

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5543485号  
(P5543485)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日(2014.5.16)

(51) Int.Cl.

F I

**GO 1 N 33/543 (2006.01)**

GO 1 N 33/543 5 2 5 U  
GO 1 N 33/543 5 2 1  
GO 1 N 33/543 5 2 5 W  
GO 1 N 33/543 5 2 5 G  
GO 1 N 33/543 5 9 5

請求項の数 10 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2011-540288 (P2011-540288)  
(86) (22) 出願日 平成21年12月4日 (2009.12.4)  
(65) 公表番号 特表2012-511718 (P2012-511718A)  
(43) 公表日 平成24年5月24日 (2012.5.24)  
(86) 国際出願番号 PCT/IB2009/055496  
(87) 国際公開番号 W02010/067279  
(87) 国際公開日 平成22年6月17日 (2010.6.17)  
審査請求日 平成24年11月30日 (2012.11.30)  
(31) 優先権主張番号 08171277.0  
(32) 優先日 平成20年12月11日 (2008.12.11)  
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 590000248  
コーニンクレッカ フィリップス エヌ  
ヴェ  
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン  
ドーフエン ハイテック キャンパス 5  
(74) 代理人 100070150  
弁理士 伊東 忠彦  
(74) 代理人 100091214  
弁理士 大貫 進介  
(74) 代理人 100107766  
弁理士 伊東 忠重  
(74) 代理人 100141128  
弁理士 松本 晃一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体中のターゲット成分を検出する検出装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流体中のターゲット成分の検出に使用可能な検出装置であって、  
第1の領域および第2の領域を有する基板と、  
前記第2の領域を被覆する、前記基板上にパターン化された第1の層であって、前記第1  
の領域は、前記第1の層によって被覆されない、第1の層と、  
前記ターゲット成分を捕獲するため、前記第1の領域に配置された捕獲成分と、  
を有し、  
前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液を、前記基板上に提供することにより設置され

、  
当該検出装置は、さらに、

前記第2の領域における前記捕獲成分の結合を抑制するため、前記第1の層上に配置され  
た、遮蔽用の第2の層を有することを特徴とする検出装置。

【請求項 2】

前記遮蔽用の層は、親水性の材料を含むことを特徴とする請求項1に記載の検出装置。

【請求項 3】

前記第1の領域は、前処理され、前記捕獲成分を結合する結合容量が改善されることを  
特徴とする請求項1に記載の検出装置。

【請求項 4】

前記基板は、少なくとも前記第1の領域が透明であることを特徴とする請求項1に記載の

検出装置。

【請求項 5】

前記第1の層は、金属層であることを特徴とする請求項1に記載の検出装置。

【請求項 6】

前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液のスポットを印刷することにより設置され、  
単一の印刷スポットは、複数の第1の領域を被覆することを特徴とする請求項1に記載の  
検出装置。

【請求項 7】

前記第1の領域は、矩形状であることを特徴とする請求項1に記載の検出装置。

【請求項 8】

当該検出装置は、ターゲット成分検出機器と協働するように適合され、  
前記ターゲット成分検出機器は、前記第1の領域に配置された前記捕獲成分によって、  
前記ターゲット成分が捕獲された際に、前記流体中の前記ターゲット成分を検出すること  
を特徴とする請求項1に記載の検出装置。

【請求項 9】

流体中のターゲット成分を検出するターゲット成分検出機器であって、  
当該ターゲット成分検出機器は、検出装置と協働するように適合され、  
前記検出装置は、  
第1の領域および第2の領域を有する基板と、  
前記第2の領域を被覆する、前記基板上にパターン化された第1の層であって、前記第1  
の領域は、前記第1の層によって被覆されない、第1の層と、  
前記ターゲット成分を捕獲するため、前記第1の領域に配置された捕獲成分と、  
を有し、  
前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液を、前記基板上に提供することにより設置され

、  
前記検出装置は、さらに、  
前記第2の領域における前記捕獲成分の結合を抑制するため、前記第1の層上に配置され  
た、遮蔽用の第2の層を有し、

当該ターゲット成分検出機器は、前記第1の領域に配置された前記捕獲成分によって、  
前記ターゲット成分が捕獲された際に、前記流体中の前記ターゲット成分を検出するよう  
に適合されることを特徴とするターゲット成分検出機器。

【請求項 10】

流体中のターゲット成分の検出に使用可能な検出装置を製造する方法であって、  
基板を提供するステップと、  
前記基板上に第1の層を提供するステップと、  
前記第1の層をパターン化して、第1の領域および第2の領域を得るステップであって、  
前記第2の領域は、前記パターン化された第1の層で被覆されるが、前記第1の領域は、前  
記パターン化された第1の層によっては覆われないステップと、  
前記第1の領域に、前記流体の前記ターゲット成分を捕獲する捕獲成分を提供するステ  
ップと、  
を有し、

前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液を、前記基板上に提供することにより設置され  
、  
前記第1の層上には、前記第2の領域における前記捕獲成分の結合を抑制するため、遮蔽  
用の第2の層が配置されることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、流体中のターゲット成分を検出する検出装置、およびターゲット成分検出機器  
に関する。本発明は、さらに、検出装置を製造する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

米国特許出願第2002/0028463A1号には、流体中のターゲット成分を検出する検出装置が示されており、このターゲット成分は、金属層上に配置された捕獲成分によって捕獲される。従って、捕獲されたターゲット成分も、金属層上に配置されることになる。これは、被捕獲ターゲット成分の検出に使用され得る検出方法の群を限定し、すなわち、被捕獲ターゲット成分を正確に検出する際には、異なる検出方法のうちの限られた量しか使用することができない。例えば光学的な方法では、放射線が使用されるが、この場合、放射線は、被捕獲ターゲット成分を走査する前に、流体を横断する必要がある。放射線は、流体によって散乱され、および/または吸収され、これにより被捕獲ターゲット成分の検出精度が低下する。

10

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0003】

【特許文献1】米国特許出願第2002/0028463A1号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

本発明の課題は、流体中のターゲット成分を検出するための検出装置、ターゲット成分検出機器、およびその製造方法を提供することである。

20

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明の第1の態様では、  
流体中のターゲット成分の検出に使用可能な検出装置であって、  
第1の領域および第2の領域を有する基板と、  
前記第2の領域を被覆する、前記基板の上にパターン化された第1の層であって、前記第1の領域は、前記第1の層によって被覆されない、第1の層と、  
前記ターゲット成分を捕獲するため、前記第1の領域に配置された捕獲成分と、  
を有し、前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液を、前記第1の領域および前記第1の層上に提供することにより設置されることを特徴とする検出装置が提供される。

30

## 【0006】

パターン化された第1の層は、基板上に提供され、パターン化された層によって覆われていない第1の領域と、被覆された第2の領域とが提供される。未被覆の第1の領域は、捕獲領域として使用され、第1の領域には、捕獲成分が提供される。第1の層は、既知の技術により、極めて高精度にパターン化されるため、第1の領域、従って捕獲成分を有する領域は、極めて正確に定められる。これにより、捕獲されたターゲット成分を検出する際に、改良された精度が得られる。また、第1の層は、通常、捕獲されたターゲット成分の検出に使用される検出方法の組に影響を及ぼさない。これは、第1の層上には、捕獲成分が配置されておらず、また、基板材料を自由に選定して、捕獲されたターゲット成分の検出に、所望の検出方法を使用することができるためである。例えば、基板材料は、可視光に対して透明であり、捕獲されたターゲット成分は、放射線をターゲット成分に走査する前に流体に横断させることなく、光学的に検出することが可能であっても良い。従って、本検出装置では、多数の異なる検出方法を使用して、ターゲット成分の正確な検出を行うことができる。

40

## 【0007】

検出装置は、捕獲されたターゲット成分を検出する検出ユニットを有する装置であっても良く、あるいは検出装置は、検出装置に捕獲されたターゲット成分を検出するように適合されたターゲット成分検出機器と相互作用する装置であっても良い。検出装置が検出ユニットを有する場合、検出装置は、さらに、検出された被捕獲ターゲット成分に基づいて、特に、検出された被捕獲ターゲット成分の量に基づいて、流体の特性を決める特性決定

50

ユニットを有しても良い。ターゲット成分検出機器が被捕獲ターゲット成分を検出する場合、この機器は、さらに、検出された被捕獲ターゲット成分に基づいて、特に検出された被捕獲ターゲット成分の量に基づいて、流体の特性を定める特性決定ユニットを有しても良い。

【0008】

好ましくは、当該検出装置は、さらに、前記第2の領域における捕獲成分の結合を抑制するため、前記第1の層上に配置された、遮蔽用の第2の層を有する。そのような第2の遮蔽用の層の提供は、捕獲成分が第2の領域に結合されることが抑制され、あるいは完全に結合されなくなるので、有意である。すなわち、捕獲成分は、主としてまたは単に第1の領域にのみ提供される。

10

【0009】

遮蔽用の層は、親水性の材料を有することが好ましい。

【0010】

第1の領域は、捕獲成分を結合するための結合容量を改善するため、前処理されることが好ましい。第1の領域は、捕獲成分の均一および/または緻密な分布が可能となるように調整されても良い。

【0011】

基板は、少なくとも第1の領域が透明であることが好ましい。また、基板は全体が透明であることがより好ましい。透明基板は、検出装置において、被捕獲ターゲット成分の光学的検出が可能となる点で有意である。

20

【0012】

また、第1の層は、金属層であることが好ましい。金属層は、ソフトリソグラフィ法でパターン化されることが好ましい。第1の層としての金属の使用は、特に、金属層を極めて正確にパターン化することができる点で有意である。これにより、捕獲領域の精度、さらには被捕獲ターゲット成分の検出精度がさらに改善される。

【0013】

また、捕獲成分は、捕獲成分を含む溶液を、基板および第1の層上に提供することにより設置することが好ましい。また、捕獲成分は、捕獲成分を含む溶液の印刷スポットによって設置されることがより好ましい。谷津の印刷スポットが、複数の第1の領域を被覆しても良い。第1の領域、すなわち捕獲領域は、パターン化された第1の層によって定められ、捕獲成分を含む溶液の設置の精度には影響されないため、捕獲領域を定める精度を低下させることなく、ターゲット成分を含む溶液の設置精度に関する要求が軽減される。これにより、あまり高精度ではない溶液提供方法、例えばインクジェット印刷法を使用することが可能となる。

30

【0014】

また、第1の領域は、矩形状の形状を有することが好ましい。これにより、第1の領域の形状を、CCDカメラを使用したターゲット成分の検出用に適合させることが可能となる。

【0015】

当該検出装置は、ターゲット成分検出機器と協働するように適合され、

前記ターゲット成分検出機器は、前記第1の領域に配置された前記捕獲成分によって、前記ターゲット成分が捕獲された際に、前記流体中の前記ターゲット成分を検出することが好ましい。例えば、検出装置は、ターゲット成分検出機器に装着できるように適合された、検出カートリッジである。この場合、同じターゲット成分検出機器に使用され得る、使い捨て検出装置を使用することが可能となる。

40

【0016】

本発明のさらに別の態様では、流体中のターゲット成分を検出するターゲット成分検出機器が提供され、

当該ターゲット成分検出機器は、検出装置と協働するように適合され、

前記検出装置は、

第1の領域および第2の領域を有する基板と、

50

前記第2の領域を被覆する、前記基板上にパターン化された第1の層であって、前記第1の領域は、前記第1の層によって被覆されない、第1の層と、

前記ターゲット成分を捕獲するため、前記第1の領域に配置された捕獲成分と、  
を有し、

前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液を、前記第1の領域および前記第1の層上に提供することにより設置され、

当該ターゲット成分検出機器は、前記第1の領域に配置された前記捕獲成分によって、前記ターゲット成分が捕獲された際に、前記流体中の前記ターゲット成分を検出するように適合される。

【0017】

10

本発明のさらに別の態様では、流体中のターゲット成分の検出に使用可能な検出装置を製造する方法が提供され、当該方法は、

基板を提供するステップと、

前記基板上に第1の層を提供するステップと、

前記第1の層をパターン化して、第1の領域および第2の領域を得るステップであって、前記第2の領域は、前記パターン化された第1の層で被覆されるが、前記第1の領域は、前記パターン化された第1の層によっては覆われないステップと、

前記第1の領域に、前記流体の前記ターゲット成分を捕獲する捕獲成分を提供するステップと、

を有し、

20

前記捕獲成分は、該捕獲成分を含む溶液を、前記第1の領域および前記第1の層上に提供することにより設置されることを特徴とする。

【0018】

請求項1に記載の検出装置、請求項10に記載のターゲット成分検出機器、および請求項11に記載の検出機器の製造方法は、従属請求項に記載された、同様のおよび/または同一の好適実施例を有することを理解する必要がある。

【0019】

本発明の好適実施例は、各独立請求項と従属請求項のいかなる組み合わせであっても良いことを理解する必要がある。

【0020】

30

本発明のこれらのおよび他の態様は、以降に示す実施例に関する記載から明らかとなるう。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】 検出装置の実施例の一例を概略的に示した図である。

【図2】 検出表面の断面図の一例を概略的に示した図である。

【図3】 別の検出表面の上面図の一例を概略的に示した図である。

【図4】 検出カートリッジの実施例の断面図の一例を概略的に示した図である。

【図5】 ターゲット成分検出機器の実施例の一例を概略的に示した図である。

【図6】 検出表面に取り付けられた磁気粒子の一例を概略的に示した図である。

40

【図7】 検出装置を製造する方法を示したフローチャートである。

【図8】 本発明による検出装置を製造する間の、検出表面の断面図の一例を概略的に示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

図1には、流体中のターゲット成分の検出に使用され得る検出装置20の一例を概略的に示す。検出装置20は、流体入口21を有し、これにより、流体は、検出チャンバ22に流入することができる。流体は、ターゲット成分を含み、このターゲット成分は、検出チャンバ22の検出表面23で捕獲される。検出装置20は、さらに、検出ユニット24を有し、この検出ユニットは、プローブビーム27を用いて、検出表面23上の被捕獲ターゲット成分を検出す

50

るように適合される。検出表面20は、さらに、特性決定ユニット25を有し、検出された被捕獲ターゲット成分に基づいて、流体の特性が決定される。特性決定ユニット25によって定められた特性は、例えば、検出表面23に捕獲されたターゲット成分の単なる量である。また、流体の特性は、所定の閾値を超える捕獲されたターゲット成分の量であっても良い。

【0023】

検出装置20は、さらに、出力ユニット26を有し、流体の定められた特性を示す信号が出力される。

【0024】

ある実施例では、検出装置20は、出力ユニット26および特性決定ユニット25を有さない。別の実施例では、検出装置20は、検出ユニット24をも有さない。被捕獲ターゲット成分の検出は、別個の検出装置によって行われても良い。

【0025】

図2には、検出表面23の断面の一例を概略的に示す。検出表面23は、基板61、パターン化された第1の層62、およびパターン化された第1の層62上の、遮断用の第2の層63を有する。基板61上の第1の層62で覆われていない領域（第1の領域66a）は、捕獲成分64を有する。

【0026】

例えば、第1の層62は、ソフトリソグラフィ法により、極めて正確にパターン化されても良い。また、ソフトリソグラフィ法では、第1の領域の形状を適正に定めることができる。パターン化された金属層として実施され得る第1の層62上には、遮蔽用の第2の層63を形成するための捕獲成分が提供される前に、親水性材料が設置されても良い。捕獲成分は、実質的に、金属層には覆われていない領域、従って、親水性材料によって被覆されていない領域にのみ結合していることに留意する必要がある。従って、スポット領域の形状の精度は、高くすることができる。

【0027】

図3には、別の実施例による検出表面上面図の一例を概略的に示す。ここには、スポット領域SA1 - SA9が描かれている。スポット領域SA1 - SA9の周囲の破線円は、インクジェット印刷後に、捕獲成分を含む捕獲スポットによって覆われる領域に対応する。例えば、スポット領域SA9に見られるように、いくつかの第1の領域、この例では4つの第1領域は、一つのスポット領域によって同時に覆われる。

【0028】

図1に一例として概略的に示されている検出チャンバ22は、検出カートリッジ1の一部であり、このカートリッジは、図4に一例として概略的に示されている。検出カートリッジ1は、任意のフィルタ素子2を有し、このフィルタ素子は、流体3を受容し、流体をフィルタ処理する。検出カートリッジ1は、第1の部分15および第2の部分16と、キャピラリ構造とを有し、キャピラリ構造は、第1の部分15と第2の部分16の間に、キャピラリ流体チャネル8を有する。流体は、検出位置7まで誘導され、ここには、毛細管力により、検出表面23が提供される。第2の部分16は、基板61に対応し、この上には、捕獲成分64が提供される。本実施例では、検出カートリッジ1は、さらに、フィルタ素子9を有し、流体3は、流体チャネル8を介して移動中にフィルタ処理される。他の実施例では、フィルタ素子9は、省略しても良い。検出カートリッジ1は、さらに、ペント穴17を有し、これにより、検出位置7を通過した流体チャネルおよび/または流体内の空気が、流体チャネル8から排出される。

【0029】

図5には、ターゲット成分検出機器38に挿入された、図4に示した検出カートリッジ1の断面の一例を概略的に示す。ターゲット成分検出機器38は、検出カートリッジ1の検出表面23上の第1の領域66aに配置された捕獲成分64によって、流体中のターゲット成分が捕獲された場合、これらのターゲット成分を検出するように適合されている。

【0030】

10

20

30

40

50

本実施例では、ターゲット成分検出機器38は、磁気素子39を有し、この磁気素子は、検出カートリッジ1の第2の部分16の検出表面23上の流体チャンネル8内に、磁気粒子45を移動させる磁場を提供する。本実施例では、検出表面23上の磁気粒子45は、例えば、レーザ装置またはLEDのような光源40で発生し、この表面に照射される光ビーム49によって、および検出器43によって表面から反射された光を検出することによって、検出される。検出器43は、例えば、フォトダイオードのような光検出器、またはCCDカメラのような2次元カメラである。光学素子41および32は、それぞれ、平行光を発生させ、あるいは光ビーム49を集光するため、光ビーム49内に配置されても良い。光学素子41、32は、レンズであることが好ましい。

#### 【0031】

図5には、FTIR法 (frustrated total internal reflection) を用いて、表面での変化を検出する構成を示す。例えば第2の部分16のような高い屈折率を有する媒質と、例えば流体のような低い屈折率の媒質の間の界面で、光ビームが反射する場合、入射にはある臨界角が存在し、この臨界角を超えると、全内部反射 (TIR) 状態が得られるようになる。(屈折率および入射角に関する) 本検出器の構成では、入射ビームの全内部反射が存在する。そのような状態では、光は完全に反射されるが、屈折率の低い媒質の極めて薄い層内には、未だ光の浸透が存在する。これは、エバネッセント (evanescent) 光と呼ばれ、この光の強度は、屈折率の低い媒体中では、指数関数的に減衰し、光の波長のオーダーの特徴的な浸透深さを有する。従って、実際には、浸透深さは、好ましくは0.5 μm未満である。磁気粒子が表面に固着すると、この極めて薄い、好ましくは約0.5 μmの第1の流体層の光学特性は変化し、この結果、反射光ビームの減少が生じる。これは、エバネッセント光の吸収および散乱によって生じる。その結果、光検出器の信号が変化する。

#### 【0032】

ターゲット成分の検出は、例えば、いわゆるサンドイッチ検定法によって実施されても良い。図6を参照して、以下、この方法の一例を説明する。磁気ビーズ45は、特定の抗体57でコーティングされ、この抗体は、流体中に存在するターゲット成分58を引き寄せさせる。流体中に自由に存在する磁気ビーズが、利用可能なターゲット成分と反応すると、磁気ビーズは、捕獲成分64がコーティングされた検出表面23の方に引き寄せられる。捕獲成分64は、例えば、ターゲット成分に結合する別の抗体であっても良い。十分に長い反応時間の後、磁場が切り替えられると、磁気ビーズは、上方に引き寄せられ、ターゲット成分を収集した特定の拘束ビーズのみが、表面に付着したまま留まるようになる。このとき、光検出器が読み取られ、検出表面上のターゲット成分の量に関する情報を搬送する信号が与えられる。検出位置、すなわち検出表面23の第1の領域は、抗体を有するバイオ層で被覆される。

#### 【0033】

図7には、流体中のターゲット成分の検出に使用可能な検出装置を製造する方法を示したフローチャートを示す。ステップ101では、基板61が提供される。ステップ102では、基板61上に第1の層62が提供される。ステップ103では、第1の層62がパターン化され、これにより第1および第2の領域66a、66bが得られる。第2の領域66bは、パターン化された第1の層62によって被覆されるが、第1の領域66aは、パターン化された第1の層62には覆われない。ステップ104では、第1の層62上に遮蔽用の第2の層63が提供され、第2の領域66bにおける捕獲成分の結合が抑制される。ステップ105では、第1の領域66aに、流体中のターゲット成分を捕獲するための捕獲成分が提供される。

#### 【0034】

ステップ103では、第1の層は、ソフトリソグラフィ法により、極めて正確にパターン化されても良い。また、ソフトリソグラフィ法では、第1の領域、すなわち捕獲領域の形状の適正な形成が可能となる。ステップ104では、パターン化金属層として実施される第1の層62上に、親水性材料が設置され、遮蔽用の層63が形成される。捕獲成分は、主としてまたは単に、第1の層には覆われていない、従って親水性材料によって被覆されていない領域に結合していることに留意する必要がある。

10

20

30

40

50

## 【0035】

前述の実施例による基板は、少なくとも一部が透明であっても良く、生物環境中、または化学サンプル中のターゲット成分の検出に使用されても良い。基板は、検出カートリッジのような検出装置の一部であることが好ましい。基板には、構造化カバーが提供され、これにより、流体チャンネルが形成されても良い。検出装置は、サンプルポートおよび廃棄物チャンバを有しても良い。基板上または流体チャンネル内には、湿式または乾式状態で、いかなる試薬を提供して、選定システム内で、生物学的および/または生物化学的解析が行われても良い。必要に応じて、基板および電極に、フィルムヒータが一体化されても良い。

## 【0036】

前述の検出装置および/またはターゲット成分検出機器は、分子診断および免疫検出の分野で使用することができる。この分野では、検定は、検出装置の検出表面の領域の一部で実施され得る。本発明による検出装置は、印刷回路、およびDNA配列のような、異なる捕獲プローブの配列と組み合わせることができる。本発明による検出装置は、特に、弱い信号が得られる場合の、検出感度が改良されるという利点を有する。

## 【0037】

捕獲成分は、物理吸着または化学反応によって、基板に結合されても良い。

## 【0038】

図8には、製作ステップ104の間、すなわち遮蔽用の第2の層63を提供するステップの間の、検出表面の断面の一例を概略的に示す。検出表面は、基板61と、該基板61上の第1の層62とを有する。既に説明したように、基板61は、透明担体であることが好ましく、第1の層62は、金、アルミニウム、白金、パラジウム等のような、金属の層であることが好ましい。第1の層62は、例えば、蒸着法によって、基板62上に設置されても良い。しかしながら、他の成膜方法を適用しても良いことに留意する必要がある。第1の層62の厚さは、例えば、数ナノメートルである。

## 【0039】

図8において、検出表面は、マイクロコンタクト印刷法MCPステップの間として、描かれている。例えばチオールのような第2の遮蔽用の層で、構造化またはパターン化表面を有するPDMSのスタンプ65が含浸される。スタンプ65は、第1の層62に適用される前に乾燥されても良い。スタンプ65のパターン化表面は、第1の層62の所望のパターンのネガイメージに対応することが好ましい。換言すれば、スタンプ65の表面は、窪み領域65a、および隆起領域65bを有しても良い。窪み領域65aは、第1の領域66aに対応し、隆起領域65bは、第2の領域66bに対応する。第1の層62の表面に、スタンプ65が設置され、これが取り除かれると、チオールの自己組織化モノレイヤSAMが形成される。通常、チオールは、第1の層62の材料と、化学的結合を形成する。その後、第1の層62の表面は、好ましくはエッチング浴に浸漬することにより、エッチング処理されても良い。エッチング浴において、チオールのモノレイヤで被覆されていないこれらの領域（第1の領域66a）は、エッチング除去され、基板61の表面が露出される。換言すれば、チオールの第2の遮蔽用の層63が存在するこれらの領域（第2の領域66b）では、第1の層62は、エッチング除去されない。一方、これらの間の領域（第1の領域66a）、すなわち第2の遮蔽用の層63が存在しない領域では、第1の層62は、エッチング除去される。

## 【0040】

チオールは、良好なエッチング耐性を有するため、数炭素原子長さの直線（linear）アルカン鎖を有する。しかしながら、これらのチオールは、疎水性であり、本発明での使用は好ましくない。一方、ジブロック（diblock）チオールは、チオール基に隣接するアルカン鎖を有するが、同時に、チオール基と反対の、ポリエチレングリコール（PEG）ブロックを有する。従って、ポリエチレングリコール表面特性を有する自己組織化モノレイヤが得られる。そのような自己組織化モノレイヤは、低いエッチング抵抗を有する場合であっても、パターン化された第1の層を十分に形成することができる。しかしながら、これは、単に、薄い層がエッチングされる必要がある本発明による出願の障害とはならない。

10

20

30

40

50

## 【0041】

第1の領域66aでは、捕獲成分は、例えば物理吸着によって、基板に結合されても良い。物理吸着を使用して、抗体を高分子表面に結合することができる。また、捕獲成分は、エポキシドまたはアミン基のような感応化表面との化学反応によって、表面に結合されても良い。これらは、塩素またはアルコキシシランと、末端エポキシまたはアミン基との反応によって、表面に形成されても良い。

## 【0042】

しかしながら、他の表面処理を適用して、捕獲成分の密度および機能を改善しても良い。第1の層62の成膜およびパターン処理は、いかなる表面処理表面が行われる前に実施しても良い。その後、捕獲成分は、例えば、インクジェット印刷法のような印刷法によって、第1の領域に提供することができる。ここで、捕獲成分を含む溶液が第1の領域に設置されても良い。捕獲成分によって覆われた領域の寸法およびパターンは、第1の層62のパターンによって定められ得ることに留意する必要がある。第1の領域の外側に設置されたいかなる捕獲成分も洗浄除去され、これらが第1の層の表面に密着することはない。好ましくは、印刷スポットは、パターン化された第1の層によって定められた、いくつかの第1の領域を被覆しても良い。従って、サブスポットピクシレーション (pixilation) が可能である。また、捕獲成分の密度は、印刷スポットの乾燥リムによって定められた先端を除去し、より均一にすることもできる。また、第1の領域の配置を調節して、例えば矩形の状態としても良い。

## 【0043】

本発明は、微小特徴物を有する高精度区画、および/または正確もしくは明確な境界を有する、捕獲成分のパターンを提供するという考えに関する。

## 【0044】

微小特徴物は、被捕獲ターゲット成分の改良されたアクセス性の点で、有益である。特に、パターン化金属層を提供することにより、高解像度法の適用に基づいた捕獲成分を提供することなく、センサの光解像度を向上させることができる。換言すれば、捕獲成分は、インクジェット印刷法によって設置することができる。

## 【0045】

第1の層への自己組織化モノレイヤ (SAM) の提供により、マイクロコンタクト印刷法を使用して、SAMを設置することができるという利点が得られる。また、第1の層上のSAMは、第1の層のエッチング処理の間、エッチング抵抗層として使用することができる。SAMは、好ましくは親水性である。

## 【0046】

前述の実施例では、第1の層62は、金、アルミニウム、パラジウム、白金等の金属の層である。また、チオールは、選定層の材料と反応する、他の官能基と置換されても良い。さらに、PDMSは、ハイドロゲルのような、別の軟高分子材料と置換されても良い。インクジェット印刷法は、インキュベーション法 (incubation)、つけペン印刷法等に置換されても良い。マイクロコンタクト印刷法は、キャピラリモールド法、スクリーン印刷法、またはリソグラフィ技術と置換されても良い。基板は、ガラス、またはPMMA、PS、PC、COP、PETのような、射出成形されたもしくは押出成形された高分子であっても良い。

## 【0047】

前述の実施例では、図2に概略的な一例を示す検出表面は、ある検出装置と一体化されているが、他の実施例では、この検出表面は、別の検出装置と一体化されても良い。本発明は、流体中のターゲット成分の検出に使用可能な、いかなる検出装置にも関し、この装置は、第1の領域および第2の領域を有する基板と、前記第2の領域を被覆する、前記基板上にパターン化された第1の層であって、前記第1の領域は、前記第1の層によって被覆されない、第1の層と、前記ターゲット成分を捕獲するため、前記第1の領域に配置された捕獲成分と、を有する。ある実施例では、検出装置は、第1の領域および第2の領域を有する基板によって形成された、単なる検出表面であっても良い。基板上のパターン化された第1の層は、第1の領域が第1の層で覆われないようにして第2の領域を被覆する。ターゲット

10

20

30

40

50

成分を検出するため、第1の領域には、捕獲成分が配置される。

【0048】

本発明による、流体中のターゲット成分の検出に使用可能な検出装置を製造する方法は、少なくとも、基板を提供するステップと、前記基板上に第1の層を提供するステップと、前記第1の層をパターン化して、第1の領域および第2の領域を得るステップであって、前記第2の領域は、前記パターン化された第1の層で被覆されるが、前記第1の領域は、前記パターン化された第1の層によっては覆われないステップと、前記第1の領域に、前記流体の前記ターゲット成分を捕獲する捕獲成分を提供するステップと、を有する。ある実施例では、基板上に第1の層を提供するステップ、ならびに第1の層をパターン化して、第1の領域および第2の領域を得るステップは、単一のステップで実施され、パターン化された第1の層は、基板上に提供される。検出装置がより多くの構成部材を有する場合、流体中のターゲット成分の検出に使用される検出装置を製造する方法は、さらに、例えば、検出カートリッジ、または別のより複雑な検出装置に、検出表面を一体化するステップを有しても良い。

10

【0049】

バイオセンサまたは化学センサ等の検出カートリッジのような検出装置は、診断の分野で使用され、サンプル中の低濃度の検体の検出に役立つ。検体は、捕獲成分を有する基板に捕獲されるターゲット成分と見なされ、ターゲット成分は、例えば、タンパク質検出用の抗体、DNA/RNA検出用のDNA/RNAの単一ストランド、または薬物検出用の分子である。また、多重システムを有するバイオセンサが知られており、この場合、異なる化学種が同時に検出される。異なる捕獲分子を、正確に定められた位置に提供する一つの方法は、印刷法である。ターゲット分子が捕獲成分と結合した場合、そのような結合の結果生じる、いかなる物理的变化が検出されても良い。

20

【0050】

検出装置は、生物分子間の複数の相互作用の同時モニタリングのための、生物分子配列を有しても良い。

【0051】

パターン化された第1の層は、多くの検出原理に適用可能であり、特に、例えば、発光を使用する光検出等に適用できる。

【0052】

既に説明したように、第2の層は、ポリエチレングリコール、または別の親水性材料の層であることが好ましい。捕獲成分は、抗体またはオリゴヌクレチドであることが好ましい。

30

【0053】

パターン化された第1の層は、検出表面または検出表面の上部領域から到達する光を遮蔽するように適合されても良い。

【0054】

検出装置は、検出表面もしくはその近傍における、特に、磁気粒子のような粒子の特性に応じて、粒子の存在のいかなる適当な検出が可能となるように適合されても良い。例えば、これは、磁気的方法（例えば磁気抵抗、ホール（Hall）効果、コイル）、光学的方法（例えば画像化、フルオレッセンス、化学発光、吸収、散乱、エバレッセント分野の技術、表面プラズモン共振、ラマン等）、音波検出（例えば表面音波、バルク音波、カンチレバー、石英クリスタル等）、電気的検出（例えば伝導度、インピーダンス、電流測定、酸化還元サイクル）、およびこれらの組み合わせ等によって、検出して良い。

40

【0055】

ある実施例では、ターゲット成分は、分子ターゲットである。分子ターゲットは、しばしば、より大きな構成物の濃度および/または存在、例えば細胞、ウイルス、細胞もしくはウイルスの割合、または組織抽出液等を定める。

【0056】

ターゲット成分は、さらに、検出の前に処理されても良い。さらなる処理の一例は、材

50

料を添加すること、またはターゲット成分の（生物）化学的もしくは物理的特性を改質して、検出を容易にすることであっても良い。

【0057】

本発明による装置、機器、および方法は、いくつかの生物化学的検定タイプ、例えば結合/開放検定、サンドイッチ検定、競合検定、配置検定、酵素検定等に使用することができる。

【0058】

本発明による装置、方法および機器は、多重センサ（すなわち、異なるセンサおよびセンサ表面の平行使用）、多重ラベル化（すなわち、異なるタイプのラベルの平行使用）、および多重チャンバ（すなわち、異なる反応チャンバの平行使用）に適する。

10

【0059】

本発明による装置、方法、および機器は、迅速で、ロバスト性で、簡易に使用することができ、微小サンプル体積のポイントケア（point-of-care）バイオセンサに使用することができる。反応チャンバ、すなわち検出カートリッジは、1または2以上の磁場発生手段、および1または2以上の検出手段を有する小型リーダ、すなわちターゲット成分検出機器とともに使用可能な、使い捨て式であっても良い。また、本発明による装置、方法、および機器は、自動高スループット評価に使用することができる。この場合、検出チャンバは、例えば、自動化機器に適合されたウェル板または容器である。

【0060】

前述の磁気ビーズまたは磁気粒子は、少なくとも一つの寸法が3nmから5000nmの範囲にある、ナノ粒子であることが好ましい。この寸法は、10nmから3000nmの範囲であることが好ましく、50nmから1000nmの範囲であることがより好ましい。

20

【0061】

示された実施例の他の変形例は、図面、開示、および特許請求の範囲の精査から、請求項に記載の発明を実施する際に、当業者に理解され達成される。

【0062】

請求項において、「有する」という用語は、他の素子またはステップを排斥するものではなく、「一つの」という用語は、複数の存在を否定するものではない。

【0063】

単一のユニットまたは装置が、請求項に記載の複数の事項を機能を満たしても良い。ある手段が相互に異なる従属請求項に記載されているという単なる事実から、これらの手段の組み合わせの使用が有意ではないと解してはならない。

30

【0064】

請求項に記載のいかなる参照符号も、発明の範囲を限定するものと解してはならない。

【 図 1 】

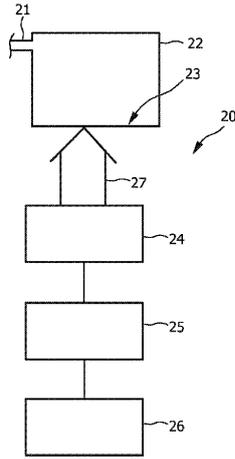


FIG. 1

【 図 2 】

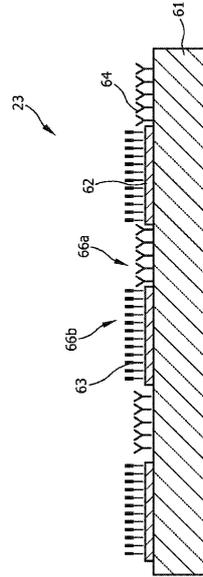


FIG. 2

【 図 3 】

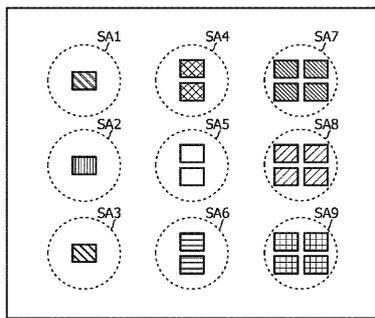


FIG. 3

【 図 5 】

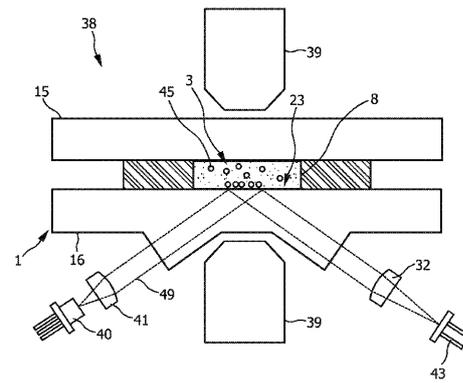


FIG. 5

【 図 4 】

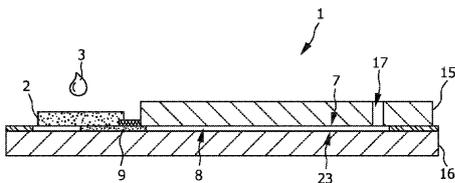


FIG. 4

【 図 6 】

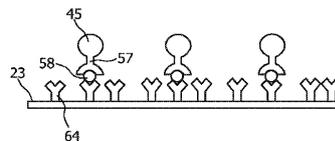


FIG. 6

【 7 】

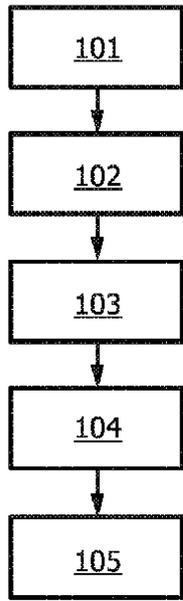


FIG. 7

【 8 】

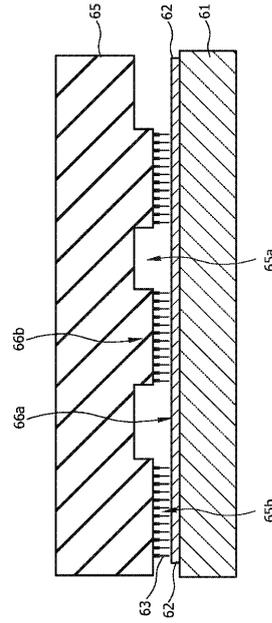


FIG. 8

---

フロントページの続き

(72)発明者 ヴィムベルガー - フリードゥル, ラインホルト  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング  
4 4

(72)発明者 デ ヴィッツ, クリスティアンヌ エル エム  
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング  
4 4

審査官 加々美 一恵

(56)参考文献 特開2006-308292(JP, A)  
特開2006-132943(JP, A)  
MENDOZA L G, HIGH-THROUGHPUT MICROARRAY-BASED ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA  
) , BIOTECHNIQUES , 1999年10月, V27 N4, P778.780.782.784.783.785.786.788

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8