

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5599172号
(P5599172)

(45) 発行日 平成26年10月1日 (2014. 10. 1)

(24) 登録日 平成26年8月22日 (2014. 8. 22)

| | |
|-------------------------|----------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| GO 1 N 29/02 (2006. 01) | GO 1 N 29/02 |
| GO 1 N 5/02 (2006. 01) | GO 1 N 5/02 A |
| GO 1 N 33/53 (2006. 01) | GO 1 N 33/53 D |

請求項の数 22 (全 20 頁)

| | | | |
|--------------|------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2009-188025 (P2009-188025) | (73) 特許権者 | 390019839 |
| (22) 出願日 | 平成21年8月14日 (2009. 8. 14) | | 三星電子株式会社 |
| (65) 公開番号 | 特開2010-44075 (P2010-44075A) | | S a m s u n g E l e c t r o n i c s |
| (43) 公開日 | 平成22年2月25日 (2010. 2. 25) | | C o . , L t d . |
| 審査請求日 | 平成24年7月4日 (2012. 7. 4) | | 大韓民国京畿道水原市靈通区三星路129 |
| (31) 優先権主張番号 | 10-2008-0079921 | | 129, S a m s u n g - r o , Y e o n |
| (32) 優先日 | 平成20年8月14日 (2008. 8. 14) | | g t o n g - g u , S u w o n - s i , G |
| (33) 優先権主張国 | 韓国 (KR) | | y e o n g g i - d o , R e p u b l i c |
| | | | o f K o r e a |
| | | (74) 代理人 | 110000671 |
| | | | 八田国際特許業務法人 |
| | | (72) 発明者 | 李 憲 周 |
| | | | 大韓民国京畿道龍仁市器興区農書洞山14 |
| | | | - 1 番地 三星綜合技術院内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガス除去ユニットを備える波動センサー装置及び液体試料中の標的物質を検出する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

波動を利用して液体試料内の標的物質を検出する方法であって、

前記標的物質を含んでいない第1液体試料を波動測定容器に導入し、当該第1液体試料に入力波動信号を入射し、前記第1液体試料から第1出力波動信号を測定するステップと

前記標的物質を含む第2液体試料の全部または一部を当該第2液体試料の供給源から前記波動測定容器ではない他の容器に移送させることにより、前記第2液体試料内のガスまたは前記第2液体試料が前記波動測定容器へ導入される経路に含まれるガスを除去するステップと、

前記標的物質を含む第2液体試料を前記波動測定容器に導入し、当該第2液体試料に入力波動信号を入射し、前記第2液体試料から第2出力波動信号を測定するステップと、

前記第1出力波動信号と第2出力波動信号とを比較して、前記第1出力波動信号と第2出力波動信号との差を決定するステップと、を含み、

前記第1液体試料に入射される入力波動信号及び第2液体試料に入射される入力波動信号は同じ周波数及び強度を持ち、前記第1出力波動信号は基底値として使われ、前記差の大きさは前記第2液体試料内に存在する前記標的物質の量に比例することを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記波動信号は、表面弾性波信号であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記出力波動信号は、表面に所定の特性を有する表面物質から測定され、

前記表面物質は、第 1 液体試料及び第 2 液体試料内に含まれることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記表面物質は、前記標的物質と特異的にまたは非特異的に結合する物質がその表面に固定されていることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記表面物質は、前記標的物質と結合する物質が表面に固定されている第 1 表面物質、または前記第 2 液体試料内に含まれる物質とは結合しない物質が表面に固定されている第 2 表面物質を含むことを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記第 1 液体試料は、前記標的物質を含んでいないことを除いては前記第 2 液体試料と同一または類似した性質を持つことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 出力波動信号は、前記第 1 液体試料中に含まれるガスを除去するステップを経た後で測定されることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 2 液体試料から前記第 2 出力波動信号を測定するステップは、前記第 1 液体試料が導入されていた波動測定容器から前記第 1 液体試料を除去した後、前記第 2 液体試料を前記波動測定容器に導入した後で行われることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記第 1 液体試料を前記波動測定容器に導入する前に、前記第 1 液体試料内に含まれるガスを除去するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ガスを除去するステップは、前記第 1 液体試料の全部または一部を、前記第 1 液体試料が導入される経路から前記波動測定容器ではない他の容器に除去するステップによって行われることを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記表面物質は、前記標的物質に結合する物質、または前記第 2 液体試料内に含まれる物質とは結合しない物質が固定されていない第 3 表面物質をさらに含み、

前記第 2 液体試料から前記第 2 出力波動信号を測定するステップは、前記第 1 表面物質から第 1 出力表面弾性波信号を測定するステップと、

前記第 2 表面物質から第 2 出力表面弾性波信号を測定するステップと、

前記第 3 表面物質から第 3 出力表面弾性波信号を測定するステップと、を含み、

前記第 1 出力波動信号と前記第 2 出力波動信号との差を決定するステップは、前記第 1 出力表面弾性波信号値から、前記第 2 出力表面弾性波信号値または前記第 3 出力表面弾性波信号値を差引くステップを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記第 1 表面物質、第 2 表面物質及び第 3 表面物質は、前記波動測定容器内に備えられることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

波動によって試料中の標的物質を検出する方法であって、

前記標的物質を含む試料を波動測定容器に導入し、当該試料に入力波動信号を入射して、前記試料から発生した出力波動信号を測定するステップと、

前記出力波動信号を標準出力波動信号と比較して前記試料内にある前記標的物質を検出するステップと、を含み、

前記標準出力波動信号は、同一条件下で前記標的物質が存在していない場合に発生する

50

出力波動信号であり、

前記出力波動信号を測定するステップは、前記標的物質を含む試料の全部または一部を当該試料の供給源から前記波動測定容器ではない他の容器に移送させることにより、前記試料内のガスまたは前記試料が前記波動測定容器へ導入される経路に含まれるガスを除去するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 4】

前記入力波動信号を入射するステップ及び前記出力波動信号を測定するステップは、単一波動測定容器で行われることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

液体試料が導入される容器と、
前記容器に波動信号を入射する波動入射ユニットと、
前記容器からの波動信号を測定する波動測定ユニットと、
前記容器に導入される前記液体試料中のガスを除去するためのガス除去ユニットと、を備え、

前記ガス除去ユニットは、標的物質を含む液体試料の全部または一部を当該液体試料の供給源から前記容器ではない他の容器に移送させることにより、前記試料内のガスまたは前記液体試料が前記容器へ導入される経路に含まれるガスを除去することを特徴とする波動センサー装置。

【請求項 1 6】

前記波動信号は、表面弾性波信号であることを特徴とする請求項 1 5 に記載の波動センサー装置。

【請求項 1 7】

前記容器は、表面に所定の特性を有する表面物質が含まれていることを特徴とする請求項 1 5 または 1 6 に記載の波動センサー装置。

【請求項 1 8】

前記表面は、標的物質に結合する物質が固定されていることを特徴とする請求項 1 7 に記載の波動センサー装置。

【請求項 1 9】

前記表面物質は、標的物質に結合する物質が表面に固定されている第 1 表面物質、及び標的物質に結合する物質が表面に固定されていない第 2 表面物質、または標的物質を含む液体試料内の含まれている物質と結合しない第 3 表面物質が固定されている表面を備えることを特徴とする請求項 1 7 に記載の波動センサー装置。

【請求項 2 0】

前記ガス除去ユニットは、標的物質を含む前記液体試料が前記容器に導入される前に、前記容器に導入される経路から迂回させるための廃棄チャンバーを備えることを特徴とする請求項 1 5 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の波動センサー装置。

【請求項 2 1】

前記液体試料を収容するための液体試料チャンバーと、前記廃棄チャンバーに連結されて前記液体試料チャンバーと前記容器との間に形成されるチャンネルと、をさらに備えることを特徴とする請求項 2 0 に記載の波動センサー装置。

【請求項 2 2】

標的物質を含む前記液体試料が保存される第 1 液体試料チャンバーと、
基準液体試料が保存される第 2 液体試料チャンバーと、
洗浄液が含まれる洗浄チャンバーと、のうち一つ以上のチャンバーが備えられていることを特徴とする請求項 1 5 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の波動センサー装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の一具体例は、ガス除去ユニットを備える波動センサー装置及び液体試料中の標的物質を検出する方法に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

波動信号を感知するセンサーは周知のものである。前記センサーには、表面弾性波 (surface acoustic wave) を含む弾性波 (acoustic wave) を測定するものが含まれる。例えば、圧電共鳴器 (piezoelectric resonator) の表面に沈漬された質量を感知する方法が知られている。従来に知られた石英結晶微細秤 (quartz crystal microbalance: QCM) は、微細質量を検出できる圧電共鳴器を備える。少量の質量に対して、圧電共鳴器の共鳴周波数の変化は質量変化に比例する。QCMセンサーは、大気中の湿度またはそれとは異なる他の吸着ガスの存在を検出するか、または薄膜の厚さをモニタリングするのに使われてきた。また、装置上の化学的に敏感なフィルムとして、表面に固定された生物学的起源の分子、例えば、抗体、細胞、酵素、核酸及び蛋白質などを使用するセンサーが知られている。

10

【0003】

また、波動信号を感知するセンサーは液体試料中の物質を測定するのに使われうる。例えば、蛋白質または細胞のような生物学的起源の物質の存在を検出するのは、液体上で行われることが求められる。液体上での物質の測定は、物質だけではなく液体試料の特性、例えば、液体の重さ、粘度及び密度などによって影響を受けることがある。また、液体試料中に存在する標的物質以外の他の物質、例えば、空気のような気泡の存在によって影響を受けることがある。液体試料中に存在する気泡は、液体試料に印加される波動に大きい影響を及ぼすことがある。

20

【0004】

したがって、微細な質量変化を波動信号の変化を通じて検出するLOVEモード弾性波センサー装置のような波動センサー装置において、液体試料中の液体自体の特性及び標的物質以外の他の物質の影響をモニタリングして、標的物質を正確かつ効率的に検出できる装置及び方法が求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の一具体例は、液体試料内の標的物質を効率的に測定するための波動センサー装置を備える。

30

【0006】

本発明の一具体例は、液体試料内の標的物質を効率的に検出する方法を含む。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の一具体例は、標的物質を含んでいない第1液体試料（以下、標準液体試料）を波動測定容器に導入し、当該第1液体試料に入力波動信号を入射し、前記第1液体試料から第1出力波動信号を測定するステップと、前記標的物質を含む第2液体試料の全部または一部を当該第2液体試料の供給源から前記波動測定容器ではない他の容器に移送させることにより、前記第2液体試料内のガスまたは前記第2液体試料が前記波動測定容器へ導入される経路に含まれるガスを除去するステップと、標的物質を含む第2液体試料（以下、標的液体試料）を前記波動測定容器に導入し、当該第2液体試料に入力波動信号を入射し、前記第2液体試料から第2出力波動信号を測定するステップと、前記第1出力波動信号と第2出力波動信号とを比較して、前記第1出力波動信号と第2出力波動信号との差を決定するステップと、を含む方法であって、前記第1液体試料に入射される入力波動信号及び第2液体試料に入射される入力波動信号は、同じ周波数及び強度を持ち、前記第1出力波動信号は基底値として使われ、前記差の大きさは、前記第2液体試料内に存在する前記標的物質の量に比例する波動を利用して液体試料内の標的物質を検出する方法を提供する。

40

【発明の効果】

50

【 0 0 0 8 】

本発明の一具体例による装置及び方法によれば、液体試料内の標的物質を効率的に測定できる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 9 】

【 図 1 】 本発明の一具体例による液体試料内の標的物質を検出する順序を示すフローチャートである。

【 図 2 】 波動センサー装置を使用して液体試料内の標的物質を検出する方法の一例を示す図面である。

【 図 3 】 本発明の一具体例による波動センサー装置の一例を示す図面である。

10

【 図 4 】 他の一具体例による波動センサー装置の他の一例を示す図面である。

【 図 5 】 相変化が表面弾性波の周波数変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【 図 6 A 】 液体試料中の標的物質または気泡が表面弾性波に及ぼす影響を示すグラフである。

【 図 6 B 】 液体試料中の標的物質または気泡が表面弾性波に及ぼす影響を示すグラフである。

【 図 6 C 】 液体試料中の標的物質または気泡が表面弾性波に及ぼす影響を示すグラフである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 0 】

20

本発明の一具体例は、標的物質を含んでいない第 1 液体試料に入力波動信号を入射し、前記第 1 液体試料から第 1 出力波動信号を測定するステップと、標的物質を含む第 2 液体試料に入力波動信号を入射して、前記第 2 液体試料から第 2 出力波動信号を測定するステップと、を含む。

【 0 0 1 1 】

前記波動は弾性波でありうる。前記弾性波は、弾性媒質内で媒質状態の変化によってエネルギーが伝えられる波動を含む。例えば、前記弾性波には表面弾性波が含まれる。表面弾性波とは、弾性体基板の表面に沿って伝播される波をいう。例えば、電気的波動が弾性体基板の表面で機械的な波動を作り、前記機械的な波動は、弾性体基板の表面と標的物質との間での物理的、化学的または電気的反応により変化し、前記変化を測定して標的物質の検出及び／または分析が可能になる。すなわち、前記表面弾性波は、標準液体試料、標的液体試料及びその中に含まれている物質の前記弾性波基板の表面との結合、またはその物理的または化学的特性の変化によって発生する表面波の変化として測定される。

30

【 0 0 1 2 】

前記表面弾性波は、標準液体試料及び標的液体試料中に含まれ、表面に所定の特性を有する物質（以下、表面物質）から測定されるものを含む。前記表面物質は、前記表面に標的物質と結合する物質が固定されている場合と、または固定されていない場合がある。前記結合物質は、前記標的物質と特異的または非特異的に結合されうる物質をいずれも含む。前記表面は、標的物質に結合する物質が表面に固定されている表面、及び標的物質に結合する物質が表面に固定されていない表面、または標的液体試料内に含まれている物質と結合しない物質が固定されている表面でありうる。すなわち、前記表面には標的物質と結合する物質、例えば、結合物質が固定されている。前記標的物質と結合する物質には、標的物質と結合する抗体または抗原、核酸、酵素または基質、受容体またはリガンドなどが固定されている。また、前記表面には、前記標的物質と結合する物質が別途に固定されおらず、前記表面自体の性質によって標的物質と特異的な結合、非特異的な結合、または単純な相互作用によって、前記液体試料に導入される波動に変化を引き起こすものが固定されうる。

40

【 0 0 1 3 】

前記表面物質には、標的物質が前記表面と相互作用して波動の変化、例えば、質量変化を引き起こして発生する波動信号の変化を招く材質を持つものが含まれる。例えば、前記

50

物質は圧電基板でありうる。

【0014】

前記波動信号は波動の性質を測定できる成分を含む。例えば、前記波動信号には周波数または振動数、位相及び/または振幅が含まれる。前記波動信号は波動入射ユニットによって入射される。前記ユニットは、波動信号を発生させるユニットを備えることができる。例えば、前記ユニットは発振器、例えば、サイン波信号を発生させるサイン波発振器、パルス信号を発生させるパルス発振器または共鳴器を備える。前記波動入射ユニットは、弾性体基板を発振させて波動信号を生成させることができる。例えば、前記ユニットは前記容器に連結され、前記容器内に装着された圧電基板に電氣的に連結され、前記ユニットは、電氣的な信号、例えば、ラジオ波(Radio Frequency: RF)信号を前記圧電基板上の相互交差したトランスデューサ(Inter-Digitated Transducer: IDT)電極に印加して圧電歪曲を発生させて、前記圧電基板または圧電基板に接触する液体に波動信号、例えば、表面弾性波を入射する。前記波動信号は表面弾性波信号でありうる。前記第1液体試料に入射される入力波動信号及び第2液体試料に入射される入力波動信号は、同じ周波数及び強度を持つことができる。

10

【0015】

前記標的物質は液体試料中に含まれる場合、入射される波動の性質を変化させて前記液体試料から出る波動を測定することによって、液体中にその存在または量を検出可能にする物質を含む。前記標的物質には生物質が含まれる。前記生物質の例は、核酸、蛋白質、糖、ウイルス、細胞、及び細胞小器官などが含まれる。前記核酸にはDNA、RNA、PNAまたはオリゴヌクレオチドが含まれる。前記生物質は生物から由来するか、合成または半合成されるものでありうる。

20

【0016】

前記標準液体試料は、標的物質を含んでいない液体試料であり、前記標的液体試料は、標的物質を含む液体試料である。例えば、前記標準液体試料は標的物質を含んでいないことを除いては、標的液体試料と同じ特性、例えば、同じpH、粘度及びイオン強度を持つ液体試料を含む。また、前記標的物質を含んでいないことを除いては、標的液体試料と同じ特性を持つ液体を製造し難い場合がありうる。したがって、前記標準液体試料は標的物質を含んでおらず、標的液体試料と類似した特性、例えば、類似したpH、粘度及びイオン強度を持つ液体試料でありうる。これらの標準液体試料は、測定される波動信号の基底値を提供するためのものであって、前記類似した程度は当業者が容易に選択できる。前記標準液体試料は、標的物質が含まれている緩衝液でありうる。標準液体試料から測定される波動信号値は、標的物質を含む前記標的液体試料から測定される波動信号値の基底値として提供される。

30

【0017】

前記波動信号の測定は、波動信号測定ユニットによって前記液体試料から引き起こされる波動信号を測定することである。前記波動信号測定ユニットは、波動の特性、例えば、周波数または振動数、位相及び/または振幅を測定するものを含む。例えば、波動信号測定ユニットは、生物分子の接触から発生する周波数偏移(frequency shift)の変化を記録し、これを分析できるユニットを備える発振器回路、周波数計測ユニットまたは波動測定回路を備えることができる。

40

【0018】

本発明の一具体例は、前記第1出力波動信号と第2出力波動信号とを比較して、前記第1出力波動信号と第2出力波動信号との差を決定するステップを含む。前記波動及び波動信号については前記の通りである。

【0019】

前記標準液体試料から測定された信号値(第1出力波動信号)は、標的液体試料から測定される波動信号値のための基底値として使われる。これは、標的液体試料中に存在する標的物質によって発生する波動の変化を除外した、媒質の粘性または密度などの液体の特性から引き起こされる波動の変化を補正するためのものである。前記差の大きさは、前記

50

第2液体試料内に存在する前記標的物質の量に比例する。

【0020】

本発明の一具体例は、前記得られた波動信号値から標的物質を検出するステップを含む。

【0021】

前記波動、波動信号、及び標的物質については、前記の通りである。

【0022】

前記標的物質の検出は、例えば、前記標的物質に特徴的な波動信号値の変化を確認することによって行われうる。また、前記標的物質の検出は、例えば、前記標的物質の濃度による特徴的な波動信号値の変化を確認することによって、標的物質の濃度を測定すること

10

【0023】

前記出力波動信号は、液体中に含まれているガスを除去するステップを経た後で測定されるものである。例えば、前記液体移送中に空気が流れ込んでガスが発生し、これらのガスを除去することによって、波動測定の正確度を高めることができる。前記ガスは、液体試料内または測定に使われる波動測定装置を操作する過程で含まれるものでありうる。本発明の一具体例において、前記標的液体試料の波動信号測定は、前記標準液体試料が含まれている波動測定容器から前記標準液体試料を除去した後、前記標的液体試料を前記容器に導入した後で行われるものである。この場合、前記標的液体試料は、前記波動測定容器に導入する前に、前記標的液体試料内、または前記標的液体試料と前記標準溶液との間に含まれているガスが除去されたものでありうる。例えば、前記ガスの除去は、前記標的液体試料の一部を、前記標的液体試料が導入される経路から前記容器ではない他の容器に除去することによって行われうる。前記他の容器とは、廃棄チャンバーであり、廃棄チャンバーに連結されるチャンネルは、前記波動測定容器と前記標的液体試料が導入される経路との間に存在できる。

20

【0024】

本発明の一具体例において、測定しようとする信号が表面弾性波である場合、前記表面弾性波信号の測定は、標的物質に結合する物質が表面に固定されている第1表面物質（以下、活性基板）から測定された表面弾性波信号値から、標的液体試料内に含まれている物質と結合しない物質が固定されている第2表面物質、標的物質と結合する物質または標的液体試料内に含まれている物質と結合しない物質が固定されていない第3表面物質（以下、第2表面物質及び第3表面物質を標準基板と称する）から測定された表面弾性波信号値を差引くステップをさらに含むことができる。これにより、標的物質と結合する物質間の結合ではない標的物質と前記表面との結合、標的液体試料の重さ、粘度、密度または電気的な特徴により発生する波動信号の影響を除去できる。前記標的物質の検出は、前記波動信号の経時的な変化値によって行われうる。また、前記活性基板及び標準基板は一つのまたは別個の波動測定容器内にありうる。

30

【0025】

本発明の一具体例は、標的物質を含む試料に入力波動信号を入射して、前記試料から発生した出力波動信号を測定するステップと、前記出力波動信号を標準出力波動信号と比較して前記試料内にある前記標的物質を検出するステップであって、前記標準出力波動信号は、同一条件下で前記標的物質が存在していない場合に発生する出力波動信号であるステップと、を含む波動によって試料中の標的物質を検出する方法であって、前記出力波動信号の測定ステップは、前記試料中のガスを除去するステップをさらに含む方法を提供する。

40

【0026】

前記波動、波動信号、標的物質、波動信号の測定及び標的物質を検出する方法は前記の

50

通りである。

【0027】

前記波動信号の測定は、前記標的または標準液体試料中のガスを除去させるステップを含む。液体試料中のガス、例えば、空気を除去することによって波動測定の正確度を高めることができる。前記ガスは、液体試料中に含まれているものであるか、操作中に液体試料に導入されるものでありうる。操作中にガスが液体試料中に導入される例には、弁の開閉またはチャンネル内での流体の移動によってガスが導入されるか、または発生しうる。前記ガスの除去は、前記標準液体試料が含まれている前記波動測定容器から前記標準液体試料を除去すると同時に、または除去した後、前記液体試料を前記波動測定容器に導入した後で行われうる。この場合、前記標的液体試料は、前記波動測定容器に導入する前に、前記標的液体試料に含まれているガスが除去されたものでありうる。例えば、前記ガスの除去は、前記標的液体試料の一部を、前記標的液体試料が導入される経路から前記波動測定容器ではない他の容器に除去することによって行われうる。前記他の容器は、前記標的液体試料が前記容器に導入される前に前記容器に導入される経路から迂回させるための廃棄チャンバーでありうる。

10

【0028】

本発明の一具体例は、液体試料が導入される容器、前記容器に波動信号を入射する波動入射ユニット、及び前記容器からの波動信号を測定する波動測定ユニットを備える波動センサー装置であって、前記容器に導入される前記液体試料中のガスを除去するためのユニットをさらに備える波動センサー装置を提供する。

20

【0029】

本発明の一具体例は、液体試料が導入される容器を備える。前記容器は液体試料が導入される空間を提供する。前記容器は、チャンバー、またはチャンネルの形態を持つことができるが、これらの例に限定されるものではない。前記チャンバーは、微細流動装置内に含まれているチャンバーまたはチャンネルの形態でありうる。この場合、液体試料の導入はチャンネルを通じてポンプまたは油圧を印加することによって移動でき、これらの移動は弁によって制御される。したがって、前記例示的具体例の装置には、前記容器に作動自在に連結されたポンプ及び／または弁を備えることができる。微細流動装置は当業界に公知のものである。本明細書において、“微細流動装置”とは、一般的に少量の流体を収容できるチャンバー、流体が流れるチャンネル、流体の流れを調節できる弁、及び流体を受けて所定の機能を行えるいろいろな機能性ユニットなどを含む構造物を意味する。また、前記例示的具体例の装置は、前記ポンプ及び／または弁の作動の開始と中止を指示する連続した命令を含むプログラムで構成された液体試料フロー制御装置を備えることができる。前記微細流動装置は、回転軸を中心に回転できるディスク状の基板を備え、前記ディスク状の基板内に一つ以上のチャンバー、これらチャンバーを連結するチャンネル及び前記チャンネル間の流体移動を制御できる制御ユニット、例えば、弁が形成されているものでありうる。したがって、前記例示的な具体例は、これらの前記ディスク状の微細流動装置に形成されているものでありうる。

30

【0030】

前記容器は、表面に所定の特性を有する物質が含まれているものでありうる。前記表面は、標的物質と結合する物質が固定されているものでありうる。前記表面は、標的物質と結合する物質が固定されている表面と、標的物質と結合する物質が固定されていない表面とが同じ物質内または別個の物質内に含まれているものでありうる。前記表面を持つ物質は前記容器に固定されているものか、または液体試料中に浮遊するものでありうる。例えば、平板、ビード、または球形の形態を持つものでありうる。前記表面を持つ物質は、波動入射ユニット、例えば、発振器に作用可能に直接または間接的に連結されている。

40

【0031】

前記液体試料は、標的物質を含んでいない標準液体試料及び／または標的物質を含む標的液体試料を含む。

【0032】

50

前記標的物質は液体媒質中に含まれる場合、入射される波動の性質を変化させて、前記液体媒質から出る波動を測定することによって、液体中にその存在または量を検出可能にする物質を含む。前記標的物質には生物質が含まれる。前記生物質の例には、核酸、蛋白質、糖、ウイルス、細胞、及び細胞小器官などが含まれる。前記核酸には、DNA、RNA、PNAまたはオリゴヌクレオチドが含まれる。前記細胞には、植物または動物細胞のような真核及びバクテリアのような原核細胞が含まれる。前記生物質は生物から由来するか、合成、または半合成されるものでありうる。

【0033】

前記標準液体試料は標的物質を含んでいない液体試料であり、前記標的液体試料は標的物質を含む液体試料である。例えば、前記標準液体試料は標的物質を含んでいないことを除いては、標的液体試料と同じ特性、例えば、同じpH、粘度、及びイオン強度を持つ液体試料を含む。また、前記標的物質を含んでいないことを除いては、標的液体試料と同じ特性を持つ液体を製造し難い場合がありうる。したがって、前記標準液体試料は標的物質を含んでおらず、標的液体試料と類似した特性、例えば、類似したpH、粘度、及びイオン強度を持つ液体試料でありうる。これらの標準液体試料は、測定される波動信号の基底値を提供するためのものであって、前記類似した程度は当業者が容易に選択できる。前記標準液体試料は、標的物質を含ませる緩衝液でありうる。標準液体試料から測定される波動信号値は、標的物質を含む前記標的液体試料から測定される波動信号値の基底値として提供される。

【0034】

本発明の一具体例は、前記容器に波動信号を入射する波動入射ユニットを備える。

【0035】

前記ユニットは、波動信号を発生させるユニットを備える。例えば、前記ユニットは発振器、例えば、サイン波信号を発生させるサイン波発振器、パルス信号を発生させるパルス発振器または共鳴器を備える。前記波動入射ユニットは、弾性体基板を発振させて波動信号を生成させることができる。例えば、前記ユニットは前記容器に連結され、前記容器内に装着された圧電基板に電氣的に連結され、前記ユニットは電氣的な信号、例えば、RF信号を前記圧電基板上のIDT電極に印加して圧電歪曲を発生させて、前記圧電基板または圧電基板に接触する液体に波動信号、例えば、表面弾性波を入射する。

【0036】

前記波動は弾性波でありうる。前記弾性波は、弾性媒質内で媒質状態の変化によってエネルギーが伝えられる波動を含む。例えば、前記弾性波には表面弾性波が含まれる。表面弾性波とは、弾性体基板の表面に沿って伝播される波動をいう。例えば、電氣的波動が弾性体基板の表面で波動、例えば、電氣的波動または機械的波動を作り、前記波動は、弾性体基板の表面と標的物質との間での物理的、化学的または電氣的反応により変化され、前記変化を測定して標的物質の検出及び/または分析が可能になる。すなわち、前記表面弾性波は、標準液体試料、標的液体試料及びその中に含まれている物質の前記弾性波基板の表面との結合、またはその物理的または化学的特性の変化によって発生する表面波の変化として測定できる。

【0037】

前記表面弾性波は、標準液体試料及び標的液体試料中に含まれている表面を持つ物質から測定されるものを含む。前記表面を持つ物質は、前記表面に標的物質と結合する物質が固定されているか、または固定されていない。前記結合物質は、前記標的物質と特異的または非特異的に結合されうる物質をいずれも含む。前記表面は、標的物質に結合する物質が表面に固定されている表面、及び標的物質に結合する物質が表面に固定されていない表面、または標的液体試料内の含まれている物質と結合しない物質が固定されている表面でありうる。すなわち、前記表面には標的物質と結合する物質、例えば、結合する物質が固定されている。前記標的物質と結合する物質としては、標的物質と結合する抗体または抗原、核酸、酵素または基質、受容体またはリガンドなどが固定されている。また、前記表面には、前記標的物質と結合する物質が別途に固定されておらず、前記表面自体の性質

による標的物質との結合、または単純な相互作用によって、前記液体試料に導入される波動に変化を引き起こすものでありうる。また、標的液体試料内に含まれている物質と結合しない物質が固定されているものでありうる。前記表面を持つ物質は、標的物質が前記表面と相互作用して波動の変化、例えば、質量変化を引き起こして発生される波動信号の変化を招く材質を持つものが含まれる。例えば、前記物質は圧電基板でありうる。

【0038】

本発明の一具体例は、前記容器からの波動信号を測定する波動測定ユニットを備える。

【0039】

前記波動信号測定ユニットは、波動の特性、例えば、周波数または振動数、位相及び/または振幅を測定するものを備える。例えば、波動信号測定ユニットは、生物分子の接触から発生する周波数偏移の変化を記録し、かつ分析できるユニットを備える発振器回路、周波数計測ユニットまたは波動測定回路を備えることができる。前記波動測定ユニットは前記液体試料に直接的に連結されているか、または前記容器を通じて間接的に前記液体に作動可能に連結されていて、前記液体から発生する波動を測定できる。

【0040】

本発明の一具体例は、前記容器に導入される標的液体試料内の、または前記標準液体試料と標的液体試料との間に含まれているガスを除去するためのユニットをさらに備える。

【0041】

前記ユニットは、前記容器に配置されている超音波処理器または前記容器に液体試料を導入するためのチャンネルまたはチャンバーに配置された超音波処理器でありうる。前記超音波処理器は、前記容器に導入された液体試料のガスを除去するか、または前記容器に導入される前にガスを除去するために、前記容器に液体試料を導入するためのチャンネルまたはチャンバーで液体のガスを除去できる。

【0042】

前記ユニットはまた、前記容器に液体試料を導入するための経路に流体疎通可能に連結された廃棄チャンバーでありうる。例えば、前記廃棄チャンバーは、液体試料保存チャンバーと前記容器とを連結するチャンネルに流体疎通可能に連結されたものでありうる。前記具体例で、前記装置は微細流動装置であり、前記廃棄チャンバーは、液体試料が前記容器に導入されるマイクロチャンネルに流体疎通可能に連結されたものでありうる。前記廃棄チャンバーによれば、前記容器に液体試料を導入する前に液体試料の一部を前記廃棄チャンバーに移送させることによって、前記液体試料が前記容器に導入される経路、例えば、チャンネルに形成されているガスを除去させることができる。前記標的液体試料の廃棄チャンバーへの移動は、流体制御装置、例えば、弁及びポンプによって制御される。前記流体制御装置は、前記弁の開閉及びポンプの作動順序を指示するプログラムを含むものでありうる。

【0043】

前記ユニットによって、液体試料中のガス、例えば、空気を除去することによって波動測定の正確度を高めることができる。

【0044】

本発明の一具体例において、前記装置には、標的物質が含まれている標的液体試料が保存される標的液体試料チャンバー、標準液体試料が保存される標準液体試料チャンバー、及び洗浄液が含まれる洗浄チャンバーのうち一つ以上のチャンバーが備えられている。前記一つ以上のチャンバーは、前記容器と流体疎通可能に連結されている。

【0045】

前記標準液体試料チャンバー及び洗浄チャンバーは同一であるか、または異なる。標準液体試料と洗浄液とが同じ場合には、前記標準液体試料チャンバー及び洗浄チャンバーは同一でありうる。前記標準液体試料チャンバー、洗浄チャンバー及び標的液体試料チャンバーは、前記波動測定容器とチャンネルを通じて連結されており、前記廃棄チャンバーは、前記チャンバーより前記波動測定容器と近い地点で前記チャンネルに流体疎通可能に連結されているものでありうる。

【 0 0 4 6 】

前記標準液体試料及び標的液体試料は、前記の通りである。前記洗浄液は、本発明の一具体例による装置の内部または外部に、標準液体試料または標的液体試料を洗浄するために使われうる任意の溶液を含む。前記洗浄液はバッファになりうる。前記バッファの例には、PBS (Phosphate Buffered Saline)、トリスバッファなどが含まれる。

【 0 0 4 7 】

本発明の一具体例は、流体制御装置、例えば、ポンプ及び弁をさらに備えることができる。前記チャンバーは、チャンネルによって連結されうる。前記ポンプは、流体フローのための駆動力を提供できる任意のユニットである。例えば、前記ポンプは、空気圧を印加する陽圧ポンプまたは陰圧ポンプを備える。前記弁は、前記チャンバーに設置されるか、または前記チャンバー間を連結するチャンネルに設置されて、前記チャンバー間の流体移動を制御できる。前記ポンプ及び弁は、流体制御ユニットまたは流体制御システムに連結されうる。

【 0 0 4 8 】

以下、添付した図面を参照して本発明の実施形態について詳細に説明する。

【 0 0 4 9 】

図 1 は、本発明の一具体例の方法による液体試料内の標的物質を検出する順序を示す図面である。

【 0 0 5 0 】

図 1 によれば、本発明の一具体例による波動センサー装置に標準液体試料を注入し、前記標準液体試料から測定される波動信号、例えば、周波数または振動数、位相及び / または振幅を基準に基底値を設定する。この場合に標準液体試料は、標的液体試料と類似した特性を持つ液体試料、バッファ液または洗浄液を使用できる。前記基底値を設定した後、標的液体試料を注入する前または同時に、前記標準液体試料と前記標的液体試料との間、または前記標的液体試料中のガスを除去する。前記ガス除去ユニットは限定されないが、望ましくは、弁及びポンプを制御して、前記標的液体試料が波動測定容器に導入される経路中にある他の容器、例えば、廃棄チャンバーへ移動させて、前記標的液体試料と前記標準液体試料との間のガスを廃棄チャンバーに捨てることによって除去できる。前記ガスを除去した後または同時に、標的液体試料を波動センサー装置に注入し、基底値を基準として前記標的液体試料から測定される波動信号を検出する。本発明の一具体例の方法によれば、選択的に、前記検出が終わった後で洗浄液により波動センサー装置を洗浄し、波動センサー装置内に発生したガスを除去した後で反復的に波動信号を測定及び検出できる。この場合にも、前記標的液体試料と前記洗浄液との間のガスを廃棄チャンバーに捨てることによって波動センサーチャンバーへのガス流入を防止できる。

【 0 0 5 1 】

図 2 は、波動センサー装置を使用して液体試料内の標的物質を検出する方法の一例を示す図面である。前記例は、標準液体試料と洗浄液とが同じ場合を例としたものである。

【 0 0 5 2 】

図 2 (a) に示したように、前記波動センサー装置は、標的液体試料が保存される標的液体試料チャンバー 3 0 0、標準液体試料が保存される標準液体チャンバー 3 1 0、廃棄チャンバー 3 2 0 及び波動測定容器 1 1 0 を備え、これらチャンバー 3 0 0、3 1 0、3 2 0 及び波動測定容器 1 1 0 は、互いに流体疎通可能にチャンネルを通じて連結されている。前記チャンネルは、前記標的液体試料チャンバー 3 0 0 から延びる第 1 チャンネル、前記標準液体試料チャンバー 3 1 0 から延びる第 2 チャンネル、及び前記廃棄チャンバー 3 2 0 から延びる第 3 チャンネルを備え、前記第 1 チャンネルと第 2 チャンネルとは融合されて第 1 融合チャンネルを形成し、前記第 1 融合チャンネルは再び前記第 3 チャンネルと融合されて第 2 融合チャンネルを形成している。前記第 1 チャンネルと第 2 チャンネルとの融合地点には、第 1 三方向弁 (3 way valve) 2 1 0 が設置されていて、標的液体試料または標準液体試料を前記第 1 融合チャンネルに導入することを制御できる。

また、前記第1融合チャンネルと前記第3チャンネルとの融合地点には、第2三方向弁220が設置されていて、標的液体試料及び/または標準液体試料を前記廃棄チャンパー320に導入するか、波動測定容器110に導入することを制御できる。前記波動測定容器110には、その底部に表面に所定の特性を有する物質、例えば、圧電基板100(図3に記載)が装着され、前記圧電基板100(図3)上に標的物質と結合する物質120(図3)(活性基板)または標的液体試料内に含まれる物質とは結合しない物質120(図3)(標準基板)が固定されており、前記波動測定容器110は、波動入射ユニット140(図3)によって連結されている。前記波動入射ユニット140(図3)は発振器、振動器または共鳴器になりうる。また、前記波動測定容器110には、その底部に作動可能に連結された波動測定ユニット(図示せず)を備えることができる。前記波動測定ユニットは、振幅測定器、周波数測定器、及び位相測定器などでありうる。波動測定容器110は、導入された試料を排出するための出口をさらに備える。前記出口は前記波動測定容器110の一面に位置し、チャンネルを通じて前記波動測定容器110から排出される試料を導入するさらに他のチャンパーに連結されるか、前記波動センサー装置の外部と通じるように連結されうる。前記出口を通じた液体試料の排出は、前記出口に備えられるか、または連結された弁、及び前記波動センサー装置に備えられるか、または連結されたポンプによって制御される。

10

【0053】

本発明の一具体例によれば、図2(b)に示したように、まず前記波動センサー装置の前記波動測定容器110に標準液体試料600を導入し、波動入射ユニット140(図3)で前記波動測定容器110内の圧電基板100(図3)に表面弾性波を入射した後、前記波動測定容器110内の圧電基板100(図3)から出る表面弾性波を測定し、前記表面弾性波測定値が安定するまで測定する。この時に測定された表面弾性波信号値を、今後の測定過程で基底値として使用する。前記液体試料600の前記波動測定容器110への導入は、まず第1三方向弁210で標的液体試料チャンパー側弁を閉鎖して標準液体試料チャンパー側弁を開放し、第2三方向弁220で廃棄チャンパー側弁を閉鎖して、前記波動測定容器110側弁を開放した状態で、標準液体試料を移送させることによって行われうる。前記液体試料の移送は、陰圧または陽圧を印加するポンプによって行われうる。

20

【0054】

次いで、図2(c)に示したように、前記液体試料600を前記波動測定容器110から除去し、第1三方向弁210で標的液体試料チャンパー300側弁を開放して標準液体試料チャンパー310側弁を閉鎖し、第2三方向弁220で廃棄チャンパー320側弁を開放して前記波動測定容器110側弁を閉鎖した状態で、標的液体試料を移送させることによって、前記第1融合チャンネルに含まれているガスを除去する。前記液体試料600を前記波動測定容器110から除去することは、第2三方向弁220の波動測定容器側弁を閉鎖し、かつ前記波動測定容器110の出口に備えられるか、または連結された弁(図示せず)の波動測定容器側弁を開放して制御できる。前記液体試料の移送は、陰圧または陽圧を印加するポンプによって行われうる。

30

【0055】

次いで、図2(d)に示したように、第1三方向弁210で標的液体試料チャンパー300側弁を開放して標準液体試料チャンパー310側弁を閉鎖し、第2三方向弁220で廃棄チャンパー320側弁を閉鎖して前記波動測定容器110側弁を開放した状態で、標的液体試料610を移送させることによって、標的液体試料を前記波動測定容器110に移送させる。

40

【0056】

次いで、波動入射ユニット140(図3)によって前記容器110内の圧電基板100(図3)に表面弾性波を入射し、前記容器内の圧電基板100(図3)から出る表面弾性波を、波動測定ユニット(図示せず)を使用して測定する。この時、前記表面弾性波の基底値は、前記図2(b)で測定された値を使用する。これらの過程によって、液体試料中の標的物質は、試料中のガスを除去した後で測定されるため、さらに正確にその存在また

50

は量が測定される。

【 0 0 5 7 】

前記方法は、選択的に、前記容器 1 1 0 中の液体試料を除去し、かつ洗浄する過程をさらに含むことができる。図 2 (e) に示したように、第 1 三方向弁 2 1 0 で標的液体試料チャンバー 3 0 0 側弁を閉鎖し、かつ標準液体試料チャンバー 3 1 0 側弁を開放し、第 2 三方向弁 2 2 0 で廃棄チャンバー 3 2 0 側弁を開放し、かつ前記波動測定容器 1 1 0 側弁を閉鎖した状態で標準液体試料 6 0 0 を移送させることによって、前記第 1 融合チャンネルに含まれているガスを除去する。次いで、前記容器 1 1 0 の標的液体試料 6 1 0 を除去する。前記液体試料 6 0 0、6 1 0 を前記波動測定容器 1 1 0 から除去するのは前述した通りである。

10

【 0 0 5 8 】

次いで、図 2 (f) に示したように、第 1 三方向弁 2 1 0 で標的液体試料チャンバー 3 0 0 側弁を閉鎖し、かつ標準液体試料チャンバー 3 1 0 側弁を開放し、第 2 三方向弁 2 2 0 で廃棄チャンバー 3 2 0 側弁を閉鎖し、かつ前記波動測定容器 1 1 0 側弁を開放した状態で標準液体試料 6 0 0 を移送させることによって、前記容器 1 1 0 に標準液体試料 6 0 0 を除去する。前記標準液体試料 6 0 0 を前記波動測定容器 1 1 0 から除去することは前述した通りである。

【 0 0 5 9 】

図 3 は、本発明の一具体例による波動センサー装置の一例を示す図面である。

【 0 0 6 0 】

図 3 に示したように、前記波動センサー装置は、標的液体が保存される標的液体試料チャンバー 3 0 0、標準液体試料が保存される標準液体チャンバー 3 1 0、廃棄チャンバー 3 2 0 及び波動測定容器 1 1 0 を備え、これらチャンバー 3 0 0、3 1 0、3 2 0 及び容器 1 1 0 は、互いに流体疎通可能にチャンネルを通じて連結されている。前記チャンネルは、前記標的液体試料チャンバー 3 0 0 から延びる第 1 チャンネル、前記標準液体試料チャンバー 3 1 0 から延びる第 2 チャンネル、及び前記廃棄チャンバー 3 2 0 から延びる第 3 チャンネルを備え、前記第 1 チャンネルと第 2 チャンネルとは融合されて第 1 融合チャンネルを形成し、前記第 1 融合チャンネルは再び前記第 3 チャンネルと融合されて第 2 融合チャンネルを形成している。前記第 1 チャンネルと第 2 チャンネルとの融合地点には、第 1 三方向弁 2 1 0 が設置されていて、標的液体試料または標準液体試料を前記第 1 融合チャンネルに導入することを制御できる。また、前記第 1 融合チャンネルと前記第 3 チャンネルとの融合地点には、第 2 三方向弁 (3 w a y v a l v e) 2 2 0 が設置されていて、標的液体試料及び / または標準液体試料を前記廃棄チャンバー 3 2 0 に導入するか、または波動測定容器 1 1 0 に導入することを制御できる。前記波動測定容器 1 1 0 には、その底部の表面に標的物質と結合する物質 1 2 0 (活性基板)、または標的液体試料内に含まれる物質とは結合しない物質 1 2 0 (標準基板) が固定されており、前記波動測定容器は、その底部の物質を通じて連結されている波動入射ユニット、例えば、RF - コネクタ 1 3 0 及びそれに連結されている発振器 1 4 0 によって連結されている。また、前記波動測定容器 1 1 0 の底部の表面には圧電基板 1 0 0 が装着されており、前記圧電基板 1 0 0 には、標的物質 (例えば、抗原) と結合できる物質 (例えば、抗体) が固定されている。また、前記波動測定容器 1 1 0 の出口には、前記容器と流体疎通可能に連結されていて、流出される液体試料を収容できる流出チャンバー 3 3 0 がさらに備えられており、前記流出チャンバー 3 3 0 には第 3 三方向弁 2 3 0 が備えられている。前記波動センサー装置は、前記容器 1 1 0 の標的物質と結合する物質 1 2 0 (活性基板)、または標的液体試料内に含まれる物質とは結合しない物質 1 2 0 (標準基板) が固定されている圧電基板 1 0 0 から発生する波動を測定するためのユニット (図示せず) を備えることができる。

20

30

40

【 0 0 6 1 】

前記波動センサー装置はまた、前記流出チャンバー 3 3 0 に連結されたポンプ 4 0 0 を備えることができる。図 3 には陰圧ポンプ 4 0 0 が記載されているが、前記標的液体試料チャンバー 3 0 0 と前記標準液体試料チャンバー 3 1 0 との前端に設置されて、これらチ

50

ャンバーから前記波動測定容器 1 1 0 側に陽圧を印加できる陽圧ポンプも使用できる。

【 0 0 6 2 】

前記波動センサー装置はまた、前記装置内の流体フローを制御できる流体フロー制御ユニット 5 0 0 を備えることができる。前記流体フロー制御ユニット 5 0 0 は、前記弁 2 1 0、2 2 0、2 3 0 及びポンプ 4 0 0 の開閉及び作動の開始または中断を指示する任意のユニットになりうる。例えば、前記ユニットはスイッチ装置であり、前記弁 2 1 0、2 2 0、2 3 0 及びポンプ 4 0 0 の開閉及び作動の開始または中断の順序が指示されているプログラム及び前記プログラムに含まれている指示事項を行うためのユニット、例えば、スイッチ装置などが備えられているものでありうる。

前記波動センサー装置は、その一部がカートリッジ 9 0 0 形態になっており、他の部分と結合されて全体的に作動可能な波動センサー装置を形成できるものでありうる。例えば、前記カートリッジは、標的液体試料チャンバー 3 0 0、標準液体試料チャンバー 3 1 0、廃棄チャンバー 3 2 0、RF - コネクタが連結された波動測定容器 1 1 0、及び流出チャンバー 3 3 0、及び前記チャンバーと容器との間を流体疎通可能に連結しているチャンネルを備えるものでありうる。前記カートリッジ 9 0 0 は、弁 2 1 0、2 2 0、2 3 0、ポンプ 4 0 0、流体フロー制御ユニット 5 0 0 を備える外部装置に結着される。

【 0 0 6 3 】

図 4 は、本発明の一具体例による波動センサー装置の他の一例を示す図面である。

【 0 0 6 4 】

図 4 に示したように、前記波動センサー装置は、図 3 に示した前記波動センサー装置の一例で、前記波動測定容器 1 1 0 の前端に設置されている洗浄チャンバー 3 1 5 と、前記洗浄チャンバー 3 1 5 から延びる第 3 チャンネルと、前記第 1 チャンネル、第 2 チャンネル、第 3 チャンネルの融合地点に設置されている四方向弁とをさらに備えることを除いては、図 3 に示した装置と同一である。前記洗浄チャンバー 3 1 5 には洗浄液が保存され、前記洗浄液は、前記波動センサー装置の内部、例えば、チャンネル及び/または波動測定チャンバー 1 1 0 を洗浄するために使われうる。前記洗浄液には例えば、PBS (Phosphate Buffered Saline) などが含まれるが、これらの例に限定されるものではない。

【実施例 1】

【 0 0 6 5 】

ガス相及び液体相での基底値の差

液体試料中の標的物質を検出するためには、液体相での基底値はガス相での基底値と差があるため、液体標準試料を使用して基底値を設定する必要があることを確認した。

【 0 0 6 6 】

前記波動センサー装置は、図 3 に示したような波動センサー装置において、波動測定容器内に標的物質と結合する物質が表面に固定されている活性基板を備える波動センサー装置を使用した。

【 0 0 6 7 】

波動測定容器内の前記活性基板上には標的物質と結合する物質として H b s A g 抗原が固定されている活性基板と、標的液体試料内に含まれている物質とは結合しない物質として B S A (Bovine serum albumin) が固定化されている標準基板とがそれぞれある。各基板は一つの波動測定容器内に存在する。前記容器の底面には、RF - コネクタ及び前記コネクタに連結された発振器が連結されており、前記発振器により表面弾性波を入射すれば、前記 RF - コネクタを通じて前記容器内の基板の表面に表面弾性波が伝えられる。

【 0 0 6 8 】

標準液体試料を導入する前に、前記波動測定容器に前記発振器を通じて 1 9 8 M H z の表面弾性波を入射し、前記基板から発生する表面弾性波の経時的な周波数の変化を、発振器回路を利用して測定し、ガス相の基底周波数を測定した。次いで、標準液体試料として

10

20

30

40

50

、PBS溶液(800mlのH₂O内に8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44gのNa₂HPO₄、0.24gのKH₂PO₄、pH7.4)を導入した後、前記波動測定容器110に前記基底周波数の測定のように、液体相の基底周波数を測定した。前記容器110内部の圧力は大気圧であり、温度は25である状態で、前記波動測定容器110に50秒間周波数の変化を、発振器回路を利用して測定した。次いで、前記波動測定容器110に100μlのPBS溶液(800mlのH₂O内に8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44gのNa₂HPO₄、0.24gのKH₂PO₄、pH7.4)を提供しつつ、150秒間周波数の変化を発振器回路を利用して測定した。

【0069】

図5は、相変化が表面弾性波の周波数変化に及ぼす影響を示すグラフである。(a)は、ガス相の活性基板で測定された周波数を示し、(b)は、液体相の活性基板で測定された周波数を示す。前記(a)及び(b)を見れば、液体相での周波数は、ガス相での周波数に比べて約85,000Hzほど表面弾性波の周波数が低くなる。前記結果から、液体試料内の標的物質を検出するためには、ガス相及び液体相で測定された周波数間の差を考慮せねばならないということが分かる。

【実施例2】

【0070】

標的物質及び気泡が表面弾性波に及ぼす影響

標準液体試料を使用して波動センサー装置の基底値を設定し、標的液体試料の注入と洗浄液を使用した洗浄とを繰り返して実施しつつ、表面弾性波を測定した。

【0071】

実施例1で使われた波動センサー装置を使用した。波動測定容器内の前記活性基板には、標的物質と結合する物質としてHbsAg抗原が固定されている活性基板と、標的液体試料内に含まれて物質と結合しない物質としてBSA(Bovine serum albumin)が固定化している標準基板と、が一つの波動測定容器内に存在する。まず、PBS溶液(800mlのH₂O内に8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44gのNa₂HPO₄、0.24gのKH₂PO₄、pH7.4)を前記波動測定容器に入射した後、前記波動測定容器内の標準基板から出る表面弾性波の周波数(細線、図6Aないし図6C)、及び活性基板から出る表面弾性波の周波数(太線、図6Aないし図6C)を発振器回路を使用して測定し、これを基底値として使用した。基底値を設定して60秒後、100ngのHbsAb/ml PBS溶液(800mlのH₂O内に8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44gのNa₂HPO₄、0.24gのKH₂PO₄、pH7.4)を前記波動測定容器に導入した後、198MHzの表面弾性波を、発振器を通じて前記活性及び標準基板に入射しつつ、発振器回路を使用して前記活性及び標準基板から出る表面弾性波の周波数を経時的にそれぞれ測定した。次いで、基底値を設定して210秒後、PBS溶液(800mlのH₂O内に8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44gのNa₂HPO₄、0.24gのKH₂PO₄、pH7.4)を前記波動測定容器に導入した後、198MHzの表面弾性波を、発振器を通じて前記活性及び標準基板に入射しつつ、発振器回路を使用して前記活性及び標準基板から出る表面弾性波の周波数を経時的に測定した。次いで、基底値を設定して360秒後、1μg HbsAb/mlのPBS溶液(800mlのH₂O内に8gのNaCl、0.2gのKCl、1.44gのNa₂HPO₄、0.24gのKH₂PO₄、pH7.4)を前記波動測定容器に導入した後、198MHzの表面弾性波を、発振器を通じて前記活性及び標準基板に入射しつつ、発振器回路を使用して前記表面から出る表面弾性波の周波数を経時的に測定した。

【0072】

また、前記波動容器に気泡が流れ込む場合、気泡が前記表面弾性波の測定にいかなる影響を及ぼすかを調べるために、前記基底値を設定して900秒が過ぎて、注射器を使用して気泡を前記波動測定容器内の圧電基板に注入し、198MHzの表面弾性波を、発振器を通じて前記圧電基板に入射しつつ、発振器回路を使用して前記基板から出る表面弾性波の周波数を経時的に測定した。

【 0 0 7 3 】

図 6 A ないし図 6 C は、液体試料中の標的物質または気泡が表面弾性波に及ぼす影響を示すグラフである。

図 6 A は、標的液体試料及び洗浄液の導入による表面弾性波周波数の変化を示すグラフである。図 6 A に示したように、60 秒時点で、100 ng HBsAb/ml の PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を注入したところ、活性基板と標準基板とで発生する表面弾性波の周波数に差が発生し、その後 210 秒時点で、PBS 洗浄液を使用して洗浄をした後では、活性基板と標準基板とで発生する表面弾性波の周波数差が現れていない。360 秒時点で、1 μg HBsAb/ml の PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を注入したところ、活性基板と標準基板とで発生する表面弾性波の周波数に差が、100 ng HBsAb/ml の PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を使用した場合に比べてさらに速く発生した。

10

【 0 0 7 4 】

図 6 B は、図 6 A で観察された活性基板と標準基板とで発生する表面弾性波の周波数の差を示した図面である。

【 0 0 7 5 】

図 6 C は、図 6 A で約 900 秒時点で、気泡を前記波動測定容器に直接導入し、活性基板と標準基板とで発生する表面弾性波の周波数を示すグラフである。図 6 C に示したように、気泡の導入によって、前記図 6 B に示したような前記周波数の差よりさらに大きい周波数変化が発生することが分かった。したがって、波動測定容器内に気泡が含まれないように制御することが重要である。

20

【 実施例 3 】

【 0 0 7 6 】

本発明の一具体例による波動センサー装置の利用が液体試料中の標的物質の検出に及ぼす影響

液体試料中の標的物質の検出において、前記波動測定容器に対する液体試料の流入の制御を手作業で進めた場合と、前記波動センサー装置を利用して進めた場合とのそれぞれの結果を確認した。標準液体試料及び洗浄液は、PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を使用し、標的液体試料は、100 ng HBsAb/ml の PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を使用した。それぞれの実験は 10 回ずつ反復した。

30

前記手作業は注射器を使用して進め、本実施形態で使われた波動センサー装置は、実施例 1 で説明したような波動センサー装置を使用した。1 回の実験セットは次の通りである。標準溶液を波動測定容器に導入しつつ、198 MHz の表面弾性波を発振器を通じて前記基板に入射しつつ、発振器回路を使用して前記基板から出る表面弾性波の周波数を経時的に測定して、基底値を設定した。次いで、100 ng HBsAb/ml の PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を前記波動測定容器に導入しつつ、198 MHz の表面弾性波を発振器を通じて前記基板に入射しつつ、発振器回路を使用して、前記基板から出る表面弾性波の周波数を経時的に測定した。次いで、標的液体試料を波動測定容器から除去して、PBS 溶液 (800 ml の H₂O 内に 8 g の NaCl、0.2 g の KCl、1.44 g の Na₂HPO₄、0.24 g の KH₂PO₄、pH 7.4) を前記波動測定容器に導入しつつ、198 MHz の表面弾性波を発振器を通じて前記基板に入射しつつ、発振器回路を使用して前記基板から出る表面弾性波の周波数を経時的に測定して、基底値を設定した。

40

50

【 0 0 7 7 】

表 1 は、手作業及び波動センサー装置を通じる検出が、標的液体試料中の標的物質によって引き起こされる表面弾性波周波数の変化に及ぼす影響を示す表である。

【 0 0 7 8 】

【表 1】

| 実験方式 | 検出時間 | 気泡発生頻度 | 平均検出信号 | 標準分散 |
|----------|-------------------|--------|----------------------|----------------------|
| 波動センサー装置 | 平均 6 分 | 0 回 | 5 4 7 H z | 7 4 H z |
| 手作業 | 平均 1 4 分 3 0 秒 | 6 回 | 5 4 1 H z (4 回) | 1 2 9 H z (4 回) |

10

【 0 0 7 9 】

表 1 に示したように、本発明の一具体例の波動センサー装置を利用する場合、測定される表面弾性波の分散が手作業に比べて顕著に低減するということが分かる。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 8 0 】

本発明は、波動センサー装置関連の技術分野に好適に用いられる。

【符号の説明】

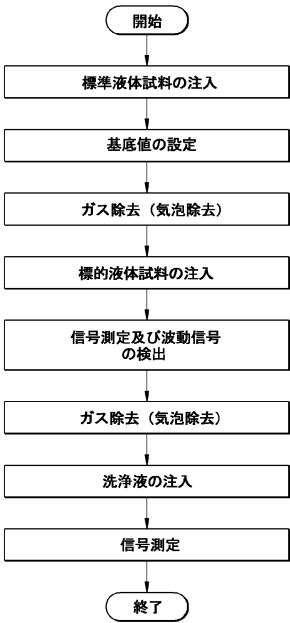
【 0 0 8 1 】

- 1 0 0 圧電基板、
- 1 1 0 波動測定容器、
- 1 2 0 標的物質と結合する物質、または標的液体試料内に含まれている物質と結合しない物質、
- 1 3 0 R F - コネクタ、
- 1 4 0 発振器、
- 2 1 0 第 1 三方向弁、
- 2 2 0 第 2 三方向弁、
- 2 3 0 第 3 三方向弁、
- 3 0 0 標的液体試料チャンバー、
- 3 1 0 標準液体試料チャンバー、
- 3 1 5 洗浄チャンバー、
- 3 2 0 廃棄チャンバー、
- 3 3 0 流出チャンバー、
- 4 0 0 陰圧ポンプ、
- 4 1 0 陽圧ポンプ、
- 5 0 0 流体制御及び信号制御ユニット、
- 6 0 0 バッファ液、
- 6 1 0 標的液体試料。

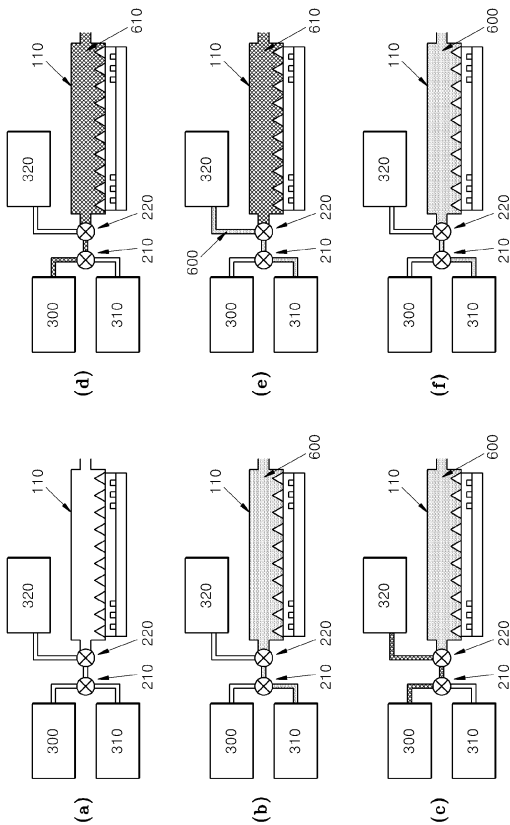
20

30

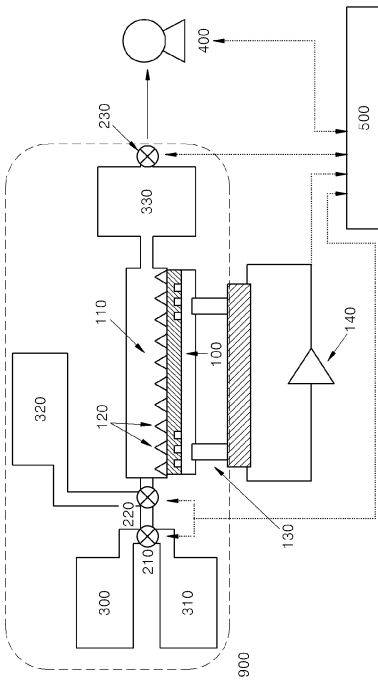
【図 1】



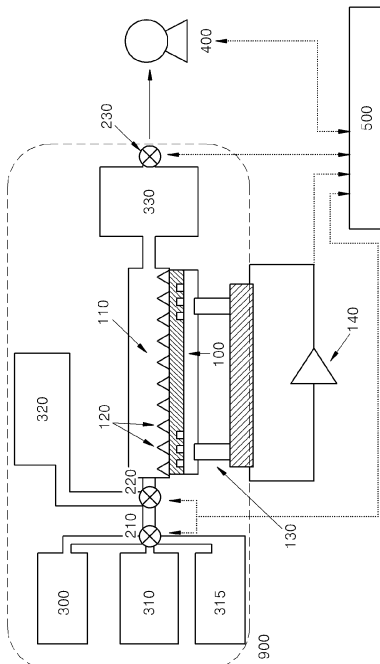
【図 2】



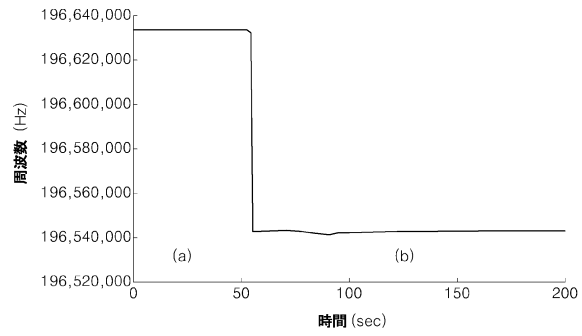
【図 3】



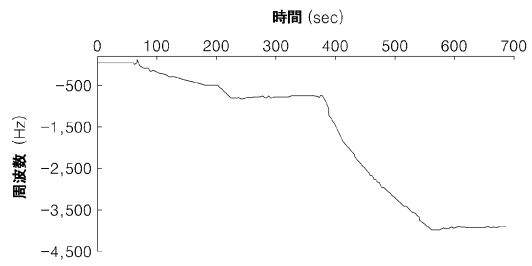
【図 4】



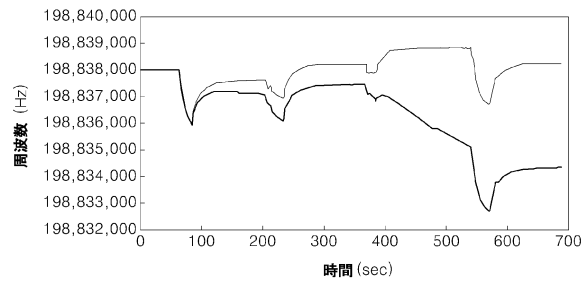
【図 5】



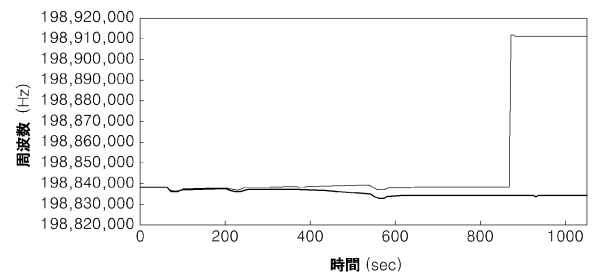
【図 6 B】



【図 6 A】



【図 6 C】



フロントページの続き

(72)発明者 朴 在 鑽

大韓民国京畿道龍仁市器興区農書洞山14-1番地 三星綜合技術院内

審査官 喜々津 徳胤

(56)参考文献 国際公開第2007/141972(WO, A1)

特表2007-518073(JP, A)

特開2002-048797(JP, A)

特開平05-232114(JP, A)

小貝 崇 他, SAWとSH-SAWを利用した溶液センサの検討, 第35回 EMシンポジウム, 2006
年 5月18日, pp.109-112

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N29/00-29/52

G01N5/00-5/04

G01N30/00-30/96

G01N33/48-33/98