(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年12月22日(22.12.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/265103 A1

(51) 国際特許分類:
C12M 1/38 (2006.01)　*G01N 33/553* (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)　*G01N 27/00* (2006.01)
C12Q 1/6825 (2018.01)　*G01N 27/414* (2006.01)
C12Q 1/6837 (2018.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2022/024363

(22) 国際出願日：　2022年6月17日(17.06.2022)

(25) 国際出願の言語：　日本語

(26) 国際公開の言語：　日本語

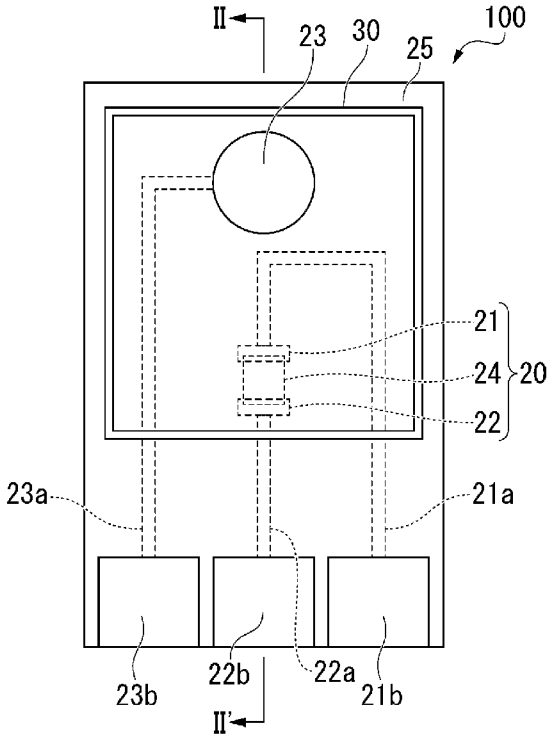
(30) 優先権データ：
特願 2021-101728　2021年6月18日(18.06.2021)　JP

(71) 出願人：三菱マテリアル株式会社 (**MITSUBISHI MATERIALS CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1008117 東京都千代田区丸の内三丁目２番３号 Tokyo (JP). 国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学 (**JAPAN ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**) [JP/JP]; 〒9231292 石川県能美市旭台一丁目１番地 Ishikawa (JP).

(72) 発明者：土井 利浩 (**DOI Toshihiro**); 〒3110102 茨城県那珂市向山１００２番地１４ 三菱マテリアル株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 高村 禅 (**TAKAMURA Yuzuru**); 〒9231292 石川県能美市旭台一丁目１番地 国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学内 Ishikawa (JP). 廣瀬 大亮 (**HIROSE Daisuke**); 〒9231292 石川県能

(54) **Title:** SENSOR AND METHOD FOR DETECTING BIOMATERIALS

(54) 発明の名称： センサ及び生体物質検出方法



(57) **Abstract:** A sensor according to the present invention comprises: a first electrode (21); a second electrode (22); a third electrode (23); a semiconductor film (24) that connects to the first electrode (21) and the second electrode (22) to each other; and a solid electrolytic coating (25) that coats the first electrode (21), the second electrode (22), and the semiconductor film (24). The solid electrolytic coating (25) has an exposure surface (25a) exposed to the outside. The third electrode (23) is configured to be disposed at a position where an electric field can be applied to the exposure surface

WO 2022/265103 A1

［続葉有］

美市旭台一丁目１番地 国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学内 Ishikawa (JP).

(74) 代理人：松沼 泰史，外(MATSUNUMA Yasushi et al.)；〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目９番２号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

(25a) of the solid electrolytic coating (25) through an electrical conductive liquid (Lq) when the exposure surface (25a) of the solid electrolytic coating (25) is in contact with the electrical conductive liquid (Lq).

(57) 要約：本発明のセンサは、第１電極（２１）、第２電極（２２）、第３電極（２３）、前記第１電極（２１）と前記第２電極（２２）とを接続する半導体膜（２４）、前記第１電極（２１）と前記第２電極（２２）と前記半導体膜（２４）とを被覆する固体電解質皮膜（２５）を有し、前記固体電解質皮膜（２５）は、外部に露出する露出面（２５ａ）を有し、前記第３電極（２３）は、前記固体電解質皮膜（２５）の前記露出面（２５ａ）が導電性液（Ｌｑ）と接触しているときに、前記導電性液（Ｌｑ）を介して、前記固体電解質皮膜（２５）の前記露出面（２５ａ）に電界を印加可能な位置に配置されるように構成されている。

明　細　書

発明の名称 ： センサ及び生体物質検出方法

技術分野

[0001] 本発明は、センサ及び生体物質検出方法に関する。

本願は、２０２１年６月１８日に、日本に出願された特願２０２１－１０１７２８号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] ｍＲＮＡ／ＤＮＡなどの生体物質を含む試験液から生体物質を検出する方法として、ＰＣＲ法（polymerase chain reaction）や次世代シーケンシング（next generation sequencing）が知られている。ＰＣＲ法は、ＤＮＡ配列上の特定の領域（目的領域）を、耐熱性ＤＮＡポリメラーゼを用いて増幅させる方法であり、ＤＮＡ１分子から検出可能であるため、ＤＮＡの特定配列を高感度で検出することが可能となっている。また、次世代シーケンシングは、ＤＮＡを断片化してライブラリーを調製し、ライブラリーのＤＮＡ断片を並列にシーケンスする方法であり、ＤＮＡの全ての配列を１分子から網羅的に解読することが可能となっている。これらの生体物質の検出方法は、検出時間が掛かる。

[0003] ＤＮＡなどの生体物質を短時間で検出する方法として、薄膜トランジスタ（ＴＦＴ：thin film transistor）構造のセンサを用いることが検討されている。例えば、ホモオリゴマーＤＮＡ鎖を３－アミノプロピルエトシキシランを用いて固定し、一定のドレイン電流下におけるゲート電位の変位によって、上記オリゴマー鎖とのハイブリダイゼーションを直接的に検出する方法が報告されている（非特許文献１）。非特許文献１には、ソース電極とドレイン電極とチャネルとが誘電体で被覆されている薄膜トランジスタ構造のセンサが開示されている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ｊ．Ｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．Ｂ，１９９７，１０１，２９８０－２９８５

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 生体物質検出用のセンサにおいて、試料である試験液は検出目的の生体物質以外の生体物質が共存した混合物（液体）である。このため、生体物質検出用のセンサでは、検出目的の生体物質に対する選択性に優れ、かつ高感度で検出限界が低いことが望ましい。しかしながら、非特許文献１に記載の薄膜トランジスタ構造のセンサは、検出限界が１μｇ／ｍＬ程度であり、さらなる感度の向上が望まれる。薄膜トランジスタ構造のセンサの感度を向上させるために、誘電体を除去して、ソース電極とドレイン電極とチャネルを露出させることが考えられる。しかしながら、ソース電極やドレイン電極を露出させると、測定時に溶液からソース電極及びドレイン電極に直接電流が流れ（リーク電流）、それに伴う電気化学反応に由来するｐＨ変化などにより、得られるデータが不安定化するおそれがある。また、チャネル部分のみを露出させようとするとソース電極及びドレイン電極とチャネルとの界面で試験液が侵入することにより新たな不安定要因となるおそれがある。

[0006] 本発明は、前述した事情に鑑みてなされたものであって、その目的は、検出目的物に対する選択性に優れ、かつ高感度で検出限界が低いセンサおよび生体物質検出方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、第１電極、第２電極、第３電極、第１電極と第２電極とを接続する半導体膜を有する薄膜トランジスタ構造のセンサにおいて、第１電極と第２電極と半導体膜を固体電解質皮膜で被覆し、その固体電解質皮膜の外部に露出する露出面が導電性液と接触しているときに、その導電性液を介して第３電極が固体電解質膜の露出面に電界を印加可能な位置に配置されるように構成することによって、リーク電流の発生が抑えられ、検出目的物を優れた選択性で、かつ高感度で低い検出限界で検出

することが可能となるとを見出し、本発明を完成させた。

[0008] すなわち、本発明は、上記課題を解決するため、以下の手段を提供する。

[0009] ［１］第１電極、第２電極、第３電極、前記第１電極と前記第２電極とを接続する半導体膜、前記第１電極と前記第２電極と前記半導体膜とを被覆する固体電解質皮膜を有し、

前記固体電解質皮膜は、外部に露出する露出面を有し、

前記第３電極は、前記固体電解質皮膜の前記露出面が導電性液と接触しているときに、前記導電性液を介して、前記固体電解質皮膜の前記露出面に電界を印加可能な位置に配置されるように構成されている、センサ。

[0010] ［２］前記第１電極、前記第２電極および前記半導体膜が、一つの基板の上に配置されている、上記［１］に記載のセンサ。

[0011] ［３］前記第１電極、前記第２電極および前記半導体膜と前記基板との間に、導電性材料膜と固体電解質膜とが積層されていて、前記第１電極、前記第２電極および前記半導体膜が、前記固体電解質膜の上に配置されている、上記［２］に記載のセンサ。

[0012] ［４］前記基板の上に、さらに前記第３電極が配置されている、上記［２］または［３］に記載のセンサ。

[0013] ［５］前記固体電解質皮膜は、イオン伝導率が１×１０$^{-8}$Ｓ／ｃｍ以上である、上記［１］～［４］のいずれかに記載のセンサ。

[0014] ［６］前記固体電解質皮膜は、希土類元素とジルコニウム（Ｚｒ）とを含む金属酸化物又は希土類元素とタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物であって、炭素（Ｃ）の含有率が、０．５ａｔｏｍ％以上１５ａｔｏｍ％以下であり、且つ、水素（Ｈ）の含有率が２ａｔｏｍ％以上２０ａｔｏｍ％以下である無機固体電解質皮膜であって、前記半導体膜は、少なくともインジウム（Ｉｎ）を含む金属酸化物である無機半導体膜である、上記［１］～［５］のいずれかに記載のセンサ。

[0015] ［７］前記固体電解質皮膜の前記露出面に、生体物質を捕捉するためのプローブ分子が固定されている、上記［１］～［６］のいずれかに記載のセンサ

。

[0016] ［８］前記固体電解質皮膜の前記露出面の周囲に、前記導電性液を保持するための保持部を備える、上記［１］～［７］のいずれかに記載のセンサ。

[0017] ［９］上記［１］～［８］のいずれかに記載のセンサを用いた生体物質検出方法であって、

前記固体電解質皮膜の前記露出面に生体物質を含む試験液を供給して、前記露出面に前記生体物質を捕捉させる工程と、

前記試験液を前記導電性液に置換する工程と、

前記第３電極と前記第１電極との間に電圧を印加すると共に、前記第１電極－前記第２電極間の電流を測定する工程と、

前記電圧と、前記電流とに基づいて前記試験液中の生体物質の量を取得する工程と、を含む、生体物質検出方法。

発明の効果

[0018] 本発明によれば、検出目的物に対する選択性に優れ、かつ高感度で検出限界が低いセンサおよび生体物質検出方法を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図１は、本発明の一実施形態に係るセンサの一例を示す平面図である。

[図2]図２は、図１のII－II’線断面図である。

[図3A]図３Ａは、図１に示すセンサを用いた生体物質検出方法を説明する模式図であって、センサを図１のII－II’線に沿って見た拡大断面図である。

[図3B]図３Ｂは、図３Ａの拡大図である。

[図4]図４は、本発明の一実施形態に係るセンサの別の一例を示す平面図である。

[図5A]図５Ａは、図４に示すセンサを用いた生体物質検出方法を説明する模式図であって、センサを図４のＶ－Ｖ’線に沿って見た断面図である。

[図5B]図５Ｂは、図５Ａの拡大図である。

[図6A]図６Ａは、本発明例１および比較例１、２で測定したV_{TG}－I_G曲線である。

[図6B]図６Ｂは、本発明例１および比較例１、２で測定したV_{TG}－I_{SD}曲線である。

[図7]本発明例２において、プローブＤＮＡを、センサの保持部に固定化した手順を示すフロー図である。

[図8]本発明例２で測定したV_{TG}－I_{SD}曲線を示すグラフである。

[図9]本発明例３で測定したV_{TG}－I_{SD}曲線を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の一実施形態であるセンサ及び生体物質検出方法について、図面を参照しながら詳細に説明する。以下の説明で用いる図面は、本実施形態の特徴をわかりやすくするために便宜上特徴となる部分を拡大して示している場合があり、各構成要素の寸法比率などは実際とは異なっていることがある。

[0021] 図１は、本発明の一実施形態に係るセンサの一例を示す平面図であり、図２は、図１のII－II’線断面図である。

図１及び図２に示すように、センサ１００は、基板１１と、第１電極２１と、第２電極２２と、第３電極２３と、半導体膜２４、固体電解質皮膜２５とを有する。半導体膜２４は、第１電極２１と第２電極２２とを接続する位置に配置されている。第１電極２１と第２電極２２及び半導体膜２４は、センサ片２０を形成する。センサ片２０（第１電極２１と第２電極２２と半導体膜２４）及び第３電極２３と、基板１１との間に、導電性材料膜１２と固体電解質膜１３とが積層されていて、センサ片２０及び第３電極２３が固体電解質膜１３の上に配置されている。固体電解質皮膜２５は、センサ片２０を被覆する。固体電解質皮膜２５は、外部に（上側、すなわちセンサ片２０と反対側に）露出した露出面２５ａを有する。第３電極２３は、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａが導電性液Ｌｑと接触しているときに、導電性液Ｌｑを介して、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに電界を印加可能な位置に配置されるように構成されている。つまり、第３電極２３は、供給された導電性液Ｌｑを介して、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａと電気的に接続さ

れるように配置されている。導電性液Ｌｑは、第３電極２３から露出面２５ａに電界を印加可能なように導電性を有する液体である。導電性液Ｌｑとしては、例えば、無機塩を含む水溶液を用いることができる。無機塩は、検出目的物と固体電解質皮膜２５とに対して、使用時において実質的に不活性な物質であればよく、特に制限はない。

[0022] 固体電解質皮膜２５の露出面２５ａは、半導体膜２４に対向する位置にあることが好ましい。露出面２５ａは、検出目的物を捕捉するための捕捉物質が固定されていることが好ましい。例えば、検出目的物が生体物質である場合は、生体物質を捕捉するためのプローブ分子が固定されていてもよい。露出面２５ａと第３電極２３は、導電性液Ｌｑを保持するための保持部３０で囲われている。保持部３０の形状については限定されないが、例えば、図１、２で示されるような壁状のものであることが好ましい。

[0023] 第１電極２１は第１リード線２１ａを介して第１端子２１ｂに接続している。第２電極２２は第２リード線２２ａを介して第２端子２２ｂに接続している。第３電極２３は第３リード線２３ａを介して第３端子２３ｂに接続している。

[0024] 第１電極２１、第２電極２２及び第３電極２３の材料としては、金属材料及び金属酸化物を用いることができる。金属材料の例としては、白金（Ｐｔ）などの高融点金属、及びその合金を挙げることができる。金属酸化物の例としては、インジウム錫酸化物（ＩＴＯ）、酸化ルテニウム（RuO_2）を挙げることができる。第１電極２１、第２電極２２及び第３電極２３はそれぞれ、単層体であってもよいし、複数の電極材料層を積層させた複層体であってもよい。第１電極２１、第２電極２２及び第３電極２３の厚みは、例えば、５０ｎｍ以上２００ｎｍ以下の範囲内にあってもよい。第１リード線２１ａ及び第１端子２１ｂは、第１電極２１と同じ材料で、かつ同じ厚みであってもよい。第２リード線２２ａ及び第２端子２２ｂは、第２電極２２と同じ材料で、かつ同じ厚みであってもよい。第３リード線２３ａ及び第３端子２３ｂは、第３電極２３と同じ材料で、かつ同じ厚みであってもよい。

[0025] 半導体膜２４は、無機半導体膜であってもよいし、有機半導体膜であってもよい。

無機半導体膜は、無機半導体を含む。無機半導体膜は、無機半導体のみから形成されていることが好ましい。無機半導体は、例えば、酸化インジウム（In_2O_3）、酸化亜鉛（ＺｎＯ）、Ｉｎ－Ｇａ－Ｚｎ酸化物（ＩＧＺＯ）、Ｉｎ－Ｓｎ－Ｚｎ酸化物（ＩＴＺＯ）、Ｚｎ－Ｓｎ酸化物（Ｚｎ－Ｓｎ－Ｏ）、アモルファスシリコン（α－Ｓｉ）、低温ポリシリコン（ＬＴＰＳ）及びグラフェンからなる群より選ばれる少なくとも一種の無機物を含むことが好ましい。これらの無機半導体は、一種を単独で用いてもよいし、二種を組み合わせて用いてもよい。また、無機半導体は、アモルファス相あるいはナノ結晶相であってもよい。

[0026] 有機半導体膜は、有機半導体を含む。有機半導体膜は、有機半導体のみから形成されていることが好ましい。有機半導体は、多環芳香族炭化水素もしくはチエノアセン系化合物であることが好ましい。

[0027] 多環芳香族炭化水素は、ベンゼン環を４つ以上含むことが好ましい。多環芳香族炭化水素は、アセンであることが好ましい。アセンは置換基（例えば、フェニル基）を有していてもよい。多環芳香族炭化水素の例としては、ペンタセン、ルブレンを挙げることができる。チエノアセン系化合物の例としては、ＢＴＢＴ、ＤＮＴＴ、Ｃ８－ＤＮＴＴ、Ｃ１０－ＤＮＢＯＴを挙げることができる。これらの有機半導体は、一種を単独で用いてもよいし、二種を組み合わせて用いてもよい。また、有機半導体は、アモルファス相あるいはナノ結晶相であってもよい。

[0028] 半導体膜２４は、単層体であってもよいし、複数の半導体層を積層させた複層体であってもよい。半導体膜２４の厚みは、例えば、５ｎｍ以上８０ｎｍ以下の範囲内であってもよい。半導体膜２４の長さ（第１電極２１と第２電極２２の間の距離）は、例えば５０μｍ以上２００μｍ以下である。半導体膜２４の幅（第１電極２１及び第２電極２２との接触する長さ）は、例えば、１μｍ以上１００００μｍ以下の範囲内にあってもよい。

[0029] 固体電解質皮膜２５は、プロトン導電性であってもよい。固体電解質皮膜２５は、イオン伝導率が１×１０$^{-8}$Ｓ／ｃｍ以上であってもよい。固体電解質皮膜２５のイオン伝導率は１×１０$^{-2}$Ｓ／ｃｍ以下であってもよい。

固体電解質皮膜２５は、無機固体電解質皮膜であってもよいし、有機固体電解質皮膜であってもよい。

[0030] 無機固体電解質皮膜は、無機固体電解質を含む。無機固体電解質皮膜は、無機固体電解質のみから形成されていることが好ましい。無機固体電解質皮膜は、例えば、希土類元素とジルコニウム（Ｚｒ）とを含む金属酸化物、及び希土類元素とタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物のうちのいずれかで形成されることができる。無機固体電解質皮膜の炭素（Ｃ）の含有率は０．５ａｔｏｍ％以上１５ａｔｏｍ％以下の範囲内にあってもよい。さらに、無機固体電解質皮膜の水素（Ｈ）の含有率は２ａｔｏｍ％以上２０ａｔｏｍ％以下の範囲内にあってもよい。無機固体電解質皮膜が上記の金属酸化物で構成され、且つ炭素（Ｃ）及び水素（Ｈ）の含有率が共に上記の範囲内であると、センサ１００が高感度となって検出限界が大幅に低くなり、また、水分等の存在下での検出の安定性が高くなる。これらの特性をより向上させる観点から、炭素（Ｃ）の含有率を１ａｔｏｍ％以上１０ａｔｏｍ％以下の範囲内とし、且つ、水素（Ｈ）の含有率を５ａｔｏｍ％以上１８ａｔｏｍ％以下の範囲内としてもよい。

[0031] 無機固体電解質皮膜は、例えば、以下の（Ａ１）～（Ａ５）のうちのいずれかで形成されることができる。

（Ａ１）ランタン（Ｌａ）とジルコニウム（Ｚｒ）とを含む金属酸化物

（Ａ２）ランタン（Ｌａ）とタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物

（Ａ３）セリウム（Ｃｅ）、プラセオジム（Ｐｒ）、ネオジム（Ｎｄ）、サマリウム（Ｓｍ）、ユウロピウム（Ｅｕ）、ガドリニウム（Ｇｄ）、テルビウム（Ｔｂ）、ジスプロシウム（Ｄｙ）、ホルミウム（Ｈｏ）、エルビウム（Ｅｒ）、ツリウム（Ｔｍ）、イッテルビウム（Ｙｂ）、ルテチウム（Ｌｕ）及びイットリウム（Ｙ）からなる群から選択されるいずれかの金属元素と

、ジルコニウム（Ｚｒ）またはタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物

（Ａ４）ハフニウム（Ｈｆ）、ジルコニウム（Ｚｒ）及びアルミニウム（Ａｌ）からなる群から選択される少なくとも１種類の金属元素を含む金属酸化物

（Ａ５）ランタン（Ｌａ）、ハフニウム（Ｈｆ）、ジルコニウム（Ｚｒ）を含有する金属酸化物

[0032] 例えば、無機固体電解質皮膜が、ランタン（Ｌａ）とジルコニウム（Ｚｒ）とを含む金属酸化物で形成される場合（Ａ１）、ランタン（Ｌａ）とジルコニウム（Ｚｒ）との原子数比は、例えば、ランタン（Ｌａ）を１としたときにジルコニウム（Ｚｒ）が、０．４３以上２．３３以下の範囲内にあってもよく、１．００以上２．３３以下の範囲内にあってもよい。また、無機固体電解質皮膜が、ランタン（Ｌａ）とタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物で形成される場合（Ａ２）、ランタン（Ｌａ）とタンタル（Ｔａ）との原子数比についても、特に限定されるものではない。さらに、無機固体電解質皮膜が上記（Ａ３）～（Ａ５）のいずれかの金属酸化物で形成される場合も、各金属元素の原子数比は、特に限定されるものではない。無機固体電解質は、アモルファス相であってもよい。

[0033] 上記金属酸化物の原子組成比は、ラザフォード後方散乱分光法（ＲＢＳ法）等を用いて、元素分析を行うことにより求めることができる。また、炭素（Ｃ）と水素（Ｈ）の含有率は、ラザフォード後方散乱分光法（Rutherford Backscattering Spectrometry：ＲＢＳ分析法）、水素前方散乱分析法（Hydrogen Forward scattering Spectrometry：ＨＦＳ分析法）、及び核反応解析法（Nuclear Reaction Analysis：ＮＲＡ分析法）を用いて元素分析を行うことにより求めることができる。

[0034] 有機固体電解質皮膜は、有機固体電解質を含む。有機固体電解質皮膜は、有機固体電解質のみから形成されていることが好ましい。有機固体電解質は、例えば、プロトン導電性であることが好ましい。有機固体電解質としては、例えば、側鎖にプロトン伝導性基を有するポリマーもしくは有機金属錯体

を用いてもよい。

[0035] 側鎖にプロトン伝導性基を有するポリマーの主鎖は、例えば、炭化水素構造またはパーフルオロカーボン構造であってもよい。プロトン伝導性基は、例えば、スルホン酸基であってもよい。側鎖にプロトン伝導性基を有するポリマーとしては、パーフルオロカーボンスルホン酸であるナフィオン（登録商標）を用いることができる。

[0036] 有機金属錯体は、例えば、配位高分子であってもよい。配位高分子は、下記の式（１）で表されるオキサラト架橋配位高分子であってもよい。

$M_2(ox)_3$・・・・（１）

上記の（１）において、Ｍは、２価又は３価の金属イオンを表す。Ｍが３価の金属イオンである場合、オキサラト架橋配位高分子は中性である。Ｍが２価の金属イオンを含む場合は、オキサラト架橋配位高分子はアニオン性となり、オキサラト架橋配位高分子にカウンターイオンが取り込まれていてもよい。

上記の（１）において、ｏｘは、シュウ酸イオン（$C_2O_4^{2-}$）を表す。

[0037] 有機固体電解質は、一種を単独で用いてもよいし、二種を組み合わせて用いてもよい。また、有機固体電解質は、アモルファス相あるいはナノ結晶相であってもよい。

[0038] 固体電解質皮膜２５は、単層体であってもよいし、複数の固体電解質層を積層させた複層体であってもよい。固体電解質皮膜２５の厚みは、例えば、１ｎｍ以上１００ｎｍ以下の範囲内であってもよい。

[0039] 基板１１は、例えば、絶縁性基板及び半導体基板を用いることができる。絶縁性基板の例としては、高耐熱ガラス、アルミナ（Al_2O_3）基板、ＳＴＯ（ＳｒＴｉＯ）基板、SiO_2／Ｓｉ基板（Ｓｉ基板上にSiO_2膜を形成したもの）、Ｓｉ基板の表面にSiO_2層及びＴｉ層を介してＳＴＯ（ＳｒＴｉＯ）層を形成した多層基板を挙げることができる。半導体基板の例としては、Ｓｉ基板、ＳｉＣ基板、Ｇｅ基板を挙げることができる。基板１１の厚みは、例えば、１０μｍ以上１ｍｍ以下である。

[0040] 導電性材料膜１２は、導電性材料を含む導電性材料膜である。導電性材料膜１２は、導電性材料のみから形成されていてもよい。導電性材料としては、例えば、金属材料及び金属酸化物を用いることができる。金属材料の例としては、白金（Ｐｔ）、金（Ａｕ）、銀（Ａｇ）、銅（Ｃｕ）、アルミニウム（Ａｌ）、モリブデン（Ｍｏ）、パラジウム（Ｐｄ）、ルテニウム（Ｒｕ）、イリジウム（Ｉｒ）、タングステン（Ｗ）、チタン（Ｔｉ）、及びこれらの金属の合金を挙げることができる。金属酸化物の例としては、インジウム錫酸化物（ＩＴＯ）、酸化ルテニウム（RuO_2）を挙げることができる。

[0041] 導電性材料膜１２は、単層体であってもよいし、複数の導電性材料膜を積層させた複層体であってもよい。導電性材料膜１２の厚みは、例えば、５０ｎｍ以上２００ｎｍ以下である。

[0042] 固体電解質膜１３は、プロトン導電性であってもよい。固体電解質膜１３は、イオン伝導率が1×10^{-8}Ｓ／ｃｍ以上であってもよい。固体電解質膜１３のイオン伝導率は1×10^{-2}Ｓ／ｃｍ以下であってもよい。固体電解質膜１３は、無機固体電解質膜であってもよいし、有機固体電解質膜であってもよい。無機固体電解質膜及び有機固体電解質膜の材料の例は、固体電解質皮膜２５の場合と同じである。

[0043] 固体電解質膜１３は、単層体であってもよいし、複数の固体電解質層を積層させた複層体であってもよい。固体電解質膜１３の厚みは、例えば、５０ｎｍ以上３００ｎｍ以下の範囲内であってもよい。

[0044] 保持部３０の材料は、有機物であってもよいし、無機物であってもよい。有機物の例としては、ポリイミド、エポキシ樹脂などを挙げることができる。無機物の例としては、アルミナ、シリカなどを挙げることができる。保持部３０の高さは、例えば、０．１０ｍｍ以上５ｍｍ以下の範囲内にあってもよい。保持部３０の厚みは、例えば、０．５ｍｍ以上５ｍｍ以下の範囲内にあってもよく、１ｍｍ程度であれば好ましい。

[0045] 次に、センサ１００を用いた生体物質検出方法について説明する。

図３Ａは、図１に示す生体物質検出センサを用いた生体物質検出方法を説

明する模式図であって、生体物質検出センサを図１のII－II’線に沿って見た拡大断面図であり、図３Ｂは、図３Ａの拡大図である。図３Ｂにおいて、センサ１００の保持部３０の内側にある露出面２５ａには、生体物質を捕捉するためのプローブ分子１が固定されている。

[0046] センサ１００を用いた生体物質の検出は次のようにして行われる。

先ず、センサ１００の露出面２５ａに固定されているプローブ分子１に、検出目的の生体物質２を捕捉させる。具体的には、センサ１００の保持部３０に、生体物質２を含む試験液を注液して、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに試験液を供給する。これにより、検出目的の生体物質２がプローブ分子１を介して露出面２５ａに捕捉される。生体物質２は、例えば、ＤＮＡやｍＲＮＡなどの核酸である。プローブ分子１は、それら生体物質２の一部と相補的になるＤＮＡやｍＲＮＡである。

[0047] 生体物質２を露出面２５ａに捕捉させた後、試験液を導電性液Ｌｑに置換する。具体的には、先ず、露出面２５ａを洗浄液で洗浄して、例えば、プローブ分子１に捕捉されなかった生体物質（検出目的でない生体物質）、あるいは非特異的に捕捉されている生体物質等を除去する。次いで、センサ１００の保持部３０に導電性液Ｌｑを注液して、第３電極２３と露出面２５ａとを導電性液Ｌｑに接触させる。導電性液Ｌｑとしては、例えば、リン酸バッファ（ＰＢＳ）を用いることができる。これにより、第３電極２３は、導電性液体を介して露出面２５ａに電界を印加可能となる。

[0048] 次いで、第１電極２１と第２電極２２との間に電圧V_{SD}を印加すると共に、第１電極２１と第３電極２３との間に電圧V_{TG}を印加する。本実施形態のセンサ１００では、プローブ分子１を介して露出面２５ａに捕捉された生体物質２の電荷が作る電界が半導体膜２４に伝わることによって、半導体膜２４の電気特性が変化する。このため、第３電極２３から露出面２５ａに電圧V_{SD}の電界を印加すると、第１電極２１と第２電極２２との間を流れる電流I_{SD}が変化する。この電圧V_{SD}と電流I_{SD}と関係から、プローブ分子１に捕捉された生体物質２を定量することができ、これより試験液中の生体物質の

量を取得することができる。

[0049] センサ１００は、例えば、次のようにして製造することができる。

（１）導電性材料膜１２の成膜

先ず基板１１（例えば、SiO_2／Ｓｉ基板）上に、導電性材料膜１２を成膜する。導電性材料膜１２の成膜方法としては、スパッタリング法を用いることができる。

[0050] （２）固体電解質膜１３の成膜

次に、導電性材料膜１２の上に固体電解質膜１３を成膜する。固体電解質膜１３は、例えば、導電性材料膜１２の上に固体電解質膜用前駆体溶液を塗布し、得られた塗布膜を加熱することによって形成することができる。固体電解質膜用前駆体溶液としては、固体電解質膜１３を構成する固体電解質の材料が溶解もしくは分散されている液体を用いることができる。固体電解質膜用前駆体溶液の塗布方法としては、例えば、スピンコーティング法、インクジェット印刷法、ナノインプリント法などを用いることができる。塗布膜の加熱温度は、固体電解質膜用前駆体溶液の溶媒が揮発して、固体電解質膜１３が生成する温度であれば特に制限はない。

[0051] （３）半導体膜２４の成膜

次に、固体電解質膜１３の上に、半導体膜２４を成膜する。半導体膜２４は、例えば、次のようにして成膜することができる。先ず、固体電解質膜１３の上に、フォトリソグラフィー法によってパターニングされたレジスト膜を形成する。次いで、レジスト膜が形成された固体電解質膜１３の上に半導体膜用前駆体溶液を塗布し、得られた塗布膜を加熱することによって半導体膜を形成する。その後、レジスト膜を除去する。半導体膜用前駆体溶液としては、半導体膜２４を構成する半導体の材料が溶解もしくは分散されている液体を用いることができる。半導体膜用前駆体溶液の塗布方法としては、例えば、スピンコーティング法、インクジェット印刷法、ナノインプリント法などを用いることができる。塗布膜の加熱温度は、半導体膜用前駆体溶液の溶媒が揮発して、半導体膜２４が生成する温度であれば特に制限はない。

[0052] （４）電極パターンの形成

次に、固体電解質膜１３及び半導体膜２４の上に、電極パターン（第１電極２１、第１リード線２１ａ、第１端子２１ｂ、第２電極２２、第２リード線２２ａ、第２端子２２ｂ、第３電極２３、第３リード線２３ａ、第３端子２３ｂ）を形成する。電極パターンは、例えば、次のようにして形成することができる。先ず、固体電解質膜１３及び半導体膜２４の上に、フォトリソグラフィー法によってパターニングされたレジスト膜を形成する。次いで、レジスト膜が形成された固体電解質膜１３及び半導体膜２４の上に電極膜を形成する。その後、レジスト膜を除去する。電極膜の形成方法としては、例えば、スパッタリング法を用いることができる。

[0053] （５）固体電解質皮膜２５の成膜

次に、センサ片２０（第１電極２１と第２電極２２と半導体膜２４）の上に固体電解質皮膜２５を成膜する。固体電解質皮膜２５は、例えば、次のようにして成膜することができる。先ず、第１端子２１ｂと第２端子２２ｂと第３電極２３の上にレジスト膜を形成する。次いで、固体電解質皮膜用前駆体溶液を塗布し、得られた塗布膜を加熱することによって固体電解質皮膜を形成する。その後、レジスト膜を除去する。固体電解質皮膜用前駆体溶液としては、固体電解質皮膜２５を構成する固体電解質の材料が溶解もしくは分散されている液体を用いることができる。固体電解質皮膜用前駆体溶液の塗布方法としては、例えば、スピンコーティング法、インクジェット印刷法、ナノインプリント法などを用いることができる。塗布膜の加熱温度は、固体電解質皮膜用前駆体溶液の溶媒が揮発して、固体電解質皮膜２５が生成する温度であれば特に制限はない。

[0054] 上記のセンサ１００においては、第３電極２３は基板１１の固体電解質膜１３の上に形成されているが、第３電極２３の位置はこれに限定されるものではない。第３電極２３は、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａが導電性液Ｌｑと接触しているときに、導電性液Ｌｑを介して、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに電界を印加可能な位置に配置されるように構成されていれば

、固体電解質膜１３の上以外の位置に配置されていてもよい。

[0055] 図４は、発明の一実施形態に係るセンサの別の一例を示す平面図であり、図５は、図４に示すセンサを用いた生体物質検出方法を説明する模式図であって、図５Ａは、センサを図４のＶ－Ｖ’線に沿って見た断面図であり、図５Ｂは、図５Ａの拡大図である。

[0056] 図４及び図５に示すセンサ１０１は、基板１１と、第１電極２１と、第２電極２２と、第３電極２３と、半導体膜２４、固体電解質皮膜２５とを有する。センサ片２０（第１電極２１と第２電極２２と半導体膜２４）と、基板１１との間に、導電性材料膜１２と固体電解質膜１３とが積層されていて、センサ片２０及び第３電極２３が固体電解質膜１３の上に配置されている。センサ１０１は、第３電極２３が基板１１から分離していて、第３電極２３の一部が保持部３０に保持された導電性液Ｌｑに浸漬されるように構成されている。これ以外の構成は、上述のセンサ１００と同じ構成とされている。このため、図４及び図５に示すセンサ１０１と上述のセンサ１００とにおいて同一又は同様の部分には同一の符号を使用し、その説明を省略する。

[0057] センサ１０１を用いた生体物質の検出は、次のようにして行うことができる。

先ず、上述のセンサ１００の場合と同様に、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに、生体物質２を含む試験液を供給して、プローブ分子１を介して露出面２５ａに生体物質２を捕捉させる。次いで、試験液を導電性液Ｌｑに置換する。

[0058] センサ１０１の保持部３０に注液された導電性液Ｌｑに、第３電極２３の一部を浸漬させる。これにより、第３電極２３は、導電性液体を介して露出面２５ａに電界を印加可能となる。

第１電極２１と第２電極２２とは第１電圧供給部３１に接続され、第１電極２１と第３電極２３とは第２電圧供給部３２に接続される。プローブ分子１に捕捉された生体物質２の定量は、図１～図３Ｂに示すセンサ１００の場合と同様に実施することができる。すなわち、第１電圧供給部３１を用いて

、第１電極２１と第２電極２２との間に電圧V_{SD}を印加すると共に、第２電圧供給部３２を用いて、第１電極２１と第３電極２３との間に電圧V_{TG}を印加する。これにより、第１電極２１と第２電極２２との間を流れる電流I_{SD}が変化する。そして、この電圧V_{SD}と電流I_{SD}と関係から、プローブ分子１に捕捉された生体物質２を定量することができ、これより試験液中の生体物質の量を取得することができる。

[0059] 以上のような構成とされた本実施形態のセンサ１００、１０１によれば、第１電極２１と第２電極２２との間に電圧V_{SD}を印加すると共に、第１電極２１と第３電極２３との間に電圧V_{TG}を印加すると、溶液及び固体電解質を通して半導体膜２４に電界が印加され、第１電極２１と第２電極２２との間を流れる電流I_{SD}が流れる。半導体膜２４に付与される電界の強さは露出面２５ａに捕捉された生体物質２の量によって変化するため、本実施形態のセンサ１００、１０１によれば、電圧V_{SD}と電流I_{SD}との関係から、露出面２５ａに捕捉された生体物質２を選択的に、かつ高感度で定量することができる。さらに、本実施形態のセンサ１００、１０１は、第１電極２１、第２電極２２及び半導体膜２４が固体電解質皮膜２５で被覆されているので、第３電極２３から試験液Ｌｑを介して固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに電界を印加したときに、リーク電流の発生が抑えられる。このリーク電流の発生の抑制によって、リーク電流に起因する前述の不安定化を抑えることができ、またより高感度で低い検出限界で検出することが可能となる。

[0060] 本実施形態のセンサ１００、１０１において、固体電解質皮膜２５が固体電解質であることにより絶縁体や誘電体で構成するよりもより多く電荷を半導体膜に誘起することができ、電流I_{SD}が大きく、相互コンダクタンス（ｇｍ）も大きくなる。その結果、感度が高くなり検出限界が低くなる。さらに、固体電解質皮膜２５を通して半導体膜２４の直上だけでなく、より広い範囲から生体物質２の電荷が作る電界を半導体膜２４に集めることができるので、検出目的物をより高感度で検出することが可能となり、検出限界がより低くなる。特に、固体電解質皮膜２５のイオン伝導率が１×１０^{-8}Ｓ／ｃｍ

以上である場合は、これらの効果はより顕著に観察される。

[0061] 本実施形態のセンサ１００、１０１において、固体電解質皮膜２５が、希土類元素とジルコニウム（Ｚｒ）とを含む金属酸化物又は希土類元素とタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物であって、炭素（Ｃ）の含有率が、０．５ａｔｏｍ％以上１５ａｔｏｍ％以下であり、且つ、水素（Ｈ）の含有率が２ａｔｏｍ％以上２０ａｔｏｍ％以下である無機固体電解質皮膜である場合は、露出面２５ａに捕捉された生体物質２の電荷が作る電界が半導体膜２４に伝わりやすくなる。また、半導体膜２４が、少なくともインジウム（Ｉｎ）を含む金属酸化物である無機半導体膜である場合は、電界が伝わることによる電気特性の変化量が大きくなる。このため、検出目的物をさらに高感度で検出でき、検出限界がさらに低くなる。

[0062] 本実施形態のセンサ１００、１０１において、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに生体物質２を捕捉するためのプローブ分子１が固定されている場合は、検出目的物に対する選択性がより向上する。

[0063] 本実施形態の生体物質検出方法は、上述のセンサ１００、１０１を用いるので、検出目的物を優れた選択性で、かつ高感度で低い検出限界で検出することが可能となる。

[0064] 以上、本発明の実施形態について詳述したが、本発明は上記実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲内に記載された本発明の要旨の範囲内において、種々の変形・変更が可能である。

例えば、本実施形態では、検出目的物として生体物質を例に挙げて説明したが、これに限定されるものではない。本実施形態のセンサ１００、１０１は、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａに捕捉されることによって、半導体膜２４に電界を伝えるものであれば検出することが可能である。検出目的物としては、例えば、電荷を有するイオン性物質、露出面２５ａに捕捉されることによって電荷を生成する物質を用いることができる。検出目的物は、有機物であってもよいし、無機物であってもよい。

[0065] また、本実施形態では、露出面２５ａに捕捉される検出目的物の選択性を

向上させる構成として、固体電解質皮膜２５の露出面２５ａにプローブ分子１を固定する構成を例に挙げて説明したが、これに限定されるものではない。例えば、露出面２５ａを選択性透過膜で被覆して、選択性透過膜を透過した物質のみを露出面２５ａに捕捉させる構成としてもよい。

[0066] また、本実施形態では、センサ片２０（第１電極２１と第２電極２２と半導体膜２４）と基板１１との間に、導電性材料膜１２と固体電解質膜１３とがこの順で積層された場合を例に挙げて説明したが、これに限定されるものではない。例えば、基板１１の上に直接センサ片２０を配置してもよい。また、センサ片２０と基板１１との間に、固体電解質膜１３のみを配置してもよい。

実施例 1

[0067] ［本発明例１］

（導電性材料膜の成膜）

シリコン基板上に、厚さ５００ｎｍの酸化シリコン（SiO_2）膜を形成したSiO_2／Ｓｉ基板を用意した。このSiO_2／Ｓｉ基板の酸化シリコン膜上に、厚さ１０ｎｍＴｉ層と、厚さ２００ｎｍのＰｔ層とを、この順でスパッタリング法により成膜してＰｔ／Ｔｉの２層構造の導電性材料膜を成膜した。

[0068] （固体電解質膜の成膜）

次に、得られた導電性材料膜のＰｔ層の上に、ゾルゲル法により固体電解質膜を形成した。先ず、固体電解質膜用前駆体溶液として$La_{0.3}Zr_{0.7}O$溶液をスピンコーティング法により塗布して、固体電解質膜用前駆体層を形成した。次いで、その固体電解質膜用前駆体層を酸素含有雰囲気で、２５０℃で予備焼成した後、４００℃で本焼成して、厚さ２５０ｎｍの$La_{0.3}Zr_{0.7}O$からなる固体電解質膜を形成した。得られた固体電解質膜の炭素（Ｃ）と水素（Ｈ）の含有率を、ラザフォード後方散乱分光法、水素前方散乱分析法及び核反応解析法によりそれぞれ測定した。その結果、炭素（Ｃ）の含水率は、２．０ａｔｏｍ％、水素（Ｈ）の含有率は１０．１ａｔｏｍ％であっ

た。また、固体電解質膜のイオン伝導率を、交流インピーダンス測定装置（バイオロジック社製、ＳＰ－３００）を用いて測定した。その結果、イオン伝導率は６．０×１０$^{-7}$Ｓ／ｃｍであった。

[0069] なお、$La_{0.3}Zr_{0.7}O$溶液は、次のようにして調製した。

酢酸ランタン１．５水和物とジルコニウムブトキシドとを３：７（モル比）の割合で混合し、得られた混合物を$La_{0.3}Zr_{0.7}O$濃度に換算して０．２ｍｏｌ／ｋｇとなるようにプロピオン酸に溶解させた。得られた混合溶液を１１０℃のオイルバスで３０分間還流を行った後、孔径０．２μｍのメンブレンフィルターでろ過することにより、０．２ｍｏｌ／ｋｇの$La_{0.3}Zr_{0.7}O$溶液を得た。

[0070]（半導体膜の成膜）

次に、固体電解質膜の上に、半導体膜用前駆体溶液としてIn_2O_3溶液をスピンコーティング法により塗布して、半導体膜用前駆体層を形成した。次いで、その半導体膜用前駆体層を２５０℃で本焼成して、In_2O_3からなる無機半導体膜を成膜した後、ドライエッチングによりIn_2O_3をチャネル形状に加工した。半導体膜のサイズは、幅３００μｍ×長さ５０μｍ×厚さ２０ｎｍとした。

なお、In_2O_3溶液は、次のようにして調製した。硝酸インジウム３水和物を、In_2O_3濃度に換算して０．２ｍｏｌ／ｋｇとなるように２－メトキシエタノールに溶解させた。得られた溶液を１１０℃のオイルバスで３０分間還流を行った後、孔径０．２μｍのメンブレンフィルターでろ過することにより、濃度が０．２ｍｏｌ／ｋｇのIn_2O_3溶液を得た。

[0071]（第１電極および第２電極の形成）

固体電解質膜と半導体膜の上に、フォトリソグラフィー法によって、ソース電極とドレイン電極の形状にパターニングされたレジスト膜を形成した。次いで、そのレジスト膜を形成した固体電解質膜と半導体膜の上に、厚さ５０ｎｍのＩＴＯ層と、厚さ５００ｎｍのＡｕ層とを、この順にスパッタリング法により成膜した後、レジスト膜を除去した。Ａｕ／ＩＴＯの２層構造の

第１電極、第１リード線、第１端子と第２電極、第２リード線、第２端子とを形成した。第１電極と第２電極のサイズは、それぞれ幅３２０μｍ×長さ２００μｍとし、第１電極と第２電極の間隔は５０μｍとした。

[0072]（固体電解質皮膜の成膜）

第１端子と第２端子との上にレジスト膜を形成した後、固体電解質皮膜用前駆体溶液として$La_{0.3}Zr_{0.7}O$溶液をスピンコーティング法により塗布して、固体電解質皮膜用前駆体層を形成した。次いで、その固体電解質皮膜用前駆体層を酸素含有雰囲気で、２５０℃で予備焼成した後、４００℃で本焼成して、厚さ２０ｎｍの$La_{0.3}Zr_{0.7}O$からなる固体電解質皮膜を成膜し後、レジスト膜を除去した。得られた固体電解質皮膜の炭素（Ｃ）と水素（Ｈ）の含有率を、ラザフォード後方散乱分光法、水素前方散乱分析法及び核反応解析法によりそれぞれ測定したところ、炭素（Ｃ）の含水率は、２．０ａｔｏｍ％、水素（Ｈ）の含有率は１０．１ａｔｏｍ％であった。

こうして、積層板の固体電解質膜の上に、第１電極、第２電極および半導体膜、並びにそれらを被覆する固体電解質皮膜が成膜されたセンサ（図４に示すセンサ）を作製した。

[0073]［比較例１］

固体電解質皮膜を成膜しなかったこと以外は、本発明例１と同様にしてセンサを作製した。

[0074]［比較例２］

固体電解質皮膜の代わりに、フォトレジスト（ＴＳＭＲ、東京応化工業株式会社製）を用いて、レジスト皮膜を成膜したこと以外は、本発明例１と同様にしてセンサを作製した。

[0075]［評価］

本発明例１で作製したセンサは、半導体膜を被覆している固体電解質皮膜の周囲に、保持部（５ｍｍ×１０ｍｍ）を形成した。比較例１で作製したセンサは、半導体膜の周囲の第１電極および第２電極に保持部（５ｍｍ×１０ｍｍ）を形成した。比較例２で作製したセンサは、半導体膜の周囲のフォト

レジスト皮膜極に保持部（５ｍｍ×１０ｍｍ）を形成した。

センサの保持部に、導電性液として０．０１ｘのリン酸バッファ（ＰＢＳ）を注液した。次いで、センサの保持部のＰＢＳに第３電極を浸漬し、第１電極と第３電極との間に電圧V_{TG}を印加しながら、第３電極を流れた電流値I_Gと第１電極と第２電極との間を流れたI_{SD}を測定した。電圧V_{TG}を０．２Ｖから０．８Ｖまで変化させ、$V_{TG}-I_G$曲線と$V_{TG}-I_{SD}$曲線とを得た。$V_{TG}-I_G$曲線を図６Ａに、$V_{TG}-I_{SD}$曲線を図６Ｂに示す。

[0076] 図６Ａのグラフから、第１電極、第２電極および半導体膜が固体電解質皮膜で被覆されている本発明例１のセンサ及び第１電極、第２電極および半導体膜がレジスト皮膜で被覆されている比較例２のセンサは、電圧V_{TG}の増加による電流値I_Gの変化量がほとんど見られないことがわかる。これに対して、第１電極、第２電極および半導体膜が固体電解質皮膜で被覆されていない比較例１のセンサは、電圧V_{TG}の増加によっても電流値I_Gが上昇することがわかる。電流値I_Gは、第１電極から第２電極に流れる電流が、第３電極にリークしたリーク電流値である。したがって、図６Ａのグラフから、本発明例１のセンサは、比較例１のセンサと比較して、顕著にリーク電流の発生が抑制されていることがわかる。

[0077] また、図６Ｂのグラフから、本発明例１のセンサは、比較例１のセンサと比較して、各電圧V_{TG}での電流値I_{SD}が大きく、また電圧V_{TG}の増加による電流値I_{SD}の変化量が大きいことがわかる。例えば、電圧V_{TG}を０．８Ｖとしたきの電流値I_{SD}は、比較例１のセンサが３１０μＡであるのに対して、本発明例１のセンサは４８０μＡと約１．５倍も高い。よって、本発明例１のセンサは、比較例１のセンサと比較して、ｇｍが高く、高感度な測定が可能となる。一方、比較例２のセンサは、比較例１のセンサと比較して、各電圧V_{TG}での電流値I_{SD}が低いことから、比較例１のセンサと比較して、ｇｍが低く、感度も低いことがわかる。

[0078] ［本発明例２］

本発明例１で作製したセンサを用いて、大腸菌を次のようにして検出した

。

[0079]（プローブＤＮＡの固定）

センサの半導体膜を被覆している固体電解質皮膜の周囲に壁部を設けて保持部（５ｍｍ×１０ｍｍ）を形成した。次いで、センサの保持部内の露出面に、プローブＤＮＡ（プローブ分子）として大腸菌の１６ｓ－ｒＲＮＡの一部と相補性を持つＤＮＡを固定化した。プローブＤＮＡの配列を、下記の表１に示す。

[0080] [表1]

AGCCCGGGGATTTCACATCTGACTTA

(注)左が5’末端である。

[0081] プローブＤＮＡは、図７に示す手順に従って、センサの保持部内に固定化した。

先ず、保持部内（固体電解質皮膜２５）に、３－アミノプロピルトリエトキシシラン（ＡＰＴＥＳ）を結合させた。次いで、ＡＰＴＥＳのアミノ基とグルタルアルデヒドの一方のアルデヒド基とを反応させて、ＡＰＴＥＳとグルタルアルデヒドを結合した。そして最後に、グルタルアルデヒドの他方のアルデヒド基とプローブＤＮＡとを反応させて、プローブＤＮＡ１００ｎｍｏｌ／Ｌを固定した。

[0082]（試験液の調製）

大腸菌と濃度１質量％のドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）水溶液とを混合して、試験液を調製した。試験液中の大腸菌は、細胞壁ならびに核酸分解酵素が破壊されて、ＤＮＡとｍＲＮＡが遊離している。試験液としては、大腸菌濃度が１０．１×10^4ｃｅｌｌ／μＬのものを調製した。

[0083]（大腸菌の検出）

センサの保持部に、試験液２μＬを滴下し、室温で５分間、インキュベートした。次いで、センサの保持部から試験液を除去し、その保持部に純水を注液して、固体電解質皮膜の露出面を洗浄した。その後、その保持部に導

電性液として０．０１×リン酸バッファ（ＰＢＳ）を注液して、試験液を０．０１×ＰＢＳに置換した。

次いで、センサの保持部のＰＢＳに第３電極を浸漬し、第１電極と第３電極との間に電圧V_{TG}を印加しながら、第１電極と第２電極との間を流れたI_{SD}を測定した。電圧V_{TG}を０．２Ｖから０．８Ｖまで変化させ、$V_{TG}-I_{SD}$曲線を得た。その結果を、図８に示す。また、センサの保持部に、試験液を滴下せずに、０．０１×ＰＢＳを注液して同様に$V_{TG}-I_{SD}$曲線を得た。その結果を、図８に示す。

[0084] 図８のグラフから、電圧V_{TG}の増加による電流値I_{SD}の変化量は、試験液の大腸菌数によって変動することがわかる。大腸菌を含まない０．０１×ＰＢＳを用いた場合と比較して、大腸菌数を含む試験液を用いた場合は電圧V_{TG}の増加による電流値I_{SD}の変化量が顕著に低減することがわかる。

[0085] ［本発明例３］

本発明例１で作製したセンサを用いて、ＤＮＡの測定感度を次のようにして評価した。本発明例２と同様にして、センサの保持部内の露出面に、プローブＤＮＡとして大腸菌の１６ｓ－ｒＲＮＡの一部と相補性を持つＤＮＡを固定化した。保持部内の露出面の面積は、２１ｍｍ^2（７ｍｍ×３ｍｍ）であった。次いで、センサの保持部に、大腸菌ＤＮＡの濃度が０．０４７μｇ／ｍＬの試験液２μＬを滴下し、室温で１０分間、インキューベートした。次いで、センサの保持部から試験液を除去し、その保持部に純水を注液して、固体電解質皮膜の露出面を洗浄した。その後、その保持部に導電性液として０．０１×ＰＢＳを注液して、試験液を０．０１×ＰＢＳに置換した。

次いで、本発明例２と同様に、センサの保持部のＰＢＳに第３電極を浸漬し、第１電極と第３電極との間に電圧V_{TG}を印加しながら、第１電極と第２電極との間を流れたI_{SD}を測定した。同様に大腸菌ＤＮＡの濃度が０μｇ／ｍＬの試験液（ブランク）を用いて行った。その結果を、図９に示す。

[0086] 図９のグラフから、大腸菌ＤＮＡの濃度が０μｇ／ｍＬの試験液（ブランク）を用いた場合と、大腸菌ＤＮＡの濃度が０．０４７μｇ／ｍＬの試験液

を用いた場合とで、各V_{TG}のI_{SD}の値が異なっていることから、本発明例１で作製したセンサは、大腸菌ＤＮＡの検出限界が０．０４７μｇ／ｍＬよりも低いことがわかる。

産業上の利用可能性

[0087] 本発明は、検出目的物に対する選択性に優れ、かつ高感度で検出限界が低いセンサおよび生体物質検出方法を提供することができる。

符号の説明

[0088] １　プローブ分子

２　生体物質

１１　基板

１２　導電性材料膜

１３　固体電解質膜

２１　第１電極

２２　第２電極

２３　第３電極

２４　半導体膜

２５　固体電解質皮膜

２５ａ　露出面

３０　保持部

３１　第１電圧供給部

３２　第２電圧供給部

１００、１０１　センサ

請求の範囲

[請求項1] 第１電極、第２電極、第３電極、前記第１電極と前記第２電極とを接続する半導体膜、前記第１電極と前記第２電極と前記半導体膜とを被覆する固体電解質皮膜を有し、

前記固体電解質皮膜は、外部に露出する露出面を有し、

前記第３電極は、前記固体電解質皮膜の前記露出面が導電性液と接触しているときに、前記導電性液を介して、前記固体電解質皮膜の前記露出面に電界を印加可能な位置に配置されるように構成されている、センサ。

[請求項2] 前記第１電極、前記第２電極および前記半導体膜が、一つの基板の上に配置されている、請求項１に記載のセンサ。

[請求項3] 前記第１電極、前記第２電極および前記半導体膜と前記基板との間に、導電性材料膜と固体電解質膜とが積層されていて、前記第１電極、前記第２電極および前記半導体膜が、前記固体電解質膜の上に配置されている、請求項２に記載のセンサ。

[請求項4] 前記基板の上に、さらに前記第３電極が配置されている、請求項２または３に記載のセンサ。

[請求項5] 前記固体電解質皮膜は、イオン伝導率が１×１０$^{-8}$Ｓ／ｃｍ以上である、請求項１～４のいずれか１項に記載のセンサ。

[請求項6] 前記固体電解質皮膜は、希土類元素とジルコニウム（Ｚｒ）とを含む金属酸化物又は希土類元素とタンタル（Ｔａ）とを含む金属酸化物であって、炭素（Ｃ）の含有率が、０．５ａｔｏｍ％以上１５ａｔｏｍ％以下であり、且つ、水素（Ｈ）の含有率が２ａｔｏｍ％以上２０ａｔｏｍ％以下である無機固体電解質皮膜であって、前記半導体膜は、少なくともインジウム（Ｉｎ）を含む金属酸化物である無機半導体膜である、請求項１～５のいずれか１項に記載のセンサ。

[請求項7] 前記固体電解質皮膜の前記露出面に、生体物質を捕捉するためのプローブ分子が固定されている、請求項１～６のいずれか１項に記載の

センサ。

[請求項8] 前記固体電解質皮膜の前記露出面の周囲に、前記導電性液を保持するための保持部を備える、請求項１～７のいずれか１項に記載のセンサ。

[請求項9] 請求項１～８のいずれか１項に記載のセンサを用いた生体物質検出方法であって、

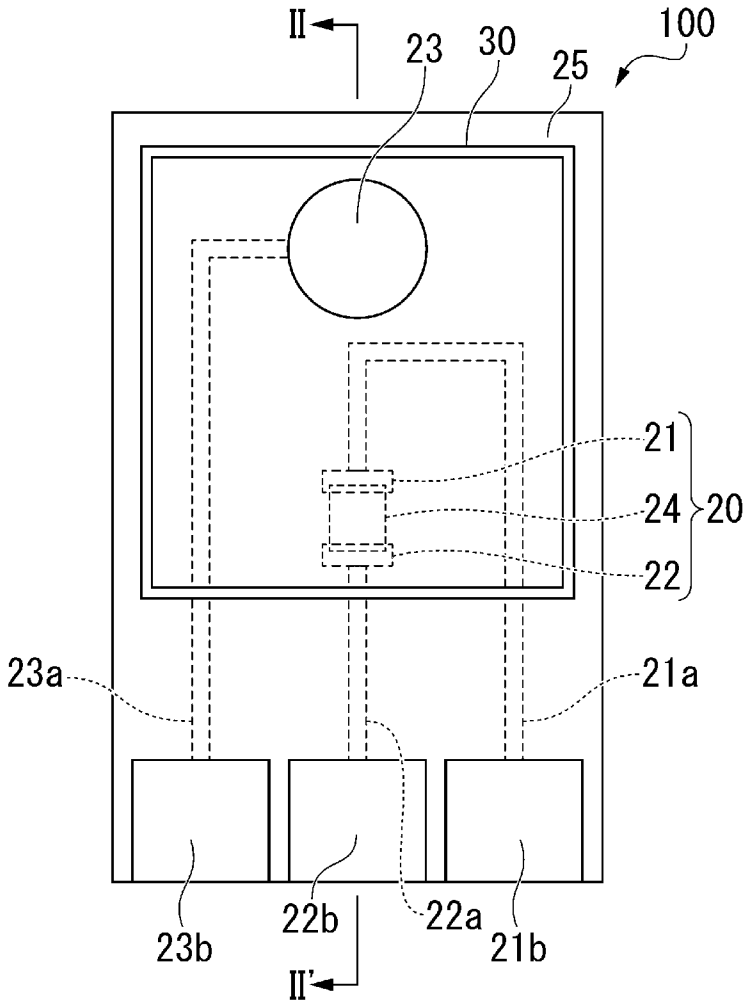
前記固体電解質皮膜の前記露出面に生体物質を含む試験液を供給して、前記露出面に前記生体物質を捕捉させる工程と、

前記試験液を前記導電性液に置換する工程と、

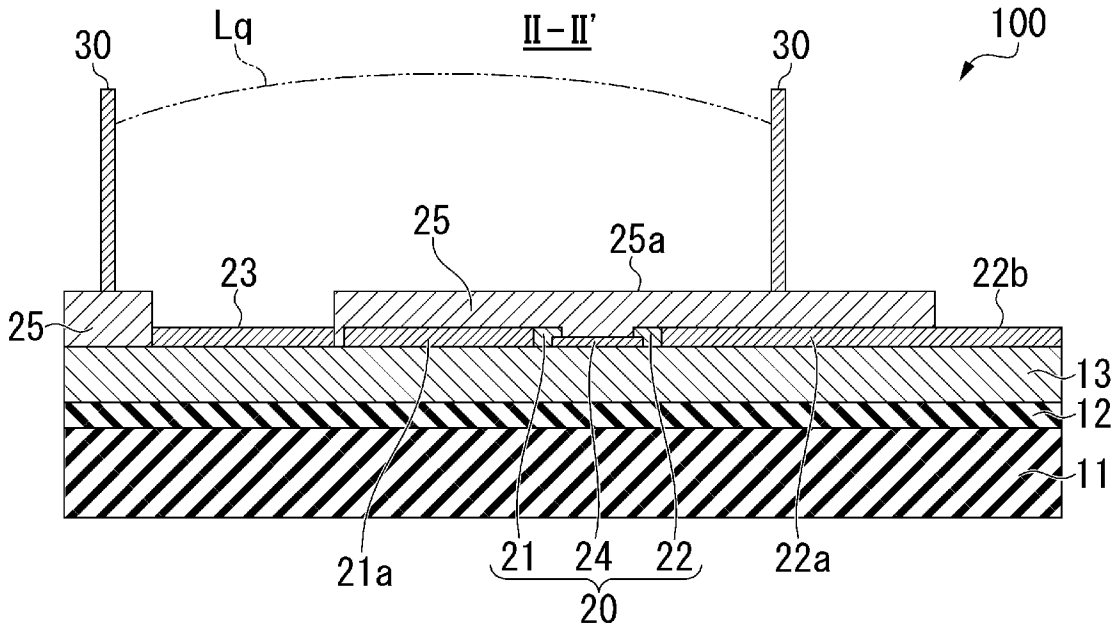
前記第３電極と前記第１電極との間に電圧を印加すると共に、前記第１電極－前記第２電極間の電流を測定する工程と、

前記電圧と、前記電流とに基づいて前記試験液中の生体物質の量を取得する工程と、を含む、生体物質検出方法。

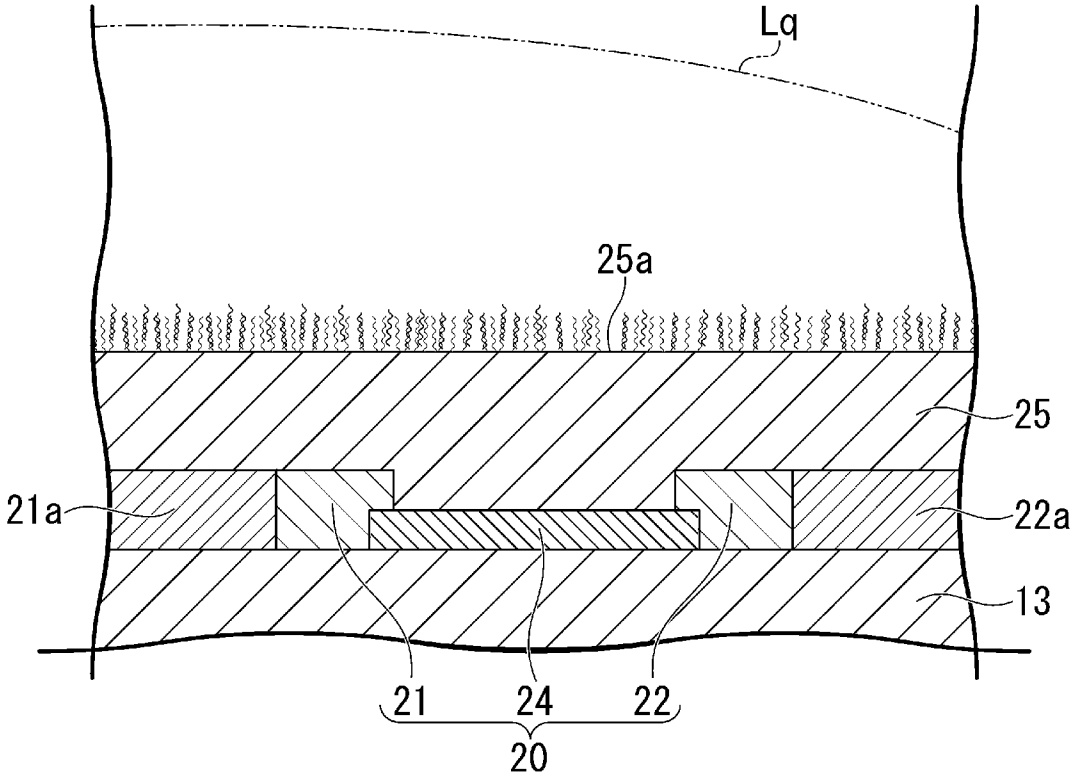
[図1]


II
23
30
25
100
21
24
20
22
23a
21a
23b
22b
22a
21b
II'

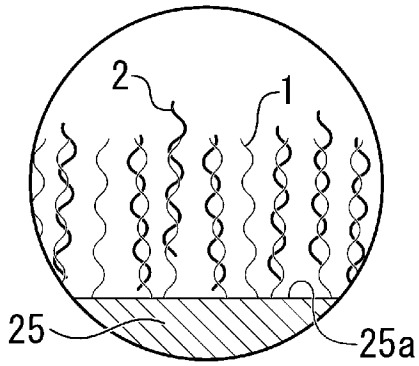
[図2]


30
Lq
II-II'
30
100
25
25a
23
22b
25
13
12
11
21a
21
24
22
22a
20

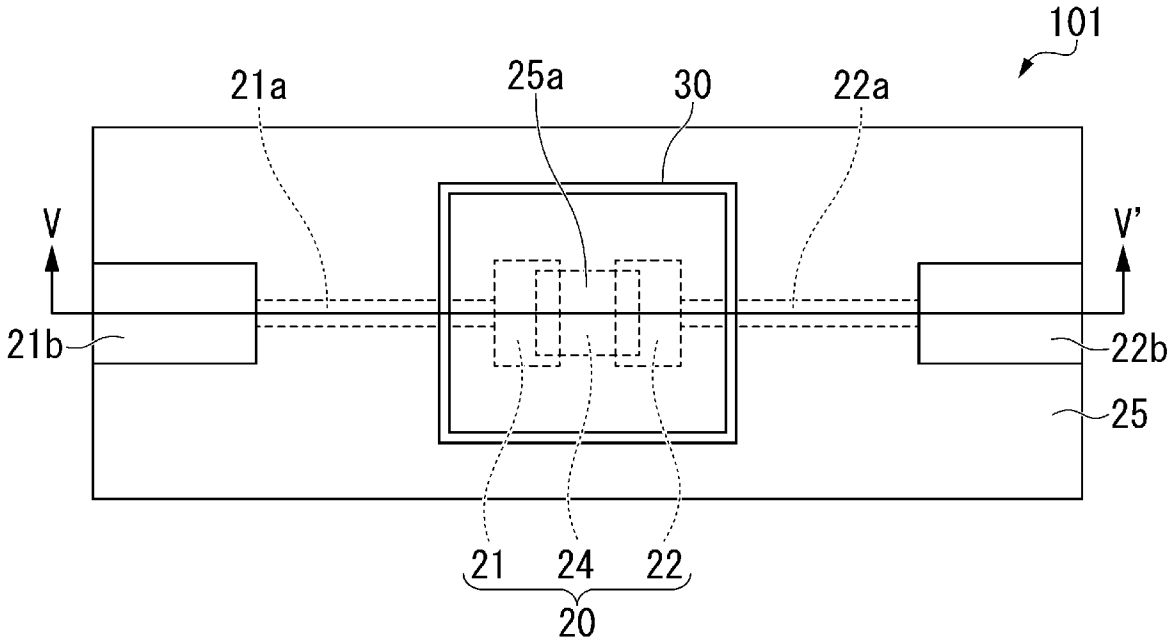
[図3A]


Lq
25a
25
21a
22a
13
21
24
22
20

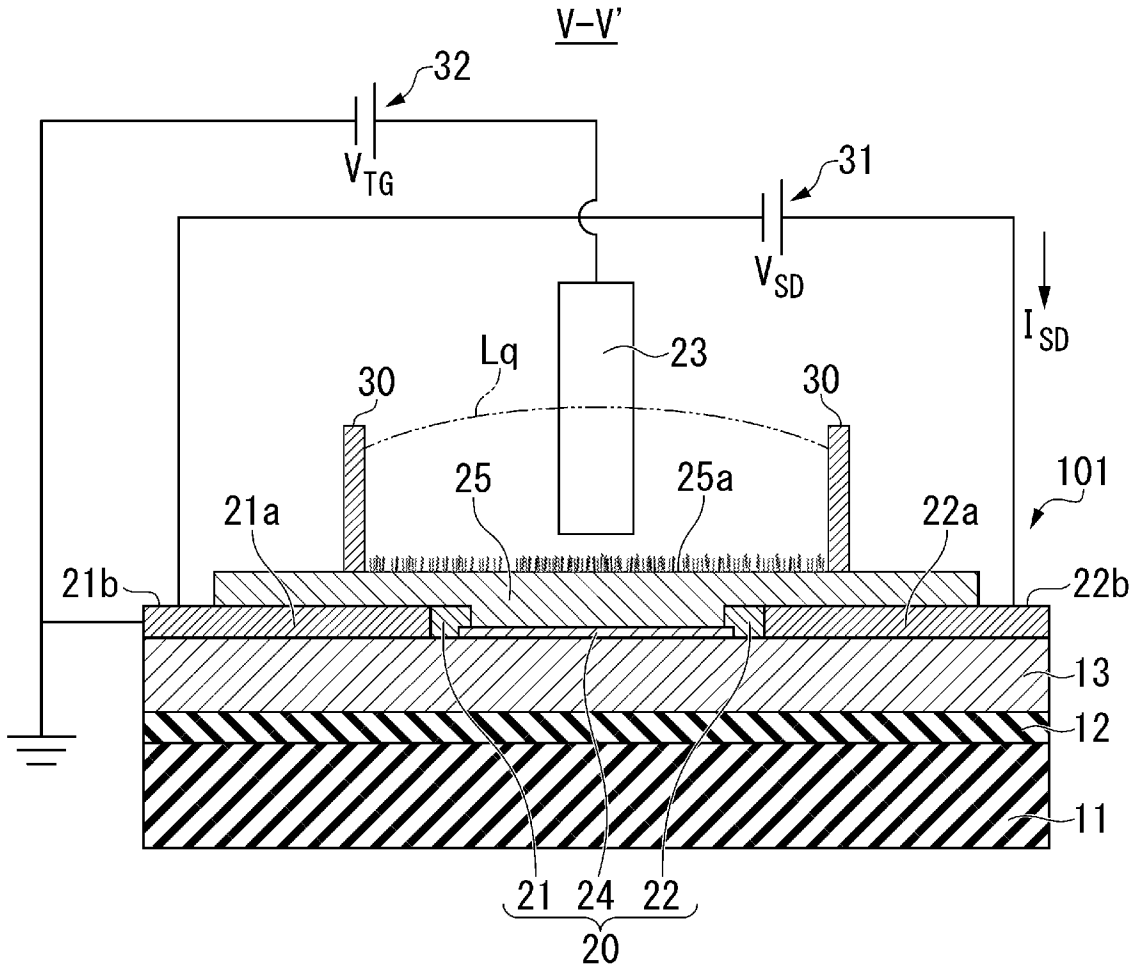
[図3B]


2
1
25
25a

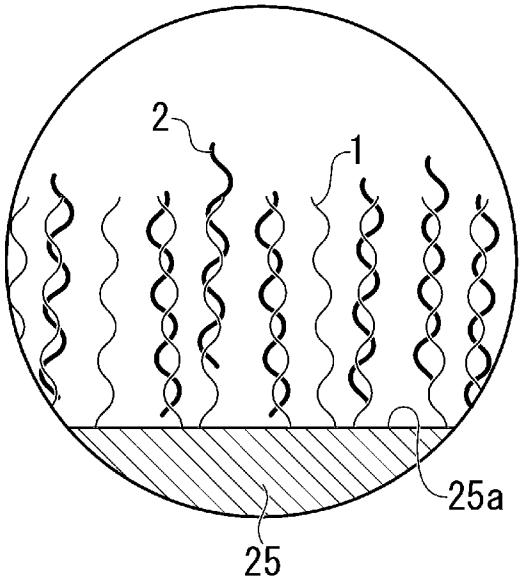
[図4]


101
21a
25a
30
22a
V
V'
21b
22b
25
21
24
22
20

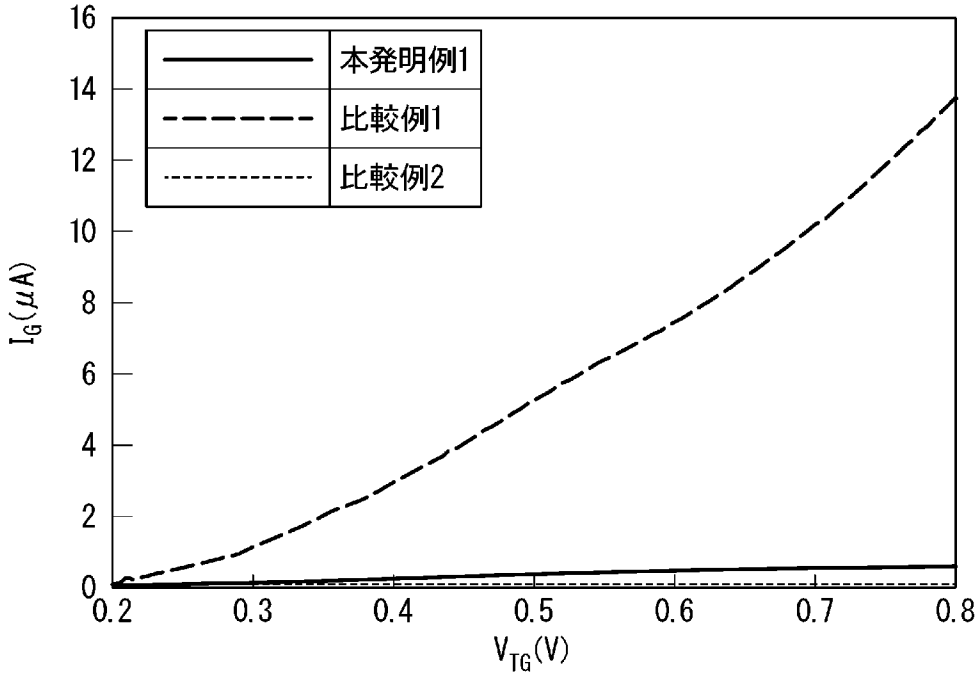
[図5A]


V-V'
32
V_{TG}
31
V_{SD}
I_{SD}
Lq
23
30
30
25
25a
101
21a
22a
21b
22b
13
12
11
21
24
22
20

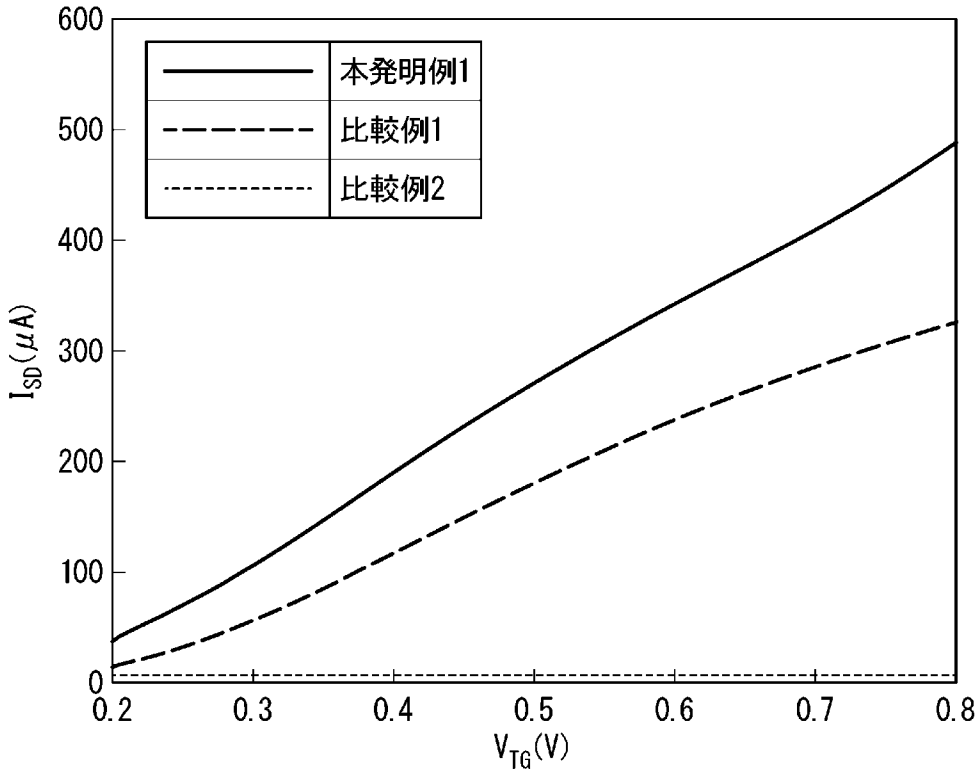
[図5B]


2
1
25a
25

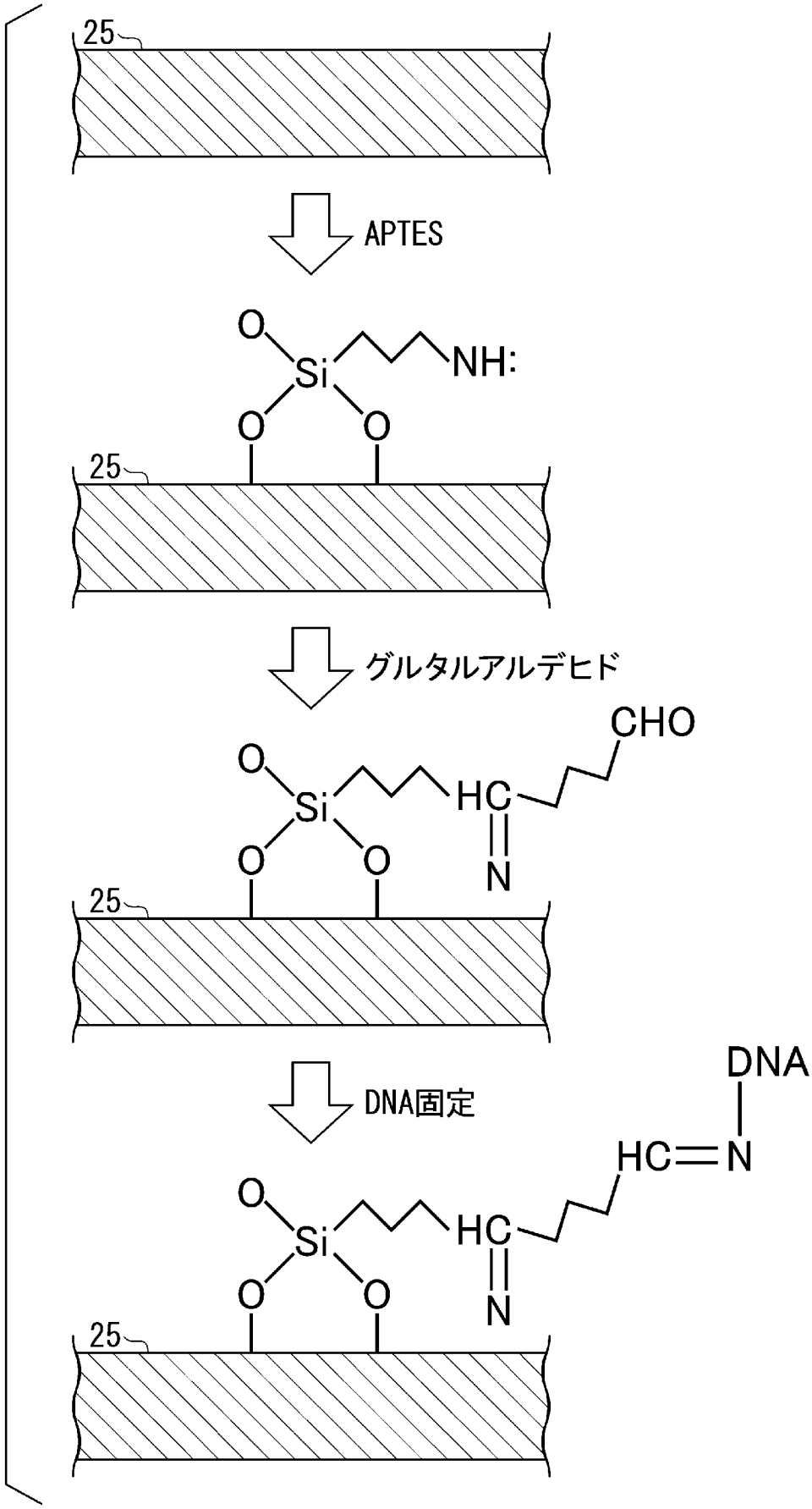
[図6A]


本発明例1
比較例1
比較例2
$I_G(\mu A)$
$V_{TG}(V)$
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8

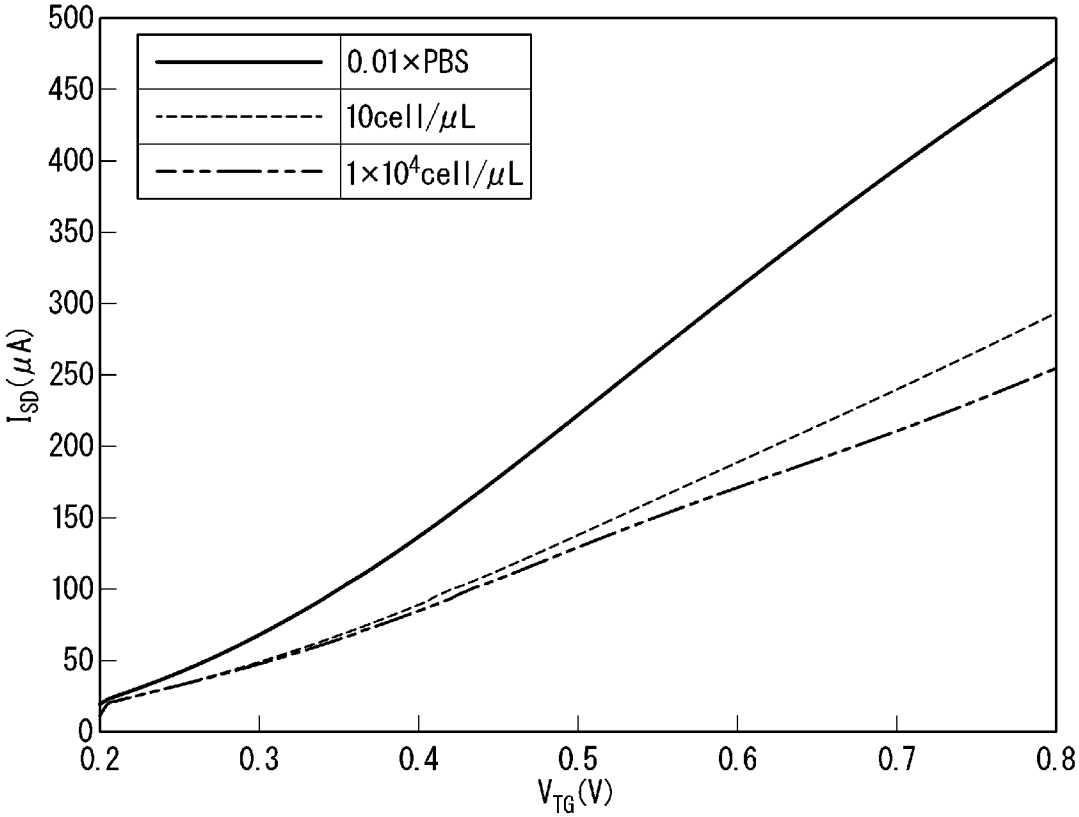
[図6B]


本発明例1
比較例1
比較例2
$I_{SD}(\mu A)$
$V_{TG}(V)$
0
100
200
300
400
500
600
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8

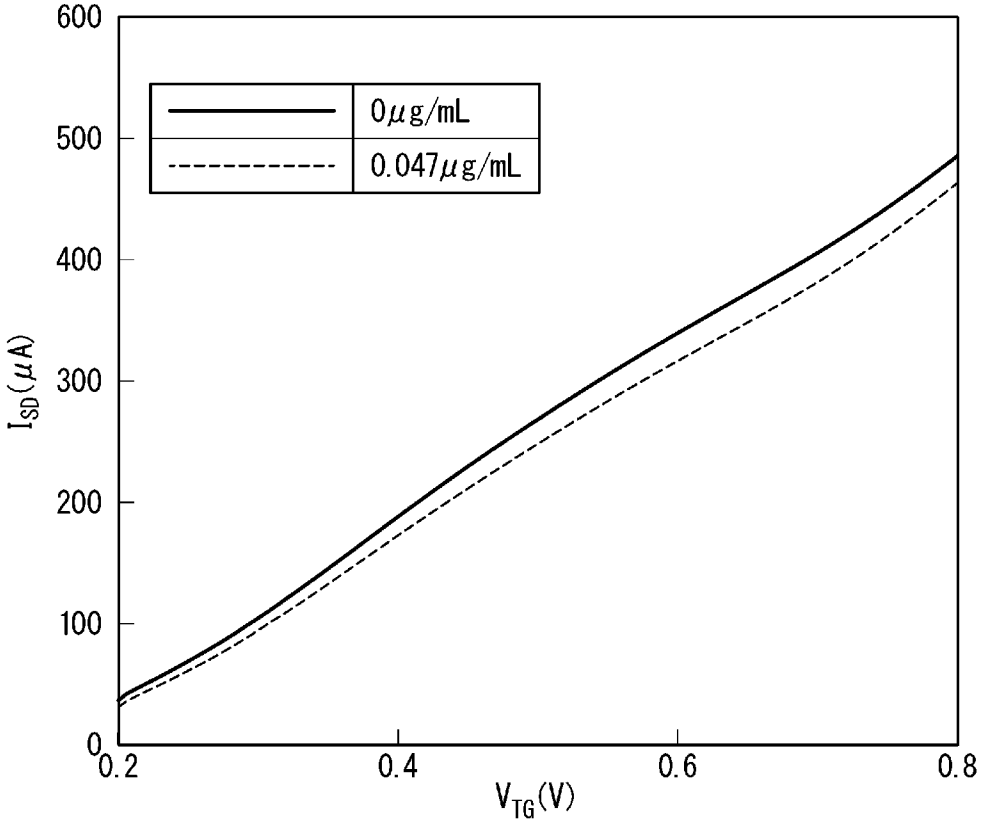
[図7]



[図8]


0.01×PBS
10cell/μL
1×10^4cell/μL
I_SD(μA)
V_TG(V)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8

[図9]


0μg/mL
0.047μg/mL
I_SD(μA)
V_TG(V)
0
100
200
300
400
500
600
0.2
0.4
0.6
0.8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/024363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M 1/38(2006.01)i; ***C12N 15/09***(2006.01)i; ***C12Q 1/6825***(2018.01)i; ***C12Q 1/6837***(2018.01)i; ***G01N 33/553***(2006.01)i; ***G01N 27/00***(2006.01)i; ***G01N 27/414***(2006.01)i

FI: G01N27/414 301V; G01N33/553; G01N27/414 301K; G01N27/414 301U; C12N15/09 200; C12Q1/6837 Z; C12M1/38 Z; C12Q1/6825 Z ZNA; G01N27/00 J

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N27/00-G01N27/49

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/046540 A1 (ACREO AB) 05 June 2003 (2003-06-05) description, page 8, line 28 to page 9, line 7, page 20, line 1, page 21, line 22, page 24, lines 18-22, fig. 1	1-2, 4-5
Y		8
A		3, 6-7, 9
A	JP 2005-325124 A (HC STARCK GMBH) 24 November 2005 (2005-11-24) abstract	1-9
A	WO 2015/137022 A1 (SONY CORP.) 17 September 2015 (2015-09-17) paragraph [0028]	1-9
Y	US 2021/0117636 A1 (TAIWAN SEMICONDUCTOR MANUFACTURING CO., LTD.) 22 April 2021 (2021-04-22) fig. 5A	8

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 2022	**02 August 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/024363

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WHITE, Scott P. and 3 others. Rapid, Selective, Label-Free Aptameric Capture and Detection of Ricin in Potable Liquids Using a Printed Floating Gate Transistor. ACS Sensors. 2016, vol. 1, no. 10, pp. 1213-1216 fig. 1	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/024363

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2003/046540 A1	05 June 2003	AU 2002356479 A1	
JP 2005-325124 A	24 November 2005	US 2006/0011907 A1 abstract	
		EP 1598358 A1	
		DE 102004024271 A1	
		KR 10-2006-0047873 A	
		CN 1696132 A	
		AT 416178 T	
		DK 1598358 T3	
		ES 2318381 T3	
		SI 1598358 T1	
		RU 2005114472 A	
		TW 200606166 A	
		PL 1598358 T3	
WO 2015/137022 A1	17 September 2015	US 2017/0018726 A1 paragraph [0094]	
US 2021/0117636 A1	22 April 2021	US 10984211 B1	
		CN 112683755 A	
		TW 202117854 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/024363

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C12M 1/38(2006.01)i; C12N 15/09(2006.01)i; C12Q 1/6825(2018.01)i; C12Q 1/6837(2018.01)i; G01N 33/553(2006.01)i; G01N 27/00(2006.01)i; G01N 27/414(2006.01)i
FI: G01N27/414 301V; G01N33/553; G01N27/414 301K; G01N27/414 301U; C12N15/09 200; C12Q1/6837 Z; C12M1/38 Z; C12Q1/6825 Z ZNA; G01N27/00 J

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N27/00-G01N27/49

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2003/046540 A1 (ACREO AB) 05.06.2003 (2003-06-05) 明細書第８頁第２８行－同第９頁第７行、同第２０頁第１行－同第２１頁第２２行、同第２４頁第１８－２２行、図１	１－２，４－５
Y		８
A		３，６－７，９
A	JP 2005-325124 A (ハー ツェー シュタルク ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 24.11.2005 (2005-11-24) ［要約］	１－９
A	WO 2015/137022 A1 (ソニー株式会社) 17.09.2015 (2015-09-17) 段落［００２８］	１－９
Y	US 2021/0117636 A1 (TAIWAN SEMICONDUCTOR MANUFACTURING CO., LTD.) 22.04.2021 (2021-04-22) 図５Ａ	８

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

*　引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
15.07.2022	02.08.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
櫃本　研太郎 2U 4411
電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WHITE, Scott P. ほか3名, Rapid, Selective, Label-Free Aptameric Capture and Detection of Ricin in Potable Liquids Using a Printed Floating Gate Transistor, ACS SENSORS, 2016, Vol.1, No.10, pp.1213-1216 図1	1－9

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/024363

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2003/046540 A1	05.06.2003	AU 2002356479 A1	
JP 2005-325124 A	24.11.2005	US 2006/0011907 A1 ［要約］	
		EP 1598358 A1	
		DE 102004024271 A1	
		KR 10-2006-0047873 A	
		CN 1696132 A	
		AT 416178 T	
		DK 1598358 T3	
		ES 2318381 T3	
		SI 1598358 T1	
		RU 2005114472 A	
		TW 200606166 A	
		PL 1598358 T3	
WO 2015/137022 A1	17.09.2015	US 2017/0018726 A1 段落［００９４］	
US 2021/0117636 A1	22.04.2021	US 10984211 B1	
		CN 112683755 A	
		TW 202117854 A	