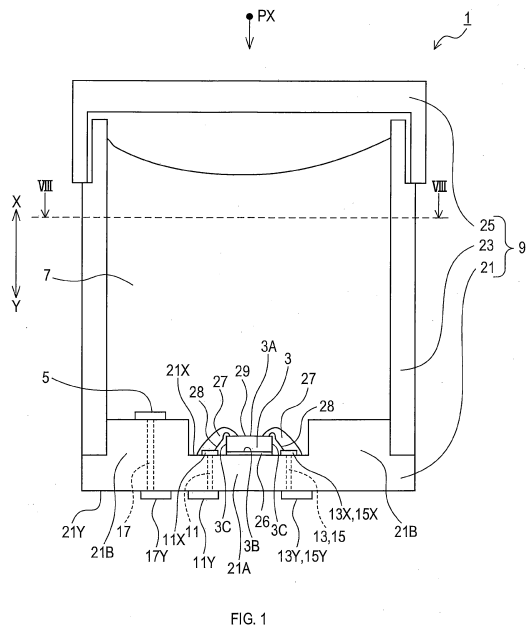


FIG. 1

【図 ２】

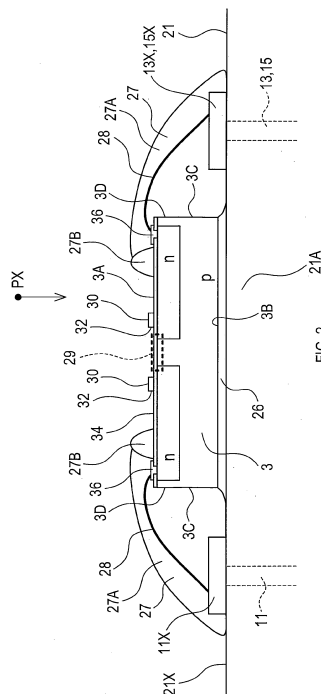


FIG. 2

10

20

30

40

50

【図 3】

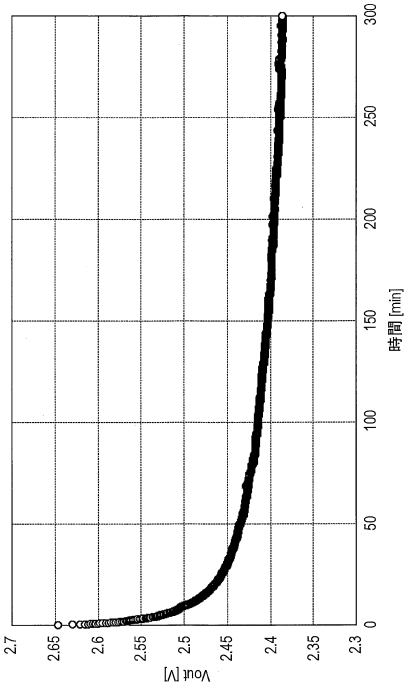


FIG. 3

【図 4】

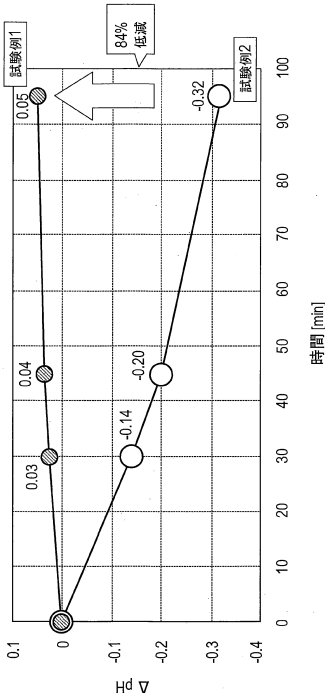


FIG. 4

【図 5】

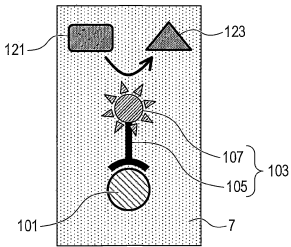


FIG. 5

【図 6】

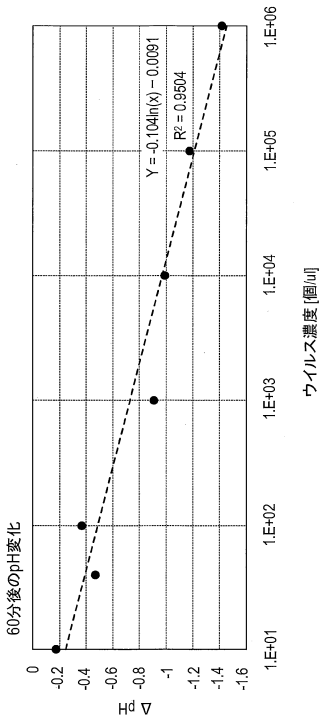


FIG. 6

10

20

30

40

50

【図 7】

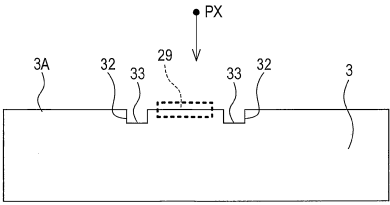


FIG. 7A

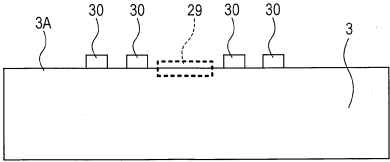


FIG. 7B

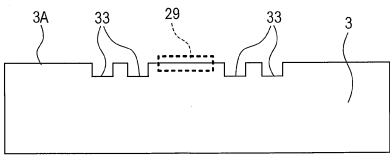


FIG. 7C

【図 8】

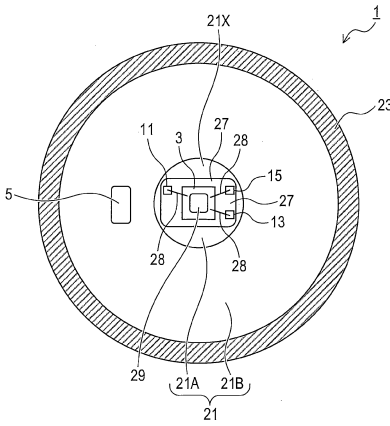


FIG. 8

10

20

【図 9】

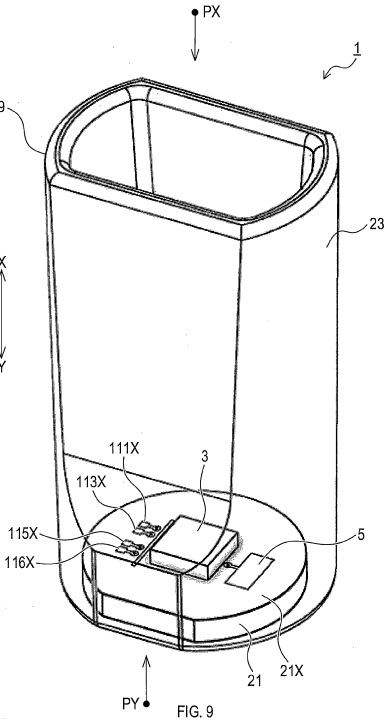


FIG. 9

【図 10】

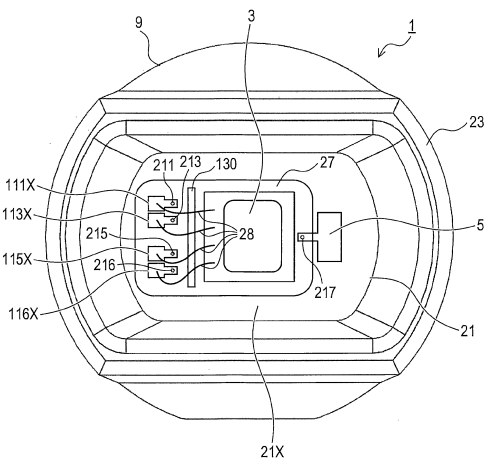


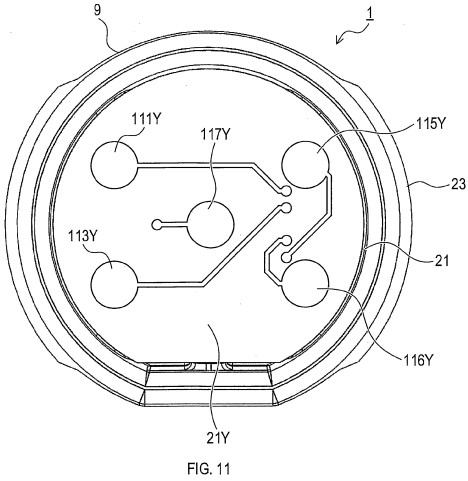
FIG. 10

30

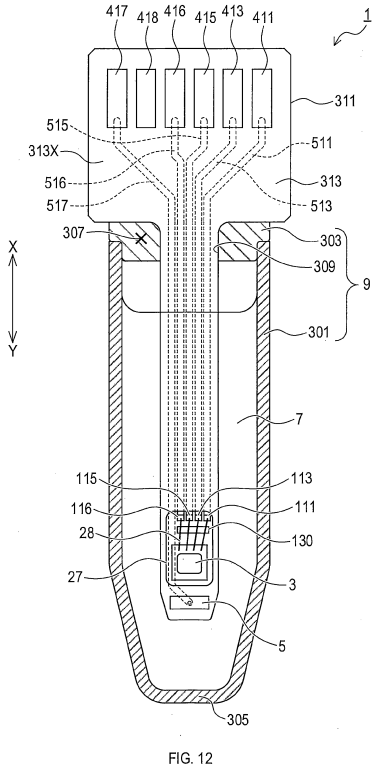
40

50

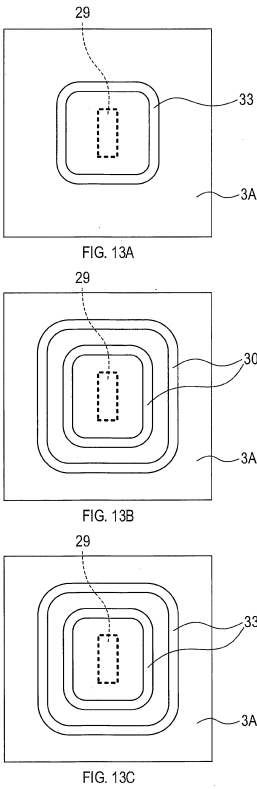
【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】



【配列表】

0007666616000001.xml

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式会社デンソー内
(72)発明者 糠塚 明
愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式会社デンソー内
(72)発明者 酒井 徹平
愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式会社デンソー内
(72)発明者 早川 溪
愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式会社デンソー内
(72)発明者 加納 一彦
愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式会社デンソー内
(72)発明者 浅野 真菜
愛知県刈谷市昭和町 1 丁目 1 番地 株式会社デンソー内
審査官 小澤 理
(56)参考文献 特開 2 0 1 5 - 0 9 9 0 7 0 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 2 6 3 9 1 4 (J P , A)
特開昭 6 4 - 0 5 9 0 5 8 (J P , A)
特開 2 0 2 0 - 1 3 9 9 2 3 (J P , A)
特開平 0 1 - 2 8 2 4 5 6 (J P , A)
特表 2 0 0 0 - 5 1 0 2 3 3 (J P , A)
特開 2 0 1 4 - 1 1 5 1 2 5 (J P , A)
特開 2 0 1 5 - 1 9 0 8 4 8 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 3 3 0 9 4 1 (U S , A 1)
特開 2 0 1 9 - 0 2 8 0 7 1 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 1 0 6 5 8 7 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 9 / 0 0 1 7 9 5 4 (U S , A 1)
BOUSSE, L. J. et al. , PROPERTIES OF Ag/AgCl ELECTRODES FABRICATED WITH IC-COMPA
TIBLE TECHNOLOGIES , Sens. Actuators , 1986年 , Vol.9, No.3 , p.179-197 , ISSN 0250-6
874
MCKENZIE, J. R. et al. , Real-Time Monitoring of Cellular Bioenergetics with a Multianalyte
Screen-Printed Electrode , Anal. Chem. , 2015年 , Vol.87 , p.7857-7864 , ISSN 0003-2700
(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
G 0 1 N 2 7 / 4 1 4