

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-32017

(P2014-32017A)

(43) 公開日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/327 (2006.01)	GO 1 N 27/30 3 5 3 F	
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/30 3 5 3 R	
	GO 1 N 27/30 3 5 3 Z	
	GO 1 N 27/46 3 3 8	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2012-170769 (P2012-170769)	(71) 出願人	000005821
(22) 出願日	平成24年8月1日 (2012. 8. 1)		パナソニック株式会社
			大阪府門真市大字門真1006番地
		(74) 代理人	100109667
			弁理士 内藤 浩樹
		(74) 代理人	100109151
			弁理士 永野 大介
		(74) 代理人	100120156
			弁理士 藤井 兼太郎
		(72) 発明者	矢野 節子
			愛媛県東温市南方2131番地1 パナソニックヘルスケア株式会社内
		(72) 発明者	伊藤 佳洋
			愛媛県東温市南方2131番地1 パナソニックヘルスケア株式会社内
			最終頁に続く

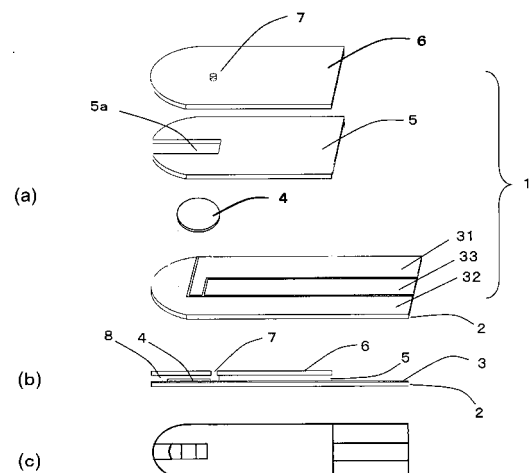
(54) 【発明の名称】 生体試料測定センサとその製造方法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、生体試料測定センサに関するもので、生体試料の測定を安定化させることを目的としている。

【解決手段】本発明では、酵素と、メディエータと、pH調整剤と、接着剤と、保存安定剤と、を含む試薬に対して、HPCを0.049wt%～50wt%設け、また、SiO₂を0.00021wt%～0.98wt%設けているので、試薬部における試薬の分散状態が均質化され、その結果として、測定を安定化することが出来る生体試料測定センサを提供するものである。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基板と、
この基板に、所定間隔をおいて、対向配置した第 1、第 2 の電極と、
これらの第 1、第 2 の電極間、及びそれに隣接する第 1、第 2 の電極上の試薬部に配置した試薬と、
この試薬への生体試料供給部と、を備え、
前記試薬は、生体試料と反応する酵素と、
その酵素の反応を伝達するメディエータと、
前記試薬の pH を調整する pH 調整剤と、
前記試薬を前記試薬部に接着させる接着剤と、
前記試薬の保存安定剤と、
試薬内における前記メディエータの分散状態を均質化する HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）と、
前記試薬部における試薬の接着状態を緩和させる SiO₂（二酸化珪素）と、を有し、
前記 HPC は、試薬に対して、0.049wt%～50wt%とし、
前記 SiO₂ は、試薬に対して、0.00021wt%～0.98wt%とした、
生体試料測定センサ。

10

【請求項 2】

前記 HPC は、試薬に対して、0.06wt%とし、
前記 SiO₂ は、試薬に対して、0.00021wt%とした、
請求項 1 に記載の生体試料測定センサ。

20

【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 に記載の生体試料測定センサの製造方法であって、
水中に、酵素と、メディエータと、pH 調整剤と、接着剤と、保存安定剤と、HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）と、SiO₂（二酸化珪素）と、を投入・拡散して水溶液を作り、

次に、この水溶液を前記試薬部に塗布し、その後乾燥させる生体試料測定センサの製造方法。

30

【請求項 4】

請求項 3 に記載の生体試料測定センサの製造方法において、
水と、酵素水溶液と、メディエータと、pH 調整剤と、接着剤と、保存安定剤と、HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）と、SiO₂（二酸化珪素）と、の投入量は、水をもっとも多くし、次に酵素水溶液、次にメディエータ、次に pH 調整剤、次に接着剤、次に保存安定剤、次に HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）、次に SiO₂（二酸化珪素）の順とした生体試料測定センサの製造方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の生体試料測定センサの製造方法において、
HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）は、全体の 0.0005wt%～1wt%とした生体試料測定センサの製造方法。

40

【請求項 6】

請求項 5 に記載の生体試料測定センサの製造方法において、
SiO₂（二酸化珪素）は、全体の 0.0001wt%～0.01wt%とした生体試料測定センサの製造方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、例えば、血糖値などを測定する生体試料測定センサとその製造方法に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

従来のこの種、生体試料測定センサは、基板と、この基板に所定間隔をおいて、対向配置した第 1、第 2 の電極と、これらの第 1、第 2 の電極間、及びそれに隣接する第 1、第 2 の電極上の試薬部に配置した試薬と、この試薬への生体試料供給部と、を備え、前記試薬は、生体試料と反応する酵素と、その酵素の反応を伝達するメディエータと、前記試薬の pH を調整する pH 調整剤と、前記試薬を前記試薬部に接着させる接着剤と、前記試薬の保存安定剤と、約 0 . 1 % ~ 約 1 0 % (W / W) のポリマー材料 (高分子) と、約 2 0 % ~ 約 5 0 % (W / W) の多孔性シリカ粒子と、を含むものであり、乾燥後、急激な再水和を可能にし、測定時間を短くすることが出来たものが提示されている (例えば、特許文献 1) 。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 3 】

【 特許文献 1 】 1343718045386_0 号 公 報

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

しかしながら、例えば、上記特許文献 1 に記載の構成では、試薬内におけるメディエータの分散状態の均質化について、製造工程において均質化が不十分な場合が発生する可能性があり、生体試料の測定が安定化しないという問題があった。

20

【 0 0 0 5 】

すなわち、従来では、メディエータが団結し、いわゆる大粒状態となりやすく、且つ、この大粒のメディエータが、接着剤により、試薬部に偏った状態で接着された状態、つまりメディエータが、試薬部に対して、不均質に配置された状態となり、その結果として、生体試料の測定が安定化しないという課題を発生させるものであった。

【 0 0 0 6 】

そこで、本発明は、生体試料の測定を安定化させることを目的としている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

そして、この目的を発生するために、本発明は、基板と、この基板に、所定間隔をおいて、対向配置した第 1、第 2 の電極と、これらの第 1、第 2 の電極間、及びそれに隣接する第 1、第 2 の電極上の試薬部に配置した試薬と、この試薬への生体試料供給部と、を備え、前記試薬は、生体試料と反応する酵素と、その酵素の反応を伝達するメディエータと、前記試薬の pH を調整する pH 調整剤と、前記試薬を前記試薬部に接着させる接着剤と、前記試薬の保存安定剤と、前記試薬を構成する前記メディエータなど間の接続力を緩和させ分散状態を均一化する H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) と、前記試薬部における試薬の接着状態を緩和させる S i O 2 (二酸化珪素) と、を有し、前記 H P C は、試薬に対して、0 . 0 4 9 w t % (重量パーセント) ~ 5 0 w t % とし、前記 S i O 2 は、試薬に対して、0 . 0 0 0 2 1 w t % ~ 0 . 9 8 w t % とし、これにより、所期の目的を達成するものである。

30

40

【 発明の効果 】

【 0 0 0 8 】

本発明によれば、基板と、この基板に、所定間隔をおいて、対向配置した第 1、第 2 の電極と、これらの第 1、第 2 の電極間、及びそれに隣接する第 1、第 2 の電極上の試薬部に配置した試薬と、この試薬への生体試料供給部と、を備え、前記試薬は、生体試料と反応する酵素と、その酵素の反応を伝達するメディエータと、前記試薬の pH を調整する pH 調整剤と、前記試薬を前記試薬部に接着させる接着剤と、前記試薬の保存安定剤と、試薬内における前記メディエータの分散状態を均質化する H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) と、前記試薬部における試薬の接着状態を緩和させる S i O 2 (二酸化珪素、一般名：シリカゲル) と、を有し、前記 H P C は、試薬に対して、0 . 0 4 9 w t % ~ 5 0 w

50

t %とし、前記 SiO₂ は、試薬に対して、0.00021 wt % ~ 0.98 wt %としたものであるので、測定を安定化することができる。

【0009】

すなわち、本発明においては、HPCを、試薬に対して、0.049 wt % ~ 50 wt %設けているので、メディエータが、団結しにくく、小粒状態となる。

また、試薬に対して、SiO₂ を0.00021 wt % ~ 0.98 wt %設けていることにより、接着剤によるメディエータの試薬部への接着力が緩和され、その結果として、この小粒状態のメディエータの流動性が高まり、これにより、試薬部に対して、メディエータを均質な状態で配置することが出来、測定を安定化することが出来るのである。

【図面の簡単な説明】

10

【0010】

【図1】(a) ~ (c) は、本発明の実施の形態1にかかる生体試料測定センサの分解斜視図、断面図、平面図

【図2】(a) ~ (c) は、本発明の別の実施の形態にかかる生体試料測定センサの分解斜視図、断面図、平面図

【図3】本発明の実施の形態として用いた生体試料測定センサと、それを使用する測定器を示す斜視図

【図4】本発明の実施の形態として用いた生体試料測定センサを使用する測定器における電気回路のブロック図

20

【図5】(a) ~ (b) は、本発明の実施の形態として用いた生体試料測定センサを使用して測定する時における印加電圧の波形図、その時の生体試料測定センサから出力される測定電流の波形図

【図6】本発明の生体試料測定センサの試薬組成を示す図

【発明を実施するための形態】

【0011】

(実施の形態1)

以下に、本発明の実施の形態1による生体試料測定センサについて、図面も用いて説明する。

【0012】

30

本実施形態では、生体試料の基質濃度(例：グルコース濃度など)を測定する板体形状のバイオセンサを用いた場合について説明する。なお、図1 ~ 図6は、本発明の実施の形態の一例に過ぎず、実施の形態はこれに限られるものではない。

【0013】

(生体試料測定センサ)

生体試料測定センサのうち、特に多く提案されているのは、電気化学式の血糖センサである。電気化学式の血糖センサは、酵素及びメディエータを備える。この酵素は、血液中の基質であるグルコースと特異的に反応(酵素 - 基質反応)することでグルコースを酸化する。メディエータは、酸化によって発生した電子を受容することで、酸化体から還元体になる。還元体となったメディエータは、例えば電極で電気化学的に酸化される。この酸化によって得られる電流の大きさから、血液中のグルコース濃度、すなわち血糖値が簡便に検出される。

40

【0014】

一般的な血糖センサの製造では、酵素及びメディエータは、試薬液中に溶解した状態で基板上の試薬部に塗布される。試薬液が乾燥することで、試薬が形成される。形成された試薬が生体試料中に溶解することで、酵素 - 基質反応が進行する。

【0015】

(生体試料測定センサの概略構成)

図1に示すように、生体試料測定センサ1は、生体試料中の標的物質を検出する及び/又は定量するセンサの一例であり、基板2、導電層3、試薬部4、スペーサ5、カバー6を有する。

50

【 0 0 1 6 】

図 1 は、導電層 3 を、レーザによりトリミングすることで、3 つの電極 (3 1 ~ 3 3) を形成した 3 電極タイプの生体試料測定センサ 1 である。

なお、図 2 は、2 つの電極 (3 1 ~ 3 2) を有する 2 電極タイプの生体試料測定センサ 1 である。詳細は後述するが、本発明は、この例 (2 種類の電極タイプ) に限られるものではない。

【 0 0 1 7 】

(基板 2)

図 1 及び図 2 に示すように、基板 2 は板状の部材である。基板 2 は絶縁性を有する。基板 2 を構成する材料としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ビニルポリマ、ポリイミド、ポリエステル、及びスチレニクス等の樹脂、ガラス並びにセラミックス等が挙げられる。

【 0 0 1 8 】

基板 2 の寸法は、具体的な数値に限定されない。例えば、基板 2 の幅は、好ましくは 4 ~ 2 0 mm、より好ましくは 5 ~ 1 0 mm である。また、基板 2 の長さは、好ましくは 2 0 ~ 5 0 mm である。また、基板 2 の厚みは、好ましくは 0 . 0 5 ~ 1 mm である。基板 2 の幅、長さ及び厚みの全てが、上記範囲内にあることが好ましい。

【 0 0 1 9 】

(導電層 3)

図 1 及び図 2 に示すように、導電層 3 は、基板 2 上に形成されており、略均一な厚みを有する。導電層 3 は、3 つの電極 3 1 ~ 3 3 を含む。図 1 に示すように、電極 3 1 ~ 3 3 のそれぞれの一部分は、生体試料を導入する生体試料供給路 8 (以下、供給路 8 と記す) に面するように配置される。図 1 (c) に示すように、供給路 8 内で、電極 3 2、電極 3 1、電極 3 3 は、供給路 8 の端部から奥側に向かって、この順に配置されている。電極 3 1 は作用電極、電極 3 2 は対電極、電極 3 3 は検知電極と称されることがある。

【 0 0 2 0 】

後述するように、生体試料が電極 3 1 及び電極 3 3 に到達すると、電極 3 1 と電極 3 3 との間の電流値が変化する。この変化から、後述の測定装置 1 0 1 は、生体試料測定センサ 1 に生体試料が点着されたことを検知し、測定を開始する。また、電極 3 1 と電極 3 2 との間の電流値の変化によって、後述の測定装置 1 0 1 は、生体試料内の標的物質の濃度を測定することができる。

【 0 0 2 1 】

電極 3 1、3 2、3 3 は、導電性材料を用いた印刷等、又は、基板 2 を導電性材料で覆った後、レーザアブレーション等で非導電トラックを形成することで形成されてもよい。例えば、基板 2 にパラジウムをスパッタリングすることによって導電層 3 を蒸着・形成し、その後、レーザアブレーションにより、非導電トラックを形成することができる。非導電トラックは、好ましくは 0 . 0 1 ~ 0 . 5 mm、より好ましくは 0 . 0 5 mm ~ 0 . 3 mm の幅を有する。

【 0 0 2 2 】

なお、導電層 3 の構成材料は、導電性材料 (導電性物質) であればよく、特に限定されるものではない。導電性材料の例としては、金属、金属混合物、合金、金属酸化物、及び金属化合物に代表される無機導電性物質等、炭化水素系導電性ポリマー及びヘテロ原子含有系導電性ポリマー等の有機導電性物質、又は、これらの物質の組み合わせ、が挙げられる。導電層 3 の構成材料としては、パラジウム、金、白金、炭素などが好ましい。

【 0 0 2 3 】

導電層 3 の厚さは、その形成方法及び構成材料により変更可能である。例えば、スパッタリングによって導電層 3 が形成された場合、導電層 3 の厚さは、好ましくは 0 . 1 ~ 2 0 nm (ナノ・メートル) であり、より好ましくは 1 ~ 1 0 nm である。印刷により導電層 3 が形成された場合、導電層 3 の厚さは、好ましくは 0 . 1 ~ 5 0 μm (マイクロ・メートル) であり、より好ましくは 1 ~ 3 0 μm である。

10

20

30

40

50

【0024】

(試薬部4)

図1及び図2に示すように、試薬部4は、電極31～33に接するように配置されている。試薬部4は、電極31及び32と共に、生体試料測定センサ1の活性部として機能する。活性部とは、電気化学的に活性な領域であって、生体試料中の特定の物質に反応し、電気信号を生じる部分である。具体的には、試薬部4は、酵素及びメディエータを含む。

【0025】

試薬部4は、少なくとも電極31及び32(第1の電極及び第2の電極)の一部に接触するように配置されていればよい。また、試薬部4は、さらに電極33に接触するように配置されていてもよい。

10

【0026】

試薬部4は、メディエータ及び酵素を含有する。

【0027】

試薬部4におけるメディエータの含有量は、センサが機能できる程度の量に設定可能であり、1回の測定当たり又は生体試料測定センサ1個当たりにつき、好ましくは1～500nmol(ナノ・モル)、より好ましくは10～200nmol程度に設定される。

【0028】

メディエータは、電子伝達物質または電子受容体とも呼ばれている。メディエータは、可逆的に酸化体及び還元体となることができる。メディエータは、直接、または別のメディエータと協働して、物質間における電子の移動を媒介することができる。

20

試薬組成物は、メディエータとして、具体的には、キノン類化合物、フェリシアン化カリウム、フェナジンメトサルフェート、メチレンブルー、フェロセン、フェノチアジンおよびその誘導体からなる群より選択される少なくとも1種の化合物を含有する。

【0029】

キノン類化合物とは、キノンを含有する化合物である。キノン類化合物には、キノン及びキノン誘導体が含まれる。キノン誘導体としては、キノンに種々の官能基(置換基とも呼ばれている)が付加された化合物が挙げられる。

【0030】

キノン類化合物におけるキノンとしては、(a)ベンゾキノン、(b)ナフトキノン、(c)アントラキノン、(d)フェナンスレンキノン、及び(e)フェナントロリンキノン等が挙げられる。フェナンスレンキノンとして、特に具体的には、9,10-フェナンスレンキノンが挙げられる。

30

【0031】

試薬部4における酵素の含有量は、標的物質の検出が可能な程度に設定され、1回の測定当たり又は生体試料測定センサ1個当たりにつき、好ましくは0.2～20U(ユニット)、より好ましくは0.5～10U程度に設定される。

【0032】

酵素としては、酸化還元酵素が好適に用いられる。酸化還元酵素は、酸化酵素及び脱水素酵素を包含する。酸化還元酵素の例として、グルコースを基質とする酵素としては、グルコースオキシダーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼが好ましく、乳酸を基質とする酵素としては、乳酸オキシダーゼ、又は乳酸デヒドロゲナーゼが好ましく、コレステロールを基質とする酵素としては、コレステロールエステラーゼ、又はコレステロールオキシダーゼが好ましく、アルコールを基質とする酵素としては、アルコールオキシダーゼが好ましく、ビリルビンを基質とする酵素としては、ビリルビンオキシダーゼが好ましい。

40

試薬組成物は、酵素に合う補酵素を含んでもよい。

【0033】

試薬部4が基質を酸化する酵素を含む場合における、メディエータの働きについて説明する。酵素は、基質を酸化することで、基質からの電子を受け取り、補酵素に電子を与える。その結果、補酵素は、酸化体から還元体になる。酸化体であるメディエータは、還元体になった補酵素から電子を受け取って、補酵素を酸化体に戻す。その結果、メディエー

50

タ自身は還元体となる。還元体となったメディエータは、電極 3 1 又は 3 2 に電子を与えて、自身は酸化体となる。このようにして、メディエータは、酵素と電極間の電子移動を媒介する。

【 0 0 3 4 】

上記補酵素は、酵素タンパク質（酵素分子）に結合することで、酵素タンパク質に保持されてもよい。また、補酵素は、酵素タンパク質から分離した状態で存在していてもよい。

【 0 0 3 5 】

酵素は、その補酵素依存性について、特に限定されるものではない。例えば、酵素は、NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide)、NADP (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)、PQQ (Pyrrolo Quinoline Quinone)、又はFAD (Flavin Adenine Dinucleotide) 等の補酵素に対して依存性を有してもよい。

10

【 0 0 3 6 】

酵素の補酵素は、FAD又はPQQであることが好ましい。これらの補酵素に対応する酵素において、補酵素は、その酵素タンパク質に結合するか、又は含有される。よって、センサの作製および測定の実行時に、酵素とは別途に補酵素を添加する必要がない。その結果、センサの構成、製造工程及び測定工程が簡素化される。

20

【 0 0 3 7 】

NADおよびNADP依存性酵素を用いる場合は、例えば、酵素蛋白質に結合しない状態で機能する補酵素NADおよびNADPを、別途に添加してもよい。

【 0 0 3 8 】

例えば、酵素は、FAD依存性酸化酵素、NAD依存性、PQQ依存性、又はFAD依存性脱水素酵素等であってもよい。酸化酵素及び脱水素酵素の具体例は、上述したとおりである。

【 0 0 3 9 】

試薬組成物は、緩衝剤を含んでいてもよい。緩衝剤は、試薬溶液のpHを調整するpH調整剤の役割を有し、例えば、試薬組成物は、NaH₂PO₄及びNa₂HPO₄等のリン酸ナトリウム、KH₂PO₄及びK₂HPO₄等のリン酸カリウム、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸(ACES)、トリスヒドロキシメチルアミノメタン(tris(hydroxymethyl)aminomethane:Tris)等を含んでいてもよい。

30

【 0 0 4 0 】

また、以下に示すような緩衝液、すなわち、リン酸緩衝液、ACES緩衝液、ビス(2-ヒドロキシエチル)イミノトリス(ヒドロキシメチル)メタン緩衝液(Bis-tris緩衝液)、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酒石酸緩衝液、クエン酸-リン酸緩衝液、2-モルホリノエタンスルホン酸一水和物緩衝液(MES緩衝液)、N-(2-アセトミド)イミノ二酢酸緩衝液(ADA緩衝液)、ピペラジン-1,4-ビス(2-エタンスルホン酸)緩衝液(PIPES緩衝液)、3-モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(MOPS緩衝液)、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸緩衝液(BES緩衝液)、3-モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液(MOPS緩衝液)、N-トリス(ヒドロキシメチル)メチル-2-アミノエタンスルホン酸緩衝液(TES緩衝液)、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸緩衝液(HEPES緩衝液)等を使用してもよい。

40

【 0 0 4 1 】

また、試薬組成物は、クエン酸-3Na及び/又は塩化カルシウム(CaCl₂)等の添加剤を含有していてもよい。クエン酸-3Na及び塩化カルシウムは、試薬組成物がセンサに用いられたときに、グルコース濃度に対するセンサの応答電流の直線性を向上させることができる。

50

【 0 0 4 2 】

また、試薬組成物は、親水性高分子を含有してもよい。試薬組成物が親水性高分子を含有することで、試薬組成物がセンサの試薬層に適用されたときに、電極表面からの試薬層の剥離が抑制される。親水性高分子は、さらに、試薬部表面の割れを抑制する効果も有している。つまり、親水性高分子は、試薬を試薬部に接着させる接着剤としての機能を有している。

このような親水性高分子としては、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリリジンなどのポリアミノ酸、ポリスチレンスルホン酸、ゼラチンおよびその誘導体、アクリル酸およびその塩の重合体、メタクリル酸およびその塩の重合体、スターチおよびその誘導体、無水マレイン酸およびその塩の重合体、アガロースゲルおよびその誘導体、キサンタンガム、ローストビーングラム、ポリエチレングリコールが用いられる。

試薬組成物は、糖アルコールを含有してもよい。試薬組成物が糖アルコールを含有することで、試薬の安定性が保たれる。このような糖アルコールとしては、エリトリトール、グリセリン、水素添加デンプン加水分解物 (H S H : H y d r o g e n a t e d S t a r c h H y d r o l y s a t e)、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース等が好適に用いられる。

【 0 0 4 3 】

試薬部 4 は、種々の方法によって形成可能である。形成方法としては、例えば印刷法、塗布法等が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

試薬部 4 の形状は、矩形状や円形状など様々に変更可能である。試薬部 4 の面積 (基板 2 の平面方向における面積) は、デバイスの特性及びサイズに応じて決定される。この面積は、好ましくは 1 ~ 2 5 平方ミリメートル、より好ましくは 2 ~ 1 0 平方ミリメートルである。

【 0 0 4 5 】

塗布される水溶液が含む、酵素及びメディエータ並びにその他の成分の含有量は、必要とされるデバイスの特性やサイズに応じて選択される。

【 0 0 4 6 】

(スペーサ 5 及び供給路 8)

図 1 及び図 2 に示すように、スペーサ 5 は、カバー 6 と基板 2 上に形成された導電層 3 との間に空隙を設けるための部材である。

【 0 0 4 7 】

具体的には、スペーサ 5 は、板状の部材であって、電極 3 1 ~ 3 3 のリード部分及び後述の供給路 8 部分を除いて、導電層 3 の全体を覆うようになっている。スペーサ 5 は、電極 3 1 ~ 3 3 のリード部分とは逆側の端部を露出させる切欠き 5 a を備える。図 1 及び図 2 において、切欠き 5 a は矩形である。スペーサ 5 がこの切欠き 5 a を備えることで、スペーサ 5、導電層 3、及びカバー 6 とで囲まれた供給路 8 が形成される。このように、スペーサ 5 は、供給路 8 の側壁を提供し、さらに供給路 8 の長さ、幅、高さ等を規定することができる。

【 0 0 4 8 】

供給路 8 の容量は、0 . 0 5 ~ 5 . 0 μ L (マイクロリットル) 程度で、好ましくは 0 . 1 ~ 1 . 0 μ L (マイクロリットル) 程度に設定される。スペーサ 5 の厚みは 0 . 0 2 ~ 0 . 5 mm 程度であり、好ましくは 0 . 0 5 ~ 0 . 2 mm 程度である。スペーサ 5 が備える切欠き 5 a の長さは、0 . 5 ~ 1 0 mm 程度であり、好ましくは 1 ~ 5 mm である。また、スペーサ 5 が備える切欠き 5 a の幅は、0 . 2 5 ~ 4 mm 程度であり、好ましくは 0 . 5 ~ 2 mm 程度である。なお、これらの寸法は、供給路 8 が所望の容量になるように適宜選択されればよい。例えば、長さが 3 . 4 mm、幅が 1 . 2 mm の切欠き 5 a を備える

厚さ 0.145 mm のスペーサ 5 を用いた場合、長さが 3.4 mm、幅が 1.2 mm、高さが 0.145 mm、容量が 0.6 μ L の供給路 8 が提供される。

【0049】

供給路 8 は、生体試料測定センサ 1 の長手方向に長い形状である。供給路 8 の長手方向における一端には、血液などの生体試料を点着する開口部があり、生体試料測定センサ 1 の外部から供給路 8 の内部に通じる。この開口部から毛細管現象によって生体試料を導入し、電極 31 ~ 33 上に保持する。

【0050】

(カバー 6)

図 1 及び図 2 に示すように、カバー 6 はスペーサ 5 全体を覆う板状の部材である。カバー 6 は、表面から裏面まで貫通する孔を備える。この孔は、供給路 8 から外部に通じる空気孔 7 として機能する。空気孔 7 は、生体試料が供給路 8 に導入されるとき、供給路 8 内の空気を供給路外へ排出するための排気口である。このように空気が排出されることで、生体試料が供給路 8 内に容易に導入されやすい。空気孔 7 は、生体試料測定センサ 1 の開口部から離れた位置に、つまり、開口部から見て供給路 8 の奥に設けられることが好ましい。空気孔 7 が、このように配置されることで、生体試料が、生体試料測定センサ 1 の開口部から供給路 8 の奥まで、毛細管現象を促し、速やかに導入することができる。

(センサシステム)

上述の生体試料測定センサ 1 は、図 3 に示すセンサシステム 100 で用いられる。センサシステム 100 は、生体試料測定センサ 1 及び測定装置 101 を有する。

【0051】

図 3 及び図 4 に示すように、測定装置 101 は、表示部 102、センサ装着部 103、切替回路 107、基準電圧源 108、電流 / 電圧変換回路 109、A / D 変換回路 110、演算部 111、操作部 113 及び電源部 112 を備える。測定装置 101 は、さらに、生体試料測定センサ 1 の各電極に対応するコネクタを有する。図 4 には、前記センサ装着部 103 内に設けられているコネクタ 104 ~ 106 が描かれている。

【0052】

表示部 102 は、測定装置 101 の状態、測定結果、操作内容等を表示する。表示部 102 は、具体的には液晶表示パネルによって実現される。

【0053】

図 3 に示すように、センサ装着部 103 には、生体試料測定センサ 1 が着脱可能に挿入される。

【0054】

図 4 に示すように、コネクタ 104 ~ 106 は、生体試料測定センサ 1 がセンサ装着部 103 に装着されることで、それぞれ生体試料測定センサ 1 の電極 31 ~ 33 に接続される。

【0055】

切替回路 107 は、コネクタ 104 ~ 106 を、基準電圧源 108 に接続すること、電流 / 電圧変換回路 109 に接続することもできる。

【0056】

基準電圧源 108 は、コネクタ 104 ~ 106 を介して、電極 31 ~ 33 に電圧を印加する。

【0057】

電流 / 電圧変換回路 109 は、生体試料測定センサ 1 からの電流を、コネクタ 104 ~ 106 を介して受け取り、電圧に変換して、A / D 変換回路 110 に出力する。

【0058】

A / D 変換回路 110 は、電流 / 電圧変換回路 109 からの出力である電圧値 (アナログ値) をデジタル値に変換する。

【0059】

演算部 111 は、CPU (Central Processing Unit) 並びに R

10

20

30

40

50

OM (Read Only Memory) 及び RAM (Random Access Memory) 等の記録媒体を有する。演算部 111 は、標的物質 (基質) の濃度算出を行ったり、測定装置 101 内の各部の動作を制御したりする。

【0060】

演算部 111 の濃度算出機能について説明する。演算部 111 の記憶媒体中には、試料中の標的物質の濃度の決定に用いられる換算テーブル、この濃度の補正量の決定に用いられる補正量テーブル等が記憶される。演算部 111 は、A/D 変換回路 110 からの出力値に基づいて、換算テーブルを参照することにより、標的物質の仮の濃度を算出する。演算部 111 は、さらに、補正量テーブル中の補正量を用いて、標的物質の最終的な濃度 (基質濃度) を決定する。こうして算出された濃度は、表示部 102 に表示される。

10

【0061】

また、演算部 111 は、濃度算出機能以外に、切替回路 107 の切替制御、基準電圧源 108 の電圧制御、濃度測定や補正量選択時の時間の測定 (タイマ機能及びカレンダー機能)、表示部 102 への表示データ出力、及び外部機器との通信機能等を有する。

【0062】

演算部 111 の各種機能は、CPU が、図示しない ROM 等に格納されたプログラムを読み出して実行することにより実現される。

【0063】

操作部 113 (図 3 参照) は、測定装置 101 の表面部に設けられる。操作部 113 は、使用者が測定データを参照したり、設定データを設定及び参照したりする時などに使用する操作ボタンなどから構成される。

20

【0064】

電源部 112 は、上記の各電気回路、表示部 102、演算部 111 などへ電源を供給する電池等から構成される。

(センサシステム 100 の使用)

以下、センサシステム 100 による生体試料の測定について説明する。

【0065】

生体試料測定センサ 1 がセンサ装着部 103 に差し込まれると、コネクタ 104 ~ 106 が、電極 31 ~ 33 にそれぞれ接続される。また、生体試料測定センサ 1 がセンサ装着部 103 へ装着されることによって、センサ装着部 103 内の検出用スイッチ (図示せず) により検知する。生体試料測定センサ 1 のセンサ装着部 103 への装着が検知されると検出用スイッチが ON となり、演算部 111 は生体試料測定センサ 1 がセンサ装着部 103 に装着されたと判断し、測定装置 101 を試料待機状態とする。試料待機状態とは、演算部 111 の制御の下、基準電圧源 108 がコネクタ 104 及び 106 を介して、電極 31 及び電極 33 間への電圧印加を開始し、かつ電流 / 電圧変換回路 109 が電流測定を開始した後であって、生体試料がまだ測定に供されていない状態である。つまり試料待機状態とは、生体試料測定センサ 1 に生体試料が点着されるのを待っている状態のことである。

30

【0066】

使用者が、生体試料測定センサ 1 の開口部に生体試料を点着させると、毛細管現象によって、開口部から供給路 8 に生体試料が引き込まれる。生体試料としては、例えば、血液、汗、尿等の生体由来の生体試料等が用いられる。例えば、生体試料測定センサ 1 を血糖値センサとして用いる場合、使用者は、別の穿刺装置などにより、使用者自身の指、掌、又は腕等を穿刺して、少量の血液を搾り出し、この血液を生体試料として、生体試料測定センサ 1 に点着させて、測定に供する。

40

【0067】

生体試料が生体試料測定センサ 1 上の電極 31 及び電極 33 に到達すると、演算部 111 が、電流 / 電圧変換回路 109 を介して受け取る電流値が変化する。この変化から、演算部 111 は、生体試料が生体試料測定センサ 1 の供給路 8 に正しく導入されたと検知することができる。こうして生体試料の導入が検知されることにより、測定が開始される。

50

【 0 0 6 8 】

生体試料測定センサ 1 内では、生体試料中に試薬部 4 中の酵素及びメディエータ等の成分が溶解する。

こうして、生体試料測定センサ 1 の電極 3 1 及び 3 2 上で、生体試料、酵素、及びメディエータが互いに接触する。

【 0 0 6 9 】

演算部 1 1 1 の制御により、切替回路 1 0 7 は、コネクタ 1 0 4 とコネクタ 1 0 5 とを基準電圧源 1 0 8 及び電流 / 電圧変換回路 1 0 9 に接続する。こうして、電極 3 1 と電極 3 2 との間に電圧が印加され、電極 3 1 と電極 3 2 との間に生じた電流が、電流 / 電圧変換回路 1 0 9 に伝達される。

10

【 0 0 7 0 】

電流 / 電圧変換回路 1 0 9 へ流れた電流は電圧へ変換される。そして、この電圧は A / D 変換回路 1 1 0 によりさらにデジタル値へと変換される。演算部 1 1 1 は、このデジタル値から、標的物質（基質）の濃度を算出する。演算部 1 1 1 により算出された値は、表示部 1 0 2 に表示される。その際、使用者へのその他の情報が共に表示することができる。

【 0 0 7 1 】

測定終了後は、使用者は生体試料測定センサ 1 をセンサ装着部 1 0 3 から取り外すことができる。

【 0 0 7 2 】

20

なお、基準電圧源 1 0 8 は、2 つの電極 3 1 及び 3 2 間に、目的の電気化学反応を起こすのに十分な電圧を与えられるようになっている。この電圧は主に、利用する化学反応および電極に応じて設定される。

図 5 に示す如く、基準電圧源 1 0 8 には、演算部 1 1 1 の指示に基づいて、生体試料測定センサ 1 に所定の電圧が、所定の時間、印加され、その時、生体試料測定センサ 1 からコネクタ 1 0 4、1 0 5 経由で入力される電流は、電流 / 電圧変換回路 1 0 9 にて電圧に変換され、その後、A / D 変換回路（アナログ / デジタル変換回路）1 1 0 において、その電圧であるアナログ値をデジタル値に変換され、このデジタル変換されたデジタル値が演算部 1 1 1 に取り込まれる。

【 0 0 7 3 】

30

ここで、上記の電流 / 電圧変換回路 1 0 9 では、変換と同時に、入力信号を増幅している。

次に、上記の測定における印加電圧について、図 5 を用いて説明する。

図 5（a）の印加では、休止期間（例えば、1 秒間）を挟んで、第 1 の印加期間と第 2 の印加期間の 2 つの印加パターンを示している。

第 1 の印加期間は、前処理電圧印加モードまたはプリ印加モードとも言われており、前記演算部 1 1 1 からの指示により、コネクタ 1 0 4、1 0 5 を経由して、電極 3 1、電極 3 2 間に、図 5（a）に示す印加電圧 V_1 （例えば、0.35 V）を印加時間 T_1 （例えば、2 秒間）、前処理電圧として印加するものである（図 4、図 5 参照）。

また、休止期間は休止モードとも言われており、第 1 の印加期間（前処理電圧印加モード）の後に、コネクタ 1 0 4、1 0 5 を経由して電極 3 1、電極 3 2 間に印加していた前処理電圧印加を停止するものである。つまり、血液中のグルコースと酸化還元酵素とが一定時間反応させられる事になる。

40

第 2 の印加期間は、測定電圧印加モードであり、前記休止期間の後、コネクタ 1 0 4、1 0 5 を経由して、電極 3 1、電極 3 2 間に、図 5（a）に示す印加電圧 V_2 （例えば、0.25 V）を印加時間 T_2 （例えば、測定開始から 3 秒後の 2 秒間）印加し、血糖値などの生体試料を測定するものである。

上記のように、図 5（a）に示す、第 1 の印加期間、休止期間、第 2 の印加期間の電圧印加パターンを印加した場合、酵素反応により電極 3 1 の上に生じた還元状態のメディエータを酸化し、その酸化電流を検出するが、この生体試料測定センサ 1 で検出された酸化電

50

流は、図 5 (b) に示すような信号波形として出力されることになる。

この生体試料測定センサ 1 からの信号 (図 5 (b) の右側の波形) から、生体試料の標的物質である生体情報 (グルコース濃度である血糖値など) の測定を行なう。

ここで、図 5 (a) では、印加時間 T 1 と T 2 の間に印加しない休止期間を設けているが、本発明は、これに限られない。

また、図 5 (a) では、印加電圧 V 1 を印加電圧 V 2 より高い電圧にしているが、これに限られることはなく、印加電圧 V 1 の方が印加電圧 V 2 よりも高くても良く、印加電圧 V 1 と印加電圧 V 2 の電圧は同じでもよい。

同様に、図 5 では、測定時間が 5 秒の場合を示しているが、これに限られない。

以上の説明で、本実施形態における基本的な構成及び動作が理解されたところで、以下、本実施形態におけるもっとも大きな特徴点について説明する。

本実施形態にかかる生体試料測定センサ 1 に搭載されている試薬部 4 の試薬は、上述の如く、生体試料と反応する酵素と、その酵素の反応を伝達するメディエータと、試薬の pH を調整する pH 調整剤と、試薬を試薬部に接着させる接着剤と、試薬の保存安定剤と、試薬内におけるメディエータの分散状態を均質化する H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) と、試薬部における試薬の接着状態を緩和させる S i O 2 (二酸化珪素) と、を有している。

【 0 0 7 4 】

試薬部 4 に含まれる pH 調整剤としては、リン酸カリウムやリン酸ナトリウムなどの所謂、リン酸バッファと言われるリン酸系調整剤を使用している。

【 0 0 7 5 】

また、試薬を試薬部 4 に接着させる接着剤としては、H E C (ヒドロキシエチルセルロース) などのセルロース系の高分子が使用され、試薬の保存安定剤としては、マルチトールなどの糖アルコールが使用されている。

【 0 0 7 6 】

さらに、試薬内のメディエータ (電子受容体または電子伝達体とも呼ばれる) の分散状態を均質化する添加剤として、H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) を使用し、試薬部における試薬の接着状態を緩和させる添加剤として、S i O 2 (二酸化珪素) を使用している。

【 0 0 7 7 】

この H P C および S i O 2 の試薬における濃度については、図 6 の構成例に示している。

なお、試薬を形成するに際しては、水と、酵素と、メディエータと、pH 調整剤と、接着剤と、保存安定剤と、H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) と、S i O 2 (二酸化珪素) と、を溶解させるのであるが、この時の投入量は、水をもっとも多くし、次に酵素水溶液、次にメディエータ、次に pH 調整剤、次に接着剤、次に保存安定剤、次に H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) 、次に S i O 2 (二酸化珪素) の順としている。

【 0 0 7 8 】

一例として、水を 1 7 3 4 g 、酵素水溶液を 2 4 6 g 、メディエータが 1 3 . 8 g 、pH 調整剤は 4 . 6 g 、接着剤が 1 g 、保存安定剤が 0 . 9 g としたものに、H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) と S i O 2 (二酸化珪素) を添加する。

【 0 0 7 9 】

H P C (ヒドロキシプロピルセルロース) は、上記水溶液全体の 0 . 0 0 0 5 w t % ~ 1 w t % (重量パーセント) とした、また S i O 2 (二酸化珪素) は、上記水溶液全体の 0 . 0 0 0 1 w t % ~ 0 . 0 1 w t % とした。

また、乾燥状態の場合は、H P C は、試薬に対し 0 . 0 4 9 w t % ~ 5 0 w t % 、S i O 2 は、試薬に対し 0 . 0 0 0 2 1 w t % ~ 0 . 9 8 w t % の状態になる。

生体試料測定センサ 1 枚当たりにおいては、H P C : 0 . 0 0 6 μ g ~ 1 2 μ g 、S i O 2 : 0 . 0 0 1 2 μ g ~ 0 . 1 2 μ g において有効である。

以上の如く、本実施形態においては、H P C を、試薬に対して、0 . 0 4 9 w t % ~ 5 0

10

20

30

40

50

w t % 設けているので、メディエータが、団結しにくく、小粒状態となる。

また、試薬に対して、S i O 2 を 0 . 0 0 0 2 1 w t % ~ 0 . 9 8 w t % 設けていることにより、接着剤によるメディエータの試薬部への接着力が緩和され、その結果として、この小粒状態のメディエータの流動性が高まり、これにより、試薬部に対して、メディエータを均質な状態で配置することが出来、測定を安定化することが出来るのである。

これにより生体試料測定センサを使用して、グルコースなどの生体試料の基質濃度を測定する方法において、その測定を安定化することが出来るものである。

【産業上の利用可能性】

【0080】

本発明によれば、基板と、この基板に、所定間隔をおいて、対向配置した第1、第2の電極と、これらの第1、第2の電極間、及びそれに隣接する第1、第2の電極上の試薬部に配置した試薬と、この試薬への生体試料供給部と、を備え、前記試薬は、生体試料と反応する酵素と、その酵素の反応を伝達するメディエータと、前記試薬のpHを調整するpH調整剤と、前記試薬を前記試薬部に接着させる接着剤と、前記試薬の保存安定剤と、試薬内における前記メディエータの分散状態を均質化するHPC（ヒドロキシプロピルセルロース）と、前記試薬部における試薬の接着状態を緩和させるS i O 2（二酸化珪素，一般名：シリカゲル）と、を有し、前記HPCは、試薬に対して、0 . 0 4 9 w t % ~ 5 0 w t % とし、前記S i O 2 は、試薬に対して、0 . 0 0 0 2 1 w t % ~ 0 . 9 8 w t % としたものであるので、測定を安定化することができる。

これにより測定を安定化することが出来、グルコース測定などの生体試料測定などの医療測定器に、特に有用である。

【符号の説明】

【0081】

- 1 生体試料測定センサ
- 2 基板
- 3 導電層
- 4 試薬部
- 5 スペース
- 5 a 切欠き
- 6 カバー
- 7 空気孔
- 8 供給路
- 3 1、3 2、3 3 電極
- 1 0 0 センサシステム
- 1 0 1 測定装置
- 1 0 2 表示部
- 1 0 3 センサ装着部
- 1 0 4 ~ 1 0 6 コネクタ
- 1 0 7 切替回路
- 1 0 8 基準電圧源
- 1 0 9 電流 / 電圧変換回路
- 1 1 0 A / D 変換回路
- 1 1 1 演算部
- 1 1 2 電源部
- 1 1 3 操作部

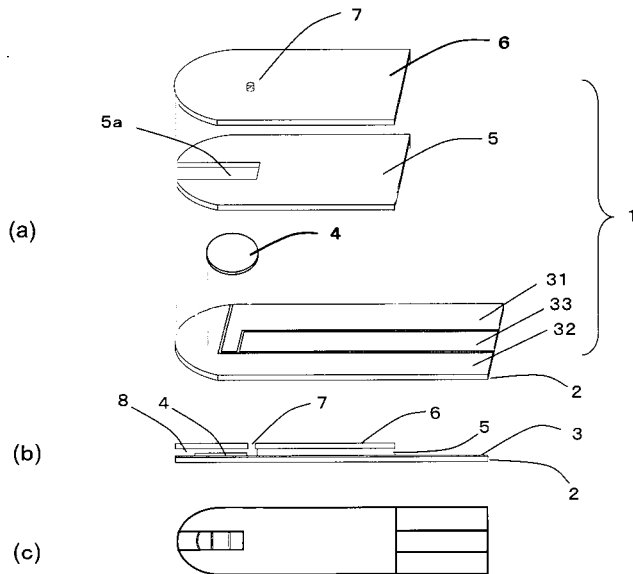
10

20

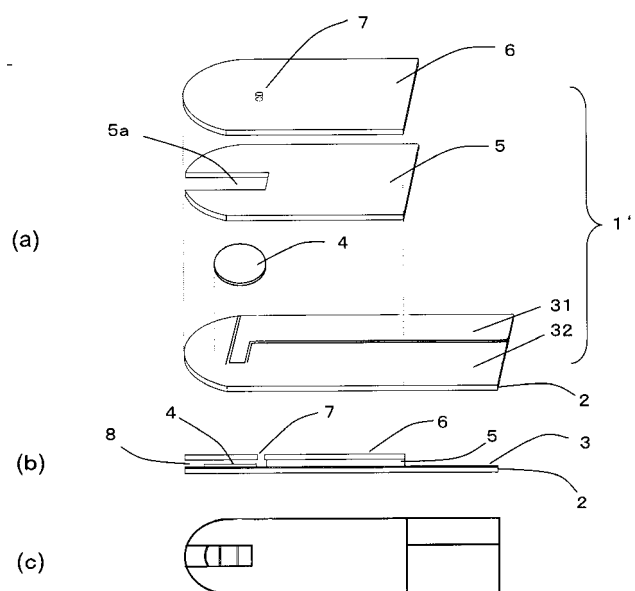
30

40

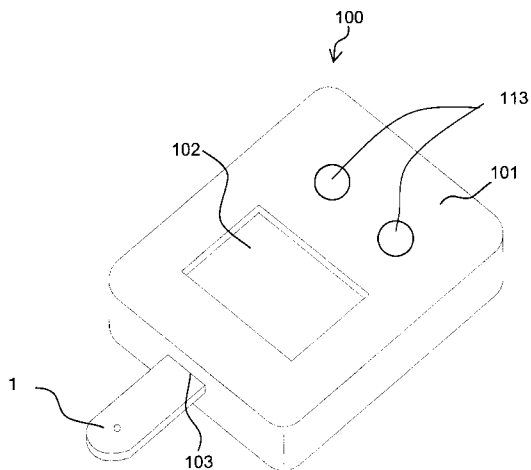
【図 1】



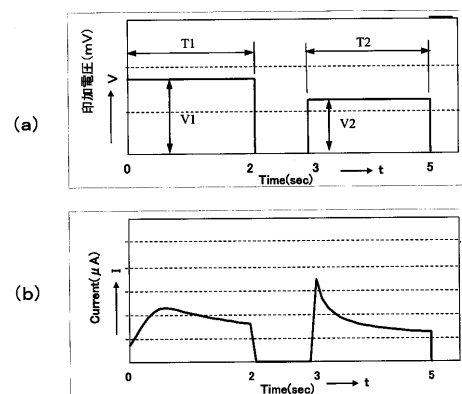
【図 2】



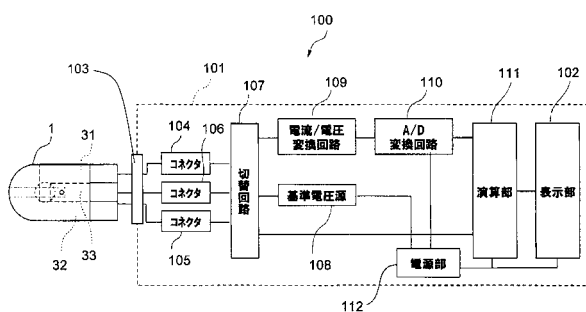
【図 3】



【図 5】



【図 4】



【図 6】

試薬	製品	濃度		
		溶液	乾膜	センサ
有効範囲	HPC	$6.6 \times 10^{-4}\%$	$6.0 \times 10^{-3}\%$	7.87ng
	SiO ₂	$2.0 \times 10^{-4}\%$	$2.0 \times 10^{-4}\%$	0.0238ng
	HPC	$5.0 \times 10^{-4}\%$ ~ 1%	$4.9 \times 10^{-3}\%$ ~ 50%	0.006μg 12μg
	SiO ₂	$1.0 \times 10^{-4}\%$ ~ $1.0 \times 10^{-2}\%$	$2.1 \times 10^{-4}\%$ 0.98%	0.0012μg 0.12μg

フロントページの続き

(72)発明者 宮本 和雅

愛媛県東温市南方 2 1 3 1 番地 1 パナソニックヘルスケア株式会社内

(72)発明者 竹島 美穂

愛媛県東温市南方 2 1 3 1 番地 1 パナソニックヘルスケア株式会社内