

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 11 月 25 日 (25.11.2004)

PCT

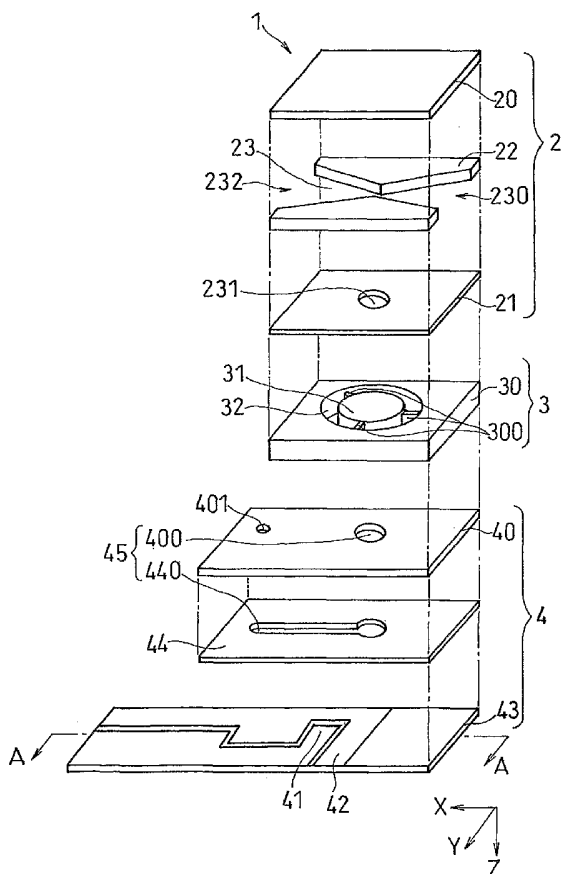
(10) 国際公開番号
WO 2004/102176 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327 (74) 代理人: 石井 和郎, 外(ISHII, Kazuo et al.); 〒5410041 大阪府大阪市中央区北浜 2 丁目 3 番 6 号 北浜山本ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006618
- (22) 国際出願日: 2004 年 5 月 11 日 (11.05.2004)
- (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2003-136959 2003 年 5 月 15 日 (15.05.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5718501 大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 山本 智浩 (YAMAMOTO, Tomohiro).
- (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

[続葉有]

(54) Title: SENSOR

(54) 発明の名称: センサ



(57) Abstract: A sensor capable of rapidly and accurately feeding a small amount of specimen liquid to a filtration part even if the sensor is not positioned in a generally horizontal state, characterized by comprising a means for feeding the specimen liquid to the filtration part by capillary phenomenon.

(57) 要約: 本発明は、センサが略水平状態になかったとしても、少量の試料液を迅速かつ的確に濾過部に供給することのできるセンサを実現するため、毛細管現象により試料液を濾過部に手段を有することを特徴とするセンサを提供する。



CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

センサ

技術分野

本発明は、試料液中の特定成分の定量又は検知をするためのセンサに関する。

背景技術

体液をはじめとする試料液中の特定成分を検出するセンサとして、バイオセンサが知られている。

バイオセンサとは、微生物、酵素、抗体、DNA、RNA等の生物材料を、分子識別素子として応用したセンサである。すなわち、バイオセンサは、生物材料が特定成分を認識したときに起こる反応、例えば微生物の呼吸による酸素の消費、酵素反応、発光等を利用することにより、試料液中に含まれる特定成分を定量したり、その存在を検知したりする。

そして、各種バイオセンサのなかでも、酵素センサの実用化が進んでいる。例えば、グルコース、乳酸、コレステロール、アミノ酸等のセンサである酵素センサは、医療計測や食品工業等に利用されている。

こうした酵素センサは、例えば、試料液に含まれる特定の物質と酵素などとの反応により生成する電子によって電子伝達体を還元し、この電子伝達体の還元量を、測定器で電気化学的に計測することにより、試料液中に含まれる基質を定量する。

このような試料液中の特定成分を測定するセンサを用いる際に、反応に本質的には不要な物質や反応に悪影響を与え得る物質等を試料液から取り除くことが必要となることがある。例えば、コレステロールセンサ

において反応系に界面活性剤が含まれる場合は、試料液である血液から血球を取り除くことが必要となることがある。界面活性剤により血球が破壊され、血球内にあるグルタチオン等の還元性物質が反応に悪影響を及ぼすことがあるからである。

具体的には、試料液が供給される開口部付近に、血球を除去するための濾過部を設ける構成をとることが多い。この濾過部の構成としては、例えば図6の(a)～(c)に示すような3つの方式が提案されている。このとき濾過は、濾過部に設けたフィルタにより行われる。

図6は、水平分離方式を示す模式図である。この図に示される方式では、フィルタの試料液が供給される側の端部（一次側端部）の近傍に試料液である血液を滴下して水平方向に濾過し、フィルタの濾過された試料液が漏出する側の端部（二次側端部）から血漿を滲み出させる（例えば、国際公開第02/054054A1号パンフレット参照）。

また、図7は、垂直分離方式を示す模式図である。この図に示される方式では、フィルタの一次側端部に血液を直接滴下して垂直方向に濾過し、血漿をフィルタの二次側端部の底面又はその近傍の端部から漏出させる。

図8は、複合分離方式を示す模式図である。この図に示される方式では、フィルタの一次側端部に血液を直接滴下して垂直方向に濾過するとともに、水平方向においても濾過し、フィルタの二次側端部から血漿を漏出させる（例えば、国際公開第02/095385A1号パンフレット参照）。いずれの方式においても、好適なフィルタを用いることにより血球を反応系に到達する前に取り除くことができる。

しかし、図6～8いずれの方式を用いたセンサも、フィルタの一次側端部又はその付近に直接試料液を滴下しなければならず、この構成に起因して以下のような問題を有する。

第1に、測定に適切な量の試料液を規定して濾過部に供給することが困難である。そのため濾過部へ供給される試料液の量に過不足が生じやすい。第2に、フィルタに適切なスピードで順次試料液を供給することが困難である。そのため、濾過部の濾過性能に応じたスピードで試料液が供給されないことが起こり得る。これらの第1及び第2の問題を有する結果、濾過部の機能が十分に発揮されず、測定精度の低下、同時再現性の低下、測定時間の増加を招いている。

第3に、試料液の滴下時にユーザはセンサを略水平に保つ必要がある。また、ユーザが指先から血液を滴下する際は、滴下すべき位置に血液を正確に滴下しなければならない。すなわち、ユーザの操作性の観点からもさらなる改善が必要とされている。

例えば、国際公開第03/074999A1号パンフレットには、逆円錐台形の試料液供給口を備えたバイオセンサが提案されているが、この場合も上記第3の問題は解消できない。また、滴下した試料液が少量である場合には、この試料液が逆円錐台形の部分に付着して、適切に濾過部にまで達しないという問題もある。

そこで、本発明は、略水平に保たなくても試料液を迅速かつ簡便にフィルタに供給することができ、さらに少量の試料液であっても、迅速かつ簡便にフィルタの中心部に供給することができるセンサを提供することを目的とする。

発明の開示

本発明は、濾過部と、毛細管現象によって試料液を前記濾過部に供給する供給手段と、前記濾過部で濾過された試料液と反応する試薬を有する反応部とを含むセンサに関する。

前記反応部は基板上に設けられており、前記供給手段は前記試料液を

前記基板に対して略水平方向に吸引するのが好ましい。

前記濾過部は、前記供給手段から供給された前記試料液を前記基板に対して略垂直方向に濾過するのが好ましい。

前記供給手段は、前記試料液が供給される第 1 の開口部、前記試料液を前記濾過部に供給する第 2 の開口部、及び前記第 1 の開口部と前記第 2 の開口部とを連通する空間部を有するのが好ましい。

前記第 1 の開口部に供給された試料液が前記第 2 の開口部に吸引されるように、前記供給手段に空気孔が配置されているのが好ましい。

前記空気孔は、前記供給手段の前記第 2 の開口部から見て、前記第 1 の開口部と反対側に配置されているのが好ましい。

前記供給手段は、第 1 のカバーと、スペーサーと、第 2 のカバーを含み、前記第 2 の開口部は前記第 2 のカバーに設けられ、前記スペーサーによって前記第 1 の開口部及び前記空気孔が形成されているのが好ましい。

前記空間部が、前記第 1 の開口部から前記第 2 の開口部に向かって狭くなっているのが好ましい。また、前記空間部が、前記空気孔から前記第 2 の開口部に向かって狭くなっているのが好ましい。

前記第 1 の開口部から前記第 2 の開口部までの距離が、前記第 2 の開口部から前記空気孔までの距離以上であるのが好ましい。

前記第 2 の開口部の最大幅が、前記空間部の最小幅以上であるのが好ましい。

前記第 2 の開口部の最大幅が、前記第 2 の開口部の中心から前記空気孔までの距離以下であるのが好ましい。

前記濾過部は、フィルタにより前記試料液を濾過し、前記第 2 の開口部の断面積が、前記フィルタの断面積より小さいのが好ましい。

前記第 2 の開口部の断面が、前記フィルタの断面と相似であるのが好

ましい。

前記空間部の前記第 1 の開口部から前記第 2 の開口部までの体積が、前記フィルタの空隙部の体積と前記反応部の空間体積とを合わせた体積以上であるのが好ましい。

前記反応部に第 2 の空気孔を有するのが好ましい。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の一実施の形態に係るセンサの分解斜視図である。

図 2 は、本発明の一実施の形態に係るセンサの斜視図である。

図 3 は、本発明の一実施の形態に係るセンサの Y-Y 断面図である。

図 4 は、本発明の一実施の形態に係るセンサの供給手段を示す概略図である。

図 5 は、本発明の一実施の形態に係るセンサの供給手段を示す概略図である。

図 6 は、水平分離方式により血液を分離するフィルタの概略断面図である。

図 7 は、垂直分離方式により血液を分離するフィルタの概略断面図である。

図 8 は、複合分離方式により血液を分離するフィルタの概略断面図である。

発明を実施するための最良の形態

上記の問題を解決するために、本発明のセンサにおいては、所定の構造及び機能を有する供給手段によって試料液を濾過部に供給して濾過し、前記濾過部で濾過された試料液を、当該試料液と反応する試薬を有する反応部へ供給する。

以下、本発明の一実施の形態について、図面を参照しながら詳細に説明する。本発明の以下に示す実施の形態及び各図面は本発明を特に限定するものではない。

発明の概要：

本実施の形態に係るセンサの各部の詳細な説明に先立ち、図 1 に示すセンサ 1 の分解斜視図を用いてこのセンサ 1 の概要を説明する。図 1 に示すように、センサ 1 は、供給手段 2、濾過部 3、反応部 4 を備えている。このセンサ 1 は、濾過部 3 に試料液を供給する供給手段 2 を有している点で従来のセンサと大きく異なる。試料液は直接濾過部に供給されるのではなく、供給手段 2 を介して濾過部 3 に供給される。

この供給手段 2 は、キャピラリ構造をとり、毛細管現象によって試料液を濾過部 3 に供給するようになっている。ここで、「毛細管現象」とは、細い管を液体中に立てたとき、管内表面に対する液体の付着力と表面張力との作用で、管内の液体面が他の水平面より高くなる又は低くなる現象をいう。

この毛細管現象によって、試料液は迅速に濾過部 3 へ供給される。この試料液の量は、供給手段 2 によって規定されるので、過剰の試料液が濾過部 3 に供給されることを防止できる。また、濾過部 3 のうち、試料液が供給される部分は、供給手段 2 と濾過部 3 との位置関係によって規定することができるので、濾過部 3 の不適切な場所に試料液が供給されることを防止できる。

以上により、濾過部 3 の濾過機能の低下を防止することができる。また、反応部 4 に到達する試料液が適切に濾過されることで、反応部 4 における試薬との反応が適切に進み、センサ 1 の測定精度や同時再現性が向上する。

ここで、本実施の形態におけるセンサ 1 においては、試料液として、例えば血液（全血液の場合と、血漿や血清等の無細胞成分の場合とのいずれの場合をも含む）、間質液、皮膚液、汗、涙、尿等の生体液等を用いることができ、また、試料液中の被検物質として、例えばグルコース、コレステロール、乳酸等を用いることができる。

とりわけ、センサ 1 は、人体の血液中のコレステロール、グルコース、乳酸の定量に適している。ここでは、人体の血液中に含まれるコレステロールの定量を例にとって、センサ 1 の構成をより具体的に説明する。

センサの構成：

図 1 に示すように、センサ 1 においては、供給手段 2、濾過部 3 及び反応部 4 が、センサ 1 の厚み方向にこの順番で積層されている。ここで、図に示す Z 方向をセンサ 1 の厚み方向とする。また、X 方向をセンサ 1 の長さ方向とし、Y 方向をセンサ 1 の幅方向とする。なお、濾過方式としては、垂直分離方式を採用している。

供給手段 2 は、第 1 のカバー（キャピラリーカバー）20 と、フィルタに繋がる第 2 の開口部 231 が形成された第 2 のカバー（フィルターカバー）21 と、2 つのスペーサー（キャピラリースペーサー）22 とで構成されている。2 つのスペーサー（キャピラリースペーサー）22 によって、第 1 のカバー 20 と第 2 のカバー 21 との間に、試料供給部となる第 1 の開口部 230 と、空気孔 232 と、第 1 の開口部 230 及び空気孔 232 を有する空間部 23 とが形成される。

供給手段 2 は、後述するように第 1 の開口部 230 に供給された試料液が、毛細管現象で第 2 の開口部 231 に吸引されるのに適した形状となっている。

第 1 のカバー 20、第 2 のカバー 21 及びスペーサー 22 を構成する

材料としては、保存時及び測定時に十分な剛性を有する材料を用いることができる。例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、及び飽和ポリエステル樹脂等の熱可塑性樹脂、ならびに尿素樹脂、メラミン樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、及び不飽和ポリエステル樹脂等の熱硬化性樹脂等が挙げられる。

また、これらの構成部材には、それぞれ異なる部材を用いてもよいし、同一の部材で形成してもよい。例えば、第１のカバー２０、第２のカバー２１及びスペーサー２２を同一部材で構成し、かつこれらを一体に形成してもよい。

濾過部３は、第２のカバー２１と、フィルタ用の連結孔４００及び第２の空気孔４０１が形成された反応部カバー４０との間に、フィルタスペーサー３０及び円柱状のフィルタ３１を配置することで構成されている。フィルタスペーサー３０は、フィルタ３１を直接保持するための突起状のフィルタ保持部３００を有している。このフィルタ保持部３００と、第２のカバー２１、反応部カバー４０とにより、フィルタ３１が保持される。フィルタ３１が保持された状態では、第２の開口部２３１と連結孔４００との間の空間に、フィルタ３１の周囲を一回りする空間である空隙部３２が形成される。

フィルタ３１の材質としては、ガラス、紙又はポリエステルの不織繊維等を用いることができる。また、フィルタ３１の有する孔のサイズは、血球が通過しない程度に設計される。より具体的には、後述する試料液供給路４４０全体が血漿で満たされるだけの量の血液がフィルタ３１を通過し、それでもなお血球がフィルタ３１の二次側端部に達しない程度に、血漿と血球との流通抵抗の差が形成されるように前記孔のサイズを設計する。フィルタスペーサー３０及びフィルタ保持部３００には、上述のスペーサー２２等と同様に、保存及び測定時に十分な剛性を有する

材料を用いることができる。

反応部４は反応部カバー４０と、基板４３と、反応部スペーサー４４とで構成される。反応部カバー４０と、作用電極４１及び対電極４２を含む一对の電極（電極系）が配置された基板４３との間に、空隙部を有する反応部スペーサー４４を介在させることで、試料液供給路４４０を形成する。すなわち、試料液供給路４４０は、反応部スペーサー４４の空隙部と反応部カバー４０の連結孔４００とで構成される空間である。

この試料液供給路４４０には、試薬が配置される。試薬は、電極系上又はその近傍の位置に、試薬層として配置してもよい。又は、作用電極４１、対電極４２を構成する導電性材料と混合して、電極内部に保持しても良い。電極系上に試薬層を配置する場合は、この試薬層の剥離を抑制するために、試薬層に接する形で親水性高分子層を形成することが好ましい。本実施の形態においては、後述するように電極系上に試薬層を配置する構成とする。

基板４３、反応部スペーサー４４及び反応部カバー４０は、ポリエチレンテレフタレート等の絶縁性材料で形成されている。例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、及び飽和ポリエステル樹脂等の熱可塑性樹脂、並びに尿素樹脂、メラミン樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、及び不飽和ポリエステル樹脂等の熱硬化性樹脂が挙げられる。

作用電極４１及び対電極４２は、基板４３の表面にパラジウム等の導電性材料をスパッタリングした後、レーザでトリミングすることにより形成される。このパターン形状と、反応部スペーサー４４に設けた空隙部により、電極面積が規定される。作用電極４１及び対電極４２としては、パラジウム、金、白金、カーボン等の一般的に用いられる導電性材料を用いることができる。

以上の各構成部材は、図1で示した一点鎖線の位置関係でもって重ね合わせられる。このように重ね合わせて得られるセンサ1の斜視図を図2に示す。また、図3におけるセンサ1のA-A断面図を示す。なお、図1においては試薬層46は省略した。

図3に示すように、試料液供給路440内に試薬層46が配置されている。試薬層46は、第1の試薬層460、第2の試薬層461及び親水性高分子を含む親水性高分子層462を備えている。また、第1の試薬層460は、酸化還元酵素を含み、反応部カバー40の下面側に形成されている。第2の試薬層461は、電子伝達体を含み、基板43の電極系上に形成されている。そして、この第2の試薬層451を覆うように、親水性高分子層452が形成されている。

第1の試薬層460に含まれる酸化還元酵素としては、コレステロールの酸化反応を触媒する酵素であるコレステロールオキシダーゼまたはコレステロールデヒドロゲナーゼと、コレステロールエステルをコレステロールに変化させる過程を触媒する酵素であるコレステロールエステラーゼとを用いることができる。これにより、血漿中の総コレステロール値を測定することができる。

ここで、コレステロールエステラーゼの酵素反応の進行は非常に遅いため、適切な界面活性剤を添加することが好ましい。この界面活性剤としては、n-オクチル-β-D-チオグルコシド、ポリエチレングリコールモノドデシルエーテル、コール酸ナトリウム、ドデシル-β-マルトシド、ジュークローズモノラウレート、デオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、N,N-ビス(3-D-グルコンアミドプロピル)デオキシコールアミド、およびポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテルなどから選択することができる。

第2の試薬層461に含まれる電子伝達体としては、例えば、フェリ

シアン化カリウム、p-ベンゾキノン、フェナジンメトサルフェート、メチレンブルー、及びフェロセン誘導体等並びにこれらの2種以上の組み合わせを用いることができる。

親水性高分子層462を形成する親水性高分子としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、ポリリジン等のポリアミノ酸、ポリスチレンスルホン酸、ゼラチン及びその誘導体、ポリアクリル酸及びその塩、ポリメタアクリル酸及びその塩、スターチ及びその誘導体、並びに無水マレイン酸またはその塩の重合体等が挙げられる。なかでも、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、及びヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

供給手段の詳細な形状：

図4を用いて供給手段2の構造を詳細に説明する。図4は、図1～3に示すセンサ1の供給手段2の部分を、第1のカバー20を除いて上から矢印Zの方向に見た場合の図である。すなわち、図4においては、第2のカバー21、2つのスペーサ22、第2の開口部231、第2の開口部231から見えるフィルタ31が認められる。

供給手段2は、第1の開口部230と第2の開口部231とを有する空間部23からなるトンネル構造を持つ。第1の開口部230と空気孔232とは、互いに供給手段2の反対側に位置する。そして、2つのスペーサ22と、第1のカバー20および第2のカバー21とによって、図4のAで示される領域に毛細管現象を発現するキャピラリースペースが形成され、その下部にフィルタに繋がる第2の開口部231が位置す

る。この構造により、第1の開口部230から空間部23に供給された試料液は、空気孔232へ向かう方向に吸引され、第2の開口部231の上面へと達する。ここで、第2の開口部231の上面は、後述するように第2の開口部231とスペーサ22とにより規定される。

第2の開口部231に達した試料液は、第2の開口部231を通してフィルタ31の一次側端面へと供給される。第1の開口部230に供給された試料液が第2の開口部231へと吸引されフィルタ31に供給される動きは、主として毛細管現象により支配される。そして、試料液の吸引を迅速かつ的確に行うために、供給手段2の構造は領域Aで毛細管現象を発現し得る構造であればよいが、以下の条件(a)～(c)を満たすことが好ましい。

(a) 図4に示すように、供給手段2の空間部23は、第1の開口部230から領域Aに向かって狭くする。また、供給手段2の空間部23は、空気孔232から領域Aに向かって狭くする。すなわち、第1の開口部230および空気孔232から第2の開口部231に向かって空間部23が狭くなるように、スペーサ22の形状をくびれ形状に設計するのが好ましい。第1の開口部230の幅 W_1 及び空気孔232の幅 W_2 は、空間部23の領域Aにおける壁の最小幅 W_3 より大きいことが好ましい。また、この壁の幅が最小となる位置に、第2の開口部231の中心が位置することが好ましい。以上により、第1の開口部230から空間部23に供給された試料液が迅速に第2の開口部231に吸引される。

(b) 第1の開口部230から第2の開口部231の上面中央部までの距離 L_1 は、空気孔232から第2の開口部231の上面中央部までの距離 L_2 以上であることが好ましい。これにより第1の開口部230から空間部23に供給された試料液が迅速に第2の開口部231に吸引される。

(c) 第2の開口部231の最大径 $\phi 1$ は、空間部23の領域Aにおける壁の最小幅W3以上であることが好ましい。第2の開口部231の上面には、第2の開口部231とスペーサー22とにより規定される領域Aが位置する。このような構造により、試料液が領域Aの壁の側面を伝って迅速に第2の開口部231に供給され、第2の開口部231の外周部のみに試料液が供給されることを防止することができる。

また、第2の開口部231の最大幅 $\phi 1$ が、第2の開口部231の中心から空気孔232までの距離L2以下であるのが好ましい。この条件が満たされない場合には、毛細管現象によって第2の開口部231に入っていく試料液が、空気孔232側から外部に出てしまうおそれがあるからである。

また、第2の開口部231と、フィルタ31に関しては、以下の

(d) および (e) の条件を満たすことが好ましい。

(d) 第2の開口部231の面積は、フィルタ31の一次側端面の横断面積以下であることが好ましい。そして、第2の開口部231をフィルタ31に投影した場合に、その投影部分（開口部分）がフィルタ31に含まれるように配置することが好ましい。本実施の形態においては、第2の開口部231の直径 $\phi 1$ が、フィルタ31の直径 $\phi 2$ 以下とする。また、第2の開口部231の中心とフィルタ31の中心とが、図1～3において示すZ軸方向において、一致するように第2の開口部231およびフィルタ31を配置する。このように配置することで、試料液は、フィルタ31の一次側端面に確実に供給される。そのため、試料液がフィルタ31を通らず、濾過されることなしに反応部4に到達することを防止することができる。

(e) 第2の開口部231の形状とフィルタ31の一次側端面の断面形状とは、相似であることが好ましい。本実施の形態においては、いず

れも円形である。このようにすることで、フィルタ 3 1 の一次側端面に、満遍なく試料液が供給され、フィルタ 3 1 の濾過機能を十二分に利用することができる。

以上の条件 (a) ~ (e) を組み合わせることで、供給手段 2 の毛細管現象による試料液の吸引及びフィルタ 3 1 への供給が、迅速かつ的確に行われる。上記の条件 (a) ~ (e) を全て満たすように供給手段 2 を設計するのが好ましいが、これらのうちのいずれか一つの条件を満たすように供給手段 2 を設計しても構わない。

例えば、図 5 に示すように、供給手段 2 のスペーサー 2 2 を直方体形状とし、第 1 の開口部 2 3 1 から空気孔 2 3 2 までの空間部を直方体の形状としてもよい。この場合は、上記条件 (b) ~ (e) が満たされることになる。

このように供給手段 2 の空間部の形状を変化させることにより、フィルタ 3 1 へ供給する試料液の量を規定することができる。また、このとき、第 1 の開口部 2 3 0 から第 2 の開口部 2 3 1 が設けられている部分までの空間部の体積は、フィルタ 3 1 の空隙部の体積と反応部（試料液供給路 4 4 0）の空間の体積の合計体積以上であることが好ましい。

以上のように供給手段 2 を構成することで、フィルタ 3 1 へ供給する試料液の供給スピード及び供給量、フィルタ 3 1 の一次側端面への滴下位置を規定することができる。これにより、フィルタ 3 1 の濾過機能を十二分に利用することができ、血球を迅速かつ的確に濾過することができる。

測定動作：

本発明に係るセンサ 1 を用いた血液中のコレステロールを測定する例を、図 3 を用いて説明する。ユーザは、第 1 の開口部 2 3 0 へ血液を点

着する。第1の開口部230は、センサ1の側面に位置する。したがって、例えば、指先から血液採取する場合は、センサ1の側面に位置する第1の開口部230へ指先を接触させればよい。また、本発明によれば、毛細管現象によって試料液である血液がフィルタ31に供給されるため、必ずしもセンサ1を略水平に保持している必要もない。したがって、血液を濾過部に直接滴下する従来の場合と比べて操作性が向上する。

第1の開口部230へ点着した血液は、供給手段2の内部に毛細管現象により吸引される。第1の開口部230から空気孔232の方向（基板43に対して略水平方向）へ吸引された血液は、第2の開口部231を通り、フィルタ31の一次側端面からフィルタ31の内側に浸透し、基板43に対して略垂直方向に濾過される。

フィルタ31内では、血球の浸透速度は、液体成分である血漿の浸透速度より遅く、血球はフィルタ31内にとめ置かれ、血漿はフィルタの二次側端面から染み出す。染み出した血漿は、試料液供給路440に供給される。この血漿は、毛細管現象により、連結孔400から第2の空気孔401の方向に吸引され、試薬層45を溶解しながら試料液供給路440を満たす。この状態で血液の流動が停止する。

血漿及び試薬は次のような化学反応をする。すなわち、血漿中のコレステロールエステルは、第1の試薬層460に含まれるコレステロールエステラーゼを触媒として、コレステロールへと変化する。第1の試薬層460に含まれる界面活性剤により、この反応は迅速に進む。そして、このコレステロールと血漿中に最初から含まれるコレステロールは、第1の試薬層460に含まれるコレステロールオキシターゼまたはコレステロールデヒドロゲナーゼを触媒としてコレステノンに変化する。このとき、第2の試薬層461に含まれる電子伝達体が還元される。例えば、電子伝達体としてフェリシアン化カリウムを用いたときは、このフェリ

シアン化カリウムは、フェロシアン化カリウムに還元される。

一定時間経過後、測定器を用いて作用極 4 1 と対極 4 2 との間に電圧を印加し、この電子伝達体を電気化学的に酸化する。このとき得られる電流値を測定することで、血液中のコレステロールを定量することができる。

上述したように供給手段 2 を設けることで、フィルタ 3 1 の濾過機能を十二分に発揮させることができ、血液は迅速かつ的確に濾過され、血球はフィルタ 3 1 内にとめ置かれ、血漿のみが試料液供給路 4 4 0 に供給される。すなわち、血球が試料液供給路 4 4 0 に進入することが防止できる。そのため、第 1 の試薬層 4 6 0 に含まれる界面活性剤により、血球破壊が生じ血球内にあるグルタチオン等の還元性物質が反応に悪影響を及ぼすことが防止できる。これにより、測定精度及び同時再現性が向上する。

その他：

本発明に係るセンサは、上記実施の形態に示したセンサ 1 に限定されるものではなく、試料液を供給手段により濾過部に供給して濾過し、前記濾過部で濾過された試料液と反応する試薬を有する反応部へ供給する構成であればよい。以下、その他の構成要件について例示する。

供給手段、濾過部、反応部の位置関係は適宜変更することができる。例えば、濾過方式については、垂直分離方式は、濾過に重力を用いるため濾過距離が短く迅速に濾過が可能であること、試料液供給路にフィルタが進入しないためフィルタが反応系に及ぼす影響が小さいこと等の利点があり好ましい。しかし、供給手段、濾過部、反応部の位置関係を変化させることで、水平分離方式又は複合分離方式等の濾過方式を採用しても構わない。

供給手段の構造は、毛細管現象により試料液を濾過部に吸引することが可能な構造であればよい。例えば、空気孔は供給手段に設けずに濾過部に設けてもよい。

濾過部は、試料液を濾過する機能を有していればよい。フィルタを用いる場合は、1つのフィルタを用いてもよく、2つ以上のフィルタを用いてもよい。フィルタの形状や材質も濾過機能を低下させない程度に適宜設定可能である。

反応部における試薬については、測定対象物質に応じて、適当な酸化還元酵素を選択することで、コレステロール以外にも、血糖値、乳酸値等を測定することができる。たとえば、酸化還元酵素としては、グルコースオキシダーゼ、フルクトースデヒドロゲナーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、アルコールオキシダーゼ、乳酸オキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、コレステロールエステラーゼ、キサンチンオキシダーゼ、及びアミノ酸オキシダーゼ等を用いることができる。

反応部における電極系は、上記実施の形態では2電極方式を示しているが、さらに参照電極を加えた3電極方式としてもよい。3電極方式のほうが、2電極方式よりも正確な測定が一般に可能である。さらには、反応部において、電気化学的な方法ではなく、光学的な方法で、測定物質を定量または存在を検知してもよい。例えば、試薬として、酵素反応により変色する色素を用いることができる。そして、この色素の色の変化を光学的に測定して、測定物質の含有量を定量してもよい。

産業上の利用の可能性

上記実施の形態の説明では、試料液が血液であり、測定対象物質が血漿中の成分である例について述べたが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。測定対象も血液などの体液成分に限定されるものでは

なく、本発明に係るセンサは、例えば、微生物やその死骸、汚泥などで濁った湖沼の水質をその場で測定する測定装置への適用などが可能である。

例えば、図 1 の供給手段 2 及び濾過部 3 のみを有するセンサを作製し、濾過部のスペーサ 30 の底部に粘着剤を設ければ、既存のポータブル測定器（例えば（株）堀場製作所製の B-211 型等の pH メータ）の測定部に貼り付けて用いることができる。この場合、濁った湖沼の水に前記供給手段および濾過部を接触させることで、前記水を試料液として吸引、濾過し、濾過された試料液を測定器の測定部分（電極など）に供給することができる。

本発明に係るセンサによれば、適切な量の試料液を迅速かつ簡便にフィルタに供給することができる。

請 求 の 範 囲

1. 濾過部と、毛細管現象によって試料液を前記濾過部に供給する供給手段と、前記濾過部で濾過された試料液と反応する試薬を有する反応部とを含むセンサ。
2. 前記反応部は基板上に設けられており、前記供給手段は前記試料液を前記基板に対して略水平方向に吸引する請求の範囲第1項記載のセンサ。
3. 前記濾過部は、前記供給手段から供給された前記試料液を前記基板に対して略垂直方向に濾過する請求の範囲第2項記載のセンサ。
4. 前記供給手段は、前記試料液が供給される第1の開口部、前記試料液を前記濾過部に供給する第2の開口部、及び前記第1の開口部と前記第2の開口部とを連通する空間部を有する請求の範囲第1項記載のセンサ。
5. 前記第1の開口部に供給された試料液が前記第2の開口部に吸引されるように、前記供給手段に空気孔が配置されている請求の範囲第4項記載のセンサ。
6. 前記空気孔は、前記供給手段の前記第2の開口部から見て、前記第1の開口部と反対側に配置されている請求の範囲第5項記載のセンサ。
7. 前記供給手段は、第1のカバーと、スペーサーと、第2のカバーを含み、
前記第2の開口部は前記第2のカバーに設けられ、
前記スペーサーによって前記第1の開口部及び前記空気孔が形成されている請求の範囲第6項記載のセンサ。
8. 前記空間部が、前記第1の開口部から前記第2の開口部に向かって狭くなっている請求の範囲第6項記載のセンサ。

9. 前記空間部が、前記空気孔から前記第2の開口部に向かって狭くなっている請求の範囲第8項記載のセンサ。

10. 前記第1の開口部から前記第2の開口部までの距離が、前記第2の開口部から前記空気孔までの距離以上である請求の範囲第6項記載のセンサ。

11. 前記第2の開口部の最大幅が、前記空間部の最小幅以上である請求の範囲第7項記載のセンサ。

12. 前記第2の開口部の最大幅が、前記第2の開口部の中心から前記空気孔までの距離以下である請求の範囲第6項記載のセンサ。

13. 前記濾過部は、フィルタにより前記試料液を濾過し、前記第2の開口部の断面積が、前記フィルタの断面積より小さい請求の範囲第6項記載のセンサ。

14. 前記第2の開口部の断面が、前記フィルタの断面と相似である請求の範囲第13項記載のセンサ。

15. 前記空間部の前記第1の開口部から前記第2の開口部までの体積が、前記フィルタの空隙部の体積と前記反応部の空間体積とを合わせた体積以上である請求の範囲第14項記載のセンサ。

16. 前記反応部に第2の空気孔を有する請求の範囲第1項記載のセンサ。

FIG. 1

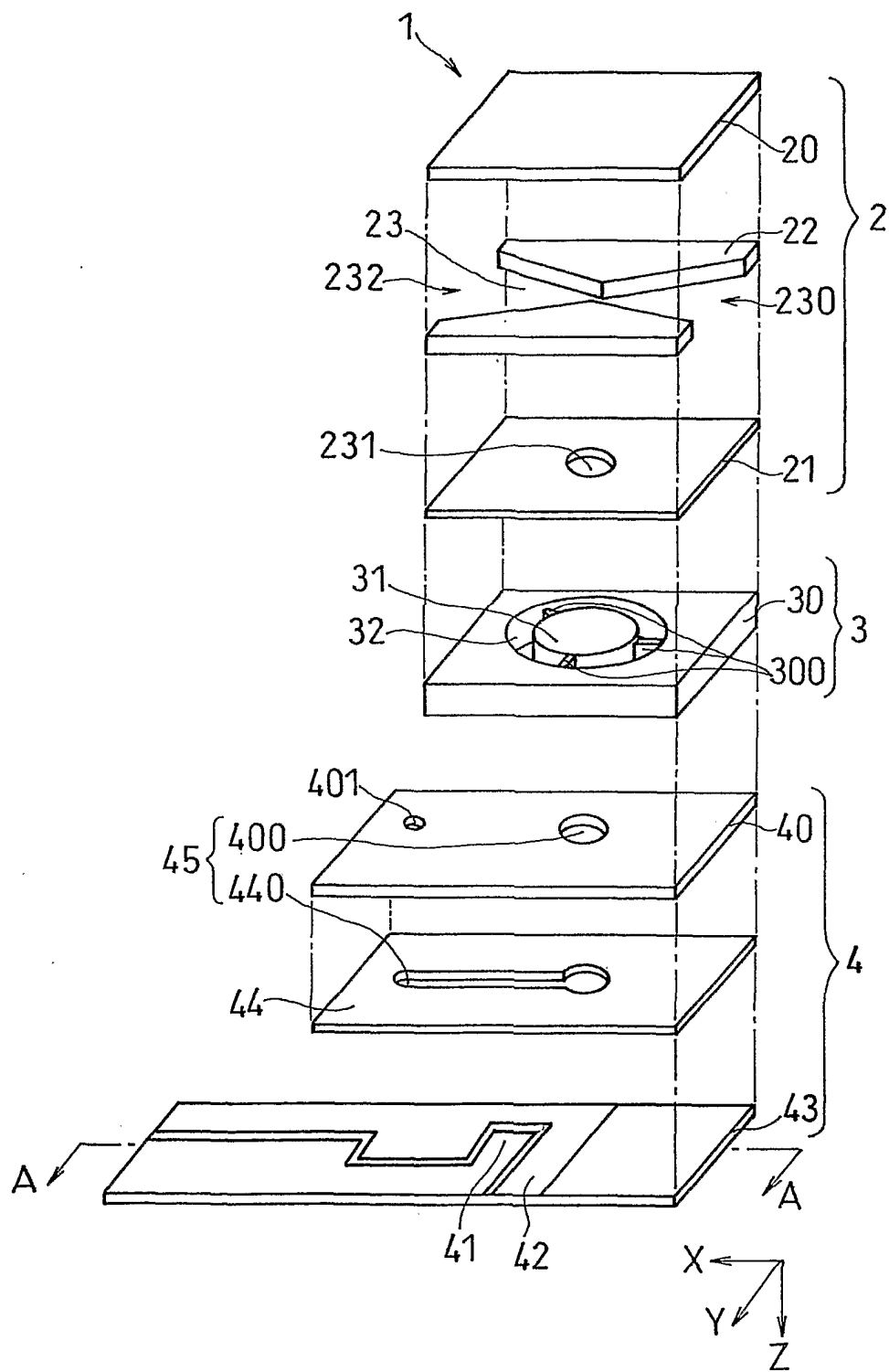


FIG. 2

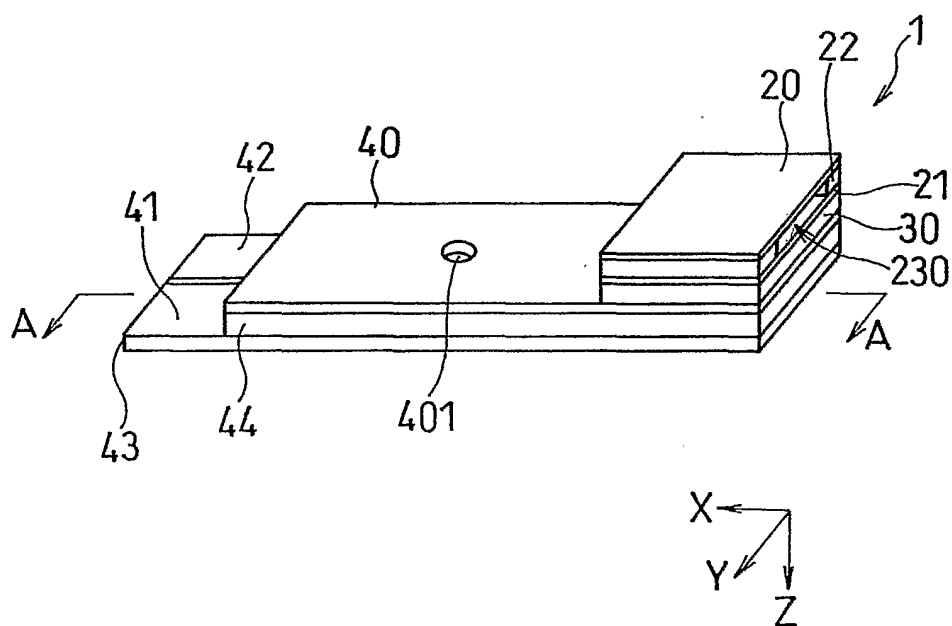
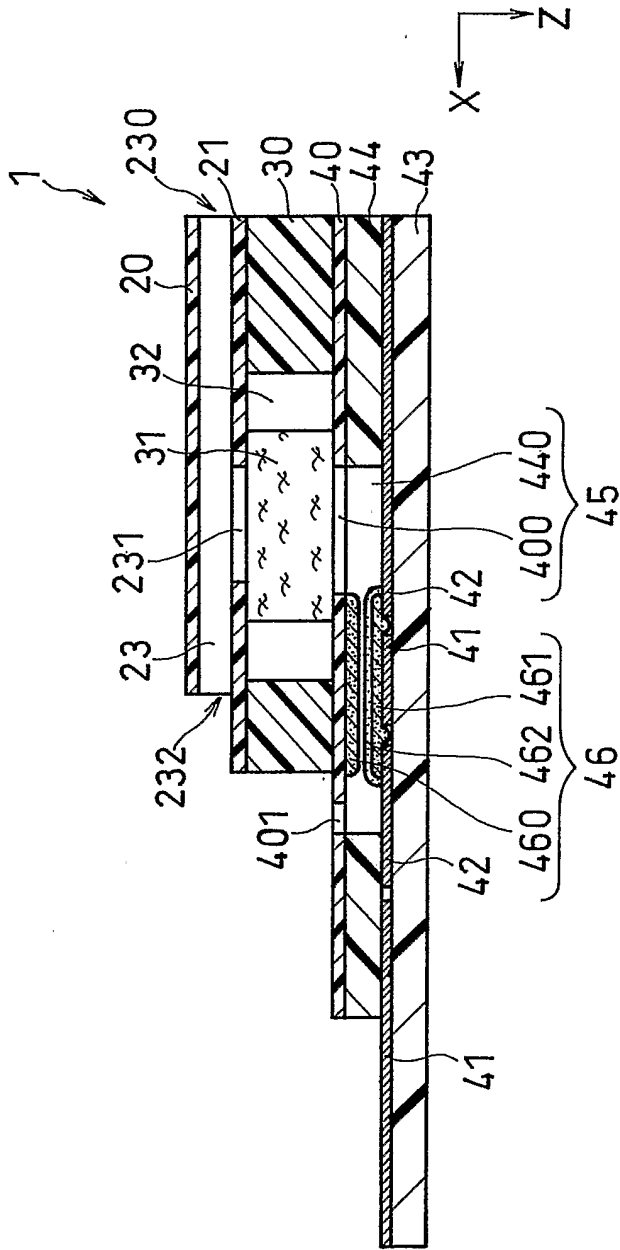


FIG. 3



4/5

FIG. 4

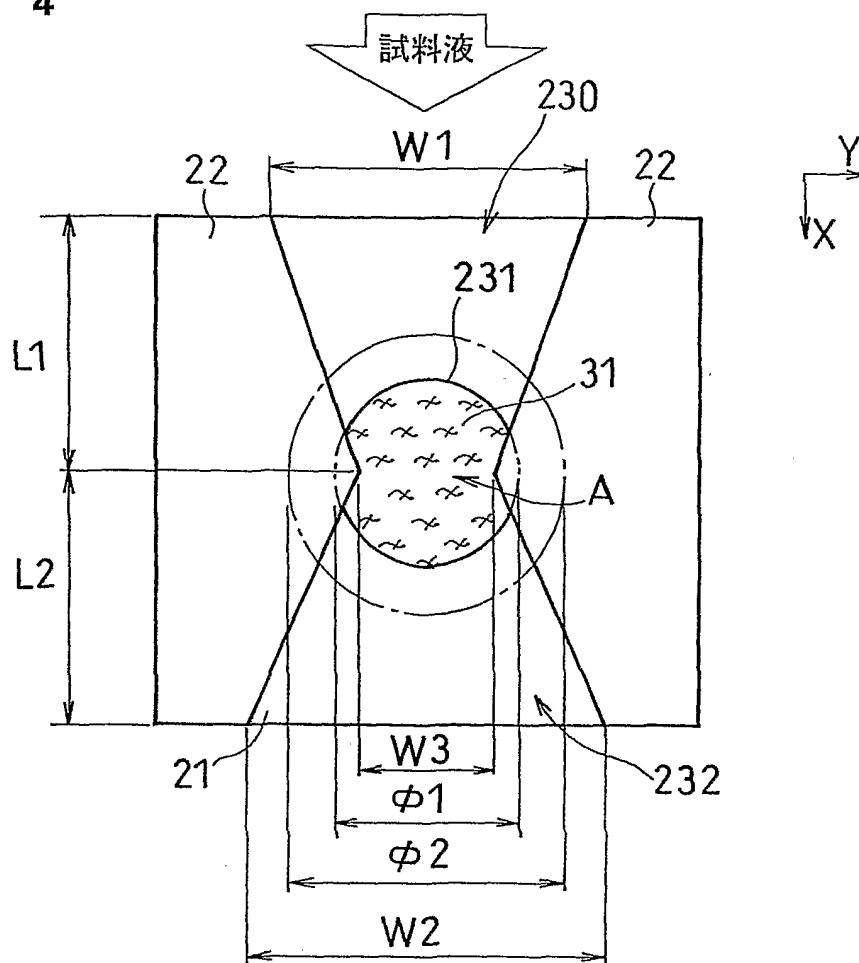


FIG. 5

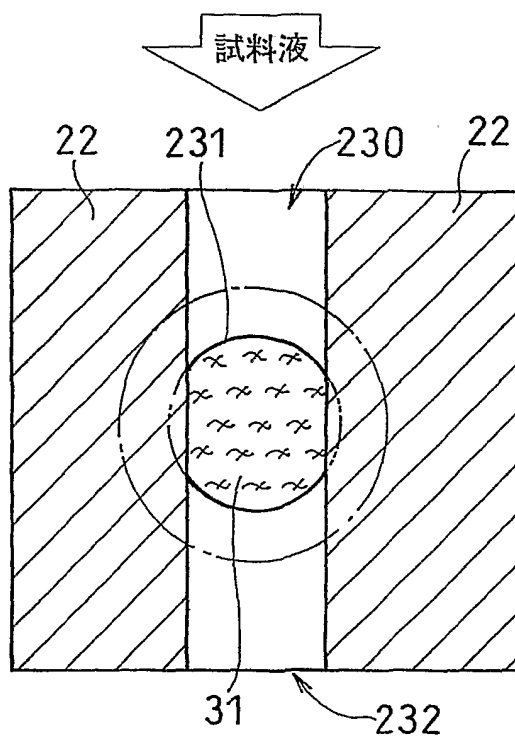


FIG. 6

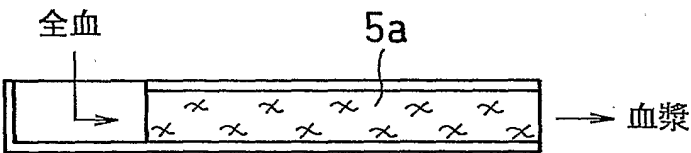


FIG. 7

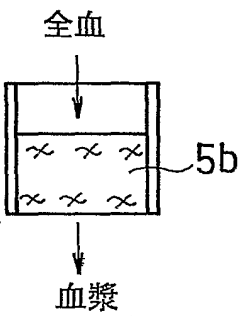
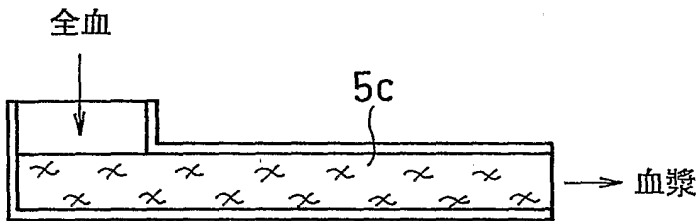


FIG. 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N27/327

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)

Int.Cl⁷ G01N27/26-27/49, G01N33/66

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2003-065997 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 05 March, 2003 (05.03.03), Full text; Figs. 1 to 8 & WO 03/074999 A	1-7, 10-16 8, 9
Y A	JP 2001-305093 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 31 October, 2001 (31.10.01), Claims; Fig. 1 & WO 01/084133 A	1-7, 10-16 8, 9
Y A	JP 2003-075389 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 12 March, 2003 (12.03.03), Par. Nos. [0006] to [0009]; Figs. 1 to 2 (Family: none)	1-7, 10-16 8, 9

☒ 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
29 June, 2004 (29.06.04)Date of mailing of the international search report
13 July, 2004 (13.07.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006618

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 07-110313 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 25 April, 1995 (25.04.95), Par. Nos. [0018] to [0020]; Figs. 1 to 3 (Family: none)	1-7, 10-16 8, 9
A	JP 2002-340839 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 27 November, 2002 (27.11.02), Full text; Figs. 1 to 4 & WO 02/095385 A & EP 1318396 A	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N27/327

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))

Int. Cl⁷ G01N27/26-27/49, G01N33/66

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	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004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)

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 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-065997 A (松下電器産業株式会社) 2003.03.05, 全文, 第1-8図 & WO 03/074999 A	1-7, 10-16
A		8, 9
Y	JP 2001-305093 A (松下電器産業株式会社) 2001.10.31, 【特許請求の範囲】, 第1図 & WO 01/084133 A	1-7, 10-16
A		8, 9

☒ 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矛盾するものではなく、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

29.06.2004

国際調査報告の発送日

13.7.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

野村 伸雄

2J

9311

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 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 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-075389 A (松下電器産業株式会社) 2003.03.12, 段落番号【0006】-【0009】, 第1-2図 (ファミリーなし)	1-7、10-16
A		8, 9
Y	JP 07-110313 A (松下電器産業株式会社) 1995.04.25, 段落番号【0018】-【0020】, 第1-3図 (ファミリーなし)	1-7、10-16
A		8, 9
A	JP 2002-340839 A (松下電器産業株式会社) 2002.11.27, 全文, 第1-4図 & WO 02/095385 A & EP 1318396 A	1-16