

(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
2020年10月8日(08.10.2020)



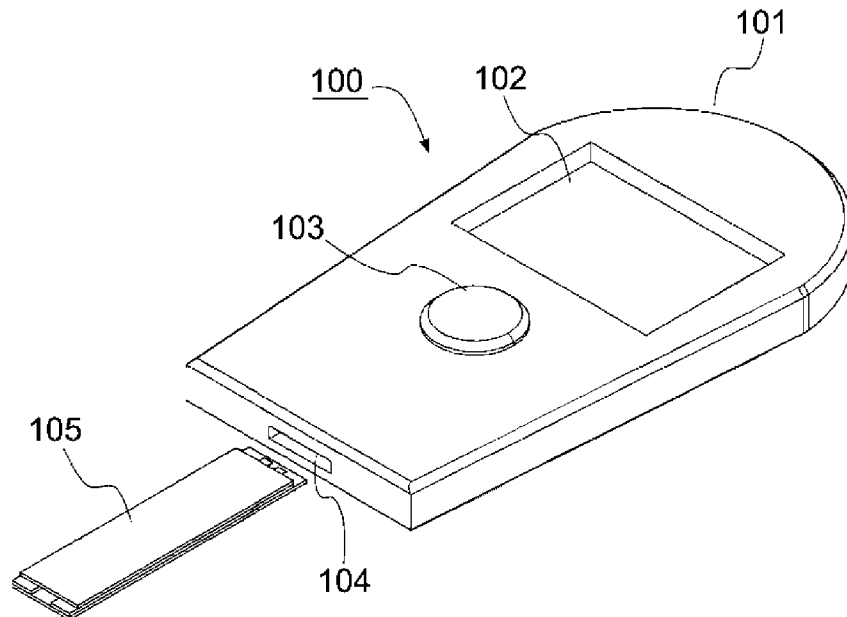
(10) 国際公開番号

WO 2020/203404 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/26 (2006.01) *G01N 27/416* (2006.01)
G01N 27/28 (2006.01) *C12Q 1/04* (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/012673
- (22) 国際出願日: 2020年3月23日(23.03.2020)
- (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 2019-070305 2019年4月2日(02.04.2019) JP
- (71) 出願人: 国立研究開発法人物質・材料研究機構 (NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目2番地1 Ibaraki (JP).
- (72) 発明者: 岡本 章玄 (OKAMOTO, Akihiro); 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目2番地1 国立研究開発法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 大森 純一 (OMORI, Junichi); 〒1070052 東京都港区赤坂7-5-47 U & M 赤坂ビル2F 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,

(54) Title: MEASUREMENT DEVICE, MEASUREMENT METHOD, PROGRAM, AND BIOSENSOR

(54) 発明の名称: 測定装置、測定方法、プログラム、及び、バイオセンサ



(57) Abstract: [Problem] To provide a measurement device capable of easily obtaining microbiota information on a specimen, and also provide a measurement method and a program. [Solution] This measurement device comprises: a voltage applying unit which applies a voltage between at least two electrodes disposed so as to come into contact with a complex in which a microorganism-containing specimen and a substrate-containing medium are in contact with each other; a measuring unit which measures a response when the voltage is applied; a storage unit in which a classifier is stored; and an analysis output unit which applies the substrate and the response to the classifier, and outputs microbiota information on the specimen, wherein when the substrate used for measurement and the obtained response are input, the



WO 2020/203404 A1

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, 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 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

classifier is pre-learned by using learning data including known microbiota information about a learning specimen, the substrate, and the obtained response so as to output the microbiota information on the specimen to be measured.

(57) 要約 : 【課題】 検体の微生物叢情報を容易に得ることができる測定装置を提供することを課題とする。また、測定方法、及び、プログラムの提供も課題とする。【解決手段】 微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物に対して接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加する電圧印加部と、前記電圧を印加した際の応答を測定する測定部と、分類器が記憶された記憶部と、前記基質と、前記応答とを前記分類器に適用して、前記検体の微生物叢情報を出力する解析出力部と、を有し、前記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、測定対象とした検体の微生物叢情報を出力するよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、測定装置。

明 細 書

発明の名称：

測定装置、測定方法、プログラム、及び、バイオセンサ

技術分野

[0001] 本発明は、測定装置、測定方法、プログラム、及び、バイオセンサに関する。

背景技術

[0002] 微生物を含有する検体における微生物叢情報を得るための技術が知られている。特許文献1には、ヒト歯肉縁上及び／又は縁下歯垢から抽出したDNA (Deoxyribonucleic Acid) より、T-RFLP (Terminal Restriction Fragment Length Polymorphisms) 法により菌叢解析する方法等が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2011-193810号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献1に記載された方法は、検体からDNAを抽出して微生物叢解析を行うものであり、その操作が煩雑であった。また、専門知識が必要であるため、簡便に微生物叢情報を得ることは困難だった。

[0005] そこで、本発明は検体の微生物叢情報を容易に得ることができる測定装置を提供することを課題とする。また、本発明は、測定方法、プログラム、及び、バイオセンサの提供も課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討した結果、以下の構成によ

り上記課題を達成することができることを見出した。

[0007] [1] 微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物に対して接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加する電圧印加部と、上記電圧を印加した際の応答を測定する測定部と、分類器が記憶された記憶部と、上記基質と、上記応答とを上記分類器に適用して、上記検体の微生物叢情報を入力する解析出力部と、を有し、上記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、測定対象とした検体の微生物叢情報を入力するよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、測定装置。

[2] 上記電極の一方が参照電極、及び、対電極からなる群より選択される少なくとも1種である、[1]に記載の測定装置。

[3] 上記電圧印加部が、所定の電圧を印加する、[1]又は[2]に記載の測定装置。

[4] 上記電圧印加部が、掃引電圧を印加する、[1]又は[2]に記載の測定装置。

[5] 上記検体がだ液を含有する、[1]～[4]のいずれかに記載の測定装置。

[6] 上記検体が歯周病菌を含有する、[1]～[5]のいずれかに記載の測定装置。

[7] 上記媒体が固体電解質である[1]～[6]のいずれかに記載の測定装置。

[8] 上記固体電解質が含有する基質は、上記学習用データに含まれる基質である、[7]に記載の測定装置。

[9] 微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物に対して接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加し、応答を測定することと、上記基質と上記応答とを分類器に適用して上記検体の微生物叢情報を得ることと、を有し、上記分類器は、測定に使用した

基質と得られた応答とを入力すると、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、測定方法。

[10] コンピュータに、微生物を含有する検体、及び、基質を含有する媒体を接触させた複合物において上記複合物と接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加し、応答を測定する段階と、上記基質と上記応答とを分類器に適用して上記検体の微生物叢情報を得る段階と、を実行させるプログラムであって、上記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、測定対象とした検体の微生物叢を推測するための情報を出力するよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、プログラム。

[11] 支持体と、上記支持体上に配置された複数のセルと、を有し、上記セルは、固体電解質と上記固体電解質に接触するように配置された少なくとも2つの電極とを有し、上記固体電解質はそれぞれ異なる基質を含有する、バイオセンサ。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、検体の微生物叢情報を容易に得ることができる測定装置を提供できる。また、本発明によれば、測定方法、プログラム、及び、バイオセンサも提供できる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]本発明の実施形態に係る測定装置、及び、上記測定装置に装填して用いるバイオセンサの一例を表す斜視図である。

[図2]上記測定装置に装填して用いるバイオセンサの分解斜視図である。

[図3]上記測定装置に装填して用いるバイオセンサの分解斜視図である。

[図4]本発明の実施形態に係る測定装置の機能ブロック図である。

[図5]測定装置の制御部が、記憶部に記憶されたプログラムに従って測定を行うフローである。

[図6] PG (Porphyromonas gingivalis) 菌を含有する検体を含有する溶液の電気化学的な応答である。

[図7] AA (Aggregatibacter actinomycetemcomitans) 菌を含有する検体を含有する溶液の電気化学的な応答である。

[図8] 4層深層ニューラルネットワークの一例を示す図である。

[図9] ニューラルネットワークに学習させるための訓練データの一例である。

[図10] ニューラルネットワークに学習させるための訓練データの一例である。

[図11] 本発明の実施形態に係る測定装置において実行される処理を示すシーケンス図である。

[図12] 基質リストの一例である。

[図13] 基質問合せ画面表示の一例である。

[図14] 基質問合せ画面表示の遷移後表示画面の一例である。

[図15] 基質問合せ画面表示の遷移後表示画面の一例である。

[図16] 基質問合せ画面表示の遷移後表示画面の一例である。

[図17] 本発明の実施形態に係る測定装置に装填して用いる他の形態に係るバイオセンサの斜視図である。

[図18] 他の形態に係るバイオセンサの分解斜視図である。

[図19] 他の形態に係るバイオセンサが有する電極の模式図である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明について詳細に説明する。

以下に記載する構成要件の説明は、本発明の代表的な実施形態に基づいてなされることがあるが、本発明はそのような実施形態に制限されるものではない。

なお、本明細書において、「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載される数値を下限値及び上限値として含む範囲を意味する。

[0011] [測定装置]

本発明の実施形態に係る測定装置は、微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物に対して接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加する電圧印加部と、電圧を印加した際の応答を測定する測定部と、分類器が記憶された記憶部と、上記基質と、上記応答とを分類器に適用して、上記検体の微生物叢情報を出力する解析出力部と、を有し、上記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、測定対象とした検体の微生物叢を推測するための情報を出力するよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、測定装置である。

[0012] 〔装置構成〕

図1は、本発明の実施形態に係る測定装置（以下「本測定装置」ともいう。）及び、上記測定装置に装填して用いるバイオセンサの一例を表す斜視図である。

測定装置100は、本体101と、表示部102と、操作ボタン103と、バイオセンサ105を装填するための挿入口104とを有している。ユーザは、バイオセンサ105を挿入口104を経由して装填し、表示部102の表示に従って操作ボタン103を操作し、所望の測定を行うことができる。

[0013] 図2及び図3は、バイオセンサ105の分解斜視図である。バイオセンサ105は、典型的にはディスポーザブルであり、測定ごとに新たなバイオセンサ105を用いることにより、より正確な測定を行うことができる。

[0014] バイオセンサ105は、検体、媒体、及び／又は、複合物（以下「溶液」ともいう。）を導入するための領域であるセル201と、セルに導入された複合物と接触するように配置された一対の電極202（第1電極202aと第2電極202bから構成されている）とを有している。

[0015] セル201は、支持体208と、支持体208上に配置されたキャピラリー基板205と、カバー207とにより画されており、溶液は導入口203から導入され、導管部204内を流通してセル201に導入される。セル20

1内に導入されると、溶液は電極202と接触する。なお、図2は支持体208とキャピラリ基板205とを分離させずに示し、図3は支持体208とキャピラリ基板205とを分離させて示している。

[0016] 第1電極202a、及び、第2電極202bはそれぞれ電極パッド206a及び206bと電氣的に接続されており、バイオセンサ105が、図1に示した挿入口104から本体101に装填（挿入）されると、本体101内に配置されたコネクタ部を介して、電極パッド206a及び206bが本体101内に配置された回路基板と電氣的に接続され、後述する制御部に制御された電圧印加部によって、一对の電極202の間に電圧が印加され、印加された電圧に対する複合物からの応答を測定できるようになる。

なお、応答は、例えば、ある測定時間における電流値、及び、電流値の経時変化等の電気化学的な応答であり、上記に加えて、例えば、複合体の温度等を含んでもよい。

[0017] 上記セルは気密に構成されていてもよい。セルが気密に構成されている場合、より好感度な測定が可能となる場合がある。セルを気密に構成する方法としては特に制限されず、公知の方法が適用できる。例えば、セルと、セルの開口部を覆う蓋部とを有する蓋つきセルを用いる方法等が挙げられる。

[0018] また、支持体208、キャピラリ基板205、及び、カバー207の厚みとしては特に制限されず、適宜選択可能であるが、取り扱いが容易である観点から、典型的には0.1 μ m~10mmが好ましい。

[0019] バイオセンサ105が本体101に装填されたのち、オペレータが操作ボタン103を操作すると、測定が開始される。溶液の識別番号、測定条件、及び、測定結果等が表示部102に表示される。

[0020] 本測定装置は、バイオセンサ105を着脱自在であり、測定毎にバイオセンサ105を新たなものに交換することができ、測定ごとのコンタミネーションを抑制し、より精度の高い測定が可能である。

なお、本発明の実施形態に係る測定装置としては、上記に制限されず、バイオセンサ105と測定装置100とが一体として構成されていてもよい。

バイオセンサと本体とが一体である場合、測定装置の構造がより簡素であるため、測定装置の製造がより容易となる。

[0021] 本測定装置は操作ボタン103を有しているが、本発明の実施形態に係る測定装置としては上記に制限されず、操作ボタン103を有していなくてもよい。測定装置が操作ボタン103を有さない場合、表示部102がタッチパネルを備え、表示部102の画面表示によるGUI (Graphical User Interface) を介して、オペレータによる測定の開始等の指示を受ける形態であってもよい。また、操作ボタン103を有さず、バイオセンサ105が本体101の挿入口104に装填されると自動的に測定が開始されるよう構成されていてもよい。

[0022] 本測定装置は、表示部102を有しているため、測定条件の設定から測定結果の表示に係る一連の段階を一台で実施することができ、オンサイトで、簡易的に微生物叢情報を得ることができる（言い換えれば微生物叢解析を行うことができる）。なお、上記表示部は、液晶ディスプレイ、及び、有機EL (Electro Luminescence) 等であればよく、更にタッチパネルとしての機能を有していてもよい。

[0023] また、本測定装置は、本体101内に図示しない温度調節器を有している。温度調節器としては、ヒータ等が使用できる。本測定装置100は、温度調節器を有しているため、測定温度を一定に維持することができ、より精度の高い測定結果が得られる。

以下では、本測定装置の各部について詳細に説明する。

[0024] <電極>

本測定装置において、第1電極202aは作用電極であり、第2電極202bは対電極であるが、本発明の実施形態に係る測定装置としては上記に制限されない。第2電極202bは参照電極であってもよい。また、バイオセンサ105は、更に別の電極（第3電極）を溶液に接するように有していてもよい。この場合、第3電極は参照電極であることが好ましい。すなわち、第1電極202a、第2電極202b、及び、第3電極は、それぞれ、作用

電極、対電極、及び、参照電極であってもよいし、作用電極、及び、2つの参照電極であってもよい。なお、参照電極を有する測定装置においては、電極電位を測定することが可能になり、より優れた本発明の効果を有する測定装置が得られる。

[0025] 図2においては、カギ型に組み合わされた一对の電極を示したが、電極の形状は上記に特に制限されず、櫛形電極（interdigit電極）であってもよい。これらの電極は、公知の方法で製造することができ、例えば、フォトリソグラフ法、メッキ法、及び、印刷法等によって支持体上にパターン状に電極を配置することが可能である。電極間の距離等についても特に制限されず、電気化学セルとして公知の距離とすればよい。なかでも、より少ない溶液（具体的には、0.001～5ml）でも好感度に電気化学測定が行える点で、溶液に接する電極の面積として1cm²以下であることが好ましい。

[0026] 電極の材料としては特に制限されず、公知の電極材料を用いることができる。電極材料としては、例えば、炭素、金、白金、銀、モリブデン、コバルト、ニッケル、パラジウム、及び、ルテニウム等が挙げられ、酸化インジウムスズ等であってもよく、電極用として公知の材料を用いることができる。

[0027] なお、参照電極としては、公知の参照電極を使用でき、例えば、銀／塩化銀電極等が使用可能である。また、対電極としては、公知の対電極を使用できる。

[0028] <セル>

セル201は、微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物を導入するためにバイオセンサ105に設けられた領域であり、図2に示したとおり、支持体208、キャピラリ基板205、及び、カバー207により画されている。

[0029] セルとしては上記に制限されず、開口部を有する容器と、前記容器内に配置された少なくとも一对の電極とにより構成されていてもよい。

いずれの場合も、セルは絶縁性材料で構成されることが好ましい。

[0030] 絶縁性材料としては、有機材料、無機材料、及び、これらの複合体等が挙げられ、より具体的には、樹脂、及び、紙等；ガラス等；が挙げられる。

樹脂としては、例えば、ポリアーテルイミド（PEI）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、及び、ポリエチレン（PE）等の熱可塑性樹脂；ポリイミド樹脂、及び、エポキシ樹脂等の熱硬化性樹脂；等が挙げられる。

絶縁性材料としては、例えば、ガラス、及び、紙等であってよい。

[0031] セル201の大きさとしては特に制限されないが、測定対象とする溶液の量に応じて適宜選択可能であり、0.0001～5ml程度の容量であることが好ましい。

[0032] また、セルは気密可能に構成されていてもよい。セルが気密可能に構成されている場合、より好感度な測定が可能となる場合がある。セルを気密可能に構成する方法としては特に制限されず、公知の方法が適用できる。例えば、セルと、セルの開口部を覆う蓋部とを有する蓋つきセルを用いる方法等が挙げられる。

[0033] [機能]

図4は、本測定装置の機能ブロック図である。図4は、溶液が導入されたセル201を有するバイオセンサ105が測定装置の本体内に既に装填され、第1電極202aと第2電極202bは、電極パッド206、コネクタ部406を介して測定装置内に配置された回路基板を介して、回路基板上に配置された制御部401と電氣的に接続されている様子を示している。

[0034] 電圧印加部402は、制御部401により制御され、所定の電圧（一定の電圧）、及び／又は、掃引電圧を印加する。また、応答（典型的には、経時的に生成する電流）は、制御部401に制御された測定部403によって測定される。

なお、本測定装置は、測定部403と電圧印加部402とを独立に有しているが、本発明の実施形態としては上記に制限されず、測定部と電圧印加部とが一体として構成された形態であってもよい。

[0035] 制御部401はプロセッサである。例えば、制御部401は、中央演算装

置 (CPU)、マイクロプロセッサ、プロセッサコア、マルチプロセッサ、ASIC (application-specific integrated circuit)、FPGA (field programmable gate array)、及び、GPU (Graphics Processing Unit) 等が挙げられるが、上記に限定されない。

[0036] 制御部401は、記憶部404に記憶されているプログラムを読み出し、このプログラムに従って、電圧印加部402、測定部403、記憶部404、及び、解析出力部405を制御し、並びに、所定の演算処理を実施する、言い換えれば、後述する測定方法を実施する。

また、制御部401は、プログラムに従った演算結果を、記憶部404に適宜書き込んだり読み出したりすることができる。

[0037] 記憶部404のストレージ機能は、例えばHDD (ハードディスクドライブ) 及びSSD (ソリッドステートドライブ) といった不揮発性メモリによって実現される。また、記憶部404は、制御部401による演算処理の途中経過等を書き込む又は読み出すためのメモリとしての機能を有していてもよい。記憶部404のメモリ機能は、RAM (ランダムアクセスメモリー) やDRAM (ダイナミックランダムアクセスメモリー) といった揮発性メモリにより実現される。典型的には、制御部401、及び、記憶部404等はコンピュータを構成している。

[0038] 測定部403は、制御部401により制御され、電圧を印加した際の応答を測定する。

また、解析出力部405は、記憶部404に記憶されたプログラムが制御部401により実行されることにより実現される機能である。解析出力部405は、測定に使用した基質と、得られた応答とを記憶部に記憶された分類器に適用して、検体の微生物叢情報を出力する。

[0039] [本測定装置の動作]

次に、本測定装置100の動作について説明する。

本測定装置100はプログラムに従って、以下のとおり動作する。図5は

、測定装置100の制御部401が、記憶部404に記憶されたプログラムに従って測定を行うフローである。言い換えれば、本測定装置を用いて実施される測定方法のフローである。

[0040] 典型的には、上記動作はユーザによる測定開始の指示を、例えば、ボタン103の操作等によって測定装置100が受け付けることによって開始される。この際、測定対象は、典型的には、事前にユーザによって準備された複合物導入済みのバイオセンサである。すなわち、測定開始前に、ユーザによって、複合物導入済みのバイオセンサが準備される。

[0041] 複合物導入済みのバイオセンサの準備において、複合物は、バイオセンサのセル外で調製されてからセル内に導入されてもよいし、検体等を順次導入して、セル内で複合物が調製されるようにしてもよい。

[0042] 複合物をセル外で調製する場合、特に制限されないが、典型的には基質を含有する媒体に、微生物を含有する検体を接触させて（典型的には混合して）、複合体を調製する方法が挙げられる。セル内で複合物を調製する場合、典型的には、セル内に基質を含有する（又は、基質を含有しない）媒体を導入しておき、そこへ検体を導入して（又は、基質と検体とを導入する）混合する方法が挙げられる。

[0043] 基質としては、特に制限されないが、炭素源化合物、窒素源化合物、無機塩類、及び、これらの混合物等が挙げられる。

複合物中における基質の含有量としては特に制限されないが、典型的には複合体の全質量に対して、0.001～10質量%が好ましい。なお、複合体は、基質の1種を単独で含有してもよく、2種以上を含有していてもよい。複合体が、2種以上の基質を含有する場合には、その合計含有量が上記数値範囲内であることが好ましい。

[0044] 炭素源化合物としては、例えば、グルコース、フルクトース、スクロース、マンノース、マルトース、マンニトール、キシロース、アラビノース、ガラクトース、でんぷん、糖蜜、ソルビトール、及び、グリセリン等の糖質又は糖アルコール；酢酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、及び、グ

ルコン酸等の有機酸；メタノール、エタノール、及び、プロパノール等のアルコール；等があげられる。

[0045] 窒素源化合物としては、例えば、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、及び、酢酸アンモニウム等の無機、又は、有機アンモニウム化合物；尿素、アンモニア水、硝酸ナトリウム、及び、硝酸カリウム等；が挙げられる。

[0046] 無機塩類としては、例えば、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硝酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸亜鉛、硫酸コバルト、及び、炭酸カルシウム等が挙げられる。

[0047] 上記の混合物としては、例えば、肉エキス、ペプトン、ポリペプトン、酵母エキス、乾燥酵母、コーンステープリカー、脱脂粉乳、脱脂大豆塩酸加水分解物、及び、動植物又は微生物菌体のエキス等が挙げられる。

[0048] また、上記以外にも、ビタミン類として、例えば、ビオチン、チアミン（ビタミンB1）、ピリドキシン（ビタミンB6）、パントテン酸、イノシトール、及び、ニコチン酸等も使用可能である。

[0049] 媒体は、水を含有することが好ましい。媒体のpHとしては特に制限されないが、一般に6～8が好ましい。

[0050] 図5に戻り、複合物導入済みのバイオセンサが準備され、測定装置100の挿入口104に挿入され、測定装置100が測定開始の指示を受け付けると、制御部401は、電圧印加部402を制御して、複合物に接するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加し、測定部403を制御して、応答を測定する（ステップS01）。

[0051] このとき、印加される電圧は、特定の電圧（定電圧）であってもよいし、掃引電圧であってもよい。応答は、典型的には、電圧印加時間に対する、生成電流の変化である。

[0052] 上記応答の具体例を、検体がだ液であり、だ液がPG菌（*Porphyromonas gingivalis*）、及び、AA菌（*Actinobacillus actinomycetemcomitans*）等を含有す

る場合を例に説明する。

なお、P G菌、及び、A A菌は、歯周病の原因菌（本明細書において「歯周病菌」ともいう。）であることが知られている。だ液中の微生物叢を調査し、上記菌が存在、又は、優勢であることが推測されれば、歯周病の治療判断のための重要な指標となり得る点で有用である。

本測定装置は、後述するとおり種々の微生物を含有する検体の微生物叢情報を得ることができるが、検体がだ液を含有する場合は、特に優れた効果が得られやすい。

[0053] 図6には、P G菌を含有する検体を含有する溶液の応答を示した。横軸が電圧印加時間（単位：時間）であり、縦軸が生成電流（単位： μA ）である。

媒体が基質を添加しない水の場合、時間が経過しても電流値は上昇しないことがわかる。すなわち、P G菌は電流を生成しないことがわかる。一方で、媒体中にグルコースを添加すると（溶液中の含有量10mM）急激に生成電流が増加していくことがわかる。

[0054] 一方、図7には、A A菌を含有する検体を含有する溶液の応答を示した。A A菌の場合、溶液中にグルコースを添加すると、一時的な電流値の上昇がみられるものの、経時的な電流値の上昇は見られないことがわかる。また、2回目にグルコースを添加した場合には、一時的な電流値の上昇もほとんど見らず、1回目のグルコース添加の際とは異なる応答を示すことがわかる。

一方、乳酸を添加した場合、急激に生成電流が増加していくことがわかる。すなわち、A A菌は、乳酸の存在下において特異的に電流を生成することがわかる。

[0055] このように、検体の微生物叢、並びに、溶液中に存在する基質の種類及び濃度により、それぞれの菌の電流生成能の発現状況（すなわち、得られる応答、特に電気化学的な応答）が異なることが、本発明者らの検討により初めて明らかになったことにより、本発明は完成したものである。

[0056] 図5に戻り、次に、制御部401は、解析出力部405を制御して、基質

と応答とを分類器（推定モデル）に適用して検体の微生物叢情報を得る（ステップS02）。

本工程では、上記応答と、基質とが分類器に適用される。分類器は、典型的には学習済みのニューラルネットワークである。上記分類器は、基質（典型的には基質の種類、及び／又は、基質の溶液中の濃度）と応答（典型的には経時的な電流値の変化）とを入力すると、微生物叢情報を出力できるよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である。

[0057] 本測定装置に適用可能なニューラルネットワークの一例を図を用いて説明する。図8は、4層深層ニューラルネットワークの一例を示す図である。図8に示す4層深層ニューラルネットワーク（以下「DNN」ともいう。）800は、入力層として入力値Input 1、Input 2、及び、Input 3に対応した3つのノード801、出力として出力値Outputに対応した1つのノード802を有する。

4層DNNは、2層の中間層を有し、中間層のノード803がそれぞれ重みを持っている。4層DNNは、大量の入出力データを利用することで、各ノードの適切な重みを生成することができ、これは一般的にディープラーニングと呼ばれる。

[0058] ここで、ニューラルネットワークに学習させるデータはn次元のテンソルデータ構造である。図9、及び、図10は、ニューラルネットワークに学習させるための学習用データ（訓練データ）の一例を示した。図9は、微生物叢情報が既知の学習用検体について、微生物叢情報、基質、及び、応答（経時的な電流値の変化）との関係を示すものであり、予め学習用として準備されたデータである。

[0059] なお、微生物叢情報（典型的には菌叢情報）とは、検体に含まれる微生物の種類を少なくとも含み、微生物の種類と量と（言い換えれば、微生物の種類ごとの量）を含む情報であることが好ましい。微生物の種類と量とを含む情報としては特に制限されないが、例えば、特開2008-206516号

公報、及び、特開2017-23093号公報等に記載された方法等により求められる情報が挙げられる。

すなわち、学習用検体は、DNAチップを用いる方法、インベーター法、及び、リアルタイムPCR (Polymerase Chain Reaction) 法等の定量PCR法 (q-PCR) 法等によって微生物の種類と量とが既知となった検体であることが好ましい。

[0060] 学習用データは、上記の(微生物叢情報が)既知の学習用検体について、所定の基質を用いて得られる応答(典型的には、電気化学的な応答)を含む。ここで、学習用データが「既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む」とは、所定の微生物叢情報を有する学習用検体について、所定の種類の基質を所定の量含有する媒体を用いて、本測定装置を用いて測定を行った際に得られた応答が一式となったデータであることを意味する。

[0061] 図9及び図10に戻り、学習用データの具体例を説明する。まず、図9において、各学習用検体には固有の番号が与えられている(「検体001」「検体002」)。また、使用した基質の種類、及び、溶液中の含有量(mM)に対応する電気化学的な応答が個別の測定結果を示す「ID」によって識別されている。

図7において、例えば測定結果ID「004」は、検体002について、基質としてグルコースとフルクトースとを混合して使用したことを示している。なお、第3基質以降の基質に関する情報を有していてもよい。

[0062] 図10は、各学習用検体についての微生物叢情報を示している。学習用データには、各学習用検体に含まれる、微生物の種類ごとの量の情報が含まれている。なお、図8において、各学習用検体の番号は、図9に示したデータの検体の番号と対応している。すなわち、図9に示した検体ごとの微生物叢情報を正解データとし、これらのデータを複数与えて教師あり学習を行うことにより、基質(種類、及び/又は、濃度)と、応答とを適用すると微生物叢情報を出力する分類器を獲得することができる。

[0063] 本工程において得られる微生物叢情報は、少なくとも検体中に含まれる微生物の種類の情報を含み、微生物の種類、及び、量（言い換えれば、微生物の種類ごとの量）の情報を含むことが好ましい。微生物の種類ごとの量を含む場合、測定結果を経時的に比較し、異常の有無を判断するための情報を得ることもできる。

[0064] 例えば、検体がだ液である場合、同一の被験者からの複数日にわたり複数回の検体を取得し、その検体間の差（例えば、特定の微生物の量の変化）を分析することで、被験者の口腔内における特定の微生物の経時的な変化、例えばう蝕菌が増加傾向にある等を検知することができる。

[0065] [処理シーケンス]

図11は、本測定装置において実行されるより具体的な処理形態に係るシーケンス図である。図11のシーケンスは、検体と基質とを含有する溶液がバイオセンサ105のセル201に導入され、バイオセンサ105が測定装置の挿入口104に挿入され、バイオセンサ105がコネクタ部406と電氣的に接続された状態で実行されるものとして説明する。

なお、以下の説明において、測定装置100の各部の動作は、記憶部404に記憶されたプログラムに従って動作する制御部401により制御されて実行されるものである。

[0066] まず、解析出力部405がオペレータからの測定開始要求を受ける（S1101）。次に、解析出力部405が記憶部404に基質リストを要求する（S1102）。

ここで、基質リストは、すでに説明した分類器の学習用のデータ（図9）において使用された基質をリスト化（重複なし）したものであり、記憶部404に記憶されている。図12には、基質リストの一例を示した。

[0067] 次に、記憶部404は、基質リストを解析出力部405に渡す（S1103）。基質リストを受け取った解析出力部405は、測定に用いる基質の種類と溶液中の含有量を問い合わせるための処理を実行する（S1104：基質問合せ）。

基質問合せ処理は、例えば、解析出力部405が図13に示した基質問合せ画面を表示部102に表示することにより行われる。なお、以下の説明において、各表示画面の遷移等は解析出力部405により実施される。

[0068] 図13には、基質問合せ画面表示の一例を示した。オペレータは表示部107に表示された基質問合せ画面表示1300を用いたGUIを介して、測定に使用する基質を入力することができる。

このとき、入力される基質は、得られた測定結果を分類器に適用するのを容易とし、より確度の高い微生物叢情報が得られやすい観点から、すでに説明した基質リストから選択されることが好ましい。

[0069] 基質問合せ画面表示1300においては、オペレータがプルダウンボタン1301を操作すると、図14に示した画面表示に遷移する。基質問合せ画面表示1200においては、プルダウンリスト1401が表示され、オペレータは上記画面を用いたGUIを介して、測定に使用する基質を選択することができる。

このリストに表示される基質は、すでに説明した基質リストに記憶された基質の種類と同様である。

すなわち、解析出力部405は、記憶部404から取得した基質リストに基づき、プルダウンリスト1401に表示する基質の種類を決定する。典型的には、基質リストに記載された基質が、プルダウンリスト1401に表示される。

[0070] 次に、オペレータが基質の濃度を入力する場合、基質濃度ボックス1302を選択（典型的にはタッチ）すると、図15に示した画面表示に遷移する。基質問合せ画面表示1500においては、基質濃度ボックス1302にカーソル1501が表示され、数値入力用のテンキー1502が表示されている。オペレータは上記テンキー1502を操作（典型的にはタッチ）することにより、基質濃度を入力することができる。上記GUIによれば、キーボード用の入力デバイスを介さなくても、オペレータが簡便に基質濃度を入力することができる。そのため、測定装置を小型化、簡素化することができ、

オンサイトで、より簡便に微生物叢情報が得られる。

[0071] また、測定において基質が複数使用される場合、オペレータが追加ボタン 1303 を操作（典型的にはタッチ）すると、図 16 に示した画面表示に遷移し、基質を複数入力することが可能になる。上記 GUI によれば、基質を複数使用する場合であっても、より容易に入力できる。

[0072] 入力が終了すると、オペレータによってボタン 1304 が操作され、解析出力部 405 は、測定において使用される基質の種類、及び、濃度の情報を取得する。

[0073] 図 11 に戻り、次に、解析出力部 405 は、測定部 403 に対し、電気化学的な応答データを要求する（S1105）。測定部 403 は、電気化学的な応答データを要求されると、バイオセンサ 105 を制御して電気化学的な応答データの測定を開始する（S1106）。このとき、測定部 403 は、電圧印加部 402 に対して、バイオセンサの電極間に電圧を印加するよう要求する（S1107）。

測定部からの電圧印加の要求を受けた電圧印加部 402 は、バイオセンサの電極間に所定の電圧、及び／又は、掃引電圧を印加する（S1108）。

[0074] なお、上記工程（S1106～S1108）は、測定部と電圧印加部とが一体である場合には、より簡便にすることができる。例えば、応答データ要求を受けた電圧印加／測定部が、バイオセンサに対して電圧を印加するとともに、応答データを測定すればよい。

[0075] バイオセンサ 105 は電気化学的な応答、すなわち、測定結果を測定部 403 に渡す（S1109）。測定部 403 は測定が終了した後、得られた電気化学的な応答を解析出力部 405 に渡す（S1110）。

電気化学的な応答を取得した解析出力部 405 は、基質問合せ（S1104）により取得した基質の種類、及び、濃度と、測定部 403 から取得した電気化学的な応答とを分類器に適用し、微生物叢情報を取得する（S1111）。

微生物叢情報を取得した解析出力部 405 は、微生物叢情報を表示部 10

2に表示する（S 1 1 1 2）。

[0076] 以上説明したとおり、本測定装置によれば、検体の微生物叢情報を容易に出力することができる。

[0077] なお、上記では、検体がだ液であり、上記液がP G菌、及び、A A菌等を含有する場合を例に説明したが、本発明の実施形態に係る測定装置を用いた測定の対象とすることができる検体としては上記に制限されず、微生物を含有する検体であれば、特に制限されず、公知のいかなる検体に対しても適用可能である。なかでも、微生物と溶媒とを含有する検体に対しては、前処理を必要とせず適用可能であるという優れた利点を有する。

とくに、検体がだ液である場合であって、だ液がP G菌、及び、A A菌等の歯周病菌を含有する場合、本測定装置によって取得した微生物叢情報から、だ液を提供した被験者の口内の健康状態を診断するための情報を簡易に得ることができる点で好ましい。

[0078] 検体としては、だ液以外にも、例えば、動物の体液を用いることができる。動物としては特に制限されないが、ヒト、及び、家畜等が挙げられる。

体液としては、例えば、血液、リンパ液、組織液、体腔液、消化液、汗、涙、鼻水、尿、精液、膣液、羊水、及び、乳汁等が挙げられる。

上記体液中の微生物叢情報を得ることで、様々な疾病診断、及び、予防等を行うための情報とすることができる。

[0079] また、検体としては、汚泥を含む液体、及び、上下水等も挙げられる。汚泥を含む液体としては、例えば、水処理に用いられる活性汚泥を含む液体、及び、廃棄物処理によって生じる汚泥を含む液体等が挙げられる。

これらの検体についての微生物叢情報を得ることで、例えば、水処理プラントの運転管理等をより効率的に行うための情報とすることができる。

[0080] また、検体としては、植物の生体液、及び、環境水等であってもよい。

植物の生体液としては特に制限されないが、導管液、篩管液、葉柄汁液、及び、葉身汁液等が挙げられる。これらの検体についての微生物叢情報を得ることで、例えば、植物の病害診断、及び、予防等を行うための情報とする

ことができる。

また、環境水としては例えば、河川水、及び、地下水等が挙げられる。これらの検体についての微生物叢情報を得ることで、これらを農業用水として用いる場合の植物への影響を予測し、植物の栽培をより効率的に行うための情報とすることができる。

[0081] また、対象とする微生物としては特に制限されず、DDBJ (DNA Data Bank of Japan)、EMBL (European Molecular Biology Laboratory) Nucleotide Sequence Database、及び、GenBank等に登録された微生物が挙げられる。

[0082] 微生物としては、Porphyromonas属、Tannerella属、Treponema属、Campylobacter属、Fusobacterium属、Parvimonas属、Streptococcus属、Aggregatibacter属、Capnocytophaga属、Eikenella属、Actinomyces属、Veillonella属、Selenomonas属、Lactobacillus属、Pseudomonas属、Haemophilus属、Klebsiella属、Serratia属、Moraxella属、及び、Candida属の微生物であってもよい。

[0083] また、微生物としては、Porphyromonas gingivalis、Tannerella forsythia、Treponema denticola、Prevotella intermedia、Aggregatibacter actinomycetemcomitans、Fusobacterium nucleatum subsp. vincentii、Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum、Fusobacterium nucleatum subsp. animalis、Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum、Str

eptococcus mutans、Streptococcus salivarius、Streptococcus sanguis、Streptococcus miris、Actinomyces viscosus、Lactobacillus gasseri、Lactobacillus phage、Lactobacillus casei、Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus、Streptococcus aureus、Pseudomonas aeruginosa、Streptococcus pyogenes、Streptococcus pneumoniae、Haemophilus influenzae、Klebsiella pneumoniae、Serratia marcescens、Serratia macescens、Moraxella catarrhalis、Candida albicans、Campylobacter gracilis、Campylobacter rectus、Campylobacter showae、Fusobacterium periodonticum、Parvimonas micra、Prevotella nigrescens、Streptococcus constellatus、Campylobacter concisus、Capnocytophaga gingivalis、Capnocytophaga ochracea、Capnocytophaga sputigena、Eikenella corrodens、Streptococcus gordonii、Streptococcus intermedius、Streptococcus mitis bv 2、Actinomyces odontolyticus、Veillonella parvula、Actinomyces naeslundii II、及び、Selenomonas noxia等であってもよい。

[0084] [バイオセンサの他の形態]

本発明の実施形態に係る測定装置に使用されるバイオセンサは、電極に接

触するように配置された固体電解質である媒体をセル内に有し、検体が媒体の表面に接触することにより複合物が形成されるバイオセンサであってもよい。なお、以下の説明においては、すでに説明した測定装置と同様である部分は説明を省略する。

[0085] 図17は、本測定装置に装填して用いるバイオセンサ1700の斜視図である。バイオセンサ1700は、支持体1701上に配置された固体電解質1703を有している。バイオセンサ1700は複数の固体電解質1703を有しており、それぞれの固体電解質1703は、枠体1702により画された一定の領域に配置され、後述する一对の電極をあわせて複数のセルを構成している。

[0086] 図18は、バイオセンサ1700の分解斜視図である。固体電解質1703と、支持体1701との間には、電極基板1705が配置されており、電極基板1705には、それぞれの固体電解質1703と一対に対応し、それぞれの固体電解質1703と接触するように配置された一对の電極1706が複数配置されている。

一对の電極1706は、引き出し配線1707により電極パッド1704と電氣的に接続されており、上記電極パッド1704は、本体101に挿入されることによって、測定装置内のコネクタ部を介して測定装置内に配置された回路基板と電氣的に接続可能に構成されている。

[0087] 図19は、電極基板1705の上面図である。電極基板1705上には、固体電解質1703（図19上、輪郭を破線で示した。）と一対に対応し、固体電解質1703と接触するように配置された一对の電極（第1電極1706a、及び、第2電極1706bからなる楕形電極）を有する。各電極は、引き出し配線1707によって電極パッド1704と電氣的に接続されている。

[0088] 各電極に微生物を含有する検体を接触させる（典型的には検体を各電極上に滴下する）、次に、その上から枠体1702に固定された固体電解質1703で覆うと電極と検体と固体電解質とが接触して、複数の複合物が同時に

形成される。バイオセンサ1700はそれぞれの固体電解質に対応するよう電極が配置されているため、同一の検体について複数の電気化学的応答を同時に、又は、順次測定することができる。

[0089] また、後述する固体電解質が、それぞれ異なる基質、すなわち、種類、及び／又は、濃度の基質を含有する場合、オペレータが媒体を変更する手間を省き、より多くの電気化学的応答を簡便に取得することができ、結果としてより正確な微生物叢情報が得られる。

[0090] (固体電解質)

固体電解質は基質を含有する媒体であり、すでに説明した媒体が含有してもよい成分を含有しうる常温で固体の電解質を意味する。固体電解質の形態としては特に制限されないが、典型的には、ヒドロゲルである形態が挙げられ、ヒドロゲルとしては、寒天ゲル、及び、ゼラチンゲル等が挙げられる。

上記電解質は高いイオン伝導性を有するものが好ましく、より具体的にはその内部をイオン（例えば、水素イオン、及び、硫酸イオン等）が移動できるものが好ましい。

[0091] 本測定装置が有するバイオセンサは複数の固体電解質を有しており、それぞれ、媒体である固体電解質が含有する基質は同一でも異なってもよい。固体電解質が含有する基質（の種類、及び／又は濃度）が異なる場合、同一の検体に係る、多数の基質を用いた電気化学的な応答を簡便に得ることができ、結果としてより正確な微生物叢情報が得られる。

[0092] 更に、上記固体電解質が含有する基質が、すでに説明した学習用データに含まれる基質であると、更に正確な微生物叢情報が得られやすい。

なお、「基質が学習用データに含まれる」とは、固体電解質に含まれる基質の種類（好ましくは、基質の種類、及び、濃度の組合せ）が、学習用データで使用された基質の種類（好ましくは、基質の種類、及び、濃度の組合せ）に含まれることを意味する。

[0093] 例えば、学習用データを示す図9において、ID「001」の測定結果は、基質としてグルコースを10mMで用いた結果であるが、この場合、固体

電解質の少なくとも一つは、グルコースを含有することが好ましい。

続けて説明すると、例えば他の固体電解質はID002、ID003、及び、ID004等と同一の基質を（好ましくは同一濃度で）含有することが好ましい。

産業上の利用可能性

[0094] 上述のとおり、本発明の測定装置は、微生物叢情報を容易に得ることができる。複雑な検体前処理等を行わなくても迅速に検体の微生物叢情報を得ることができるため、現場（オンサイト）での微生物管理が必要な場合、優れた効果が得られる。例えば、各種疾病の進行状況の管理、及び、薬剤の効果の確認等にも使用できる。

符号の説明

[0095]	100	: 測定装置
	101	: 本体
	102	: 表示部
	103	: 操作ボタン
	104	: 挿入口
	105	: バイオセンサ
	106	: ボタン
	107	: 表示部
	108	: 電極
	201	: セル
	202	: 電極
	202 a	: 第1電極
	202 b	: 第2電極
	203	: 導入口
	204	: 導管部
	205	: キャピラリ基板
	206	: 電極パッド

206 a	: 電極パッド
207	: カバー
208	: 支持体
401	: 制御部
402	: 電圧印加部
403	: 測定部
404	: 記憶部
405	: 解析出力部
406	: コネクタ部
801	: ノード
802	: ノード
803	: ノード
1200	: 基質問合せ画面表示
1300	: 基質問合せ画面表示
1301	: プルダウンボタン
1302	: 基質濃度ボックス
1303	: 追加ボタン
1304	: ボタン
1401	: プルダウンリスト
1500	: 基質問合せ画面表示
1501	: カーソル
1502	: テンキー
1700	: バイオセンサ
1701	: 支持体
1702	: 枠体
1703	: 固体電解質
1704	: 電極パッド
1705	: 電極基板

- 1 7 0 6 : 電極
- 1 7 0 6 a : 第 1 電極
- 1 7 0 6 b : 第 2 電極
- 1 7 0 7 : 引き出し配線

請求の範囲

- [請求項1] 微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物に対して接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加する電圧印加部と、
前記電圧を印加した際の応答を測定する測定部と、
分類器が記憶された記憶部と、
前記基質と、前記応答とを前記分類器に適用して、前記検体の微生物叢情報を出力する解析出力部と、を有し、
前記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、測定対象とした検体の微生物叢情報を出力するよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習データを用いて予め学習させた分類器である、測定装置。
- [請求項2] 前記電極の一方が参照電極、及び、対電極からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項1に記載の測定装置。
- [請求項3] 前記電圧印加部が、所定の電圧を印加する、請求項1又は2に記載の測定装置。
- [請求項4] 前記電圧印加部が、掃引電圧を印加する、請求項1又は2に記載の測定装置。
- [請求項5] 前記検体がだ液を含有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の測定装置。
- [請求項6] 前記検体が歯周病菌を含有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の測定装置。
- [請求項7] 前記媒体が固体電解質である請求項1～6のいずれか1項に記載の測定装置。
- [請求項8] 前記固体電解質が含有する基質は、前記学習用データに含まれる基質である、請求項7に記載の測定装置。
- [請求項9] 微生物を含有する検体と基質を含有する媒体とが接触した複合物に対して接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を

印加し、応答を測定することと、

前記基質と前記応答とを分類器に適用して前記検体の微生物叢情報を得ることと、を有し、

前記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、測定方法。

[請求項10]

コンピュータに、

微生物を含有する検体、及び、基質を含有する媒体を接触させた複合物において前記複合物と接触するように配置された少なくとも2つの電極の間に電圧を印加し、応答を測定する段階と、

前記基質と前記応答とを分類器に適用して前記検体の微生物叢情報を得る段階と、を実行させるプログラムであって、

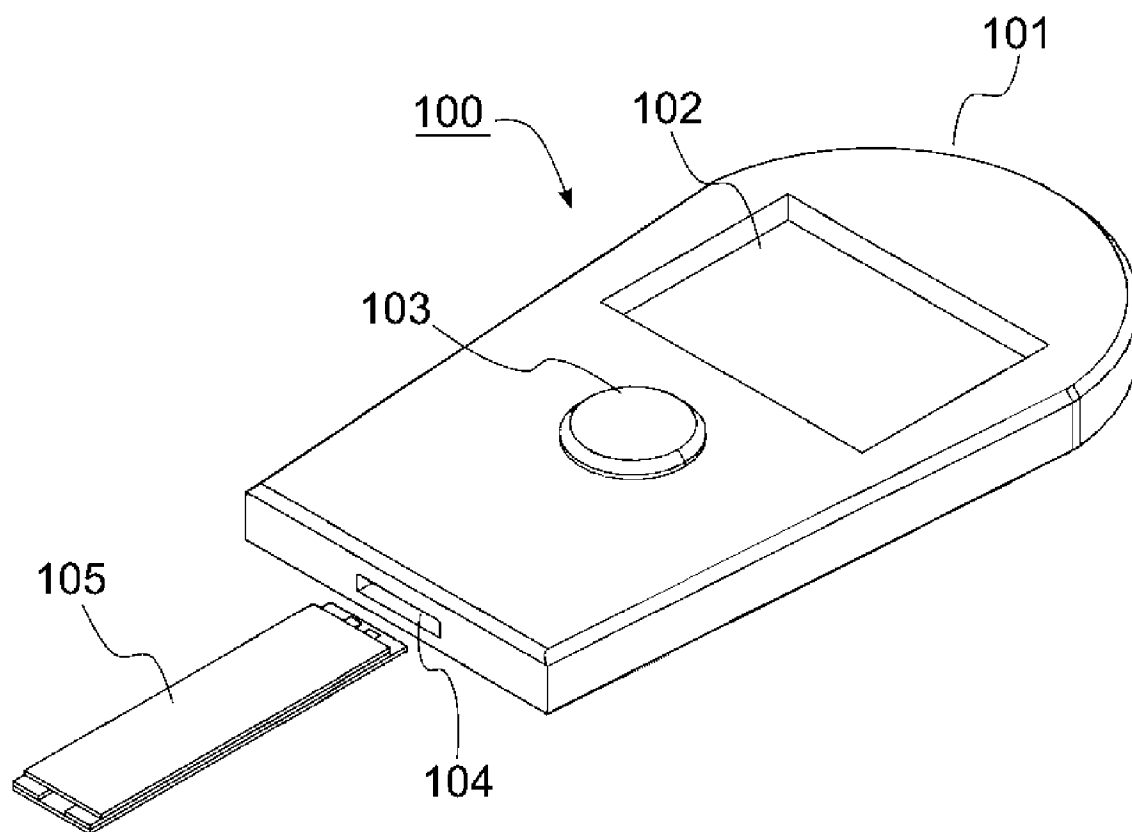
前記分類器は、測定に使用した基質と得られた応答とを入力すると、測定対象とした検体の微生物叢を推測するための情報を出力するよう、既知の学習用検体についての微生物叢情報、基質、及び、得られる応答を含む学習用データを用いて予め学習させた分類器である、プログラム。

[請求項11]

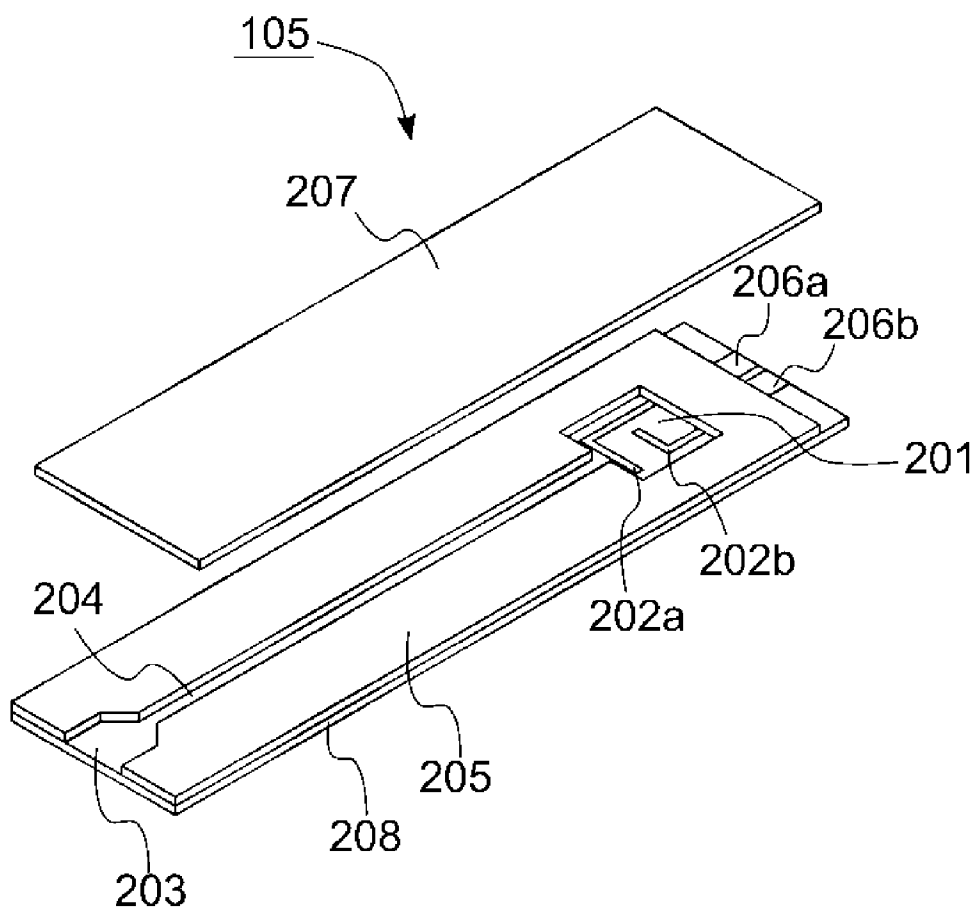
支持体と、前記支持体上に配置された複数のセルと、を有し、

前記セルは、固体電解質と前記固体電解質に接触するように配置された少なくとも2つの電極とを有し、前記固体電解質はそれぞれ異なる基質を含有する、バイオセンサ。

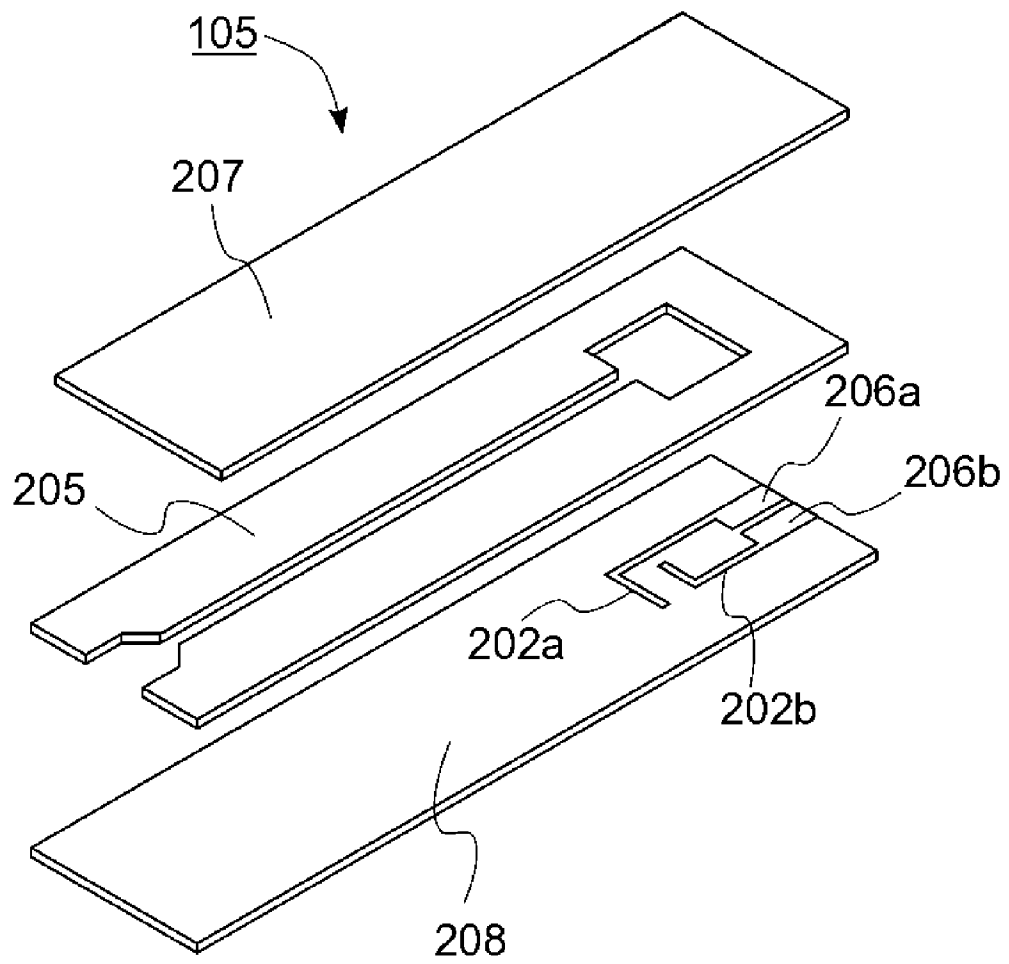
[図1]



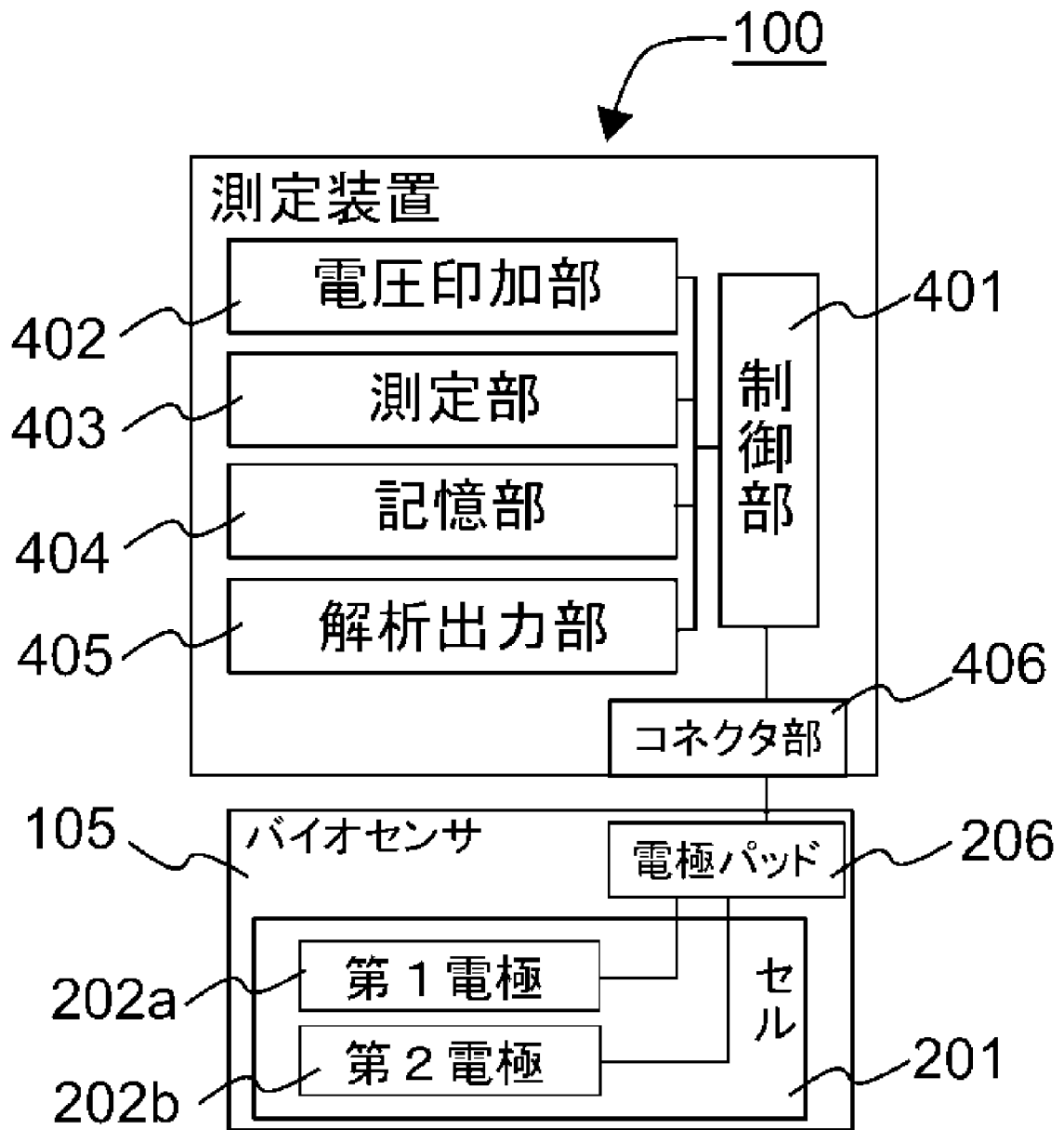
[図2]



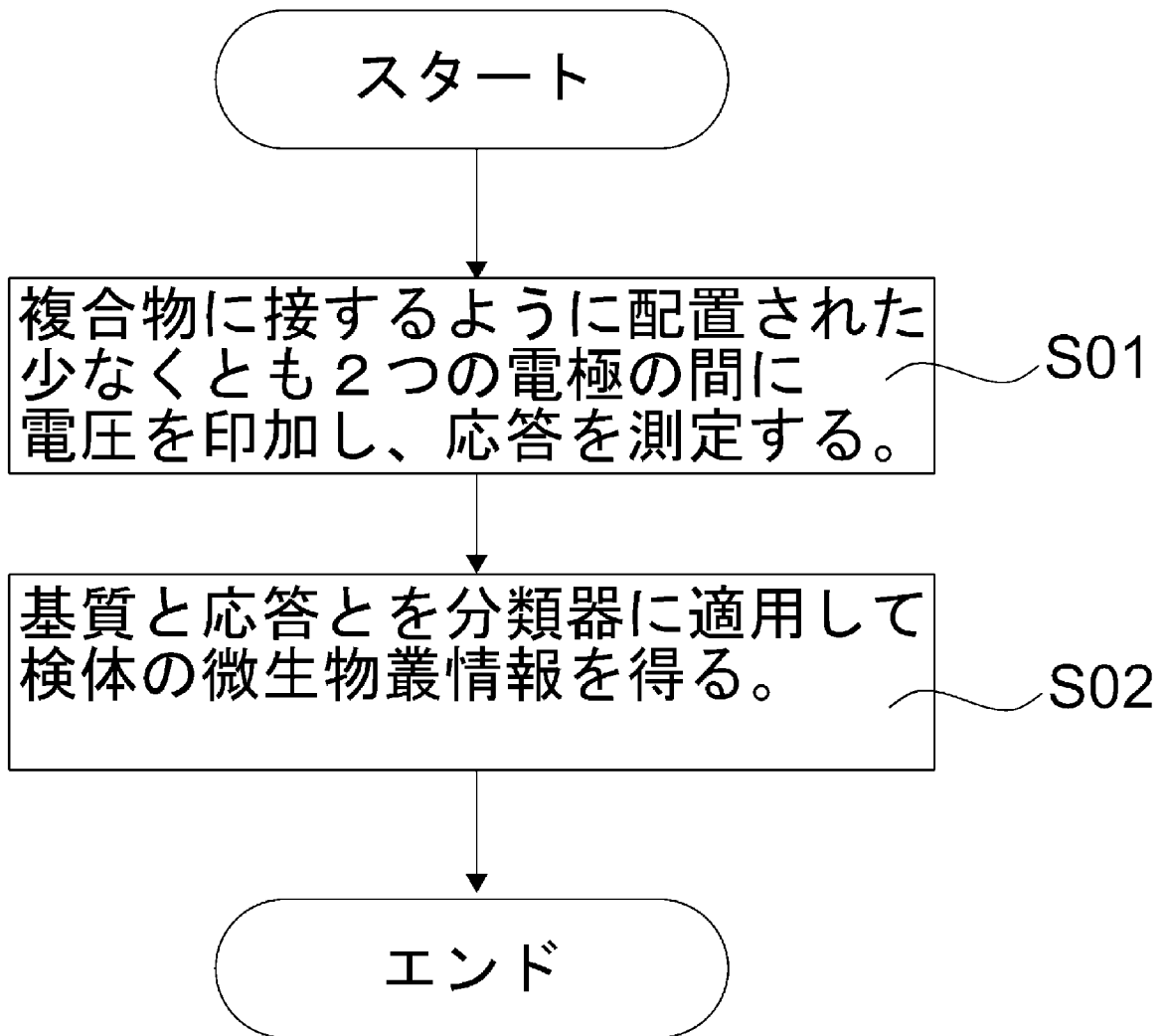
[図3]



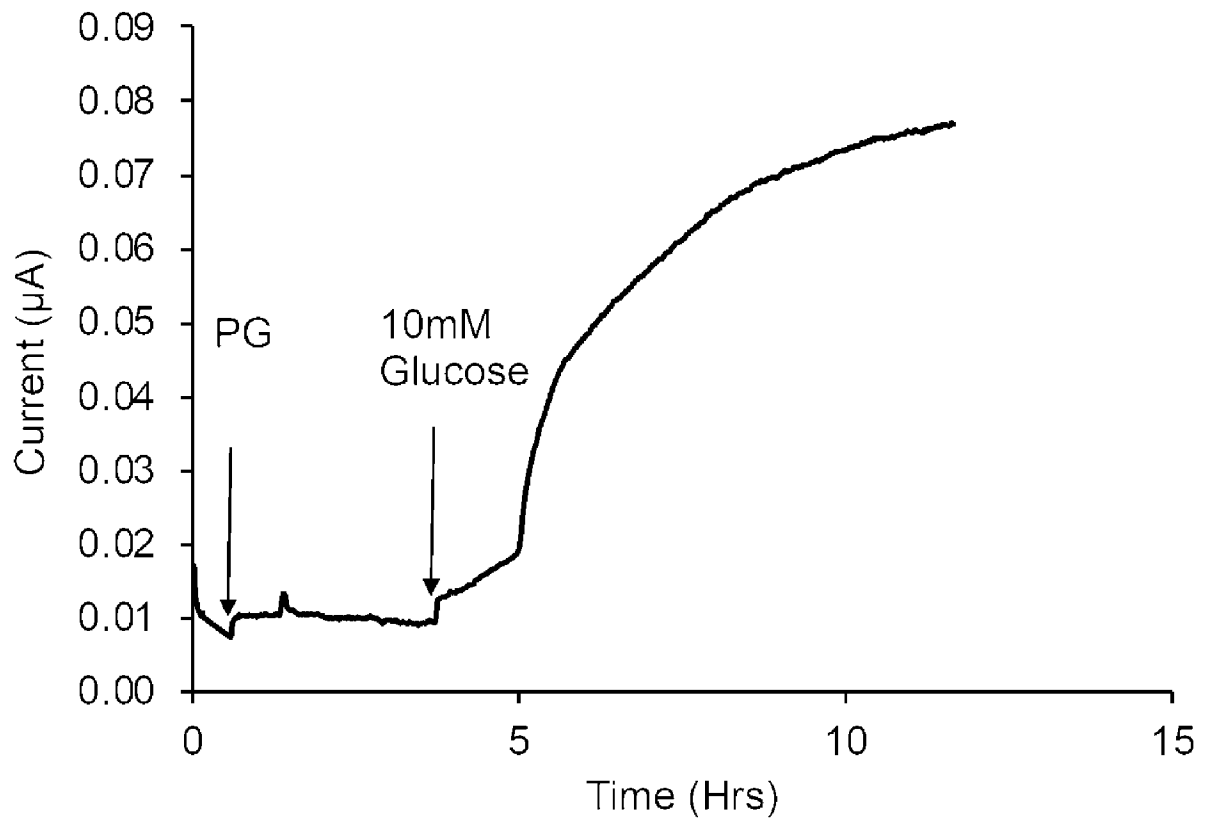
[図4]



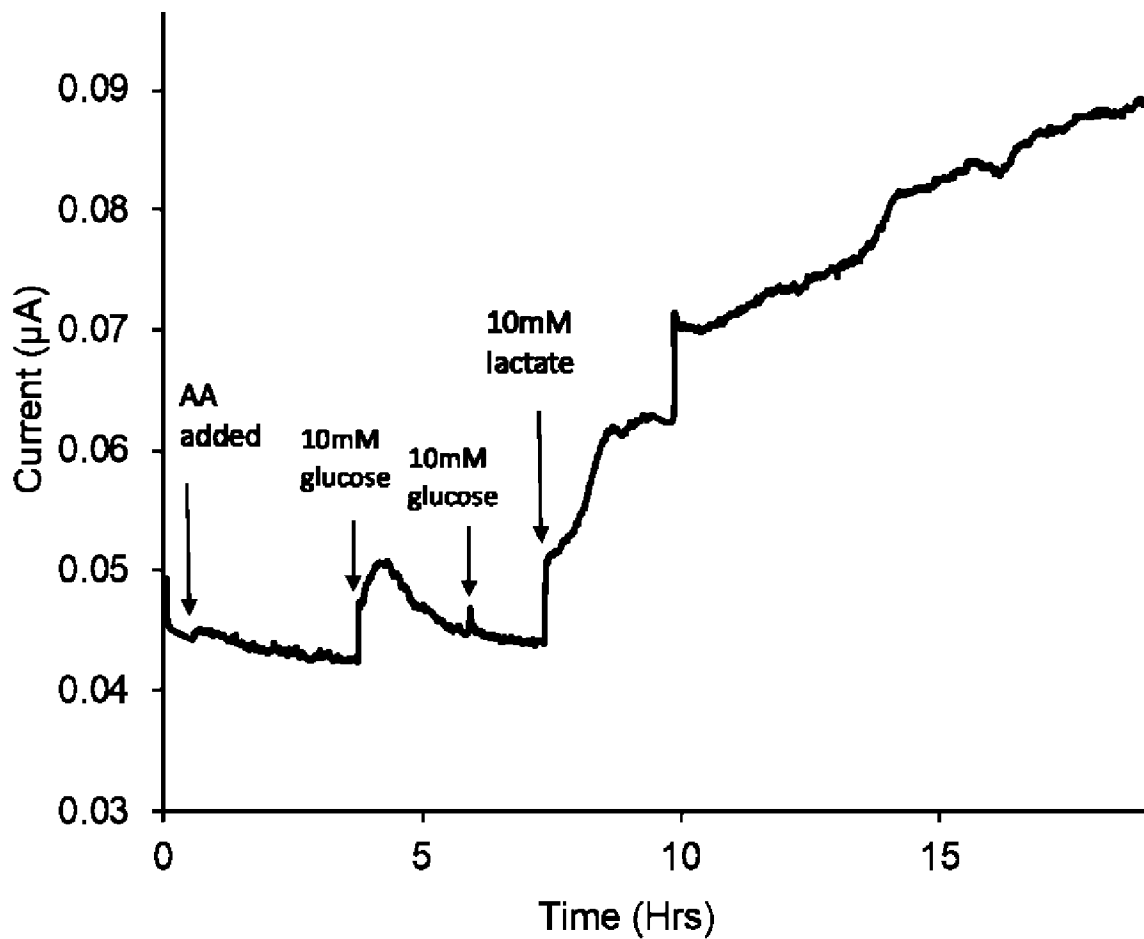
[図5]



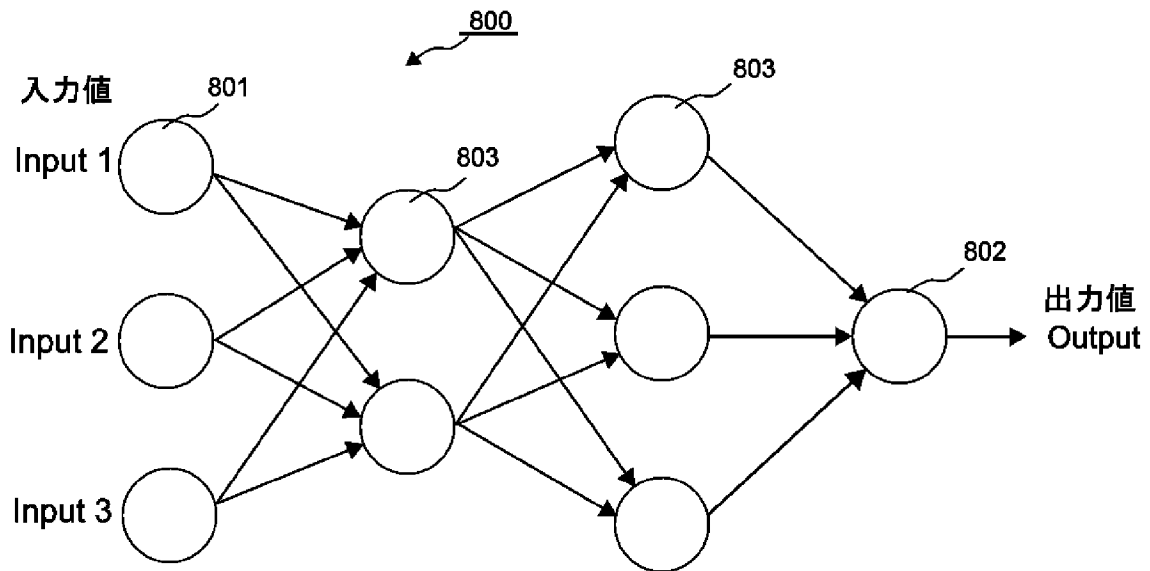
[圖6]



[圖7]



[図8]



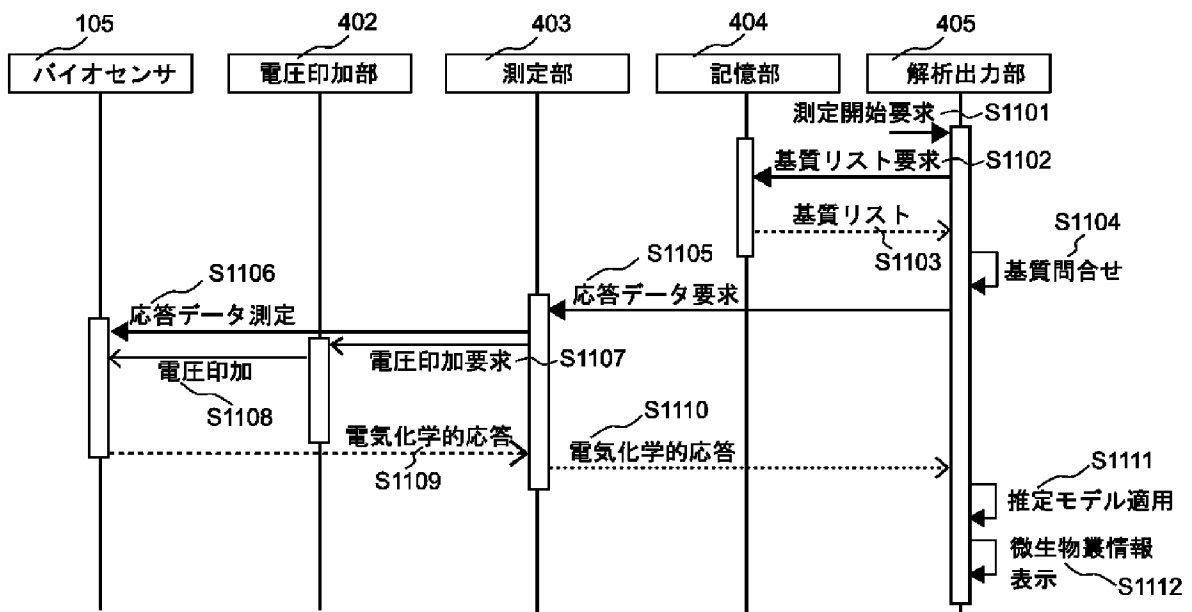
[図9]

ID	使用検体	第1基質		第2基質		応答 (hrs/ μ A)					
		種類	含有量 (mM)	種類	含有量 (mM)	0	0.1	0.2	...	10	...
001	検体001	1:Glucose	10			0.01	0.01	0.05	...	0.07	...
002	検体001	1:Glucose	20			0.01	0.01	0.06	...	0.07	...
003	検体001	4:Lactate	10			0.01	0.01	0.01	...	0.01	...
004	検体002	1:Glucose	10	2:Fructose	10	0.01	0.01	0.01	...	0.01	...

[図10]

	微生物001	微生物002	微生物003	微生物004	微生物005	...	総数
検体001	930120	0	102490	0	2120420		3340302
検体002	0	192039	140201	0	120302		504030

[図11]



[図12]

基質ID	種類
1	Glucose
2	Fructose
3	Mannose
4	Lactate
5	Methanol
6	Ethanol
7	可溶性澱粉

[図13]

1300

×

基質を選択してください。

濃度

基質01 mM

1301 1302 1303

1304

[図14]

1400

×

基質を選択してください。

濃度

基質01

Glucose	<input type="button" value="▽"/>
Fructose	
Mannose	
Lactate	
Methanol	
Ethanol	
可溶性澱粉	

 mM

1401

[図15]

1500

基質を選択してください。

濃度 1501

基質01 Glucose 1302 mM

+

7 8 9 ←

4 5 6 del

1 2 3

0 . Enter

OK

[図16]

基質を選択してください。

濃度

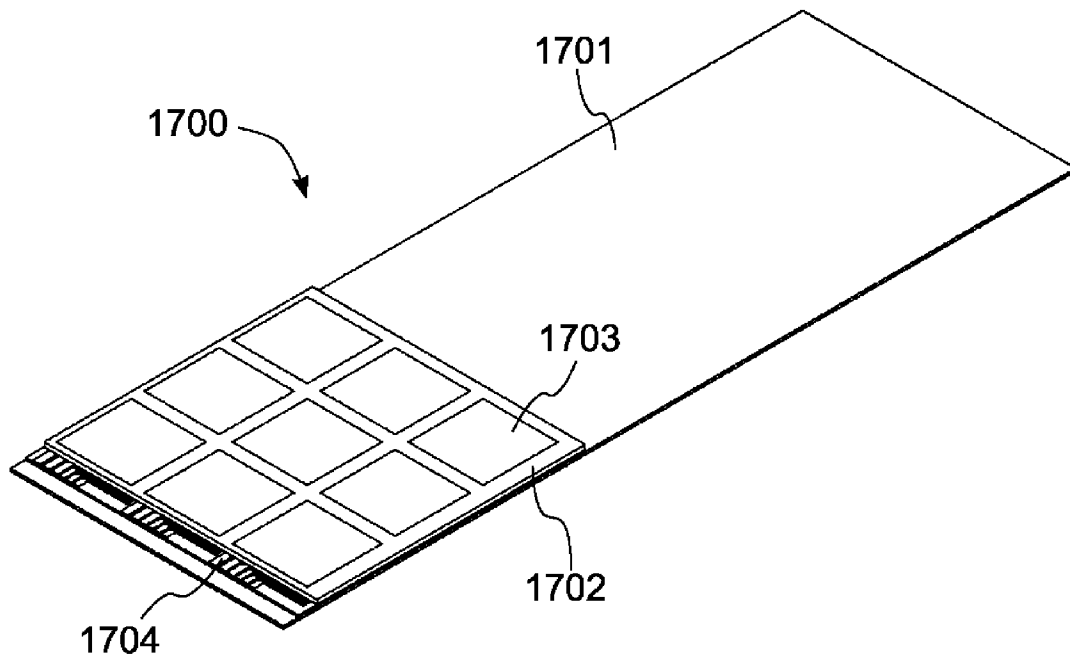
基質01 Glucose mM

基質02 Lactate mM

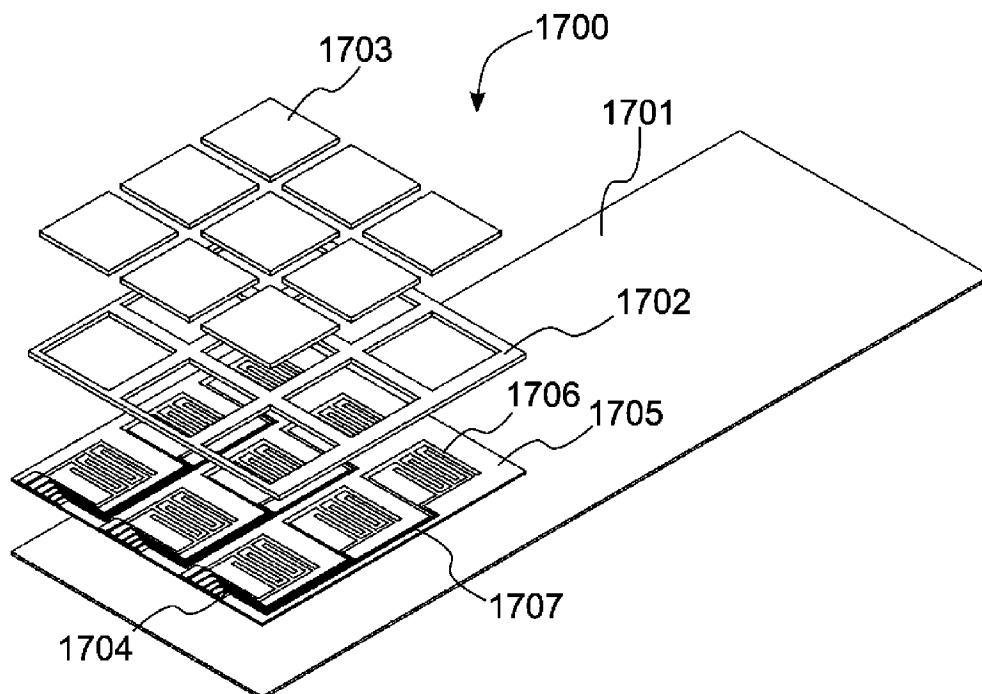
+

OK

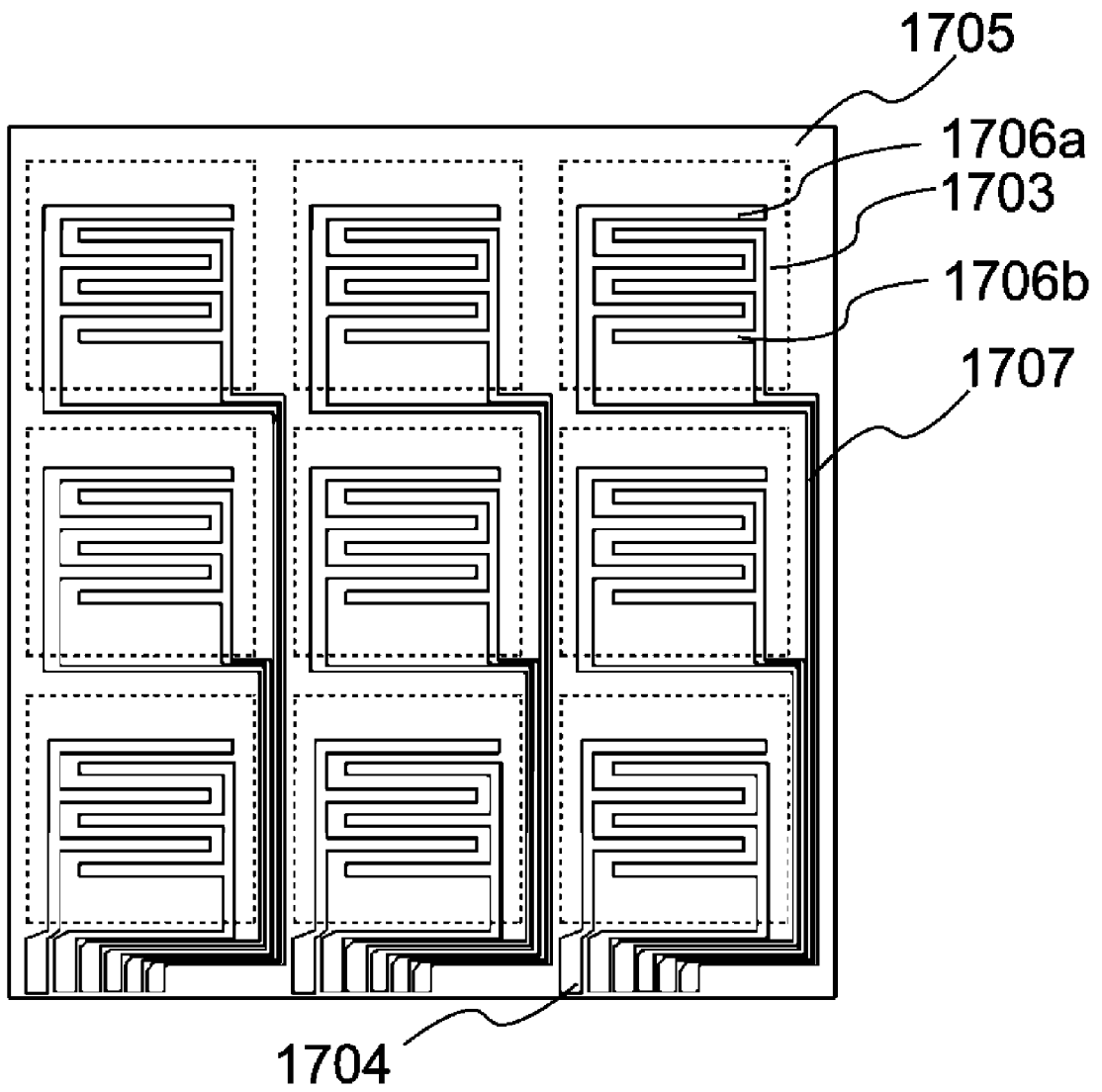
[図17]



[図18]



[図19]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/012673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 27/26(2006.01)i; G01N 27/28(2006.01)i; G01N 27/327(2006.01)i; G01N 27/416(2006.01)i; C12Q 1/04(2006.01)i
 FI: C12Q1/04; G01N27/26 371D; G01N27/327; G01N27/28 301Z; G01N27/416 302M

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)
 G01N27/26; G01N27/28; G01N27/327; G01N27/416; C12Q1/04

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FENG, T. et al., "Discrimination of edible fungi varieties and evaluation of their umami intensities by using an electronic tongue method", International Journal of Food Science and Technology, 2016, vol. 51, pp. 1393-1400, summary, sections "Electronic tongueanalysis of Materials and Methods", "Sample selection andpreparation of Materials and Methods", fig. 1	1-4, 9, 10
A	summary, sections "Electronic tongueanalysis of Materials and Methods", "Sample selection andpreparation of Materials and Methods", fig. 1	5-8

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

"I" 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
 01 June 2020 (01.06.2020)

Date of mailing of the international search report
 09 June 2020 (09.06.2020)

Name and mailing address of the ISA/
 Japan Patent Office
 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
 Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

 Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/012673

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-516052 A (NORDIC SENSOR TECHNOLOGIES AB) 25.09.2001 (2001-09-25) claims, paragraph [0002], examples, fig. 3	1-4, 9, 10
A	claims, paragraph [0002], examples, fig. 3	5-8
Y	WO 2018/207524 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 15.11.2018 (2018-11-15) paragraphs [0102], [0103]	1-4, 9, 10
A	paragraphs [0102], [0103]	5-8
Y	JP 2019-012084 A (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 24.01.2019 (2019-01-24) modification 1	1-4, 9, 10
A	modification 1	5-8
Y	JP 2018-537070 A (RICHTER LIFE SCIENCE DEVELOPMENT AB) 20.12.2018 (2018-12-20) example 2, fig. 5C	1-4, 9, 10
A	example 2, fig. 5C	5-8
X	US 2018/0070870 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 15.03.2018 (2018-03-15) claims, fig. 1C, 3A, paragraphs [0003], [0011]	11
A	claims, fig. 1C, 3A, paragraphs [0003], [0011]	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/012673

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2001-516052 A	25 Sep. 2001	WO 1999/013325 A1 claims, fig. 3, pp. 3, 8-12 EP 1010005 A entire text (Family: none)	
WO 2018/207524 A1	15 Nov. 2018		
JP 2019-012084 A	24 Jan. 2019	WO 2018/117273 A1 entire text EP 3561490 A first modification	
JP 2018-537070 A	20 Dec. 2018	US 2018/0275125 A1 example 2, fig. 5C WO 2017/058085 A1 entire text EP 3356825 A entire text CN 108369231 A entire text (Family: none)	
US 2018/0070870 A1	15 Mar. 2018		

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 27/26(2006.01)i; G01N 27/28(2006.01)i; G01N 27/327(2006.01)i; G01N 27/416(2006.01)i; C12Q 1/04(2006.01)i FI: C12Q1/04; G01N27/26 371D; G01N27/327; G01N27/28 301Z; G01N27/416 302M</p>																							
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N27/26; G01N27/28; G01N27/327; G01N27/416; C12Q1/04</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>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); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOISIS/WPIDS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年													
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年																						
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年																						
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																						
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>FENG, T. et al., Discrimination of edible fungi varieties and evaluation of their umami intensities by using an electronic tongue method, International Journal of Food Science and Technology, 2016, Vol.51, pp.1393-1400 要旨, Materials and MethodsのElectronic tongue analysisの項, Materials and MethodsのSample selection and preparationの項, 図1</td> <td>1-4, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>要旨, Materials and MethodsのElectronic tongue analysisの項, Materials and MethodsのSample selection and preparationの項, 図1</td> <td>5-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2001-516052 A (ノーディック センサー テクノロジーズ アーバー) 25.09.2001 (2001 - 09 - 25) 特許請求の範囲、段落0002、実施例、図3</td> <td>1-4, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>特許請求の範囲、段落0002、実施例、図3</td> <td>5-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2018/207524 A1 (国立大学法人大阪大学) 15.11.2018 (2018 - 11 - 15) 段落0102, 0103</td> <td>1-4, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>段落0102, 0103</td> <td>5-8</td> </tr> </tbody> </table>			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	Y	FENG, T. et al., Discrimination of edible fungi varieties and evaluation of their umami intensities by using an electronic tongue method, International Journal of Food Science and Technology, 2016, Vol.51, pp.1393-1400 要旨, Materials and MethodsのElectronic tongue analysisの項, Materials and MethodsのSample selection and preparationの項, 図1	1-4, 9, 10	A	要旨, Materials and MethodsのElectronic tongue analysisの項, Materials and MethodsのSample selection and preparationの項, 図1	5-8	Y	JP 2001-516052 A (ノーディック センサー テクノロジーズ アーバー) 25.09.2001 (2001 - 09 - 25) 特許請求の範囲、段落0002、実施例、図3	1-4, 9, 10	A	特許請求の範囲、段落0002、実施例、図3	5-8	Y	WO 2018/207524 A1 (国立大学法人大阪大学) 15.11.2018 (2018 - 11 - 15) 段落0102, 0103	1-4, 9, 10	A	段落0102, 0103	5-8
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																					
Y	FENG, T. et al., Discrimination of edible fungi varieties and evaluation of their umami intensities by using an electronic tongue method, International Journal of Food Science and Technology, 2016, Vol.51, pp.1393-1400 要旨, Materials and MethodsのElectronic tongue analysisの項, Materials and MethodsのSample selection and preparationの項, 図1	1-4, 9, 10																					
A	要旨, Materials and MethodsのElectronic tongue analysisの項, Materials and MethodsのSample selection and preparationの項, 図1	5-8																					
Y	JP 2001-516052 A (ノーディック センサー テクノロジーズ アーバー) 25.09.2001 (2001 - 09 - 25) 特許請求の範囲、段落0002、実施例、図3	1-4, 9, 10																					
A	特許請求の範囲、段落0002、実施例、図3	5-8																					
Y	WO 2018/207524 A1 (国立大学法人大阪大学) 15.11.2018 (2018 - 11 - 15) 段落0102, 0103	1-4, 9, 10																					
A	段落0102, 0103	5-8																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																							
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	"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	"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	"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	"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	"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	"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）	"&" 同一パテントファミリー文献	"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										
* 引用文献のカテゴリー	"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																						
"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	"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																						
"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	"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																						
"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）	"&" 同一パテントファミリー文献																						
"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																							
<p>国際調査を完了した日</p> <p>01.06.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>09.06.2020</p>																						
<p>名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>井関 めぐみ 4N 5574</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3448</p>																						

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
Y	JP 2019-012084 A (国立大学法人 筑波大学) 24.01.2019 (2019 - 01 - 24)	1-4, 9, 10
A	変形例 1	5-8
Y	JP 2018-537070 A (リヒター ライフ サイエンス ディヴェロップメント アクチ エボラグ) 20.12.2018 (2018 - 12 - 20)	1-4, 9, 10
A	実施例 2, 図 5 C 実施例 2, 図 5 C	5-8
X	US 2018/0070870 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 15.03.2018 (2018 - 03 - 15)	11
A	特許請求の範囲、図 1 C、図 3 A, 段落 0 0 0 3、0 0 1 1 特許請求の範囲、図 1 C、図 3 A, 段落 0 0 0 3、0 0 1 1	1-10

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/JP2020/012673

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2001-516052 A	25.09.2001	WO 1999/013325 A1 Claims, Figure 3, pp.3, 8-12 EP 1010005 A 全文	
WO 2018/207524 A1	15.11.2018	(ファミリーなし)	
JP 2019-012084 A	24.01.2019	WO 2018/117273 A1 全文 EP 3561490 A First modification	
JP 2018-537070 A	20.12.2018	US 2018/0275125 A1 Example 2, FIG. 5C WO 2017/058085 A1 全文 EP 3356825 A 全文 CN 108369231 A 全文	
US 2018/0070870 A1	15.03.2018	(ファミリーなし)	