

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/079314

発行日 令和1年9月12日(2019.9.12)

(43) 国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

| (51) Int.Cl.            | F I                   | テーマコード(参考) |
|-------------------------|-----------------------|------------|
| GO 1 N 33/543 (2006.01) | GO 1 N 33/543 5 2 5 E | 2 G O 4 5  |
| GO 1 N 33/551 (2006.01) | GO 1 N 33/551         | 2 G O 6 0  |
| GO 1 N 33/53 (2006.01)  | GO 1 N 33/53 D        | 4 B O 2 9  |
| GO 1 N 33/66 (2006.01)  | GO 1 N 33/53 M        |            |
| GO 1 N 27/00 (2006.01)  | GO 1 N 33/66 D        |            |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く

|   |  |
|---|--|
| 出願番号 特願2017-554535 (P2017-554535)         | (71) 出願人 000003159<br>東レ株式会社<br>東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP2017/037226             | (74) 代理人 110002147<br>特許業務法人酒井国際特許事務所              |
| (22) 国際出願日 平成29年10月13日(2017.10.13)        | (72) 発明者 内藤 孝二郎<br>滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内   |
| (31) 優先権主張番号 特願2016-207707 (P2016-207707) | (72) 発明者 長尾 和真<br>滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内    |
| (32) 優先日 平成28年10月24日(2016.10.24)          | (72) 発明者 村瀬 清一郎<br>滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内   |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関<br>日本国(JP)             |  |
| (31) 優先権主張番号 特願2017-105259 (P2017-105259) |  |
| (32) 優先日 平成29年5月29日(2017.5.29)            |  |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関<br>日本国(JP)             |  |

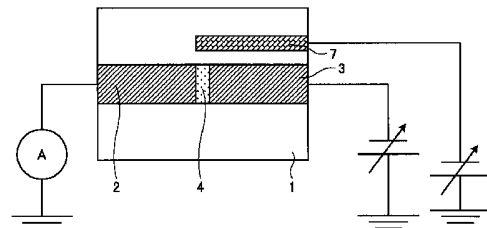
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 半導体センサおよびその製造方法、ならびに複合センサ

(57) 【要約】

半導体センサにおいてターゲット物質を選択的かつ高感度に検出するために、基板と、第1電極と、第2電極と、第1電極と第2電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサであって、半導体層は、半導体成分と、免疫グロブリンの部分構造体とを含み、免疫グロブリンの部分構造体が、重鎖のヒンジ領域において、連結基 L<sup>1</sup> を介して半導体成分に結合または附着している。

さらに、半導体センサの製造方法であって、半導体層を形成する工程が、第1電極と第2電極の間に半導体成分を塗布する工程を含む。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

基板と、第 1 電極と、第 2 電極と、前記第 1 電極と前記第 2 電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサであって、

前記半導体層が、半導体成分と、免疫グロブリンの部分構造体とを含み、

前記免疫グロブリンの部分構造体が、重鎖のヒンジ領域において、連結基  $L^1$  を介して前記半導体成分に結合または付着している

半導体センサ。

## 【請求項 2】

前記免疫グロブリンの部分構造体のヒンジ領域が硫黄原子を含み、前記硫黄原子が前記連結基  $L^1$  と結合を形成している請求項 1 に記載の半導体センサ。 10

## 【請求項 3】

前記連結基  $L^1$  と前記免疫グロブリンの部分構造体のヒンジ領域とが、前記硫黄原子を介してチオエーテル結合を形成している請求項 2 に記載の半導体センサ。

## 【請求項 4】

前記連結基  $L^1$  が、置換もしくは無置換の、芳香族炭化水素基および / または芳香族複素環基を有している請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の半導体センサ。

## 【請求項 5】

前記連結基  $L^1$  が、置換または無置換の芳香族炭化水素基を有し、置換基を含めない前記芳香族炭化水素基の炭素原子数が 14 以上 22 以下である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の半導体センサ。 20

## 【請求項 6】

基板と、第 1 電極と、第 2 電極と、前記第 1 電極と前記第 2 電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサであって、

前記半導体層は、ターゲット認識分子が結合または付着した半導体成分を有し、

前記ターゲット認識分子は、少なくともターゲット捕捉体 X および連結基  $L^2$  を有し、

前記ターゲット捕捉体 X は、分子量が 20000 以上 200000 以下の、タンパク質または核酸であり、

前記連結基  $L^2$  のうちの、前記半導体成分に結合している原子から、または前記半導体成分に付着している基に結合している原子から、前記ターゲット捕捉体 X に由来する原子と結合している原子までの原子数 N が、5 以上 30 以下である 30

半導体センサ。

## 【請求項 7】

前記ターゲット認識分子が、下記一般式 (1) によって表される化合物、または下記一般式 (2) によって表される構造を繰り返し単位として有する高分子化合物である請求項 6 に記載の半導体センサ。

## 【化 1】



(一般式 (1) において、 $Ar^1$  は、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、または置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基である。

$L^2$  は前記連結基  $L^2$  であり、 $Ar^1$  に由来する原子に結合している原子から、X に由来する原子に結合している原子までの原子数  $N^1$  が、5 以上 30 以下である。

X は前記ターゲット捕捉体 X であり、分子量が 20000 以上 200000 以下の、タンパク質または核酸である。)

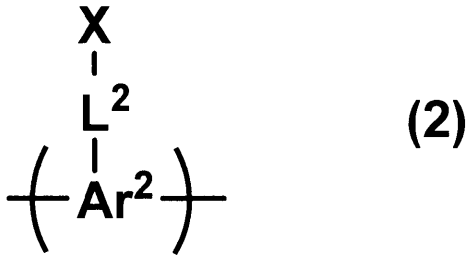
10

20

30

40

【化 2】



(一般式(2)において、 $\text{Ar}^2$ は、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、または置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基である。 10

$L^2$ は前記連結基 $L^2$ であり、 $\text{Ar}^2$ に由来する原子に結合している原子から、 $X$ に由来する原子に結合している原子までの原子数 $N^2$ が5以上30以下である、連結基である。

$X$ は前記ターゲット捕捉体 $X$ であり、分子量が20000以上200000以下の、タンパク質または核酸である。)

【請求項 8】

前記ターゲット認識分子が、前記一般式(1)によって表される化合物であり、前記一般式(1)において、 $\text{Ar}^1$ が、前記置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基であり、置換基を含めない前記芳香族炭化水素基の炭素原子数が14以上22以下である請求項7に記載の半導体センサ。 20

【請求項 9】

前記原子数 $N$ が、8以上16以下である請求項6に記載の半導体センサ。

【請求項 10】

前記原子数 $N^1$ および/または $N^2$ が、8以上16以下である請求項7または8に記載の半導体センサ。

【請求項 11】

前記ターゲット捕捉体 $X$ が免疫グロブリン、または免疫グロブリンの部分構造体である請求項6～10のいずれか1項に記載の半導体センサ。

【請求項 12】

前記ターゲット捕捉体 $X$ が免疫グロブリンの部分構造体である請求項6～11のいずれか1項に記載の半導体センサ。 30

【請求項 13】

前記免疫グロブリンの部分構造体が、重鎖のヒンジ領域において、連結基 $L^2$ と結合を形成している請求項6～12のいずれか1項に記載の半導体センサ。

【請求項 14】

前記免疫グロブリンの部分構造体が、ヘモグロビンまたは糖化ヘモグロビンの少なくとも一方と選択的に相互作用する免疫グロブリンの部分構造体である請求項1～5, 12, 13のいずれか1項に記載の半導体センサ。

【請求項 15】

前記免疫グロブリンの部分構造体の分子量が、20000以上120000以下である請求項1～5, 12～14のいずれか1項に記載の半導体センサ。 40

【請求項 16】

前記連結基 $L^1$ および/または $L^2$ が、エーテル結合、アミド結合、およびイミド結合からなる群より選ばれる構造の少なくとも一つを含む請求項1～15のいずれか1項に記載の半導体センサ。

【請求項 17】

前記連結基 $L^1$ および/または $L^2$ が五員環構造を含む請求項1～16のいずれか1項に記載の半導体センサ。

【請求項 18】

50

前記半導体成分が、フラーレン、カーボンナノチューブ、グラフェン、およびカーボンナノホーンからなる群より選ばれる少なくとも一種である請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の半導体センサ。

【請求項 19】

前記半導体成分の少なくとも一部に共役系重合体が付着している請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の半導体センサ。

【請求項 20】

さらに第 3 電極が設けられた請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の半導体センサ。

【請求項 21】

生体由来の物質を検出対象とする請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の半導体センサ

10

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の半導体センサとグルコースを検出するセンサとを含む複合センサ。

【請求項 23】

基板と、第 1 電極と、第 2 電極と、前記第 1 電極と前記第 2 電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサの製造方法であって、

前記半導体層を形成する工程が、前記第 1 電極と前記第 2 電極の間に半導体成分を塗布する工程を含む

半導体センサの製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ターゲット認識分子を固定化した半導体センサおよびその製造方法、ならびに複合センサに関する。

【背景技術】

【0002】

近年、生体物質を高感度に検出するセンサによって、病気の早期発見や治療効果の確認へ繋がりたいというニーズがますます強まっている。このニーズを満たすべく、生体物質を検出するバイオセンサの開発が盛んに行われてきた。

30

【0003】

バイオセンサの開発においては、ターゲット物質を選択的に検出するために、一般的に、センサの検出部にターゲット物質と選択的に相互作用する生体物質が配置される。このような生体物質としては、免疫グロブリン（「抗体」とも呼ばれる）や酵素といったタンパク質、核酸（「ポリヌクレオチド」とも呼ばれる）、アプタマー、または糖鎖などが用いられる。ターゲット物質と選択的に相互作用する種々の物質の中でも、免疫グロブリンの部分構造体（例えば Fab）は、小型であり、ターゲット物質を捕捉する結合部位を、半導体成分のより近くにより高密度に配置することができる点で注目されている（例えば、非特許文献 1 参照）。免疫グロブリン、またはその部分構造体のバイオセンサへの応用方法は、種々のものが存在し、免疫グロブリンを利用した流体圧力センサ、光化学反応センサ、および電気化学反応センサなどが挙げられる（例えば、特許文献 1 参照）。

40

【0004】

また、ターゲット物質と選択的に相互作用する生体物質を用いたセンサの中でも、特に注目されているセンサとして、電界効果トランジスタ（FET: Field Effect Transistor）型のセンサがある（例えば、特許文献 2, 3 参照）。FET 型センサは、半導体中を流れる電流や半導体に印加される電圧の変化によって、ターゲット物質の検出を行うセンサである。この検出方式においては、蛍光体等によるターゲット物質の標識化が不要である。また、電気的な信号の転換が速く、集積回路との接続が容易であるという利点もある。

【先行技術文献】

50

## 【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表平2-501860号公報

【特許文献2】特開2017-9612号公報

【特許文献3】国際公開第2006/103872号

## 【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】“Japanese Journal of Applied Physics”, (日本国), 2012年, 51巻, p.06FD08-1-06FD08-4

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、従来のFET型バイオセンサにおいては、検出感度や検出選択性が不十分であって、実用化に至っていない。

【0008】

本発明は、上記の課題に鑑みてなされたものであり、その目的は、検出感度や検出選択性に優れた半導体センサおよびその製造方法、ならびに複合センサを提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

【0009】

上述した課題を解決し、上記目的を達成するために、第1の発明群の一態様に係る半導体センサは、基板と、第1電極と、第2電極と、前記第1電極と前記第2電極との間に形成されてなる半導体層と、を有する半導体センサであって、前記半導体層が、半導体成分と、免疫グロブリンの部分構造体とを含み、前記免疫グロブリンの部分構造体が、重鎖のヒンジ領域において、連結基 $L^1$ を介して前記半導体成分に結合または付着している。

【0010】

第2の発明群の一態様に係る半導体センサは、基板と、第1電極と、第2電極と、前記第1電極と前記第2電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサであって、前記半導体層は、ターゲット認識分子が結合または付着した半導体成分を有し、前記ターゲット認識分子は、少なくとも、ターゲット捕捉体Xおよび連結基 $L^2$ を有し、前記ターゲット捕捉体Xは、分子量が20000以上200000以下の、タンパク質または核酸であり、前記連結基 $L^2$ のうち、前記半導体成分に結合している原子から、または前記半導体成分に付着している基に結合している原子から、前記ターゲット捕捉体Xに由来する原子と結合している原子までの原子数Nが、5以上30以下である。

## 【発明の効果】

【0011】

本発明の半導体センサおよびその製造方法、ならびに複合センサによれば、高い検出選択性と高い検出感度を示す半導体センサを得ることができる。また、本発明の半導体センサおよびその製造方法、ならびに複合センサによれば、半導体センサ間の性能ばらつきを抑制するとともに、半導体センサの長期保存安定性を向上させることができる。

## 【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1A】図1Aは、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式平面図である。

【図1B】図1Bは、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式断面図である。

【図2A】図2Aは、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式平面図である。

【図2B】図2Bは、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式断面図である。

10

20

30

40

50

【図 3】図 3 は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式平面図である。

【図 4 A】図 4 A は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式平面図である。

【図 4 B】図 4 B は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式断面図である。

【図 5 A】図 5 A は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式平面図である。

【図 5 B】図 5 B は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式断面図である。

【図 6 A】図 6 A は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式平面図である。

【図 6 B】図 6 B は、本発明の実施形態の一つである半導体センサを示す模式断面図である。

【図 7 A】図 7 A は、免疫グロブリンの構造を示した模式図である。

【図 7 B】図 7 B は、免疫グロブリンの構造を示した模式図である。

【図 7 C】図 7 C は、免疫グロブリンの構造を示した模式図である。

【図 8 A】図 8 A は、免疫グロブリンの部分構造体を示した模式図である。

【図 8 B】図 8 B は、免疫グロブリンの部分構造体を示した模式図である。

【図 9 A】図 9 A は、半導体成分上にターゲット認識分子の前駆体が付着した状態の一例を示した模式図である。

【図 9 B】図 9 B は、半導体成分上にターゲット認識分子が付着した状態の一例を示した模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下に本発明に係る半導体センサおよびその製造方法、ならびに半導体センサを用いた複合センサの好適な実施の形態について詳細に説明するが、本発明は以下の実施の形態に限定して解釈されるものではなく、発明の目的を達成できて、かつ発明の要旨を逸脱しない範囲内において、目的や用途に応じて種々に変更して実施することができる。

【0014】

<半導体センサ>

本発明の第 1 の発明群に係る実施の形態による半導体センサは、基板と、第 1 電極と、第 2 電極と、第 1 電極と第 2 電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサであって、半導体層は、半導体成分と免疫グロブリンの部分構造体とを含む。免疫グロブリンの部分構造体は、重鎖のヒンジ領域において、連結基  $L^1$  を介して半導体成分に結合または付着している。

【0015】

本発明の第 2 の発明群に係る実施の形態による半導体センサは、基板と、第 1 電極と、第 2 電極と、第 1 電極と第 2 電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサであって、半導体層は、ターゲット認識分子が結合または付着した半導体成分を有する。ターゲット認識分子は、少なくとも、ターゲット捕捉体 X および連結基  $L^2$  を有し、ターゲット捕捉体 X は、分子量が 20000 以上 200000 以下の、タンパク質または核酸であり、連結基  $L^2$  のうちの、半導体成分に結合している原子から、または半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体 X に由来する原子と結合している原子までの原子数 N が、5 以上 30 以下である。

【0016】

本発明の実施形態による半導体センサの変形例としては、半導体センサはさらに第 3 電極を有することが好ましい。すなわち、基板と、第 1 電極と、第 2 電極と、第 3 電極と、第 1 電極と第 2 電極との間に設けられた半導体層と、を有する半導体センサである。第 1 の発明群に係る半導体センサにおいては、半導体層は、半導体成分および免疫グロブリンの部分構造体を有し、免疫グロブリンの部分構造体は、重鎖のヒンジ領域において、連結

10

20

30

40

50

基  $L^1$  を介して半導体成分に結合または付着している。または、第 2 の発明群に係る半導体センサにおいては、半導体層は、ターゲット認識分子が結合または付着した半導体成分を有し、ターゲット認識分子は、少なくともターゲット捕捉体 X および連結基  $L^2$  を有し、ターゲット捕捉体 X は、分子量が 20000 以上 200000 以下の、タンパク質または核酸であり、連結基  $L^2$  のうちの、半導体成分に結合している原子から、または上述した半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体 X に由来する原子と結合している原子までの原子数 N は、5 以上 30 以下である。

【0017】

いずれの半導体センサにおいても、第 3 電極を介して半導体層に電圧を印加することにより、半導体層の電気的特性を変化させて、検出感度をより向上させることが可能となる。

10

【0018】

図 1 A、図 2 A、および図 3 はそれぞれ、本発明の第 1、第 2、および第 3 の実施形態による半導体センサを示す模式平面図である。図 1 B および図 2 B はそれぞれ、図 1 A の A A' 線および図 2 A の B B' 線に沿った模式断面図である。

【0019】

図 1 A および図 1 B に示すように、第 1 の実施形態による半導体センサにおいては、基板 1 上に、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 が設けられ、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間に、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 と接続した半導体層 4 が配置されている。

【0020】

図 2 A および図 2 B に示すように、第 2 の実施形態による半導体センサにおいては、基板 1 上に、第 3 電極 5 と絶縁層 6 とが設けられ、絶縁層 6 上に、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 が設けられている。第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間には、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 に接続して半導体層 4 が配置されている。図 2 A および図 2 B に示す半導体センサは、第 1 電極 2、第 2 電極 3、および第 3 電極 5 がそれぞれ、ソース電極、ドレイン電極、およびゲート電極に相当し、絶縁層 6 がゲート絶縁層に相当して、電界効果型トランジスタ (FET) としての機能を有する。

20

【0021】

図 3 に示すように、第 3 の実施形態による半導体センサにおいては、基板 1 上に第 1 電極 2 および第 2 電極 3 が設けられている。第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間に、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 と接続して半導体層 4 が設けられ、基板 1 上において、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 と離間して、第 3 電極 7 が配置されている。

30

【0022】

さて、一般的な FET においては、ゲート電極に印加するゲート電圧を変化させることによって、ソース電極とドレイン電極との間に流れる電流を制御できる。FET の移動度は、以下の (a) 式を用いて算出できる。

【0023】

$$\mu = (I_d / V_g) L \cdot D / (W \cdot \epsilon_r \cdot V_{sd}) \dots (a)$$

なお、 $I_d$  はソース電極 - ドレイン電極間の電流、 $V_{sd}$  はソース電極 - ドレイン電極間の電圧、 $V_g$  はゲート電圧、 $D$  は絶縁層の厚み、 $L$  はチャネル長、 $W$  はチャネル幅、 $\epsilon_r$  はゲート絶縁層の比誘電率、 $\epsilon_0$  は真空の誘電率 ( $8.85 \times 10^{-12} \text{ F/m}$ )、 $\Delta I_d$  は該当の物理量の変化量を示す。また、オンオフ比は、 $I_d$  の最大値と  $I_d$  の最小値との比、すなわち、 $I_d$  の最大値の  $I_d$  の最小値に対する比から求めることができる。

40

【0024】

FET 型センサの原理を以下に説明する。すなわち、検出対象とするターゲット物質がターゲット認識分子によって捕捉されると、捕捉されたターゲット物質の電荷によって、FET の半導体層 4 における電界が変化する。その変化を捉えることによって、ターゲット物質を検出できる。なお、本明細書において「ターゲット物質」とは、センサに含まれるターゲット認識分子により捕捉される対象の物質のことをいう。

【0025】

50

図 1 A および図 1 B に示す第 1 の実施形態による半導体センサにおいては、ターゲット物質、またはそれを含む溶液、気体、もしくは固体が、半導体層 4 の近傍に配置されたときに、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間の半導体層 4 に流れる電流値または電気抵抗値が変化することによって、ターゲット物質の検出を行うことができる。第 1 の実施形態においては、ゲート電極は存在しないが、ターゲット物質の電荷から発生された電界による半導体層 4 における電位の変化を  $V_g$  とみなすことができるため、図 1 A および図 1 B に示す第 1 の実施形態による半導体センサも FET 型センサに分類される。

【0026】

また、図 2 A および図 2 B に示す第 2 の実施形態による半導体センサも、ターゲット物質、またはそれを含む溶液、気体、もしくは固体が、半導体層 4 の近傍に配置されたときに、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間の半導体層 4 に流れる電流値が変化することによって、ターゲット物質の検出を行うことができる。

10

【0027】

また、図 3 に示す第 3 の実施形態による半導体センサにおいては、第 3 電極 7 の電位によって半導体層 4 に流れる電流値を制御できる。従って、第 3 電極 7 の電位（ゲート電圧  $V_g$ ）を変化させた際の、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間に流れる電流値（ソース電極 - ドレイン電極間の電流  $I_d$ ）を測定すると、2次元のグラフ（ $V_g - I_d$  グラフ）が得られる。

【0028】

20

$V_g - I_d$  グラフからは、 $V_g - I_d$  グラフの  $V_g$  方向シフト、 $I_d$  方向シフト、サブスレッショルド係数などの特性値を読み取ることができる。これらの特性値のうちの一部または全部を用いてターゲット物質の検出を行ってもよいし、 $I_d$  の最小値に対する最大値の比、すなわちオンオフ比を用いてターゲット物質の検出を行ってもよい。さらに、抵抗値、閾値電圧変化、インピーダンス、相互コンダクタンス、キャパシタンス等、半導体素子から得られる既知の電気特性を用いても構わない。

【0029】

ターゲット物質は、単独で用いてもよく、他の物質や溶媒と混合されていてもよい。測定対象がターゲット物質を含む溶液である場合、ターゲット認識分子によって捕捉されたターゲット物質の電荷によって、電界の変化が溶液を介して半導体層 4 に伝えられる。ターゲット物質の電荷の情報が溶液を介して伝えられる原理について、以下に説明する。電荷を有する物質が溶液中に存在すると、その周辺に電気二重層が形成され、その電気二重層を介して半導体層 4 周辺の電界が変化する。一般的に、電気二重層の厚さは数 nm 程度であるため、ターゲット認識分子も数 nm 以下の大きさであることが好ましい。

30

【0030】

（基板）

基板に用いられる材料としては、特に制限はなく、例えば、シリコンウエハ、ガラス、アルミナ焼結体等の無機材料、脂肪族ポリエステル、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリフェニレンスルフィド、ポリパラキシレン、ポリイミド、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリシロキサン、ポリビニルフェノール、ポリアラミド等の有機材料、または無機材料粉末と有機材料の混合物等が挙げられる。これらの材料は単独で用いてもよく、これらのうちの複数の材料を積層または混合して用いてもよい。

40

【0031】

基板 1 の表面は、加工されていてもよい。本発明の実施形態による半導体センサを、溶液中のターゲット物質の検出に用いる場合、基板 1 の表面が加工されていることによって、測定試料溶液中の例えばタンパク質などのターゲット物質や他の物質が基板 1 に付着することを抑制できる。ターゲット物質が検出部ではなく基板 1 に付着すると、溶液中のターゲット物質の濃度が低下するため、正しい測定値が得られない。また、ターゲット物質

50

以外の物質が検出部付近の基板 1 上に付着すると、その物質の電荷によって測定値が乱されてしまい、正しい測定値が得られない。

【0032】

加工方法としては、例えば、オリゴエチレングリコール鎖やオリゴ(3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン)のような電荷を持たない親水性基や、ホスホリルコリン基のような正電荷と負電荷の両方を有する親水性基を、基板 1 表面に付与する方法が好ましい。

【0033】

(電極)

第 1 電極 2、第 2 電極 3、および第 3 電極 5, 7 に用いられる材料としては、例えば、酸化錫、酸化インジウム、酸化錫インジウム (ITO) などの導電性金属酸化物; 白金、金、銀、銅、鉄、錫、亜鉛、アルミニウム、インジウム、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、カルシウム、マグネシウム、パラジウム、モリブデンなどの金属やこれらの合金; ヨウ化銅、硫化銅などの無機導電性物質; ポリチオフェン、ポリピロール、ポリアニリン、ポリエチレンジオキシチオフェンとポリスチレンスルホン酸との錯体などの有機導電性物質; カーボンナノチューブ (CNT)、グラフェンなどのナノカーボン材料; 導電性カーボンブラックなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。第 1 電極 2、第 2 電極 3、および第 3 電極 5, 7 においては、これらの材料を単独で用いてもよいし、これらのうち複数の材料を積層または混合して用いてもよい。

10

【0034】

半導体センサにおける電極として用いる場合、接触する水溶液などへの安定性の観点から、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 は、金、銀、白金、パラジウム、有機導電性物質、およびナノカーボン材料から選ばれることが好ましい。

20

【0035】

第 1 電極 2、第 2 電極 3、および第 3 電極 5, 7 はそれぞれ、基板 1 に直接密着していても良いし、基板 1 との間に接着層を介していても良い。接着層が絶縁層 6 の役割を兼ねている場合は、金属性や半導体性の物質を基板 1 として用いることもできる。

【0036】

第 1 電極 2、第 2 電極 3、および第 3 電極 5, 7 の幅、厚み、間隔、および配置は、任意に設計できる。各電極 2, 3, 5, 7 の幅は、1  $\mu\text{m}$  以上 1 mm 以下が好ましく、各電極 2, 3, 5, 7 の厚みは、1 nm 以上 1  $\mu\text{m}$  以下が好ましい。第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間隔は、1  $\mu\text{m}$  以上 10 mm 以下が好ましい。各電極 2, 3, 5, 7 の平面形状は矩形に限定されるものではなく、曲線が含まれていても、楕円形などになっていてもよい。また、各電極 2, 3, 5, 7 の幅、厚みは同一でなくてもよい。

30

【0037】

第 3 電極 5, 7 と半導体層 4 との距離は、100 nm 以上 10 cm 以下が好ましい。第 3 電極 5, 7 の配置は基板 1 の直上に限られず、基板 1 上に配置された別の部材の上層であってもよい。例えば、幅が 100  $\mu\text{m}$  で厚みが 500 nm の第 3 電極 5, 7 を半導体層 4 から 2 mm の距離を隔てて配置する構成などが挙げられるが、これに限定されない。図 2A に示すように、第 3 電極 5 を、第 1 電極 2、第 2 電極 3、および半導体層 4 と、第 3 電極 5 との間に絶縁層 6 が存在するように配置していてもよい。また、図 3 に示すように、第 3 電極 7 を、第 1 電極 2、第 2 電極 3、および半導体層 4 と同一平面上に存在するように配置してもよい。図 3 に示す半導体センサにおいては、第 3 電極 7 は、第 2 電極 3 と平行に配置されているが、垂直またはそれ以外の任意の角度に配置されてもよい。さらに別の形態として、第 3 電極 7 が、第 1 電極 2、第 2 電極 3、および半導体層 4 が存在する面から離れた位置に存在していてもよい。

40

【0038】

測定対象が溶液である場合、半導体層 4 が接触している溶液と第 3 電極 5, 7 とが接触してもよい。この場合、第 3 電極 5, 7 は溶液を介して半導体層 4 に電圧を印加する電極として用いてもよいし、第 1 電極 2 と溶液、または第 2 電極 3 と溶液の間の電位差を規定するための参照電極として用いてもよい。

50

## 【 0 0 3 9 】

また、第 1 電極 2 と第 3 電極 5 , 7 との間、第 2 電極 3 と第 3 電極 5 , 7 との間、または半導体層 4 と第 3 電極 5 , 7 との間には気体層、液体層、固体層のいずれか、またはこれらの組み合わせが存在していてもよく、真空であってもよい。

## 【 0 0 4 0 】

( 絶縁層 )

絶縁層 6 に用いられる材料としては、特に制限はなく、例えば、ガラス、酸化シリコン、アルミナ等の無機材料、ポリイミド、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート、ポリフッ化ビニリデン、ポリシロキサン、ポリビニルフェノール等の有機高分子材料、あるいは無機材料粉末と有機高分子材料の混合物などが挙げられる。

10

## 【 0 0 4 1 】

絶縁層 6 の膜厚は、10 nm 以上が好ましく、50 nm 以上がより好ましく、100 nm 以上がさらに好ましい。また、5 μm 以下が好ましく、3 μm 以下がより好ましく、1 μm 以下がさらに好ましい。絶縁層 6 の膜厚は、原子間力顕微鏡 ( A F M ) やエリブソメトリ法などにより測定できる。

## 【 0 0 4 2 】

( 覆い部材 )

本発明の実施形態による半導体センサにおいては、基板 1 上に、基板 1 の少なくとも一部を覆う覆い部材 8 が設けられていても良い。図 4 A は、本発明の第 3 の実施形態の第 1 変形例を示す模式平面図である。図 4 B は、図 4 A の C C ' 線に沿った断面図である。図 4 A および図 4 B に示すように、第 3 の実施形態の第 1 変形例による半導体センサは、基板 1 上に覆い部材 8 を備えることが好ましい。覆い部材 8 は、基板 1 との間に内部空間 9 を形成する。図 4 A に示すように、覆い部材 8 における破線 i , j は、覆い部材 8 と内部空間 9 との境界を示し、破線 i , j に挟まれた部分の基板 1 側に、内部空間 9 が設けられる。

20

## 【 0 0 4 3 】

図 5 A は、本発明の第 3 の実施形態の第 2 変形例を示す模式平面図である。図 5 B は、図 5 A の D D ' 線に沿った模式断面図である。図 5 A および図 5 B に示すように、第 3 の実施形態による第 2 変形例による半導体センサは、基板 1 上に、半導体層 4 を取り囲むような内部空間 9 を形成する覆い部材 8 が設けられている。第 2 変形例による半導体センサにおいては、半導体層 4 とターゲット物質を含む液体とを、効率的に接触させることが可能になる。

30

## 【 0 0 4 4 】

図 6 A は、本発明の第 3 の実施形態の第 3 変形例を示す模式平面図である。図 6 B は、図 6 A の E E ' 線に沿った模式断面図である。図 6 A および図 6 B に示すように、第 3 変形例による半導体センサにおいては、基板 1 上に、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 が設けられ、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間に、第 1 電極 2 および第 2 電極 3 に接続された半導体層 4 が配置されている。第 3 変形例による半導体センサにおいては、基板 1 上に配置された第 1 電極 2、第 2 電極 3、および半導体層 4 と、覆い部材 8 とが同じ側に配置されている。第 3 電極 7 は、覆い部材 8 における半導体層 4 と対向する部分に配置されている。覆い部材 8 上の第 3 電極 7 の配置は、半導体層 4 の直上に限られず、斜め上側などでもよい。また、覆い部材 8 のうち半導体層 4 から見て上面の部分には限られず、側面上に配置されてもよい。図 6 A に示す覆い部材 8 中の破線 p , q は、覆い部材 8 と内部空間 9 との境界を示し、図 6 A において破線 p , q に挟まれた部分の基板 1 側に内部空間 9 が設けられる。第 1 電極 2、第 2 電極 3、および半導体層 4 と、第 3 電極 7 との間の内部空間 9 には、気体層、液体層、および固体層のいずれか、またはこれらを組み合わせた層が存在していてもよく、真空でもよい。

40

## 【 0 0 4 5 】

覆い部材 8 の材料としては、例えば、シリコンウエハ、シリコンゴム、ガラス、および

50

アルミナ焼結体等の無機材料、ポリイミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリエチレン、ポリフェニレンスルフィド、およびポリパラキシレン等の有機材料が挙げられる。

【0046】

(半導体層)

半導体層4の膜厚は、特に制限はないが、1nm以上100nm以下が好ましい。この範囲内にあることで、ターゲット認識分子とターゲット物質との相互作用による電気特性の変化を、十分に電気信号として取り出すことが可能となる。半導体層4の膜厚は、より好ましくは1nm以上50nm以下であり、さらに好ましくは1nm以上20nm以下である。

10

【0047】

半導体層4の膜厚は、公知の手法、例えば、二次イオン質量分析法(SIMS)やAFMなどによって、測定することができる。半導体層4の厚さが均一でない場合、例えば、半導体層4として後述のナノカーボン材料のような半導体成分を用い、その半導体成分にターゲット認識分子が付着した状態でまばらに存在している場合は、そのターゲット認識分子が付着したナノカーボン材料の厚さが半導体層4の厚さであると考えられる。

【0048】

半導体層4の形成方法としては、抵抗加熱蒸着、電子線ビーム、スパッタリング、CVD、他の基板からの転写など、乾式の方法を用いることも可能であるが、製造コストや大面積への適合の観点から、塗布法などの湿式法を用いることが好ましい。塗布法は、半導体成分を塗布することにより半導体層4を形成する工程を含む。塗布法としては具体的に、スピコート法、ブレードコート法、スリットダイコート法、スクリーン印刷法、バーコーター法、鋳型法、印刷転写法、浸漬引き上げ法、またはインクジェット法などが挙げられる。これらの方法から、塗膜厚みの制御や配向制御など、得ようとする塗膜の特性に応じて好ましい方法を選択できる。なお、形成した塗膜に対して、大気下、減圧下、または窒素(N<sub>2</sub>)やアルゴン(Ar)などの不活性ガス雰囲気下において、アニーリング処理を行ってもよい。

20

【0049】

(ターゲット認識分子)

本発明において用いられるターゲット認識分子は、半導体層4において、半導体成分に結合または付着している。本明細書において、ターゲット認識分子が半導体成分に結合しているというときの「結合」とは、2つの原子が電子対を共有し、エネルギー的に安定化することによって形成された結合、いわゆる「共有結合」を指す。また、ターゲット認識分子が半導体成分に付着しているというときの「付着」とは、異種の物質が互いに接触し、分子間相互作用によって容易に離れなくなることを指す。このような分子間相互作用としては、疎水性相互作用、電子相互作用、カチオン-相互作用、複数の静電相互作用、または複数の水素結合などが挙げられる。

30

【0050】

(ターゲット捕捉体X)

ターゲット認識分子のうち、ターゲット捕捉体Xは、タンパク質または核酸であり、ターゲット物質の形や荷電性基の立体的配置を認識して捕捉する。ターゲット物質を認識するため、ターゲット捕捉体Xにはある程度以上の大きさが必要である。このような観点から、ターゲット捕捉体Xの分子量は、20000以上である。また、FET型センサにおいては、半導体層4とターゲット認識分子に捕捉されたターゲット物質との間の距離が大きくなるに従って、ターゲット物質の電荷による電界の変化が減少する。そのため、有効な検出感度を得る観点から、ターゲット捕捉体Xの分子量は、20000以下である。

40

【0051】

タンパク質としては、免疫グロブリン、受容体、酵素、構造タンパク質、輸送タンパク質、貯蔵タンパク質、またはモータータンパク質などが挙げられる。タンパク質としては、ターゲット認識能力の高さおよび汎用性の高さから、免疫グロブリン、免疫グロブリン

50

の部分構造体、および酵素が好ましく、免疫グロブリンおよび免疫グロブリンの部分構造体がより好ましく、さらに検出感度の高さから、免疫グロブリンの部分構造体が特に好ましい。免疫グロブリンの部分構造体としては、好ましくは、免疫グロブリンのターゲット結合部位を含む部分構造を取り出したものが挙げられる。

#### 【0052】

ターゲット物質が、ターゲット認識分子との選択的な相互作用により検出される物質である場合、センサの感応部に当該ターゲット認識分子を修飾して、ターゲット物質を検出することが好ましい。そのため、センサを製造する際、半導体層4をターゲット認識分子が溶解した溶液に曝して、センサの感応部にターゲット認識分子を固定化する場合がある。この場合、上述したように、基板1の表面を適切に加工しておくことが好ましい。これにより、当該ターゲット認識分子が感応部以外に付着することを抑制でき、ターゲット認識分子が感応部に選択的に固定される。このように、ターゲット物質が感応部以外の箇所においてターゲット認識分子に捕捉されることが抑制され、感応部において選択的に検出でき、検出感度を向上できる。

10

#### 【0053】

(連結基L)

第1の発明群において、免疫グロブリンの部分構造体は、連結基 $L^1$ を介して半導体成分に結合または付着している。また、第2の発明群において、ターゲット認識分子は、上述したターゲット捕捉体Xおよび連結基 $L^2$ を有する。ターゲット認識分子における連結基 $L^1$ および/または $L^2$ とは、ターゲット認識分子と半導体成分との結合部または付着部と、第1の発明群における免疫グロブリンの部分構造体または第2の発明群におけるターゲット捕捉体Xとの間をつなぐ基である。連結基 $L^1$ および/または $L^2$ の長さは、ターゲット認識分子が可動性を確保しながら、半導体成分の近くに繋ぎ留められる程度の長さであることが好ましい。ターゲット認識分子の可動性が損なわれてしまうと、ターゲット物質を捕捉するという、ターゲット認識分子本来の機能が失われてしまう。また、連結基が長すぎると、ターゲット物質がターゲット認識分子に捕捉された際の、ターゲット物質と半導体成分との距離が長くなり過ぎる。その結果、ターゲット物質の電荷によって発生する電界が、半導体成分へ到達するまでの間に減衰してしまい、半導体層4上にターゲット物質が捕捉されたことによって引き起こされる半導体成分中の電流値変化が小さくなる。すなわち、検出感度が低下してしまう。

20

30

#### 【0054】

具体的には、連結基 $L^1$ および/または $L^2$ のうち、半導体成分に結合している原子から、または半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体X、特に免疫グロブリンの部分構造体に由来する原子と結合している原子までの原子数Nが、5以上30以下である。この原子数Nは、8以上がより好ましく、9以上が更に好ましい。また、16以下がより好ましく、13以下がさらに好ましい。この範囲において、ターゲット捕捉体X、特に免疫グロブリンの部分構造体の可動性が十分に向上し、かつ、ターゲット捕捉体Xが半導体成分のより近くでターゲット物質を捕捉することができる。これらの作用により、感度が向上する。

#### 【0055】

このような効果は、分子量10000以上の、一般的に高分子量体と呼ばれる大きさのタンパク質または核酸において認められ、分子量20000以上のターゲット捕捉体において特に顕著に認められる。

40

#### 【0056】

試料溶液中での連結基の可動性を向上するために、連結基 $L^1$ および/または $L^2$ 中に、水との親和性が大きい結合が含まれていることが好ましい。そのような結合として、例えば、エーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、アミド結合、チオエステル結合、ジチオエステル結合、酸無水物結合、イミド結合、ウレア結合、ウレタン結合などが挙げられる。これらの中でも、安定性や水との親和性の観点から、連結基 $L^1$ および/または $L^2$ が、エーテル結合、エステル結合、アミド結合、イミド結合、ウレア結合およびウ

50

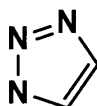
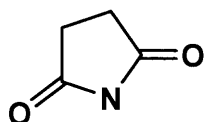
レタン結合からなる群より選ばれる構造の少なくとも一つを含むことが好ましく、エーテル結合、アミド結合およびイミド結合からなる群より選ばれる構造の少なくとも一つを含むことが、特に好ましい。

【0057】

また、連結基の過度な折れ曲がりを防ぐために、連結基  $L^1$  および / または  $L^2$  が五員環構造を含むことが好ましい。そのような五員環構造の例としては下記の構造のようなものが挙げられる。

【0058】

【化1】



10

【0059】

さらに、ターゲット認識分子が上述した連結基を含むことにより、センサを長期間保管した時の、センサの機能低下を抑制することができる。タンパク質や核酸といった、分子量が大きな分子を、短い連結基によって固定化した状態で長期間放置すると、熱エネルギーの逃げ場が無い場合、タンパク質や核酸は徐々に変性する。結果として、センサの機能も低下してしまう。上述した連結基であれば、タンパク質や核酸の可動性が維持されているため、熱エネルギーが連結基の運動として発散し、タンパク質や核酸の変性速度が低下する。

20

【0060】

半導体成分に付着する基を特定する方法としては、等温滴定型カロリメトリ法 (ITC、Isothermal Titration Calorimetry) がある。注目する基に相当する化合物と半導体成分とを混合した時のエンタルピー変化とエントロピー変化とを測定することによって、注目する基に相当する化合物と半導体成分とが単に混合状態にあるのか、付着した状態にあるのかを判別できる。本明細書において、ITCによって半導体成分に付着することが明らかになった基を「半導体成分に付着している基」とする。また、その基に結合しており、かつ単独では半導体成分に付着しない基のうちの「半導体成分に付着している基」に結合している原子を、「半導体成分に付着している基に結合している原子」とする。

30

【0061】

半導体成分が後述するナノカーボン材料である場合、半導体成分に付着する基としては、後述する芳香族複素環基および芳香族炭化水素基などが挙げられる。また、例えばピレニルフェニル基のように、複数の芳香族炭化水素基または芳香族複素環基が連結した基も挙げられる。

【0062】

第1の発明群においては、上述した連結基  $L^1$  は、置換もしくは無置換の、芳香族炭化水素基および / または芳香族複素環基を有していることが好ましい。上述した連結基  $L^1$  は、置換または無置換の芳香族炭化水素基を有し、置換基を含めない芳香族炭化水素基の炭素原子数は、14以上22以下であることが特に好ましい。

40

【0063】

第1の発明群においては、上述した免疫グロブリンの部分構造体のヒンジ領域が硫黄原子を含み、この硫黄原子が上述した連結基  $L^1$  と結合を形成していることが好ましい。この硫黄原子を介して、ヒンジ領域における結合は、上述した連結基  $L^1$  と上述した免疫グロブリンの部分構造体のヒンジ領域とがチオエーテル結合を形成していることが特に好ましい。

【0064】

第1の発明群または第2の発明群において、ターゲット捕捉体 X として免疫グロブリンの部分構造体を用いる場合、第1の発明群における免疫グロブリンの部分構造体、または

50

第2の発明群におけるターゲット捕捉体Xと連結基L<sup>1</sup>および/またはL<sup>2</sup>との間の結合としては、チオエステル結合、ジチオエステル結合、スルホン酸エステル結合、ジスルフィド結合、またはチオエーテル結合などがあり、結合形成の容易さ、および結合の安定性などから、ジスルフィド結合、またはチオエーテル結合が好ましく、チオエーテル結合が特に好ましい。すなわち、連結基はチオエーテル結合を含むことが好ましい。

【0065】

第2の発明群においても同様に、ターゲット捕捉体Xが免疫グロブリンの部分構造体であり、この免疫グロブリンの部分構造体が、重鎖のヒンジ領域において連結基L<sup>2</sup>と結合を形成していることが好ましい。この結合様式によって、ターゲット分子と結合するための結合部位13がターゲット物質と接しやすいように配向させることができる。

10

【0066】

(ターゲット認識分子の例)

種々のターゲット認識分子の中でも、半導体成分への結合または付着を容易に行うことができ、かつ、環の共役系によって半導体特性が補助されるという観点から、ターゲット認識分子は、以下の一般式(1)によって表される化合物、または一般式(2)によって表される構造を繰り返し単位として有する高分子化合物であることが好ましい。

【0067】

【化2】



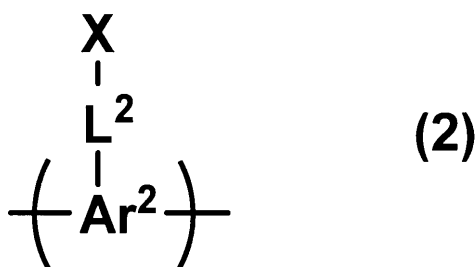
20

【0068】

一般式(1)において、Ar<sup>1</sup>は、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、または置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基である。L<sup>2</sup>は上述した連結基であって、Ar<sup>1</sup>に由来する原子に結合している原子から、Xに由来する原子に結合している原子までの原子数N<sup>1</sup>が、5以上30以下である。Xは上述したターゲット捕捉体であり、分子量が20000以上200000以下の、タンパク質または核酸からなる。

【0069】

【化3】



30

【0070】

一般式(2)において、Ar<sup>2</sup>は、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、または置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基である。L<sup>2</sup>は上述した連結基であって、Ar<sup>2</sup>に由来する原子に結合している原子から、Xに由来する原子に結合している原子までの原子数N<sup>2</sup>が、5以上30以下である。Xは上述したターゲット捕捉体であり、分子量が20000以上200000以下の、タンパク質または核酸である。

40

【0071】

なお、原子数Nは、半導体成分に結合している原子から、または半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体Xに由来する原子と結合している原子までを、最短経路に沿って数えるものとする。半導体成分に結合している原子から、または半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体Xに由来する原子と結合している原子までの原子数を数える際に、最短経路中に環構造が存在する場合は、環構造部分の原子数はその環中の最短経路に沿って数えるものとする。また、ターゲ

50

ット認識分子が半導体成分に結合または付着する点を複数有している場合は、それらのうち、ターゲット捕捉体 X にたどりつくまでの最短経路に沿って数えるものとする。なお、原子数  $N^1$  および  $N^2$  は、原子数  $N$  に相当し、それらの数え方や好ましい範囲についても原子数  $N$  と同様である。原子数  $N^1$  および  $N^2$  は、8 以上 16 以下であることが特に好ましい。

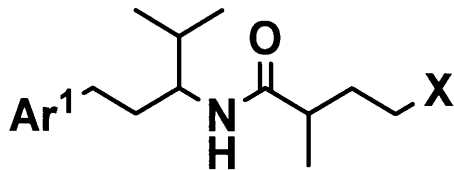
## 【0072】

例えば、以下の構造式によって表されるターゲット認識分子において、 $Ar^1$  と X との間は、 $Ar^1 - C - C - C - N - C - C - C - C - X$  のように繋がれている。そのため、 $Ar^1$  に由来する原子に結合している原子（ここでは、 $Ar^1$  の隣の炭素原子）から、X に由来する原子に結合している原子（ここでは、X の隣の炭素原子）までの原子数は、8

10

## 【0073】

## 【化4】



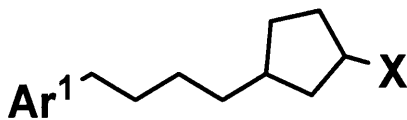
## 【0074】

また、以下の構造式のように、 $Ar^1$  と X との間の連結基に環構造が含まれている場合についても、 $Ar^1$  と X との間を最短経路に沿って数えると、 $Ar^1$  に由来する原子に結合している原子から、X に由来する原子に結合している原子までの原子数は、7 である。

20

## 【0075】

## 【化5】



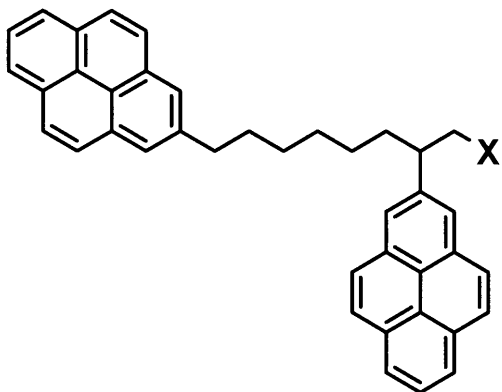
## 【0076】

また、以下の構造式は、 $Ar^1$  がピレンであるターゲット認識分子の一例である。この分子は、複数のピレン環で半導体成分に結合または付着するものと考えられる。この場合、上述したように、X から最短でたどり着ける結合点または付着点までの原子数を数える。すなわち、以下の構造式においては、 $Ar^1$  に由来する原子に結合している原子から、X に由来する原子に結合している原子までの原子数は、2 である。

30

## 【0077】

## 【化6】



40

## 【0078】

連結基  $L^2$  は、ターゲット捕捉体 X を半導体成分に繋ぎ留める役割を担っている。ター

50

ゲット捕捉体 X は、一般的に、水溶性が高いため、溶液中へ拡散していつてしまわないように、連結基  $L^2$  による繋ぎ留めが必要となる。

【0079】

一般式(1)によって表される化合物、または上述した一般式(2)によって表される構造を繰り返し単位として有する高分子化合物において、ターゲット捕捉体 X は、連結基  $L^2$  を介して  $Ar^1$  または  $Ar^2$  に固定化されていることが好ましい。

【0080】

一般に、ターゲット認識分子を半導体層4上の絶縁層6、例えば、シリコン(Si)半導体層上の二酸化ケイ素( $SiO_2$ )層に固定化する方法も知られている。しかしながら、この固定化方法では、ターゲット認識分子によって生じた電界が絶縁層6によって遮られることにより、検出感度が低下する。そのため、ターゲット捕捉体 X は半導体成分に繋ぎ留められていることが好ましい。

【0081】

さらに、半導体成分の導電性を阻害しないように、ターゲット認識分子は付着によって半導体成分に繋ぎとめられていることが好ましい。

【0082】

ターゲット認識分子中の  $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、半導体成分と疎水性相互作用し、半導体成分に付着することができる。半導体成分がナノカーボン材料である場合、疎水性相互作用に加えて、電子相互作用も加わるため、特に強く、安定に付着できる。この場合の電子相互作用は、芳香族複素環基または芳香族炭化水素基の電子雲と、ナノカーボン材料の電子雲との重なりによる相互作用であると推測される。

【0083】

芳香族複素環基の例としては、フラニル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、ジベンゾチオフェニル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、チアゾリル基、ピリジニル基、キノリニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、インドリル基、ポルフィリニル基などが挙げられる。半導体成分との相互作用が特に強く、安定に付着できる観点から、チオフェニル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基またはチアゾリル基が好ましく、チオフェニル基またはチアジアゾリル基が特に好ましい。

【0084】

芳香族炭化水素基の例としては、フルオレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、ピレニル基、トリフェニル基、パラ-ターフェニル基、ベンゾ[a]アントラセニル基、フルオランテニル基、ジベンゾ[a,h]アントラセニル基、ジベンゾ[a,h]ピレニル基、3,4-ベンゾピレニル基、クリセニル基、ナфтаセニル基、ペンタセニル基、ナフト[2,3-a]ピレニル基、コランヌレニル基、コロネニル基などが挙げられる。これらの中でも、扱いやすさの観点から、フェナントレニル基、アントラセニル基、ピレニル基、トリフェニル基、パラ-ターフェニル基、ベンゾ[a]アントラセニル基、フルオランテニル基、ジベンゾ[a,h]アントラセニル基、3,4-ベンゾピレニル基、クリセニル基、ナфтаセニル基、ペンタセニル基またはコランヌレニル基が好ましい。それらの中でも、半導体成分との相互作用が特に強く、安定に付着できる観点から、ピレニル基、トリフェニル基またはフルオランテニル基に基づく基がより好ましく、ピレニル基が特に好ましい。

【0085】

$Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、および連結基  $L^2$  は、さらに置換基を有していてもよい。置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アリールエーテル基、アリールチオエーテル基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、メルカプト基、カルボニル基、カルボキシ基、およびオキシカルボニル基からなる群より選ばれることが好ましい。なお、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、および連結基  $L^2$  は、さらに置換または無置換の芳香族複素環基または芳香族炭化水素基を有してもよく、置換または無置換の芳香族複素環基および芳香族炭

10

20

30

40

50

化水素基の両方を有してもよい。芳香族複素環基または芳香族炭化水素基が置換基を有している場合の置換基は、上述した置換基からなる群より選ばれることが好ましい。

## 【0086】

一般式(2)によって表される構造を繰り返し単位として有する高分子化合物としては、水溶液中で半導体成分と疎水性相互作用し、安定に結合または付着した状態を保つという観点から、ポリフェニレン、ポリフェニレンビニレン、ポリチオフェン、ポリフルオレン、ポリチアジアゾール、ポリベンゾチアジアゾールが好ましく、ポリチオフェン、ポリフルオレン、ポリベンゾチアジアゾールが特に好ましい。

## 【0087】

化合物の安定性、相互作用の強さ、扱いやすさなどの観点から、ターゲット認識分子が、上述した一般式(1)によって表される化合物であり、 $Ar^1$ が、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基であり、置換基を含めない芳香族炭化水素基の炭素原子数が14以上22以下であることが好ましい。より具体的には、 $Ar^1$ がピレニル基であることが特に好ましい。

10

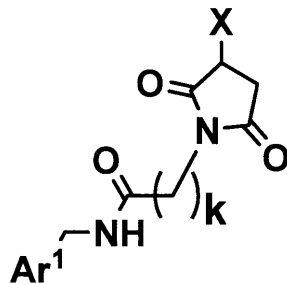
## 【0088】

ターゲット認識分子の好ましい構造の具体例としては、以下のようなものが挙げられる。式中、 $k$ は1以上24以下の整数、 $m$ は1以上9以下の整数である。

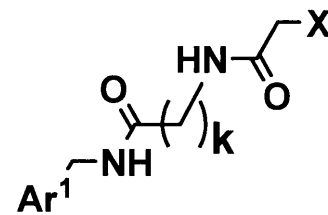
## 【0089】

## 【化7】

(101)

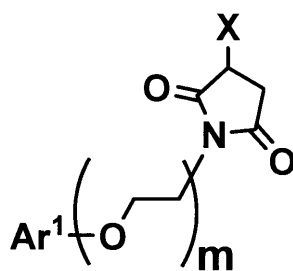


(102)

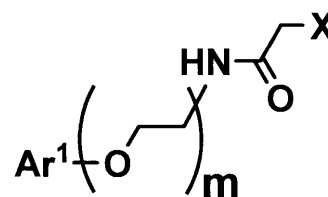


20

(103)



(104)



30

## 【0090】

(免疫グロブリン)

免疫グロブリンは一般に抗体とも呼ばれる。本発明で使用することのできる免疫グロブリンには、いずれのタイプ、クラス、サブクラスも含まれる。そのような免疫グロブリンには、例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、IgY、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2などが含まれる。これらの中でも、単量体として存在し、扱いが容易な、IgG、IgE、IgDが好ましく、入手が容易なIgGが特に好ましい。

40

## 【0091】

IgGとしては、どのような動物由来のものを用いてもよい。例えば、ワニ、アヒル、ヒト、サル、ヤギ、ウサギ、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ブタ、ラット、マウス、

50

イルカなどに由来する I g G が挙げられる。これらの中でも、免疫系の高等さと入手の容易さから、ヤギ、ウサギ、ヒツジ、マウス由来の I g G がより好ましい。

【 0 0 9 2 】

本明細書において、抗体を表記する際、由来動物、ターゲット物質の順に表記する。具体的に例えば、ヒトのヘモグロビンと選択的に相互作用するヤギ由来の抗体である場合、「ヤギ抗ヒトヘモグロビン抗体」と表記する。

【 0 0 9 3 】

本発明で用いられる I g G は、由来動物と異なる動物の I g G と結合するものであってもよい。そのような例として、ヤギ抗ウサギ I g G 抗体、ウサギ抗ヒツジ I g G 抗体、ヤギ抗マウス I g G 抗体、マウス抗ヤギ I g G 抗体、ヤギ抗ヒト I g G 抗体、ウサギ抗ヒト I g G 抗体、ヒツジ抗ヒト I g G 抗体、またはマウス抗ヒト I g G 抗体などが挙げられる。

10

【 0 0 9 4 】

免疫グロブリンの構造について、単量体である I g G を用いて説明する。I g A は I g G の二量体、I g M は I g G の五量体とみなすことができる。

【 0 0 9 5 】

図 7 A に示すように、免疫グロブリン 1 0 は、2 本の重鎖 1 1 と呼ばれるポリペプチド鎖と 2 本の軽鎖 1 2 と呼ばれるポリペプチド鎖とが、ジスルフィド結合によって連結され、一つの巨大な分子を形成している。

【 0 0 9 6 】

図 7 B に示すように、免疫グロブリン 1 0 には、F a b 領域 1 5 と呼ばれる領域と F c 領域 1 6 と呼ばれる領域とが存在する。F a b 領域 1 5 の先端には、ターゲット分子と結合するための結合部位 1 3 が存在する。

20

【 0 0 9 7 】

図 7 B および図 7 C に示すように、F a b 領域 1 5 と F c 領域 1 6 との境界領域において、2 本の重鎖 1 1 どうしが 2 つのジスルフィド結合によって連結されている。この領域をヒンジ領域 1 4 と呼ぶ。ヒンジ領域 1 4 は、F a b 領域 1 5 と F c 領域 1 6 との間に存在する柔軟なアミノ酸配列である。本明細書において、重鎖 1 1 どうしを切り離してヒンジ領域 1 4 でなくなった場合も、ヒンジ領域 1 4 を形成していた領域を、便宜的にヒンジ領域と呼ぶ。

30

【 0 0 9 8 】

免疫グロブリン 1 0 にタンパク質分解酵素を作用させると、F c 領域 1 6 が分解され、ヒンジ領域 1 4 と F a b 領域 1 5 とからなる部分構造体が残る。この部分構造体は、F ( a b ' )<sub>2</sub> と呼ばれる。この分解反応には一般的にペプシンが使用されるが、反応条件を十分に検討すれば、他のタンパク質分解酵素を使用することも可能である。

【 0 0 9 9 】

F ( a b ' )<sub>2</sub> に対し、適切な還元力を有する還元剤を作用させると、重鎖 1 1 どうしを連結していたジスルフィド結合が切断される。これにより、図 8 A に示すように、1 本の軽鎖 1 2 と 1 本の重鎖 1 1 のうちの F a b 領域 1 5 およびヒンジ領域 1 4 に含まれていた部分とからなる部分構造体 1 7 が生成される。部分構造体 1 7 は、F a b ' と呼ばれる。

40

【 0 1 0 0 】

F a b ' を、メルカプト基と反応しうる官能基に作用させれば、F a b ' と当該官能基との間で結合を形成させることができる。本発明の実施形態による半導体センサにおいて、F a b ' は連結基を介して半導体成分に結合または付着しているが、そのためにこの反応を利用することができる。

【 0 1 0 1 】

他の例として、免疫グロブリン 1 0 に還元剤を作用させると、図 8 B に示すように、重鎖 1 1 どうしを連結していたジスルフィド結合が切断される。これにより、1 本の軽鎖 1

50

2と1本の重鎖11とからなり、ヒンジ領域14にメルカプト基を有する部分構造体18が生成され。この部分構造体18を、本明細書において、「還元型免疫グロブリン半量体」と呼ぶ。還元型免疫グロブリン半量体も、メルカプト基と反応しうる官能基に作用させることによって、当該官能基との間で結合を形成させることができる。

【0102】

なお、ここでは、天然型の免疫グロブリン10を処理して、その部分構造体を取得する方法について説明したが、本発明における免疫グロブリンの部分構造体の取得方法はこれらに限定されない。実質的に同じものが得られるのならば、他の方法を用いてもよい。他の方法としては、例えば、Fab'や還元型免疫グロブリン半量体をコードしたベクターを大腸菌に導入して取得する方法などが挙げられる。

10

【0103】

以上の処理によって免疫グロブリン10を小型化できる。その結果、ターゲット物質の電荷により生じる電界を半導体層4に効果的に伝えることができ、検出感度が向上する。

【0104】

免疫グロブリン10の部分構造体の出発物質としては、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体のいずれであってもよい。センサ間の特性ばらつき低減の観点からは、モノクローナル抗体が好ましい。ポリクローナル抗体を出発物質とする場合であっても、精製ポリペプチドを結合したアフィニティークラムに抗体を結合させる工程を含む、いわゆる吸収法によって、特異抗体を得ることができる。

【0105】

20

モノクローナル抗体を出発物質として用いる場合、その抗体として、キメラ抗体（例えば、マウスモノクローナル抗体の可変領域を有するヒト抗体）、ヒト化抗体（例えば、マウスモノクローナル抗体の相補性決定領域を有するヒト抗体）を用いることもできる。また、公知の、遺伝子工学的手法やタンパク質工学的手法を利用して、免疫グロブリンの一部に意図的に変異を導入した抗体であってもよい。

【0106】

用いる免疫グロブリンの部分構造体の分子量も、センサの性能に影響を与える。部分構造体の分子量が小さいほど、半導体層4近傍でターゲット物質を捕捉することができるという利点や、半導体層4により多くの数の部分構造体を導入することができるという利点がある。一方、もとの免疫グロブリンの立体構造をできる限り温存した方が、ターゲット物質に対する結合能力が維持される。これらの二つの効果のバランスから、ターゲット捕捉体Xとして用いる、免疫グロブリンの部分構造体の分子量は、20000以上が好ましく、30000以上がより好ましく、35000以上が特に好ましい。また、免疫グロブリンの部分構造体の分子量は、120000以下が好ましく、100000以下がより好ましく、58000以下が特に好ましい。

30

【0107】

本発明における免疫グロブリンの部分構造体の分子量は、試料をマトリックス支援レーザー脱離イオン化法 - 飛行時間型質量分析法 (MALDI-TOFMS) によって分析することで決定される値である。

【0108】

40

(半導体成分)

本発明で用いることのできる半導体成分としては、単体半導体、化合物半導体、有機半導体、ナノカーボン材料などがある。

【0109】

単体半導体としては、シリコン、ゲルマニウムなどのIV族元素が用いられる。シリコンを用いる場合の形態としては、アモルファスシリコン、ポリシリコン(多結晶シリコン)、単結晶シリコンなどが挙げられる。シリコン半導体を用いる場合は、板状で用いてもよいし、シリコンナノワイヤの形状で用いてもよい。シリコンナノワイヤとは、直径が1nm以上999nm以下の繊維状のシリコン半導体のことである。直径が細いほど、環境を敏感に感じ取れるため、感度が良い。そのため、シリコンナノワイヤを用いる場合は、

50

直径1 nm以上100 nm以下のものが好ましい。

【0110】

シリコンナノワイヤの作製方法としては、固相法、液相法、気相法、化学気相成長法（CVD法）、VLS（Vapor-Liquid-Solid）法、基板のエッチングによる方法などが挙げられる。

【0111】

化合物半導体は、さらに、II-V族半導体、III-V族半導体、IV族化合物半導体、I-III-V族半導体、II-IV-V族半導体などに分類することができる。II-V族半導体としては、ZnSe、CdS、ZnOなどが挙げられる。III-V族半導体としては、GaAs、InP、GaNなどが挙げられる。IV族化合物半導体としては、SiC、SiGeなどが挙げられる。I-III-V族半導体としては、CuInSe<sub>2</sub>、AgGaTe<sub>2</sub>などが挙げられる。II-IV-V族半導体としては、ZnSiAs<sub>2</sub>、CdGeAs<sub>2</sub>などが挙げられる。

10

【0112】

有機半導体としては、ペンタセン、アントラセン、ルブレン、ペリレン、コロネン、フタロシアニンなどの多環芳香族炭化水素や、ポリチオフェン、ポリパラフェニレンビニレン、ポリアセチレン、ポリピロール、ポリアニリンなどのポリマーなどが挙げられる。

【0113】

ナノカーボン材料としては、フラレン、CNT、グラフェン、カーボンナノホーンなどがあり、それぞれについて以下に述べる。本発明においては、ナノカーボン材料どうしを組み合わせて用いてもよい。例として、CNTの内側にフラレンが内包された、ピーポッドが挙げられる。

20

【0114】

フラレンは、炭素原子どうしがsp<sup>2</sup>混成軌道間相互作用によって結合している、多面体構造をした化合物である。多面体は、五員環と六員環とから構成される。多面体を構成する炭素数としては、60、70、74、76、78などがある。フラレンは1分子で用いても良いし、複数のフラレン分子が集合したフラレンナノウィスカーや、フラレンナノウィスカーが中空構造を形成したフラレンナノファイバーの形態で用いても良い。

【0115】

グラフェンは、グラフェン・シートとも呼ばれ、理想的には全ての炭素原子どうしがsp<sup>2</sup>混成軌道間相互作用で結合し、六角形格子構造をとっている。グラフェンが多数積層されると、グラファイトとなる。グラフェンは、バンドギャップが存在しない特殊な半導体である。グラフェンは非常に高い電子移動度を示すため、半導体層4中の半導体成分として有望である。

30

【0116】

炭素の層を数原子層まで重ねたものも含めてグラフェンと呼ばれる。本発明で用いられるグラフェンは、炭素の層が10原子層以下であることが好ましく、3原子層以下であることがより好ましく、単原子層であることが特に好ましい。

【0117】

グラフェンの合成方法は、特に限定されないが、例えば機械剥離法、化学剥離法、炭化ケイ素加熱法（以下、SiC加熱法）、または熱化学気相成長法（以下、熱CVD法）などが挙げられる。

40

【0118】

グラフェンが基板1上に存在することは、簡易的に光学顕微鏡によって確認することができる。光学顕微鏡による観察は簡便な方法ではあるが、注意深く観察することで、単層、2層、3層のグラフェンを見分けることも可能である。より詳細な分析にはラマン分光法が用いられる。

【0119】

CNTとしては、1枚の炭素膜（グラフェン・シート）が円筒状に巻かれた単層CNT

50

、2枚のグラフェン・シートが同心円状に巻かれた2層CNT、複数のグラフェン・シートが同心円状に巻かれた多層CNTなどが挙げられる。本発明においては、これらのいずれを用いてもよいが、高い半導体特性を得るためには、単層CNTを用いるのが好ましい。CNTは、アーク放電法、化学気相成長法(CVD法)、レーザー・アブレーション法等により得ることができる。

#### 【0120】

CNTは、半導体型CNTを80重量%以上含むことがより好ましい。さらに好ましくは、半導体型CNTを95重量%以上含むことである。半導体型が80重量%以上のCNTを得る方法としては、既知の方法を用いることができる。例えば、密度勾配剤の共存下で超遠心する方法、特定の化合物を選択的に半導体型もしくは金属型CNTの表面に付着させ、溶解性の差を利用して分離する方法、電気的性質の差を利用し電気泳動等により分離する方法などが挙げられる。本発明における半導体型CNTの含有率は、ラマンスペクトルにおいて、金属型CNTのピーク面積と半導体型CNTのピーク面積との比から算出される値である。

10

#### 【0121】

本発明において、CNTの長さは、適用されるセンサにおける、第1電極2と第2電極3との間の距離よりも短いことが好ましい。具体的には、CNTの平均長さは、チャンネル長によるが、好ましくは2 $\mu$ m以下、より好ましくは1 $\mu$ m以下である。CNTの平均長さとは、ランダムに選択した20本のCNTの長さの平均値を言う。CNT平均長さの測定方法としては、原子間力顕微鏡、走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡等で得た画像の中から、20本のCNTをランダムに選択し、それらの長さの平均値を得る方法が挙げられる。

20

#### 【0122】

一般に市販されているCNTは長さに分布があり、電極間距離よりも長いCNTが含まれることがあるため、CNTを電極間距離よりも短くする工程を加えることが好ましい。例えば、硝酸、硫酸などによる酸処理、超音波処理、または凍結粉碎法などにより短繊維状にカットする方法が有効である。またフィルターによる分離を併用することは、純度を向上させる点でさらに好ましい。

#### 【0123】

また、CNTの直径は特に限定されないが、1nm以上100nm以下が好ましく、より好ましくは1nm以上50nm以下である。

30

#### 【0124】

本発明では、CNTを溶媒中に均一分散させ、分散液をフィルターによつてろ過する工程を設けることが好ましい。フィルター孔径よりも小さいCNTを濾液から得ることで、電極間距離よりも短いCNTを効率よく得られる。この場合、フィルターとしてはメンブレンフィルターが好ましく用いられる。ろ過に用いるフィルターの孔径は、チャンネル長よりも小さければよく、0.5 $\mu$ m以上10 $\mu$ m以下が好ましい。他にCNTの長さを短くする方法として、酸処理、凍結粉碎処理などが挙げられる。

#### 【0125】

カーボンナノホーンは、グラフェンを円錐形に丸めた構造をしている。カーボンナノホーンは、室温下、アルゴンガス雰囲気中で、グラファイトに二酸化炭素レーザーを照射することで合成することができる。カーボンナノホーンの直径は、2nm以上5nm以下程度のものが好ましい。カーボンナノホーンは、分離工程を施さない場合は集合体を形成している。本発明では、集合体のまま用いてもよいし、一つ一つを分離して用いてもよい。

40

#### 【0126】

本発明の実施形態によるセンサにおいて、半導体成分としては、移動度が大きく、比表面積が大きい観点から、フラレン、CNT、グラフェンおよびカーボンナノホーンからなる群より選ばれる少なくとも一種であることが好ましく、さらにこれらの中でも、生産タクトの観点から、CNTが特に好ましい。

#### 【0127】

50

本発明の実施形態によるセンサにおいて、半導体層4中の半導体成分は、その表面が半導体特性を示さない極薄い膜で覆われていてもよい。これは、半導体成分が直接溶液にさらされると、予期せぬ電気特性変化を招く場合があるためである。半導体成分を覆っている極薄い膜の上に共役系有機化合物が付着していてもよい。但し、半導体成分を被覆している膜の厚さは、本発明の半導体素子をセンサとして使用した際に、その電氣的な検出を阻害しない程度の膜厚であることが好ましい。具体的には、300nm以下が好ましく、200nm以下がより好ましく、100nm以下が特に好ましい。

#### 【0128】

(分散剤)

半導体成分としてナノカーボン材料複合体を用いた場合、ナノカーボン材料表面の少なくとも一部に分散剤を付着させることが好ましい。これにより、ナノカーボン材料の保有する高い電氣的特性を損なうことなく、ナノカーボン材料を溶液中に均一に分散することが可能になる。また、ナノカーボン材料が均一に分散した溶液から、塗布法により、均一に分散したナノカーボン材料膜を形成することが可能になる。これにより、高い半導体特性を実現できる。

10

#### 【0129】

ナノカーボン材料に分散剤を付着させる方法は、(I)溶融した分散剤中にナノカーボン材料を添加して混合する方法、(II)分散剤を溶媒中に溶解させ、この中にナノカーボン材料を添加して混合する方法、(III)ナノカーボン材料をあらかじめ超音波等で予備分散させておき、そこへ分散剤を添加し混合する方法、(IV)溶媒中に分散剤とナノカーボン材料を入れ、この混合系へ超音波を照射して混合する方法などが挙げられる。本発明では、いずれの方法を用いてもよく、いずれかの方法を組み合わせてもよい。

20

#### 【0130】

分散剤としては、特に限定されるものではないが、具体的には、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース類、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール類、ポリヒドロキシメチルメタクリレートなどのアクリル樹脂、ポリ-3-ヘキシルチオフェンなどの共役系重合体、アントラセン誘導体、ピレン誘導体などの多環芳香族化合物、ドデシル硫酸ナトリウム、コール酸ナトリウムなどの長鎖アルキル有機塩などが挙げられる。ナノカーボン材料との相互作用の観点から、アルキル基、芳香族炭化水素基などの疎水基を有するものや共役構造を有するものが好ましく、共役系重合体が特に好ましい。共役系重合体であれば、ナノカーボン材料の保有する高い電氣的特性を損なうことなくナノカーボン材料を溶液中に均一に分散する効果や高い半導体特性といった効果がより向上する。

30

#### 【0131】

(共役系重合体)

本発明の実施形態によるセンサにおいて、半導体成分の少なくとも一部に共役系重合体が付着していることが好ましい。ここで言う「付着」とは、ターゲット認識分子が半導体層4に付着する場合と同じ現象を意味する。共役系重合体とは、モノマーユニット内において、またはモノマーユニット内および隣接するモノマーユニット間において、原子間の多重結合の共役系が連なっている重合体のことである。共役系重合体は、半導体成分が直接、試料溶液に触れることによって予期せぬ電気特性変化が起こることを防ぐとともに、共役系によって半導体成分の電子伝達を補助する役割も担う。

40

#### 【0132】

共役系重合体としては、ポリチオフェン系重合体、ポリピロール系重合体、ポリアニリン系重合体、ポリアセチレン系重合体、ポリ-p-フェニレン系重合体、ポリ-p-フェニレンビニレン系重合体などが挙げられるが、特に限定されない。上述した重合体は単一のモノマーユニットが並んだものが好ましく用いられるが、異なるモノマーユニットをブロック共重合したもの、ランダム共重合したもの、グラフト共重合したものも用いられる。

#### 【0133】

50

上述した重合体の中でも、共役系の電子軌道が大きく、半導体成分との相互作用が大きくなる観点から、繰り返し単位中に硫黄原子を含む複素環が存在する共役系重合体が好ましい。その中でも、半導体成分への付着が強固であり、電子伝導補助効果の高い、チオフェン系重合体、チアジアゾール系重合体、ベンゾチアジアゾール系重合体が、特に好ましい。

**【0134】**

共役系重合体の好ましい分子量は、数平均分子量で800以上10000以下である。また、上述した重合体は必ずしも高分子量である必要はなく、直鎖状共役系からなるオリゴマーであってもよい。

**【0135】**

また、共役系重合体が側鎖を含有し、その側鎖の少なくとも一部にヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、メルカプト基、スルホ基、ホスホン酸基、それらの有機塩または無機塩、ホルミル基、マレイミド基、およびスクシンイミド基からなる群より選ばれる少なくとも一つの官能基を含有することが好ましく、アミド基、エステル基およびイミド基からなる群より選ばれる少なくとも一つの官能基を含有することが特に好ましい。これらの官能基どうしが結合して環を形成していてもよい。

**【0136】**

本明細書において、側鎖とは、共役系重合体の主鎖を構成する原子に置換して連結された、少なくとも一つの炭素原子を含む分子鎖を指す。また、側鎖に官能基を含むとは、側鎖の末端に上述した官能基を含むことや、側鎖から枝分かれして上述した官能基を含むことをいう。そして、鎖とは、2つ以上の原子が直列して連結したものをいう。このとき、上述した官能基に含まれる原子の1つを、分子鎖を構成する原子に含めることができる。したがって、例えば、主鎖に $\text{CH}_2 - \text{COOH}$ によって表される基が連結している場合、これはカルボキシ基を含有する側鎖である。

**【0137】**

この側鎖は、アルキレン基を分子鎖の少なくとも一部に含有することが好ましい。また、共役系重合体の側鎖が、アルキレン基を介して上述した官能基を含有することが好ましい。アルキレン基は、主鎖である共役系重合体を構成する原子に直接結合していてもよいし、エーテル結合、エステル結合などを介して結合していてもよい。

**【0138】**

アルキレン基とは、例えば、メチレン基、エチレン基、*n*-プロピレン基、イソプロピレン基、*n*-ブチレン基、*sec*-ブチレン基、*tert*-ブチレン基、シクロプロピレン基、シクロヘキシレン基、ノルボルニレン基などの2価の飽和脂肪族炭化水素基を示す。アルキレン基は置換基を有していても有していなくてもよい。置換基を有している場合の追加の置換基には特に制限はなく、例えば、アルキル基や、メトキシ基、エトキシ基などのアルコキシ基などを挙げることができる。また、アルキレン基の炭素数は、特に限定されないが、入手の容易性やコストの点から、1以上20以下が好ましく、より好ましくは1以上8以下である。

**【0139】**

上述した構造を有する共役系重合体として、具体的には下記のような構造が挙げられる。なお、各構造中の*n*は繰り返し数を示し、2以上1000以下の範囲である。また、共役系重合体は各構造の単一の重合体でもよく、共重合体でもよい。また、各構造と、その構造で側鎖を有しないものとの共重合体であってもよい。

**【0140】**

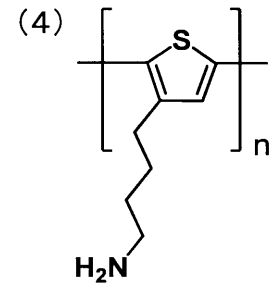
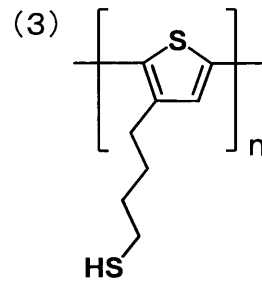
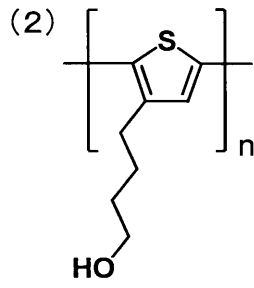
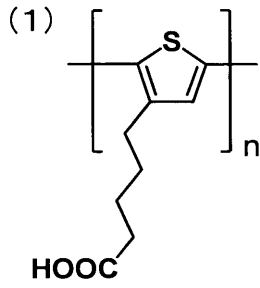
10

20

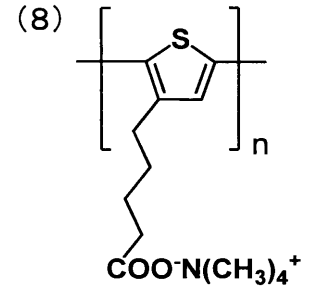
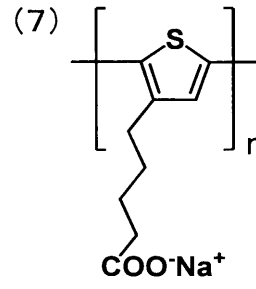
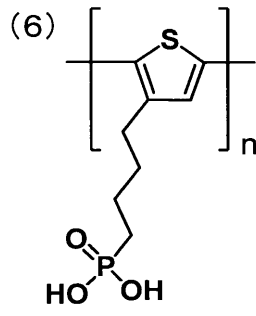
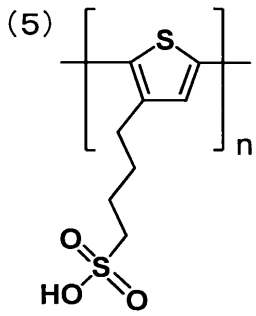
30

40

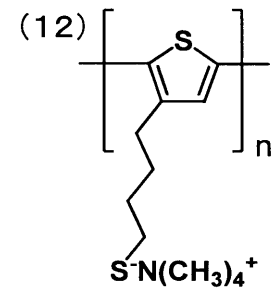
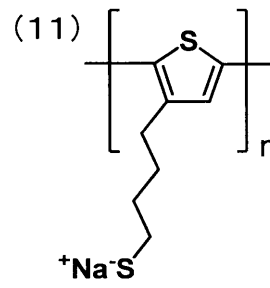
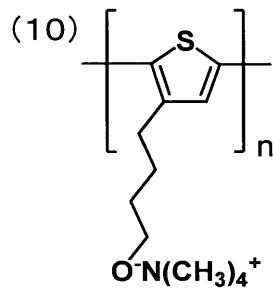
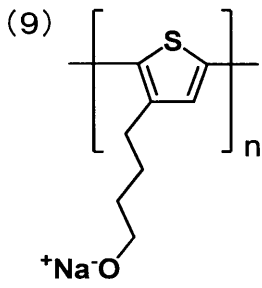
【化 8】



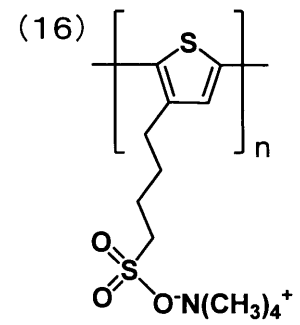
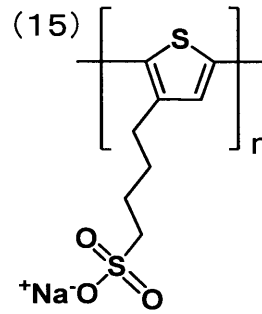
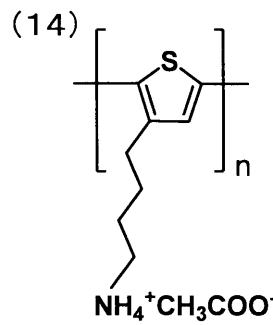
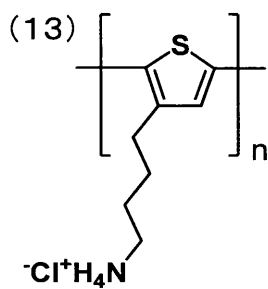
10



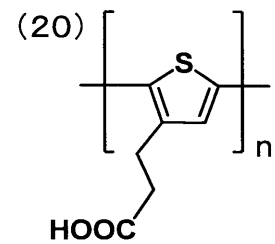
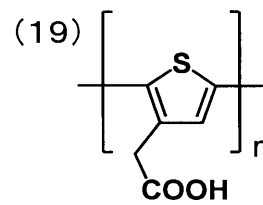
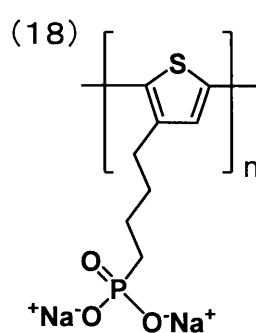
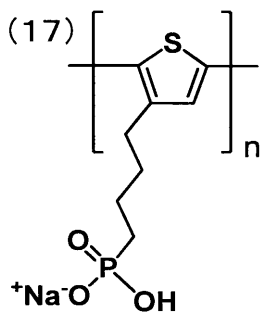
20



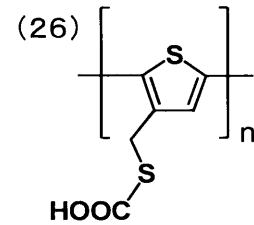
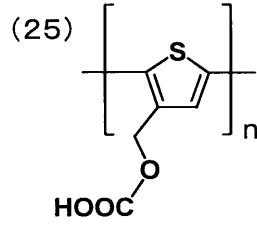
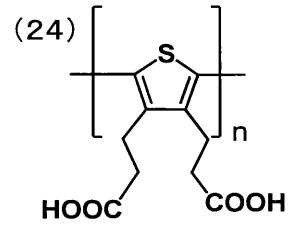
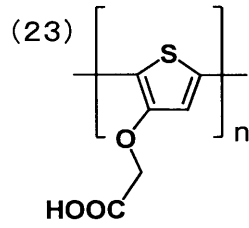
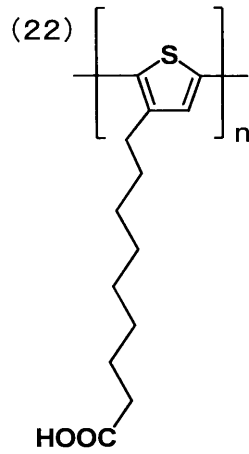
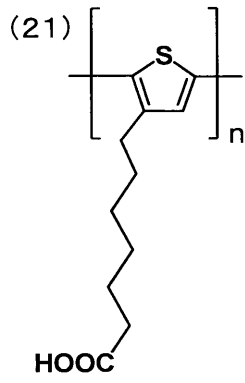
30



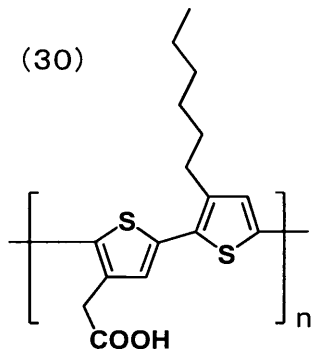
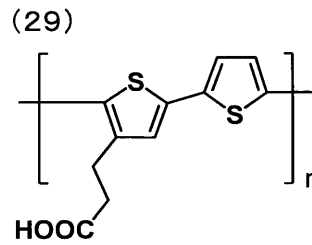
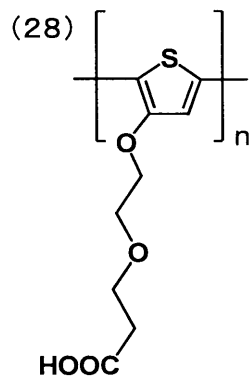
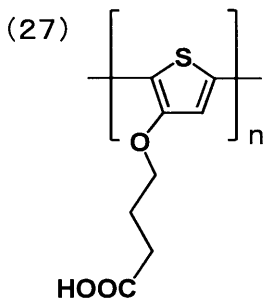
40



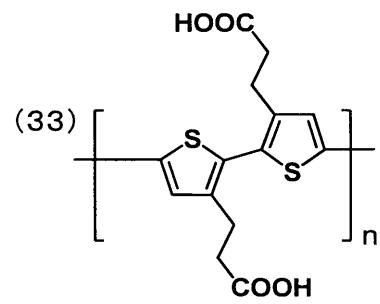
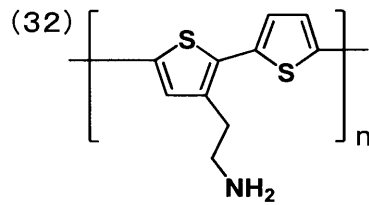
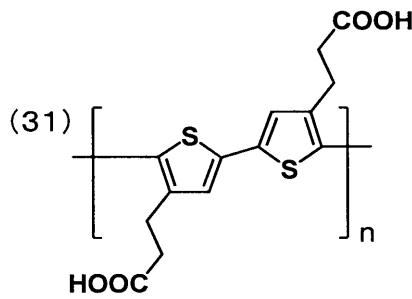
【化9】



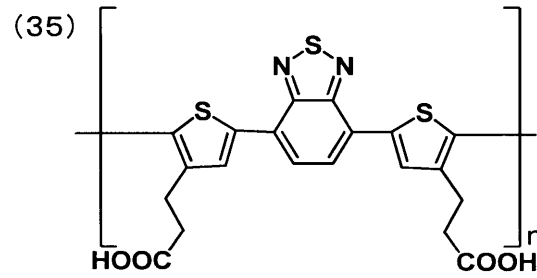
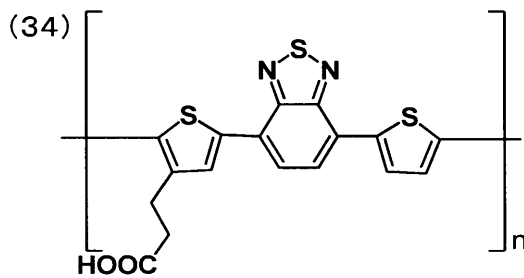
10



20

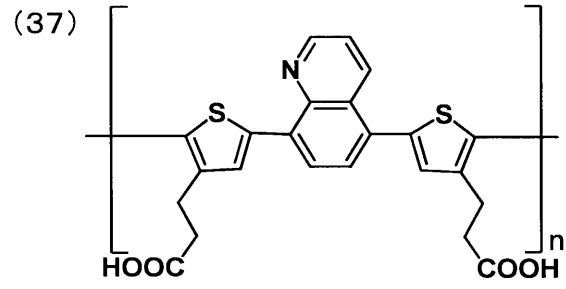
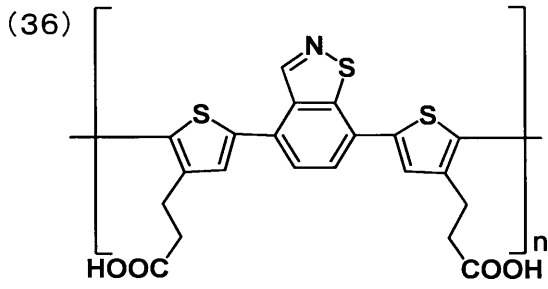


30

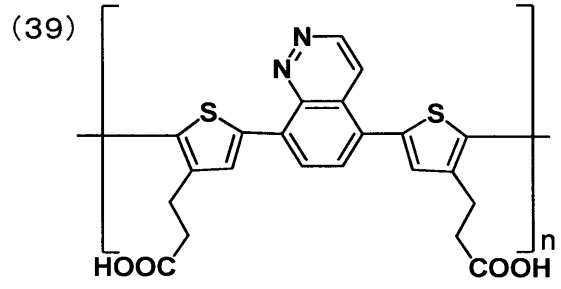
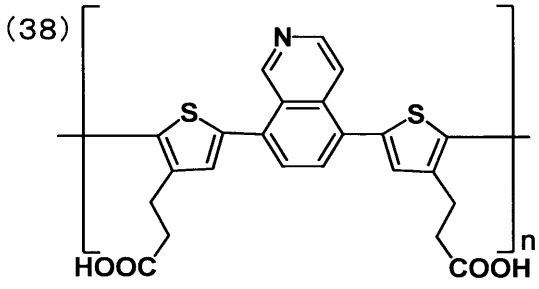


40

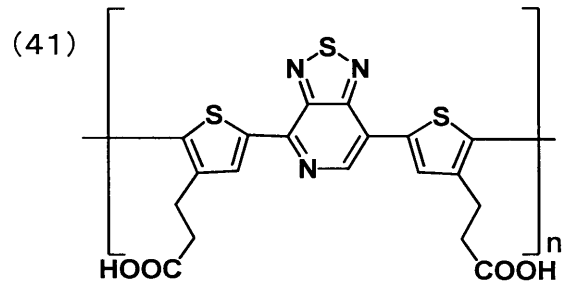
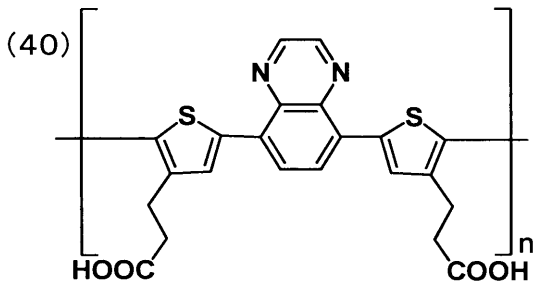
【化 1 0】



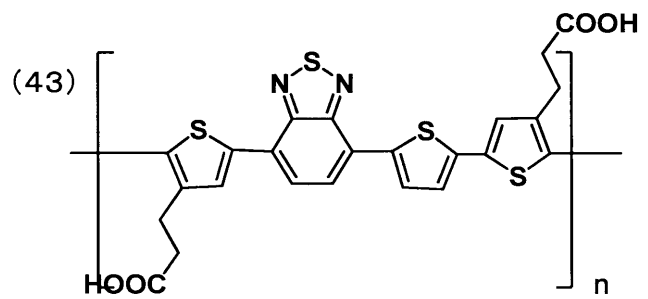
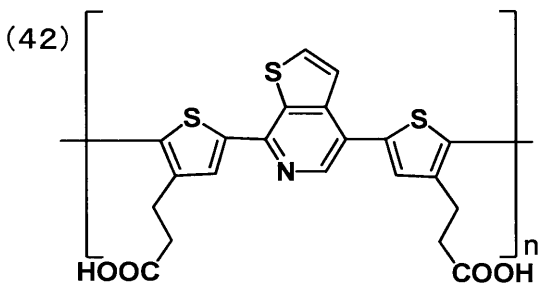
10



20



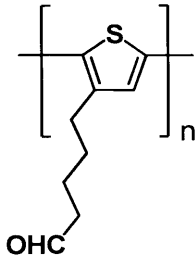
30



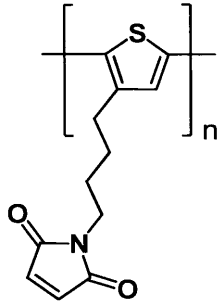
【 0 1 4 3】

【化 1 1】

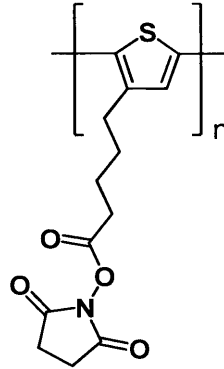
(44)



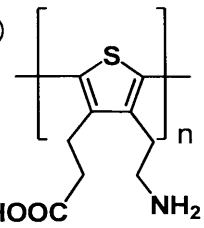
(45)



(46)

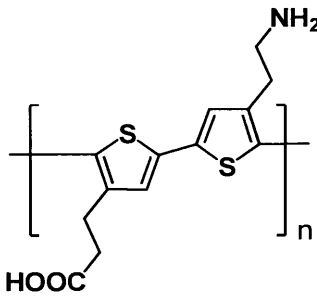


(47)

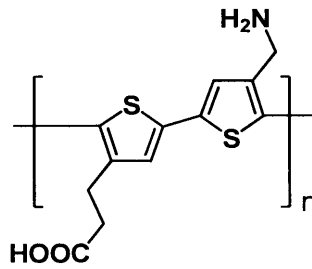


10

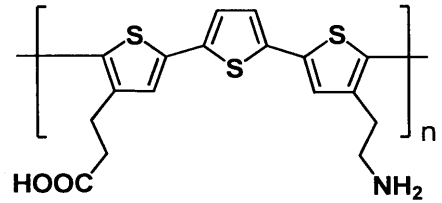
(48)



(49)

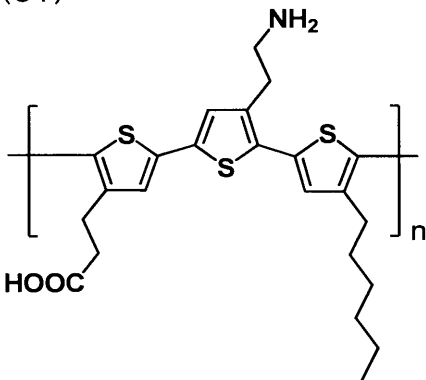


(50)

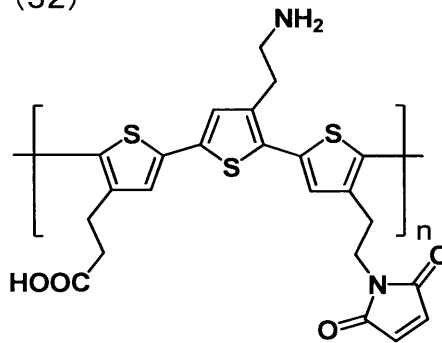


20

(51)

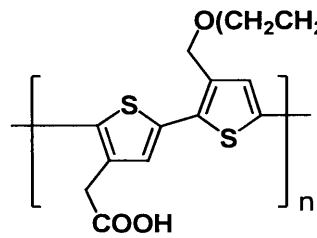


(52)

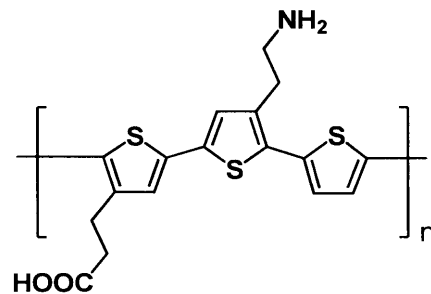


30

(53)



(54)

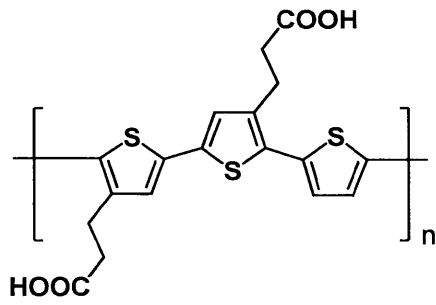


40

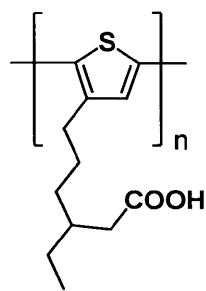
【 0 1 4 4】

【化 1 2】

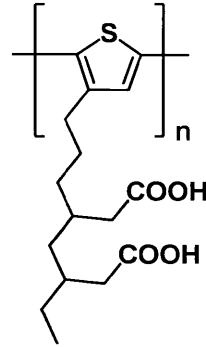
(55)



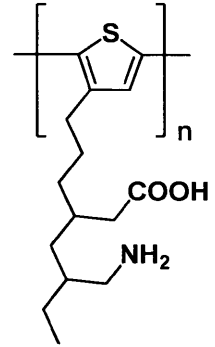
(56)



(57)

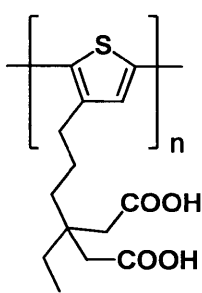


(58)

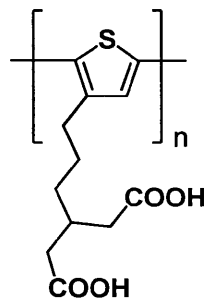


10

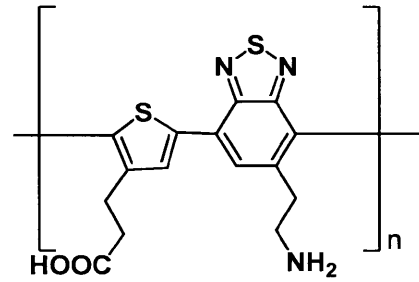
(59)



(60)

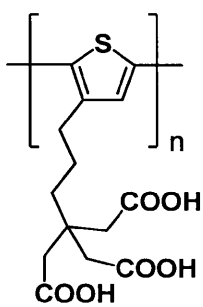


(61)

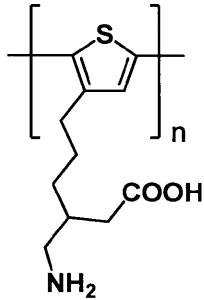


20

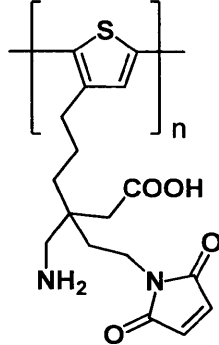
(62)



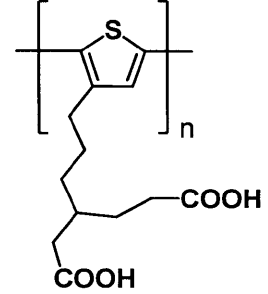
(63)



(64)

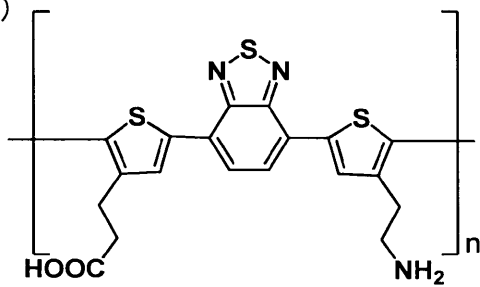


(65)

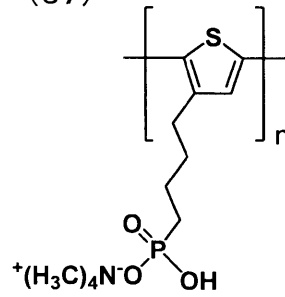


30

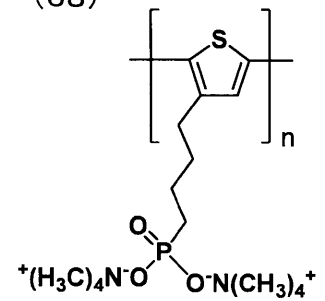
(66)



(67)



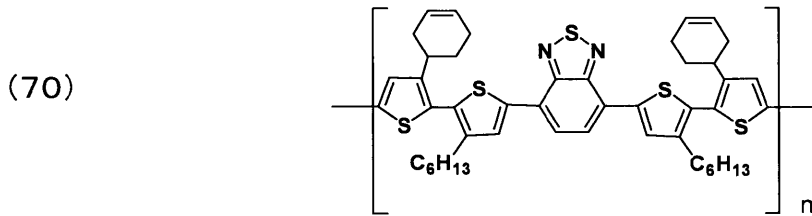
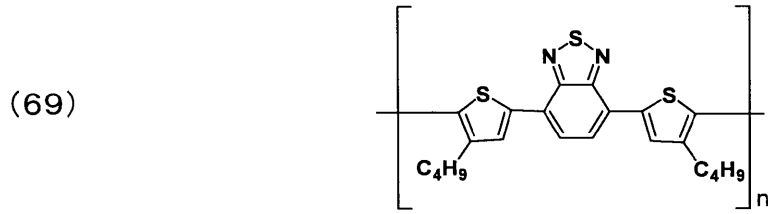
(68)



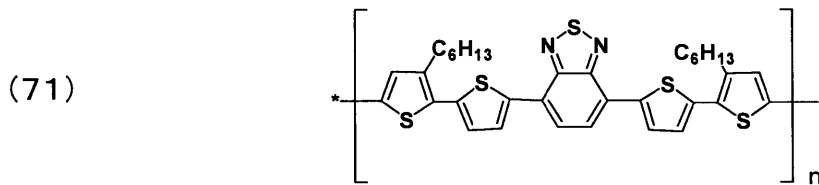
40

【 0 1 4 5】

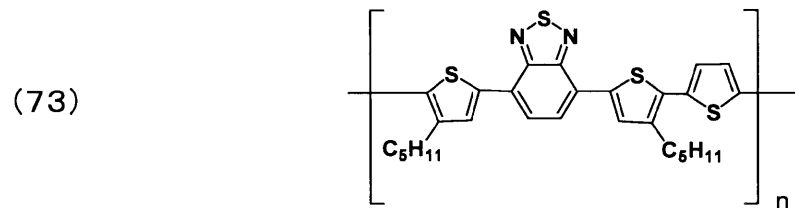
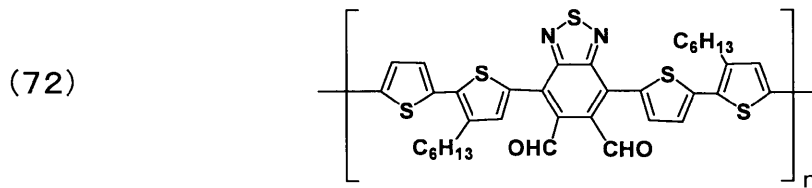
【化 1 3】



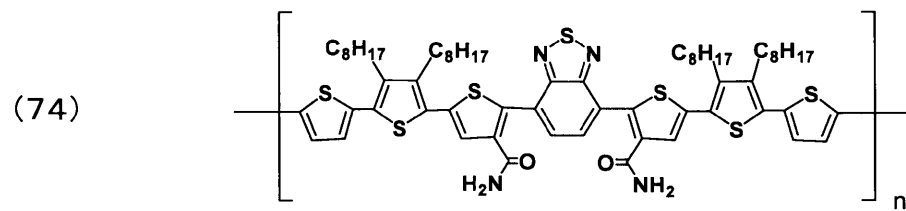
10



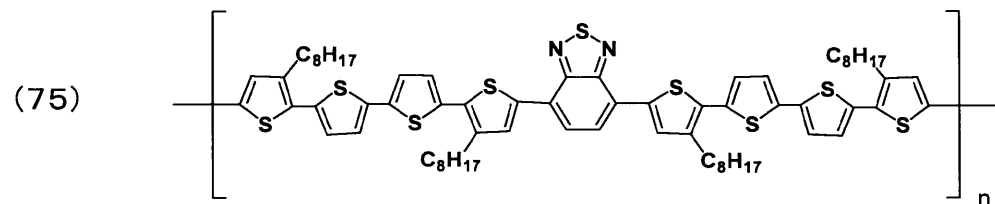
20



30

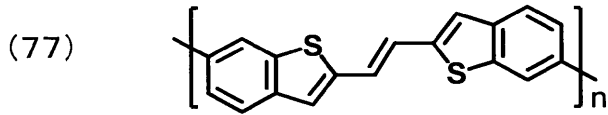
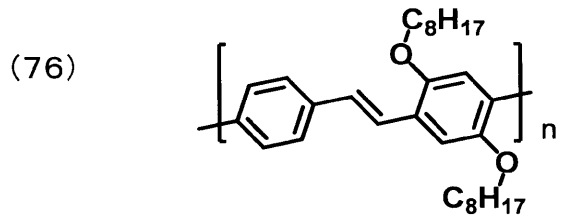


40

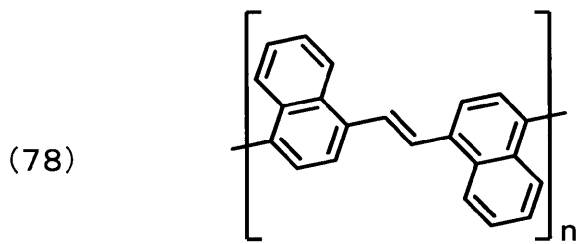


【 0 1 4 6】

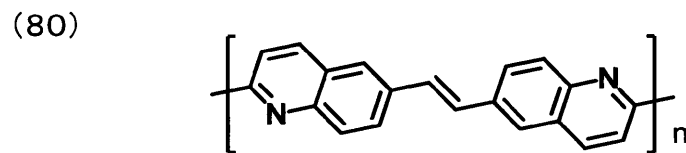
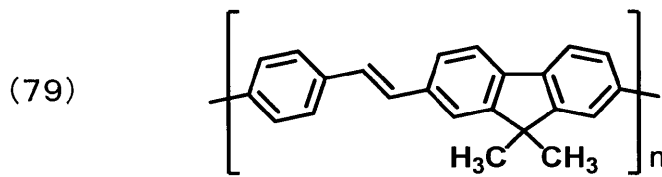
## 【化 1 4】



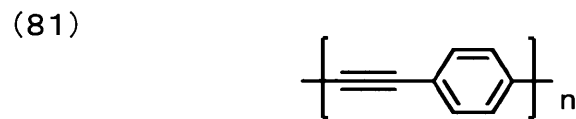
10



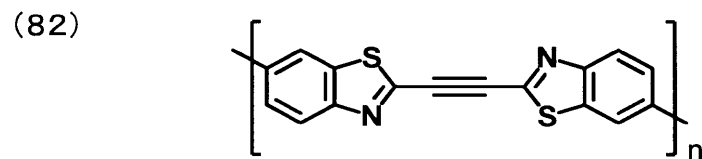
20



30



40



## 【 0 1 4 7】

本発明で用いられる共役系重合体は、公知の方法により合成することができる。モノマーを合成するには、例えば、チオフェンと、カルボキシ基を末端に有するアルキル基を導入したチオフェン誘導体とをカップリングする方法が挙げられる。その具体例として、八

50

ロゲン化したチオフェン誘導体と、チオフェンボロン酸またはチオフェンボロン酸エステルとを、パラジウム触媒下でカップリングする方法、ハロゲン化したチオフェン誘導体と、チオフェングリニャール試薬とを、ニッケルまたはパラジウム触媒下でカップリングする方法などが挙げられる。このようなモノマーを用いて重合反応を行うことによって、側鎖としてカルボキシ基を末端に有するアルキル鎖を導入したポリチオフェン系重合体を得られる。また、チオフェン以外の共役系ユニットとチオフェンとを同様の方法によってカップリングさせたものをモノマーユニットとすることもできる。そのようにして得られたモノマーユニットの末端に重合性置換基を導入し、パラジウム触媒やニッケル触媒下で重合を進行させることで、チオフェン以外の共役系ユニットを含む共役系重合体を得ることができる。

10

## 【0148】

本発明で用いられる共役系重合体からは、合成過程で使用した原料や副生成物などの不純物を除去することが好ましい。その方法として、例えば、シリカゲルカラムグラフィー法、ソックスレー抽出法、濾過法、イオン交換法、キレート法などを用いることができる。これらの方法を2種以上組み合わせてもよい。

## 【0149】

(保護剤)

本発明の実施形態による半導体センサにおいて、半導体成分に、ターゲット物質以外の物質の接近、付着を妨げるための試薬(「保護剤」という)による処理を施してもよい。これにより、ターゲット物質をより選択的に検出できるようになる。保護剤は、半導体成分に物理的に付着させてもよいし、半導体成分中のどこかに結合を介して導入してもよい。

20

## 【0150】

半導体成分に保護剤を付着させる方法としては、(I)半導体成分をあらかじめ超音波等で予備分散させておき、そこへ保護剤を添加し混合する方法、(II)溶媒中に保護剤と半導体成分を入れ、この混合系へ超音波を照射して混合する方法、(III)溶融した保護剤に、基板1上に塗布した半導体成分を浸漬する方法、(IV)保護剤を溶媒中に溶解させ、この中に基板1上に塗布した半導体成分を浸漬する方法などが挙げられる。本発明では、いずれの方法を用いてもよく、いずれかの方法を組み合わせてもよい。検出感度の観点から、(III)や(IV)といった、固液反応を利用して半導体成分に保護剤を付着させる方法が好ましい。

30

## 【0151】

共役系重合体と保護剤は、同一の化合物でも異なる化合物でもかまわないが、検出感度の観点から、異なる化合物であることが好ましい。保護剤の例としては、ウシ血清アルブミン、カゼイン、スキムミルクなどのタンパク質、アミロース、セルロース、デキストラン、カルボキシメチルセルロースなどの多糖類、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール類、エタノールアミン、メルカプトエタノールなどの低分子有機化合物、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンポリオキシテトラメチレンモノメタクリレート、ポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)などの合成高分子などが挙げられる。

40

## 【0152】

共役系重合体を半導体成分に付着させる工程と、半導体成分を保護剤で修飾する工程との順序は、特に限定されるものではないが、共役系重合体を付着させた後に保護剤による修飾を行う順序が好ましい。

## 【0153】

(ターゲット物質)

本発明の実施形態による半導体センサにおけるターゲット物質としては、特に限定されないが、例えば、酵素、抗原、抗体、ハプテン、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド(タンパク質)、ホルモン、核酸、オリゴヌクレオチド、糖、オリゴ糖、多糖などの糖類、低分子化合物、無機物質およびこれらの複合体、ウイルス、細菌、細胞、生体組織お

50

よびこれらを構成する物質などが挙げられる。これらは、ターゲット認識分子との相互作用により、本発明の実施形態による半導体センサにおける半導体層の電気特性に変化をもたらす。

【0154】

本発明の実施形態による半導体センサによって、低分子化合物も検出することができる。低分子化合物としては、特に限定されるものではないが、例えば、生体から発せられる、アンモニアやメタンなどの常温常圧で気体の化合物や、尿酸などの固体化合物が挙げられる。

【0155】

本発明の実施形態による半導体センサは、ターゲット捕捉体Xとしてタンパク質または核酸を利用しているため、生体由来の物質との相性が良い。よって、本発明の実施形態による半導体センサは、生体由来の物質を検出対象とする半導体センサであることが好ましい。なお、ここではウイルスも生体由来の物質として扱う。

10

【0156】

本発明の実施形態による半導体センサにおける、ターゲット捕捉体X/ターゲット物質の組み合わせとしては、例えば、T-PSA-mAb(前立腺特異抗原用のモノクローナル抗体)/PSA(前立腺特異抗原)、anti-hCG-mAb(抗ヒト絨毛性ゴナドトロピン抗体)/hCG(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)、抗AFPポリクローナル抗体(ヒト組織免疫染色用抗体)/フェトプロテイン、anti-トロポニンT(抗トロポニンT抗体)/トロポニンT、anti-CK-MB(抗クレアチニンキナーゼMB抗体)/CK-MB(クレアチニンキナーゼMB)、anti-PIVKA-II(抗protein induced by vitamin K absence or antagonist(PIVKA)-II抗体)/PIVKA-II、anti-CA15-3(乳癌C腫瘍マーカー)抗体/CA15-3、anti-CEA(抗癌胎児性抗原抗体)/CEA(癌胎児性抗原)、anti-CYFRA(抗サイトケラチン19フラグメント抗体)/CYFRA(サイトケラチン19フラグメント)、anti-p53(抗p53タンパク質抗体)/p53(p53タンパク質)、抗ヘモグロビン抗体/ヘモグロビン、抗糖化ヘモグロビン抗体/糖化ヘモグロビン、抗ナトリウム利尿ペプチド(BNP)抗体/BNP、グルコースデヒドロゲナーゼ(GDH)/グルコース、グルコースオキシダーゼ/グルコース、デオキシリボ核酸(DNA)/リボ核酸(RNA)等が挙げられる。本発明の実施形態による半導体センサは、ガスセンサ、イオンセンサ、心筋マーカーセンサ、腫瘍マーカーセンサ、ヘモグロビンセンサ、糖化ヘモグロビンセンサなどの各種センサに利用できる。

20

30

【0157】

本発明の実施形態による半導体センサにおいて、広い濃度範囲に亘って測定誤差を生じにくいターゲット物質は、ヘモグロビンおよび糖化ヘモグロビンであり、これらを検出対象とした半導体センサとすることが特に好ましい。すなわち、ターゲット捕捉体Xが、ヘモグロビンまたは糖化ヘモグロビンの少なくとも一方と選択的に相互作用する免疫グロブリンの部分構造体であることが好ましい。

【0158】

また、本発明の実施形態による半導体センサは、ヘモグロビンおよび糖化ヘモグロビンの検出に適していることから、半導体センサと、グルコースを検出するセンサとを含んで複合センサを構成しても良い。複合センサにおいて、ターゲット物質の1つである糖化ヘモグロビンは、ヘモグロビンA1c(以下、HbA1cと略記)が特に好ましい。グルコースとHbA1cという、糖尿病の指標となる複数の物質の生体液中濃度を測定するセンサによって、糖尿病の病状監視を効果的に行うことができる。

40

【0159】

(生体液)

本発明の実施形態による半導体センサは、生体液中の物質を検出する目的でも使用することができる。生体液とは、生物がなんらかの形で生物の体内に持っている液体である。

50

生体から採取されるあらゆる液体、例えば、血液、組織液、体腔液、消化液、尿、唾液、汗、涙、鼻水、精液、リンパ液、腔液、羊水、乳汁、髄液、滑液、および細胞懸濁液などをそのまま用いることができる。また、生体試料中から細胞成分等を予め破砕または除去した試料であってもよい。本発明の実施形態による半導体センサに供する試料としては、生体液の中でも、血液、唾液、汗、涙、尿などが入手の容易性で好ましく、中でも血液が、生体情報を数多く含むためより好ましい。

【0160】

(半導体センサの製造方法)

本発明の実施形態による半導体センサの製造方法として、第1の実施形態に係る半導体センサの製造方法を例にして説明する。この半導体センサの製造方法は、半導体成分を基板1上に塗布および乾燥して半導体層を形成する工程を含む。なお、製造方法は下記に限定されるものではない。

10

【0161】

まず、基板1上に第1電極2および第2電極3を形成する。形成方法は、例えば、金属蒸着、スピコート法、ブレードコート法、スリットダイコート法、スクリーン印刷法、パーコーター法、鋳型法、印刷転写法、浸漬引き上げ法、またはインクジェット法などの公知の方法が挙げられる。それぞれの電極2, 3をパターン状に形成するには、マスクなどを用いて直接パターンを形成してもよい。また、基板1上にレジストを塗布し、露光および現像してレジスト膜を所望のパターンに加工してから、エッチングすることにより、電極をパターンングすることも可能である。

20

【0162】

次に半導体層4を形成する。その方法は、基板1上に半導体成分を塗布する工程と、ターゲット認識分子の前駆体をこの半導体成分に結合または付着させる工程と、このターゲット認識分子の前駆体とターゲット捕捉体Xとの間で結合を形成させる工程と、を含む製造方法が好ましい。ここで、「ターゲット認識分子の前駆体」とは、ターゲット認識分子のうち、ターゲット捕捉体Xを除いた部分のことをいう。ターゲット認識分子の前駆体とターゲット捕捉体Xとの間で結合を形成させると、本発明に用いられるターゲット認識分子となる。

【0163】

半導体成分にターゲット認識分子の前駆体を結合または付着させる方法としては、真空中でターゲット認識分子の前駆体を蒸着する方法、ターゲット認識分子の前駆体が溶解した溶液に、半導体成分を含む層を浸漬する方法、半導体層にターゲット捕捉体X以外の部分からなるターゲット認識分子の前駆体を塗布する方法、または半導体成分を含む層に、ターゲット認識分子の前駆体が溶解した溶液を塗布する方法などが挙げられる。

30

【0164】

ターゲット認識分子の前駆体とターゲット捕捉体Xとの間に結合を形成させる方法としては、真空中で半導体成分を含む層にターゲット捕捉体Xを衝突させて反応させる方法、半導体成分を含む層をターゲット捕捉体Xが溶解した溶液に浸漬する方法、半導体成分を含む層にターゲット捕捉体Xが溶解した溶液を塗布する方法などが挙げられる。

【0165】

以下、ターゲット認識分子の前駆体を半導体成分に付着させた後、ターゲット認識分子の前駆体とターゲット捕捉体Xとの間で結合を形成させ、ターゲット認識分子とする反応について、具体例を用いて説明する。まず、2つの電極の間に、半導体成分としてCNTを配置した基板を作製する。次に、ピレニル基とマレイミド基とを有する、ターゲット認識分子の前駆体を、アセトニトリルなどの有機溶媒に溶解させる。その溶液へ、上述したように作製しておいた基板を浸漬させる。すると、図9Aに示したように、CNT19とピレン環との電子相互作用によって、ターゲット認識分子の前駆体がCNT19上に付着する。但し、図中のL'は、反応後連結基Lとなる構造のうち、マレイミド基部分を除いた構造である。

40

【0166】

50

このようにして、CNT 19上にターゲット認識分子の前駆体を固定化した基板を、次に、ターゲット捕捉体Xとして免疫グロブリンの部分構造体20である、Fab'を溶解した水溶液に浸漬させる。すると、Fab'のヒンジ領域の硫黄原子21が、ターゲット認識分子の前駆体のマレイミド基と反応して結合を形成し、ターゲット認識分子が得られる。つまり、この反応の結果、図9Bに示したように、CNT 19上にターゲット認識分子が固定化された状態となる。

#### 【0167】

半導体成分の基板1上への配置とターゲット認識分子の固定化とは、別々に行ってもよいし、一括して行ってもよい。一括して行うには、例えば、あらかじめターゲット認識分子が結合または付着している半導体成分を用いて半導体層を形成する方法が挙げられる。

10

#### 【0168】

他の実施形態に係る半導体センサの製造方法にも、上述した方法を準用することができる。例えば、第2の実施形態による半導体センサの製造方法は、第1の実施形態による半導体センサの製造方法に対し、基板1上に、先に第3電極5と絶縁層6とを形成する工程が加わったものである。

#### 【0169】

(実施例および比較例)

以下、本発明の実施形態による具体的な実施例について説明する。なお、本発明は、後述する実施例に限定されるものではない。なお、用いた化合物のうちの略語で表したものを以下に示す。

20

o - DCB : オルト - ジクロロベンゼン

PBS : リン酸緩衝生理食塩水

BSA : ウシ血清アルブミン

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

P3HT : ポリ - 3 - ヘキシルチオフェン

DMF : ジメチルホルムアミド

HRG : ヒスチジンリッチグリコプロテイン

NMP : N - メチルピロリドン

EDC : エチル (ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

NHS : N - ヒドロキシスクシンイミド

30

PBSE : ピレン酪酸スクシンイミドエステル。

#### 【0170】

実施例1

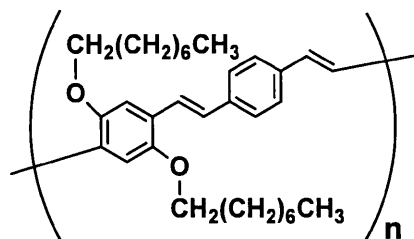
(1) 半導体成分溶液Aの調製

CNT (CNI社製、単層CNT、半導体型CNTを95重量%含有)を1.5mgと、硫黄原子が含まれていない共役系重合体である、下記構造の、ポリ[(m-フェニレンビニレン)-co-(2,5-ジオクトキシ-p-フェニレンビニレン)](Sigma Aldrich社製、以下共役系重合体[A]と呼ぶ)1.5mgとを、15mLのクロロホルム中に加え、氷冷しながら、超音波ホモジナイザー(東京理化器械社製VCX-500)を用いて、出力250Wで30分間超音波攪拌し、CNT複合体分散液A(溶媒に対するCNT複合体濃度0.06g/L)を得た。

40

#### 【0171】

## 【化15】



## 【0172】

10

次に、半導体層を形成するための半導体成分溶液Aの作製を行った。上述したCNT分散液Aを、メンブレンフィルター（孔径10 $\mu$ m、直径25mm、ミリポア社製オムニポアメンブレン）を用いて濾過を行い、長さ10 $\mu$ m以上のCNT複合体を除去した。得られた濾液5mLに、o-DCB21mLを加え、半導体成分溶液A（溶媒に対するCNT複合体濃度0.01g/L）とした。

## 【0173】

## (2) マウス抗ヒトHbA1c Fab'の作製

クエン酸一水和物（関東化学社製）と10N水酸化ナトリウム水溶液（和光純薬工業社製）とを用いて、0.1Mクエン酸ナトリウム緩衝液（pH3.5）を調製した。その緩衝液に、1mg/mLの濃度となるようにペプシン（和光純薬工業社製）を溶解してペプシン溶液とした。別途、濃度7.7mg/mLのマウス抗ヒトHbA1c抗体（BBI Solutions社製）40 $\mu$ Lを、0.1Mクエン酸ナトリウム緩衝液（pH3.5）269 $\mu$ Lで希釈し、1mg/mLとした。得られた溶液300 $\mu$ Lに対し、ペプシン溶液3 $\mu$ Lを添加し、37 $^{\circ}$ Cで1時間静置した。その後、1Mトリスヒドロキシメチルアミノメタン-塩酸緩衝液（pH8.0）100 $\mu$ Lを添加し、中和することで反応を停止した。

20

## 【0174】

得られた溶液10 $\mu$ Lと、純水5 $\mu$ Lと、NuPAGE LDS Sample Buffer（商品名、インビトロジェン社製）5 $\mu$ Lとを混合し、95 $^{\circ}$ Cで5分間加熱した。その後、分子量マーカである、プレジジョンPlusプロテイン2色スタンダード（商品名、バイオ・ラッド社製）とともに、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（SDS-PAGE）を実施した。その際用いた電気泳動槽はイージーセパレーター（商品名、和光純薬工業社製）であり、電源装置はマイパワーII500（商品名、アトー社製）であり、ゲルはスーパーセップエース、5-20%（商品名、和光純薬工業社製）であり、泳動緩衝液はタンパク質泳動バッファー（商品名、和光純薬工業社製）であった。電源装置を用いて電気泳動槽に流す電流は20mAの一定電圧とし、70分間電気泳動を実施した。クイックCBBプラス（商品名、和光純薬工業社製）によってゲルおよび抗体消化生成物を染色後、純水でゲルを脱色し、現れた抗体消化生成物のバンドと分子量マーカとを比較することによって、Fc領域16が切断されてF(ab')<sub>2</sub>が生成されたことが確認された。

30

40

## 【0175】

次に、PD MiniTrap G-25カラムを用いて、F(ab')<sub>2</sub>溶液300 $\mu$ Lの緩衝液を、5mM EDTA含有0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液に置換した。その後、Amicon Ultra 0.5, 10K（商品名、メルクミリポア社製）を用いて、F(ab')<sub>2</sub>溶液を濃縮した。濃縮後にNanoDrop2000（商品名、Thermo Fisher Scientific社製）を用いて濃度を測定したところ、2.0mg/mLであった。2-アミノエタンチオール塩酸塩（和光純薬工業社製）を、0.1Mになるように5mM EDTA含有0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、調製した溶液10 $\mu$ Lを、前述のF(ab')<sub>2</sub>溶液100 $\mu$ Lに添加した。37 $^{\circ}$ Cで90分間静置し、還元反応を進行させることにより、Fab'とした。得られた溶液を、

50

5 mM EDTA 含有 0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液を溶出液とし、PD Mini Trap G-25 カラムに通し、低分子成分を除去した。得られた溶液の濃度を Nano Drop 2000 によって測定したところ、0.33 mg/mL であった。また、作製した Fab' の分子量を MALDI-TOF-MS (Bruker 社製、autoflex speed) によって測定したところ、48550 であった。

【0176】

(3) 電極および半導体層の形成

第3の実施形態による半導体センサの用途に供するための半導体素子を作製した。ガラス製の基板1 (厚さ0.7 mm) 上に、金を膜厚50 nmになるように真空蒸着した。その上にフォトレジスト (商品名「LC100-10cP」、ローム・アンド・ハース社製) をスピコート塗布 (1000 rpm × 20 秒) し、100 で10分加熱乾燥した。

10

【0177】

作製したフォトレジスト膜を、パラレルライトマスクアライナー (キヤノン社製、PLA-501F) を用いて、マスクを介してパターン露光した。その後、自動現像装置 (滝沢産業社製、AD-2000) を用いて、2.38 重量% 水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液である ELM-D (商品名、三菱ガス化学社製) によって70秒間シャワー現像し、次いで水で30秒間洗浄した。その後、AURUM-302 (商品名、関東化学社製) によってエッチング処理を5分間行った後、水で30秒間洗浄した。AZリムーバ100 (商品名、AZエレクトロニックマテリアルズ社製) に5分間浸漬してレジストを剥離し、水で30秒間洗浄した。その後、120 で20分間加熱乾燥することで、金からなる第1電極2、第2電極3および第3電極7を形成した。

20

【0178】

第1電極2および第2電極3の幅 (チャンネル幅) はそれぞれ300 μm とし、第1電極2と第2電極3との間隔 (チャンネル長) は20 μm とした。第3電極7は第2電極3と平行に配置し、第3電極7と第2電極3との間隔は5 mm とした。

【0179】

第1電極2および第2電極3が形成された基板1上に、上述した(1)に記載の方法によって作製した半導体成分溶液Aを、インクジェット装置 (クラスターテクノロジー社製) を用いて600 pL 滴下して半導体層4を形成し、ホットプレート上で窒素気流下、150 で30分の熱処理を行い、半導体素子Aを得た。

30

【0180】

次に、上述した半導体素子Aの第3電極7の電圧 ( $V_g$ ) を変えたときの、第1電極2と第2電極3との間の電流 ( $I_d$ ) - 第1電極2と第2電極3との間の電圧 ( $V_{sd}$ ) 特性を測定した。測定には半導体特性評価システム4200-SCS型 (ケースレーインズツルメンツ社製) を用い、0.01 M PBS (pH 7.4、シグマ・アルドリッチ社製) 100 μL 下で測定した (測定時の室温25、湿度45%)。  $V_g$  を0 ~ -1 V に変化させたときのドレイン電流  $I_d$  の最小値は  $5 \times 10^{-11}$  A、最大値は  $2 \times 10^{-7}$  A であった。  $I_d$  の最小値に対する  $I_d$  の最大値の比である、オンオフ比を求めると、  $4 \times 10^3$  であった。

40

【0181】

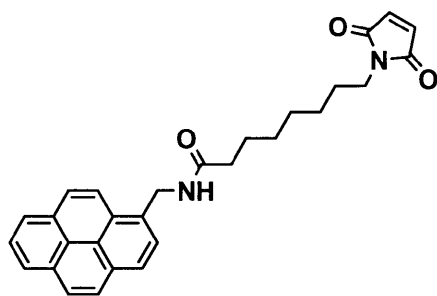
(4) ターゲット認識分子の前駆体 [A] の合成

1-アミノメチルピレン塩酸塩 (フナコシ社製) 38.32 mg と、N-(8-マレイミドカプリルオキシ) スクシンイミド (同仁化学研究所社製) 51.09 mg とを、DMF 143 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 46.48 mg を加え、7時間攪拌した。その後、1 M 塩酸 312 mL を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体 60.08 mg を得た。得られた白色固体のマスペクトル (日本電子社製 JMS-Q1000TD) を測定したところ、M+1 が453であり、以下のターゲット認識分子の前駆体 [A] であることが確認された。

【0182】

50

## 【化 16】



10

## 【0183】

(5) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体 [ A ] の付着と F a b ' の固定化  
次に、(4) で合成したターゲット認識分子の前駆体 [ A ] 10 mg をアセトニトリル (和光純薬工業社製) 10 mL に溶解し、そこへ(3) で形成した半導体層 4 を 4 時間浸して、ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。その後、半導体層 4 をアセトニトリルおよび 0.01 M P B S で十分にすすいだ。

## 【0184】

次に、(2) で作製したマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' 溶液を、0.10 mg / mL となるように P B S で希釈し、希釈された F a b ' 溶液に半導体層 4 を、4 で 18 時間浸した。これにより、F a b ' のヒンジ領域のメルカプト基と、ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] のマレイミド基とが反応し、F a b ' が半導体層 4 に固定化される。こうして、分子量 48550 のマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' をターゲット捕捉体 X とするターゲット認識分子が付着した CNT 複合体を有する半導体層 4 が得られた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] のピレン環が CNT に付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基 L のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' に由来する原子に結合している原子までの原子数は 13 となる。

20

## 【0185】

さらに、保護剤による保護を行った。すなわち、B S A (和光純薬工業社製) を、10 mg / mL となるように 0.01 M P B S に溶解し、そこへ、半導体層 4 を、4 で 3 時間浸した。その後、半導体層 4 を 0.01 M P B S で十分にすすいだ。これによって、F a b ' 間の隙間部分の半導体層 4 の表面が B S A によって被覆され、非選択的なタンパク質の付着から表面を保護した半導体センサを得た。

30

## 【0186】

(6) 半導体センサとしての評価

作製した半導体センサの半導体層 4 を 0.01 M P B S 溶液 100  $\mu$  L に浸し、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間で流れる電流値 ( I d ) を測定した。このとき、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間の電圧 ( V s d ) が - 0.2 V、第 1 電極 2 と第 3 電極 7 との間の電圧 ( V g ) が - 0.6 V の条件とした。測定開始時の電流 I d (初期電流値) は、3.74  $\mu$  A であった。

40

## 【0187】

測定開始から 3 分後に、0.01 M P B S 溶液に 100  $\mu$  L / mL となるように B S A を溶解した溶液 20  $\mu$  L を、測定開始 6 分後に、0.01 M P B S 溶液に 100  $\mu$  L / mL となるようにアビジン (和光純薬工業社製) を溶解した溶液 20  $\mu$  L を、測定開始 9 分後に、0.01 M P B S 溶液に 100  $\mu$  L / mL となるようにヒト H b A 1 c ( B B I S o l u t i o n s 社製) を溶解した溶液 20  $\mu$  L をそれぞれ、半導体層 4 が浸っている 0.01 M P B S 溶液に添加した。この場合、ヒト H b A 1 c を含む溶液を添加した時のみ、電流値が 0.63  $\mu$  A 増加した。このことから、この半導体センサがヒト H b A 1 c を選択的に検出していることが確認された。

## 【0188】

50

半導体センサとしての性能を定量的に評価するための、半導体センサの作製条件および測定結果を表1および表2に示す。表1は上述した実施形態の具体例としての実施例を示し、表2は実施例と比較するための比較例および参考例を示す。ここで、ターゲット物質が溶解した試料溶液を添加した際に電流値の変化割合が大きい方が、半導体センサとして性能が良い。そこで、試料溶液添加前のI<sub>d</sub>と試料溶液添加後のI<sub>d</sub>とを読み取って電流値変化割合[%]の絶対値を算出することによって、シグナル強度とした。すなわち、シグナル強度[%]の算出式は以下の通りである。

【0189】

シグナル強度[%] = 100 × |(ターゲット物質添加後I<sub>d</sub>) - (ターゲット物質添加前I<sub>d</sub>)| / (ターゲット物質添加前I<sub>d</sub>)

シグナル強度は、16.8%であった。

【0190】

【表 1】

(表 1)

|       | 半導体成分 | センサ作製条件   |                  |                                |             | 測定結果 |                     |                     |               |
|-------|-------|-----------|------------------|--------------------------------|-------------|------|---------------------|---------------------|---------------|
|       |       | 共役系重合体    | ターゲット認識分子        |                                | 連結基原子数<br>N | 第3電極 | 初期電流値<br>[ $\mu$ A] | 電流値変化<br>[ $\mu$ A] | シグナル強度<br>[%] |
|       |       |           | ターゲット捕捉体X        | ターゲット認識分子の前駆体                  |             |      |                     |                     |               |
| 実施例1  | CNT   | 共役系重合体[A] | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[A]               | 13          | あり   | 3.74                | 0.63                | 16.8          |
| 実施例2  | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[B]               | 8           | あり   | 4.10                | 0.81                | 19.8          |
| 実施例3  | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[C]               | 6           | あり   | 4.08                | 0.43                | 10.6          |
| 実施例4  | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHRG Fab'   | ターゲット認識分子の前駆体[A]               | 13          | あり   | 4.12                | 0.79                | 19.2          |
| 実施例5  | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[A]               | 13          | 無し   | 1.46                | 0.27                | 18.5          |
| 実施例6  | CNT   | 共役系重合体[B] | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | 共役系重合体[B]                      | 12          | あり   | 3.60                | 0.53                | 14.7          |
| 実施例7  | CNT   | -         | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[A]               | 13          | あり   | 3.61                | 0.55                | 15.3          |
| 実施例8  | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[D]               | 9           | あり   | 4.13                | 0.85                | 20.6          |
| 実施例9  | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[A]               | 13          | あり   | 4.15                | 0.87                | 21.0          |
| 実施例10 | CNT   | 共役系重合体[B] | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | 共役系重合体[B]/<br>ターゲット認識分子の前駆体[A] | 12/13       | あり   | 4.17                | 0.88                | 21.2          |
| 実施例11 | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[E]               | 16          | あり   | 4.15                | 0.85                | 20.4          |
| 実施例12 | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[F]               | 5           | あり   | 4.09                | 0.42                | 10.2          |
| 実施例13 | グラフェン | -         | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[A]               | 13          | あり   | 6.29                | 0.71                | 11.3          |
| 実施例14 | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[G]               | 14          | あり   | 4.13                | 0.83                | 20.2          |
| 実施例15 | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[H]               | 26          | あり   | 4.10                | 0.45                | 10.9          |
| 実施例16 | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[I]               | 30          | あり   | 4.09                | 0.43                | 10.4          |
| 実施例17 | CNT   | P3HT      | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[J]               | 17          | あり   | 4.11                | 0.65                | 15.8          |

【表2】

(表2)

|       | 半導体成分 | センサ作製条件 |                  |                  |                 | 測定結果 |                         |                         |                   |
|-------|-------|---------|------------------|------------------|-----------------|------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|       |       | 共役系重合体  | ターゲット認識分子        |                  | 連結基<br>原子数<br>N | 第3電極 | 初期<br>電流値<br>[ $\mu$ A] | 電流値<br>変化<br>[ $\mu$ A] | シグナル<br>強度<br>[%] |
|       |       |         | ターゲット捕捉体X        | ターゲット認識分子の前駆体    |                 |      |                         |                         |                   |
| 比較例1  | CNT   | P3HT    | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | 物理的吸着            | -               | あり   | 4.03                    | 0.16                    | 4.0               |
| 比較例2  | CNT   | P3HT    | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | PBSE             | 4               | あり   | 4.06                    | 0.17                    | 4.3               |
| 比較例3  | CNT   | P3HT    | マウス抗ヒトHbA1c全抗体   | PBSE             | 4               | あり   | 4.04                    | 0.11                    | 2.7               |
| 比較例4  | グラフエン | -       | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | PBSE             | 4               | あり   | 5.32                    | 0.22                    | 4.1               |
| 比較例5  | CNT   | P3HT    | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[K] | 31              | あり   | 4.05                    | 0.17                    | 4.2               |
| 比較例6  | CNT   | P3HT    | ターゲット認識分子[L]     |                  | 4               | あり   | 4.01                    | 0.14                    | 3.4               |
| 比較例7  | CNT   | P3HT    | ターゲット認識分子[M]     |                  | 5               | あり   | 4.03                    | 0.15                    | 3.6               |
| 比較例8  | CNT   | P3HT    | ターゲット認識分子[N]     |                  | 13              | あり   | 4.02                    | 0.14                    | 3.5               |
| 比較例9  | CNT   | P3HT    | ターゲット認識分子[O]     |                  | 30              | あり   | 4.02                    | 0.14                    | 3.5               |
| 比較例10 | CNT   | P3HT    | ターゲット認識分子[P]     |                  | 31              | あり   | 4.03                    | 0.15                    | 3.6               |
| 参考例1  | CNT   | P3HT    | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | N-(1-ピレニル)マレイミド  | 4               | あり   | 4.08                    | 0.31                    | 7.6               |
| 参考例2  | CNT   | P3HT    | マウス抗ヒトHbA1c Fab' | ターゲット認識分子の前駆体[Q] | 31              | あり   | 4.08                    | 0.30                    | 7.3               |

10

20

30

40

## 実施例 2

## (1) 半導体成分溶液 B の調製

CNT (CNI社製、単層CNT、半導体型CNTを95重量%含有)を1.5mgと、P3HT 1.5mgとを、15mLのクロロホルム中に加え、氷冷しながら、超音波ホモジナイザー(東京理化学器械社製、VCX-500)を用いて、出力250Wで30分間超音波攪拌し、CNT複合体分散液B(溶媒に対するCNT複合体濃度0.1g/L)を得た。

## 【0193】

次に、半導体層4を形成するための半導体成分溶液Bの作製を行った。上述したCNT分散液Bを、メンブレンフィルター(孔径10 $\mu$ m、直径25mm、ミリポア社製オムニポアメンブレン)を用いて濾過を行い、長さ10 $\mu$ m以上のCNT複合体を除去した。得られた濾液5mLに、o-DCB 45mLを加え、半導体成分溶液B(溶媒に対するCNT複合体濃度0.01g/L)とした。

10

## 【0194】

## (2) 電極と半導体層の形成

半導体成分溶液Aを用いる代わりに、(1)で調製した半導体成分溶液Bを用いたこと以外は、実施例1(3)と同様の方法によって、第1電極2、第2電極3、第3電極7、および半導体層4を形成し、半導体素子Bを得た。実施例1(3)と同じ条件下で、半導体素子Bの第3電極7の電圧(Vg)を変えたときの、第1電極2と第2電極3との間の電流(Id) - 第1電極2と第2電極3との間の電圧(Vsd)特性を測定した。Vgを0 ~ -1Vに変化させたときのオンオフ比は $6 \times 10^3$ であった。

20

## 【0195】

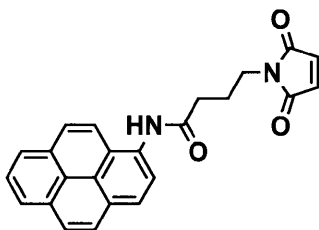
## (3) ターゲット認識分子の前駆体[B]の合成

1-アミノピレン(東京化成工業社製)40.65mgと、N-(4-マレイミドブチリルオキシ)スクシンイミド(同仁化学研究所社製)57.54mgとを、DMF 1110mLに溶解し、7時間攪拌した。その後、1M塩酸400mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山ルートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体48.69mgを得た。得られた白色固体のマススペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、M+1が383であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[B]であることが確認された。

30

## 【0196】

## 【化17】



## 【0197】

## (4) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体[B]の付着とFab'の固定化

ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[B]を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[B]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[B]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基Lのうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は8となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

40

50

## 【 0 1 9 8 】

## ( 5 ) 半 導 体 センサ として の 評 価

実施例 1 ( 6 ) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流  $I_d$  は、 $4.10 \mu A$  であり、ヒト H b A 1 c 添加時のみ電流値が  $0.81 \mu A$  増加した。このことから、この半導体センサがヒト H b A 1 c を選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 19.8% であった。

## 【 0 1 9 9 】

## 実施例 3

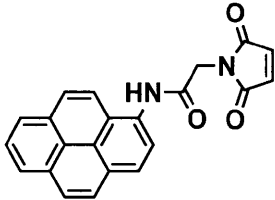
## ( 1 ) ターゲット認識分子の前駆体 [ C ] の合成

1 - アミノピレン ( 東京化成工業社製 )  $54.83 \text{ mg}$  と、N - スクシンイミジルマレイミドアセテート ( 東京化成工業社製 )  $63.54 \text{ mg}$  とを、DMF  $100 \text{ mL}$  に溶解し、7 時間攪拌した。その後、1 M 塩酸  $500 \text{ mL}$  を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体  $21.33 \text{ mg}$  を得た。得られた白色固体のマススペクトル ( 日本電子社製 JMS - Q1000TD ) を測定したところ、 $M + 1$  が 355 であり、以下のターゲット認識分子の前駆体 [ C ] であることが確認された。

10

## 【 0 2 0 0 】

## 【 化 1 8 】



20

## 【 0 2 0 1 】

## ( 2 ) 半 導 体 成 分 へ の ターゲット認識分子の前駆体 [ C ] の付着と F a b ' の固定化

ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] の代わりにターゲット認識分子の前駆体 [ C ] を用いたこと以外は、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体 [ C ] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって、実施例 1 ( 2 ) で作製したマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体 [ C ] のピレン環が CNT に付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基 L のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' に由来する原子に結合している原子までの原子数は 6 となる。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって BSA による表面保護を行い、半導体センサを得た。

30

## 【 0 2 0 2 】

## ( 3 ) 半 導 体 センサ として の 評 価

実施例 1 ( 6 ) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流  $I_d$  は、 $4.08 \mu A$  であり、ヒト H b A 1 c 添加時のみ電流値が  $0.43 \mu A$  増加した。このことから、この半導体センサがヒト H b A 1 c を選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 10.6% であった。

40

## 【 0 2 0 3 】

## 実施例 4

## ( 1 ) マウス抗ヒト H R G F a b ' の作製

実施例 1 ( 2 ) と同様の処理を、マウス抗ヒト H R G 抗体 ( U S C N 社製 ) に対して実施することによって、マウス抗ヒト H R G F a b ' 溶液を得た。得られた溶液の濃度を NanoDrop 2000 によって測定したところ、 $0.32 \text{ mg/mL}$  であった。

## 【 0 2 0 4 】

得られた溶液  $10 \mu L$  に対して、実施例 1 ( 2 ) で  $F(a b')_2$  に対して実施したの

50

と同様の方法によって、電気泳動を実施した。さらに、クイックCBBプラス（商品名、和光純薬工業社製）によってゲルおよびマウス抗ヒトHRG Fab'を染色後、純水でゲルを脱色し、現れたマウス抗ヒトHRG Fab'のバンドと分子量マーカールとを比較した。その結果、マウス抗ヒトHRG Fab'のバンドは分子量マーカールの37000のバンドと50000のバンドの間の領域に存在した。また、電気泳動におけるスマイリングなどの不具合も無いことが確認された。このような場合は、電気泳動において見積もられた分子量とMALDI-TOF-MSの測定によって決定される分子量との間には良い相関が見られることが知られている。よって、得られたマウス抗ヒトHRG Fab'の分子量はMALDI-TOF-MSを用いて決定した場合でも、37000から50000までの間のいずれかの値が得られると考えられる。

10

## 【0205】

## (2) 半導体センサの作製

実施例2(2)で作製した半導体素子Bに対し、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[A]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。次に、抗ヒトHbA1c Fab'を用いる代わりに抗ヒトHRG Fab'を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、Fab'を半導体層に固定化した。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

## 【0206】

## (3) 半導体センサとしての評価

ヒトHbA1cの代わりにヒトHRG(PEPROTECH社製)を用いた以外は、実施例1(6)と同様の方法によって、半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.12μAであり、ヒトHRG添加時のみ電流値が0.79μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHRGを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は19.2%であった。

20

## 【0207】

## 実施例5

## (1) 半導体センサの作製

第3電極7を形成しなかったこと以外は、実施例1(3)と同様の方法によって電極を形成した。また、半導体成分溶液Aを用いる代わりに、実施例2(1)で調製した半導体成分溶液Bを用いたこと以外は、実施例1(3)と同様の方法によって、半導体層を形成した。次に、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[A]を半導体成分であるCNT複合体に付着させ、さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、マウス抗ヒトHbA1c Fab'を半導体層に固定化した。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

30

## 【0208】

## (2) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、1.46μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.27μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は18.5%であった。

40

## 【0209】

## 実施例6

## (1) 共役系重合体[B]の合成

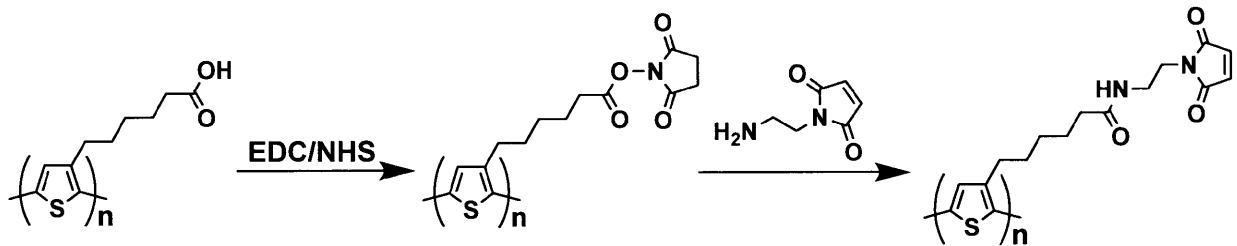
ポリ[3-(5-カルボキシペンチル)チオフエン-2,5-ジイル](Rieke Metals Inc.製)10mgを、pH4.5に調整した10mM酢酸緩衝液(GE Healthcare社製)10mLに溶解した。そこへ、75mg/mL EDC(GE Healthcare社製)水溶液1mLと、11.5mg/mL NHS(GE Healthcare社製)水溶液1mLとを加え、室温下で1時間攪拌した。そこへ、N-(2-アミノエチル)マレイミド塩酸塩(東京化成工業社製)17.8mgを加

50

え、さらに1時間攪拌した。氷冷して析出した固体を桐山オートで濾取し、減圧乾燥することによって、共役系重合体[B] 0.54 mgを得た。

【0210】

【化19】



10

【0211】

(2) 半導体成分溶液Cの調製

CNT (CNI社製、単層CNT、半導体型CNTを95重量%含有)を1.5 mgと、(1)で作製した共役系重合体[B] 1.5 mgとを、15 mLのクロロホルム中に加えた。その混合物を、氷冷しながら、超音波ホモジナイザー(東京理化学器械社製、VCX-500)を用いて、出力250 Wで30分間超音波攪拌し、CNT複合体分散液C(溶媒に対するCNT複合体濃度0.08 g/L)を得た。

【0212】

次に、半導体層を形成するための半導体成分溶液の作製を行った。上述したCNT分散液Cを、メンブレンフィルター(孔径10 μm、直径25 mm、ミリポア社製、オムニポアメンブレン)を用いて濾過を行い、長さ10 μm以上のCNT複合体を除去した。得られた濾液5 mLに、o-DCB 27 mLを加え、半導体成分溶液C(溶媒に対するCNT複合体濃度0.01 g/L)とした。

20

【0213】

(3) 電極と半導体層の形成

半導体成分溶液Aを用いる代わりに、(1)で調製した半導体成分溶液Cを用いたこと以外は、実施例1(3)と同様の方法によって、第1電極2、第2電極3、第3電極7、および半導体層4を形成し、半導体素子Cを得た。実施例1(3)と同じ条件下で、半導体素子Cの第3電極7の電圧(Vg)を変えたときの、第1電極2と第2電極3との間の電流(Id) - 第1電極2と第2電極3との間の電圧(Vsd)特性を測定した。第3電極7のゲート電圧Vgを0 ~ -1 Vに変化させたときのオンオフ比は $5 \times 10^3$ であった。

30

【0214】

(4) Fab'の固定化と表面保護処理

実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'溶液を、0.10 mg/mLとなるようにPBSで希釈し、そこへ、半導体素子Cの半導体層を、4で18時間浸した。このようにすることで、Fab'のヒンジ領域のメルカプト基と、共役系重合体[B]のマレイミド基とが反応し、Fab'が半導体層に固定化される。この場合、ターゲット認識分子のチオフェン環がCNTに付着するため、連結基Lにおいて、Ar<sup>2</sup>に由来する原子に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は12となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法でBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

40

【0215】

(5) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法で半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、3.60 μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.53 μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は14.7%であった。

50

## 【0216】

## 実施例7

## (1) 半導体成分溶液Dの調製

CNT (CNI社製、単層CNT、半導体型CNTを95重量%含有) 1.5 mgをNMP 15 mL中に加え、氷冷しながら、超音波ホモジナイザーを用いて出力250 Wで1時間超音波攪拌し、半導体成分溶液Dとした。

## 【0217】

## (2) 電極と半導体層の形成

インクジェット装置を用いて半導体成分溶液Aを滴下する代わりに、ピペットマンを用いて半導体成分溶液Dを2  $\mu$ L、チャンネル部分に滴下したこと以外は、実施例1(3)と同様の方法で電極と半導体層を形成し、半導体素子Dを得た。実施例1(3)と同じ条件下で、半導体素子Dの第3電極7の電圧( $V_g$ )を変えたときの、第1電極2と第2電極3との間の電流( $I_d$ ) - 第1電極2と第2電極3との間の電圧( $V_{sd}$ )特性を測定した。 $V_g$ を0 ~ -1 Vに変化させたときのオンオフ比は $1 \times 10^3$ であった。

10

## 【0218】

## (3) 半導体センサの作製

半導体素子Dに対し、実施例1(5)と同様の方法で、ターゲット認識分子の前駆体[A]を半導体成分であるCNTに付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法で、抗ヒトHbA1c Fab'を半導体層に固定化した。さらに、実施例1(5)と同様の方法でBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

20

## 【0219】

## (4) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法で半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 $I_d$ は、3.61  $\mu$ Aであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.55  $\mu$ A増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は15.3%であった。

## 【0220】

## 実施例8

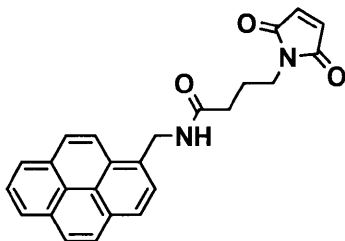
## (1) ターゲット認識分子の前駆体[D]の合成

1-アミノメチルピレン塩酸塩(フナコシ社製) 50 mgと、N-(4-マレイミドブチリルオキシ)スクシンイミド(同仁化学研究所社製) 57.57 mgとを、DMF 93.4 mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム55.46 mgを加え、6時間攪拌した。その後、1 M塩酸408 mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山オートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体53.31 mgを得た。得られた白色固体のマススペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、 $M+1$ が397であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[D]であることが確認された。

30

## 【0221】

## 【化20】



40

## 【0222】

## (2) 半導体センサの作製

ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[D]を用いたこと以外は、実施例2(4)と同様の方法で、ターゲット認識分子の前駆体[D]を

50

半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法で、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[D]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基Lのうち、半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は9となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法でBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

#### 【0223】

##### (3)半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法で半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.13 $\mu$ Aであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.85 $\mu$ A増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は20.6%であった。

10

#### 【0224】

##### 実施例9

##### (1)半導体センサの作製

ターゲット認識分子の前駆体[B]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[A]を用いたこと以外は、実施例2(4)と同様の方法で、ターゲット認識分子の前駆体[A]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法で、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[A]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基Lのうち、半導体成分に付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子と結合している原子までの原子数は13となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法でBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

20

#### 【0225】

##### (2)半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.15 $\mu$ Aであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.87 $\mu$ A増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は21.0%であった。

30

#### 【0226】

##### 実施例10

##### (1)半導体センサの作製

実施例6で作製した半導体素子Cに対し、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[A]を半導体成分であるCNTに付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、マウス抗ヒトHbA1c Fab'を半導体層に固定化した。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

#### 【0227】

##### (2)半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.17 $\mu$ Aであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.88 $\mu$ A増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は21.2%であった。

40

#### 【0228】

##### 実施例11

##### (1)ターゲット認識分子の前駆体[E]の合成

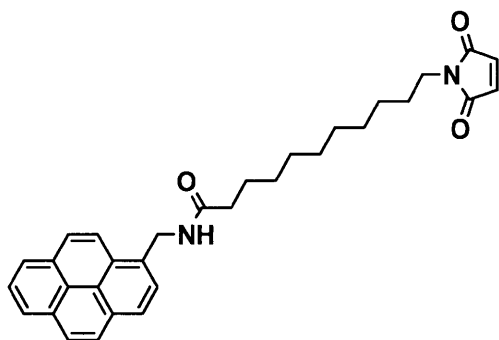
1-アミノメチルピレン塩酸塩(フナコシ社製)50mgと、N-(11-マレイミドウンデカノイルオキシ)スクシンイミド(同仁化学研究所社製)78.56mgとを、D

50

MF93.4 mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム48.33 mgを加え、6時間攪拌した。その後、1 M塩酸250 mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体76.14 mgを得た。得られた白色固体のマスペクトル（日本電子社製JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1が495であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[E]であることが確認された。

【0229】

【化21】



10

【0230】

(2) 半導体センサの作製

20

ターゲット認識分子の前駆体[B]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[E]を用いたこと以外は、実施例2(4)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[E]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[E]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基Lのうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は16となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

【0231】

30

(3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.15 μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.85 μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は20.4%であった。

【0232】

実施例12

(1) ターゲット認識分子の前駆体[F]の合成

2-(4-プロモフェニル)エチルアミン（東京化成工業社製）1.01 gと、無水マレイン酸（東京化成工業社製）497.6 mgとを、ジエチルエーテル500 mLに溶解させ、24時間攪拌した。析出した固体を桐山ロートで濾取し、減圧乾燥したところ、867.8 mgであった。得られた固体と、酢酸ナトリウム（和光純薬工業社製）283.4 mgとを、無水酢酸（和光純薬工業社製）350 mLへ入れ、80℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、固体を析出させた後、桐山ロートで濾取し、純水で洗浄し、減圧乾燥を行った。ヘプタンを用いて再結晶を行ったところ、固体392.7 mgが得られた。得られた固体のマスペクトル（日本電子社製JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1が280と282が約1:1であり、N-[2-(4-プロモフェニル)エチル]マレイミドであることが確認された。

40

【0233】

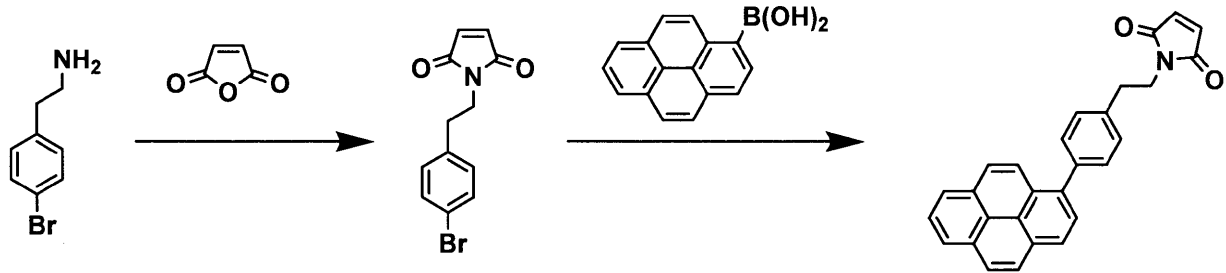
次に、100 mL三口フラスコに、得られた固体350.8 mgと、1-ピレンボロ

50

ン酸（東京化成工業社製）338.4 mgと、tert-ブトキシナトリウム168.6 mgを入れ、o-キシレン15 mlとを加え、容器内を窒素で置換した。この混合液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)14.6 mgを加え、90 のオイルバスで3時間加熱還流した。反応終了後、氷冷し、析出した固体を桐山ロートで濾取し、純水で洗浄し、減圧乾燥を行った。ヘプタンを用いて再結晶を行ったところ、固体309.6 mgが得られた。得られた固体のマススペクトル（日本電子社製JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1が402であり、ターゲット認識分子の前駆体[F]であることが確認された。

【0234】

【化22】



10

【0235】

(2) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体[F]の付着とFab'の固定化  
ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[F]を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[F]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)において作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層4に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[F]のベンゼン環とピレン環との共役系は繋がっているため、このピレニルフェニル基を、CNTに付着しているAr<sup>1</sup>とみなすことができる。そのため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基Lのうち、Ar<sup>1</sup>に由来する原子に結合している原子から、ターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数N<sup>1</sup>は5となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

20

30

【0236】

(3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流I<sub>d</sub>は、4.09 μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.42 μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は10.2%であった。

【0237】

実施例13

(1) 半導体センサの作製

表面に酸化膜が形成されたシリコンウエハ（シリコンテクノロジー社製）表面を、UV-オゾン発生装置（セン特殊光源社製）によって30分間処理した。その後、3-アミノプロピルトリエトキシシラン（和光純薬工業社製）をエタノールで10倍に希釈したものに、シリコンウエハを1時間浸漬した。そのシリコンウエハをエタノールで洗浄した後、120 で30分加熱した。

40

【0238】

次に、そのシリコンウエハを、単層酸化グラフェン水分散液（Graphene Laboratories Inc. 製）に1時間浸漬した後、純水で洗浄し、窒素ブローによって乾燥し、酸化グラフェン膜を得た。得られた酸化グラフェン膜を還元するために、シリコンウエハをチューブ炉（光洋サーモシステム社製）へ入れ、アルゴン97%、水素

50

3%を含む混合ガス中で、1100 で60分間処理した。得られた、還元グラフェンが表面に形成されたシリコンウエハに対し、実施例1(3)と同様のフォトリソグラフィ法によって第1電極2および第2電極3を形成して、半導体素子Eを作製した。

#### 【0239】

作製した半導体素子Eの電極間部分を100 $\mu$ Lの0.01MのPBS溶液に浸し、さらにそのPBS溶液にAg/AgCl電極を挿し込み、第3電極7とした。作製した半導体素子Eの第3電極7の電圧(Vg)を変えたときの、第1電極2と第2電極3との間の電流(Id) - 第1電極2と第2電極3との間の電圧(Vsd)特性を測定した。Vgを0 ~ -1Vに変化させたときのオンオフ比は $3.8 \times 10^3$ であった。

#### 【0240】

##### (2) マウス抗ヒトHbA1c Fab'の固定化

実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[A]を半導体成分であるグラフェンに付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、Fab'を半導体層に固定化した。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

#### 【0241】

##### (3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、6.29 $\mu$ Aであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.71 $\mu$ A増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は11.3%であった。

#### 【0242】

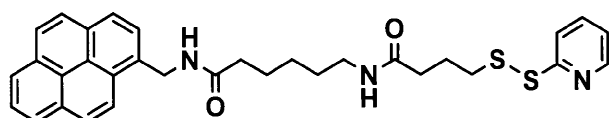
##### 実施例14

##### (1) ターゲット認識分子の前駆体[G]の合成

1-アミノメチルピレン塩酸塩(フナコシ社製)26.78mgとSulfo-AC<sub>5</sub>-SPDP(商品名、同仁化学研究所社製)59.58mgとを、PBS(pH7.4)100mLに溶解し、4時間攪拌した。その後、反応容器を氷冷した後、白色沈殿を桐山ロートで濾取し、純水で洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体43.30mgを得た。得られた白色固体のマススペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、M+1が556であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[G]であることが確認された。

#### 【0243】

##### 【化23】



#### 【0244】

##### (2) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体[G]の付着とFab'の固定化

ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[G]を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[G]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。このようにすることで、Fab'のヒンジ領域のメルカプト基と、ターゲット認識分子の前駆体[G]のピリジルジスルフィド基とが反応し、ピリジン-2(1H)-チオンが脱離すると同時に、Fab'が半導体層に固定化される。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[G]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基L<sup>2</sup>のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は14となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によ

10

20

30

40

50

ってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

【0245】

(3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 $I_d$ は、 $4.13 \mu A$ であり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が $0.83 \mu A$ 増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は20.2%であった。

【0246】

実施例15

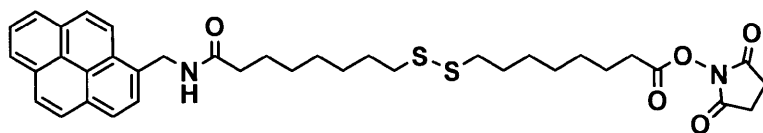
(1) ターゲット認識分子の前駆体[H]の合成

1-アミノメチルピレン塩酸塩(フナコシ社製)26.78mgと、ジチオビス(スクシンイミジルオクタノエート)(同仁化学研究所社製)54.47mgとを、DMF100mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム39.50mgを加え、6時間攪拌した。その後、1M塩酸500mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体51.55gを得た。得られた白色固体のマススペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、 $M+1$ が661であり、以下の中間体[A]であることが確認された。

10

【0247】

【化24】



20

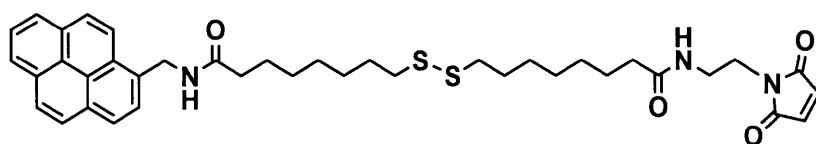
【0248】

次に、得られた固体49.57mgと、N-(2-アミノエチル)マレイミド塩酸塩(東京化成工業社製)136.02mgをDMF70mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム27.66mgを加え、6時間攪拌した。その後、1M塩酸350mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体38.43mgを得た。得られた白色固体のマススペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、 $M+1$ が686であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[H]であることが確認された。

30

【0249】

【化25】



40

【0250】

(2) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体[H]の付着とFab'の固定化

ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[H]を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[H]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[H]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基 $L^2$ のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は26となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た

50

。

## 【0251】

## (3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 $I_d$ は、 $4.10 \mu A$ であり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が $0.45 \mu A$ 増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は10.9%であった。

## 【0252】

## 実施例16

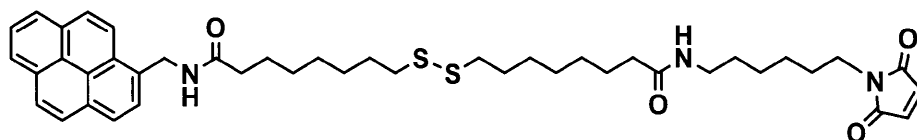
## (1) ターゲット認識分子の前駆体 [ I ] の合成

実施例15(1)の方法によって得られた中間体 [ A ] 66.03 mg と、N-(6-アミノヘキシル)マレイミド塩酸塩 (Carbosynth Ltd.社製) 25.61 mg を DMF 100 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 39.51 mg を加え、6時間攪拌した。その後、1 M 塩酸 500 mL を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体 56.38 mg を得た。得られた白色固体のマススペクトル (日本電子社製 JMS-Q1000TD) を測定したところ、 $M+1$  が 742 であり、以下のターゲット認識分子の前駆体 [ I ] であることが確認された。

10

## 【0253】

## 【化26】



20

## 【0254】

## (2) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体 [ I ] の付着と Fab' の固定化

ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] の代わりにターゲット認識分子の前駆体 [ I ] を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体 [ I ] を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体 [ I ] のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基 $L^2$ のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は30となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

30

。

## 【0255】

## (3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 $I_d$ は、 $4.09 \mu A$ であり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が $0.43 \mu A$ 増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は10.4%であった。

40

## 【0256】

## 実施例17

## (1) ターゲット認識分子の前駆体 [ J ] の合成

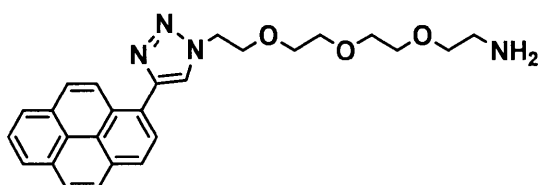
水とtert-ブチルアルコール (東京化成工業社製) とを、体積比 1 : 2 の割合で混合した混合溶媒 500 mL を調製し、そこへ 1-エチニルピレン (東京化成工業社製) 113.20 mg、11-アジド-3,6,9-トリオキサウンデカン-1-アミン (東京化成工業社製) 109.13 mg、硫酸銅 (II) 五水和物 (和光純薬工業製) 1.27

50

mg、L-アスコルビン酸ナトリウム（東京化成工業社製）9.92 mgを加え、室温で18時間攪拌した。その後、反応容器を1時間氷冷し、白色沈殿を十分に生じさせた後、桐山ロートで濾取した。減圧乾燥し、白色固体190.98 mgを得た。得られた白色固体のマススペクトル（日本電子社製JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1が445であった。銅触媒を用いた本反応においては、可能性のある2種の位置異性体のうち、一方の異性体が選択的に生成する。よって、得られた固体は以下の中間体[B]であることが確認された。

【0257】

【化27】



10

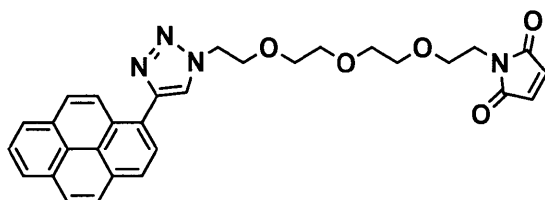
【0258】

得られた中間体[B]111.10 mgと無水マレイン酸（東京化成工業社製）24.52 mgとを、ジエチルエーテル50 mLに溶解させ、24時間攪拌した。析出した固体を桐山ロートで濾取し、減圧乾燥したところ、118.52 mgであった。得られた固体と酢酸ナトリウム（和光純薬工業社製）15.16 mgを無水酢酸（和光純薬工業社製）20 mLへ入れ、80℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、固体を析出させた後、桐山ロートで濾取し、純水洗浄、減圧乾燥を行った。ヘプタンを用いて再結晶を行ったところ、固体48.78 mgが得られた。得られた固体のマススペクトル（日本電子社製JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1が525であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[J]であることが確認された。

20

【0259】

【化28】



30

【0260】

(2) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体[J]の付着とFab'の固定化  
ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにターゲット認識分子の前駆体[J]を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体[J]を半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体[J]のピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基L<sup>2</sup>のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は17となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

40

【0261】

(3) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流I<sub>d</sub>は、4.11 μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.65 μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していること

50

が確認された。シグナル強度は15.8%であった。

【0262】

比較例1

(1) 半導体センサの作製

実施例2(2)で作製した半導体素子Bの半導体層を、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'溶液を0.10mg/mLとなるようにPBSで希釈した溶液に、4で18時間浸した。こうすることで、半導体成分であるCNT複合体に、マウス抗ヒトHbA1c Fab'が、連結基を介さずに物理的に吸着する。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

10

【0263】

(2) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.03μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.16μA増加した。シグナル強度は4.0%であった。

【0264】

実施例2、3、8、9、11および12のシグナル強度と比較して、比較例1のシグナル強度が小さい理由は、(I)ターゲット捕捉体をCNT上に物理的に吸着させた際に、CNTとの相互作用によってターゲット捕捉体の形が変形し、ターゲット捕捉能力を失ってしまったこと、および(II)ターゲット捕捉能力が残っていても、ターゲット捕捉体の可動性が無いためにターゲットを捕捉できないターゲット捕捉体が多いことが考えられる。捕捉するターゲットの数が減少すると、それに伴ってシグナル強度も低下する。

20

【0265】

比較例1の初期電流値は、実施例2、3、8、9、11および12と比較して大きな差は認められなかった。これは、これらの実施例と同じ半導体成分である、P3HTが付着したCNTを用いているため、導電性には大きな差が生じないからであると考えられる。

【0266】

比較例2

(1) 半導体センサの作製

ターゲット認識分子の前駆体[B]の代わりにPBSE(Sigma Aldrich社製)を用いたこと以外は、実施例2(4)と同様の方法によって、半導体素子Bの半導体成分であるCNT複合体にPBSEを付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を固定化させた。この場合、連結基Lにおいて、Arに由来する原子に結合している原子から、Xに由来する原子に結合している原子までの原子数は4となる。

30

【0267】

さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

【0268】

(2) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.06μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.17μA増加した。シグナル強度は4.3%であった。

40

【0269】

シグナル強度は比較例1と比較して大きくなった。これは、比較例1においては、CNTに物理的に吸着して変形することでターゲット捕捉能力を失ってしまっていたターゲット捕捉体が、比較例2においてはPBSEを介した固定化をすることによって、ターゲット捕捉能力を獲得したからであると考えられる。しかし、依然として実施例2、3、8、9、11および12と比較するとシグナル強度は小さい。これは、CNTに付着している基に結合している原子から、ターゲット捕捉体に由来する原子と結合している原子までの

50

原子数が4では、ターゲット捕捉体がターゲット捕捉能力を十分に発揮するには不十分だからであると考えられる。

【0270】

比較例3

(1) 半導体センサの作製

抗HbA1c Fab'を用いる代わりに、Fab'化処理をしていない、マウス抗ヒトHbA1c全抗体を用いた以外は、比較例2と同様の方法によって、抗体を半導体層に固定化した。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

【0271】

(2) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流I<sub>d</sub>は、4.04 μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.11 μA増加した。シグナル強度は2.7%であった。

【0272】

比較例3のシグナル強度は比較例2と比較して小さくなった。これは、ターゲット捕捉体として、Fab'化処理による小型化をせず、分子量が大きいままの全抗体を用いたためであると考えられる。つまり、ターゲット捕捉体がターゲットを捕捉した際に、CNTからターゲット物質までの距離が、Fab'を用いた場合と比較して遠くなり、CNTが影響を受ける電界が弱くなったからであると考えられる。

【0273】

比較例4

(1) 半導体センサの作製

ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにPBSEを用いたこと以外は、実施例13と同様の方法によって半導体センサを作製した。

【0274】

(2) 半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流I<sub>d</sub>は、5.32 μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.22 μA増加した。シグナル強度は4.1%であった。

【0275】

実施例13の結果と比較して、比較例4の測定結果において、シグナル強度が小さくなった。この理由は、比較例1のシグナル強度が実施例2、3、8、9、11および12と比較して小さかった理由と同じであると考えられる。

【0276】

比較例5

(1) ターゲット認識分子の前駆体[K]の合成

ジチオビス(スクシンイミジルウンデカノエート)(同仁化学研究所社製)62.88 mgと2-アミノエタンチオール(東京化成工業社製)7.72 mgとを、DMF 100 mLに溶解し、4時間攪拌した。その後、純水500 mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山ルートで濾取し、純水で洗浄した。減圧乾燥し、白色固体53.77 mgを得た。次に、得られた白色固体44.32 mgとN-(1-ピレニル)マレイミド(東京化成工業社製)22.30 mgとを、DMF 75 mLに溶解し、8時間攪拌した。反応溶液の溶媒を留去し濃縮した後、トルエンを展開溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、反応生成物と、未反応物および不純物を分離した。反応生成物を含む分画の溶媒を留去し、真空乾燥することにより、白色固体47.82 mgを得た。得られた白色固体のマススペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、M+1が888であり、以下のターゲット認識分子の前駆体[K]であることが確認された。

【0277】

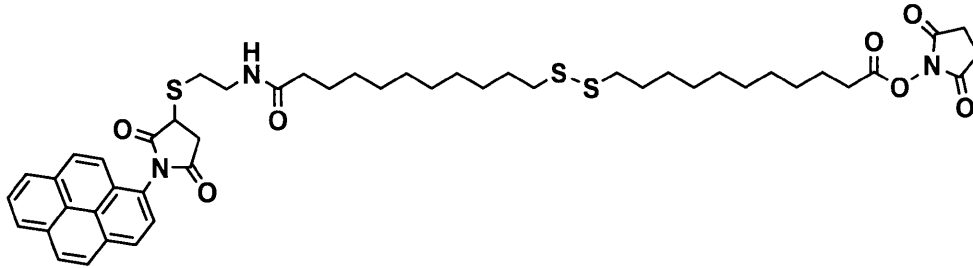
10

20

30

40

## 【化 2 9】



## 【 0 2 7 8】

10

(2) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体 [ K ] の付着と F a b ' の固定化  
 ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] の代わりにターゲット認識分子の前駆体 [ K ] を用いたこと以外は、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体 [ K ] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって、実施例 1 ( 2 ) で作製したマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' を半導体層に固定化させた。この場合、マウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' はそのヒンジ領域ではなく、マウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' が有する複数のアミノ基とランダムに反応する。ターゲット認識分子の前駆体 [ K ] のピレン環が CNT に付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' に由来する原子に結合している原子までの原子数は 3 1 となる。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって B S A による表面保護を行い、半導体センサを得た。

20

## 【 0 2 7 9】

## (3) 半導体センサとしての評価

実施例 1 ( 6 ) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 I d は、4 . 0 5  $\mu$  A であり、ヒト H b A 1 c 添加時のみ電流値が 0 . 1 7  $\mu$  A 増加した。このことから、この半導体センサがヒト H b A 1 c を選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 4 . 2 % であった。

## 【 0 2 8 0】

## 比較例 6

30

## (1) 1 - ピレンプロピルアミンの合成

反応容器内の雰囲気窒素に置換した後、ジクロロメタン 7 0 m L 、 D M F 1 0 0  $\mu$  L からなる混合溶媒に、1 - ピレン酪酸 ( 東京化成工業社製 ) 2 . 2 0 g を溶解させた。次に、攪拌しながら塩化オキサリル ( 東京化成工業社製 ) 7 5 0  $\mu$  L を滴下し、そのまま室温で 4 0 分間攪拌した。その後、反応溶液の溶媒を留去し、真空乾燥した。得られた固体をアセトン 1 0 m L に溶解させ、0 で攪拌している 0 . 3 g / m L アジ化ナトリウム水溶液 2 m L へ滴下した。滴下終了後、反応溶液の温度を徐々に室温まで上昇させ、そのまま室温中で 1 時間攪拌した。その後、反応溶液を純水 3 0 m L へ注ぎ込み、生じた沈殿を桐山ロートで濾取し、純水で洗浄し、真空乾燥した。得られた固体をベンゼン 1 0 m L へ懸濁し、攪拌しながら 8 0  $^{\circ}$ C へ昇温し、そのまま 9 0 分間攪拌した。気体が止まったことを確認した後、反応溶液を室温まで冷却し、溶媒留去、真空乾燥を行った。次に、得られたオイル状のものをテトラヒドロフラン 1 0 m L へ溶解した後、6 0  $^{\circ}$ C へ加熱し、攪拌しながら、気体が発生しなくなるまで濃塩酸 ( 和光純薬工業社製 ) を滴下した。さらに 3 0 分攪拌した後、溶液が塩基性になるまで 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 和光純薬工業社製 ) を加えた。分液ロートを用いて、クロロホルムで抽出し、得られたクロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウム ( 和光純薬工業社製 ) で乾燥後、溶媒留去、真空乾燥をした。得られた固体のマススペクトル ( 日本電子社製 J M S - Q 1 0 0 0 T D ) を測定したところ、M + 1 が 2 6 0 であり、1 - ピレンプロピルアミンであることが確認された。

40

## 【 0 2 8 1】

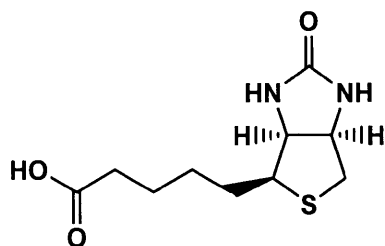
## (2) ターゲット認識分子 [ L ] の合成

50

ターゲット認識分子 [ L ] においては、ビオチンがターゲット捕捉体である。ビオチンは、下記のような構造の、分子量 244.31 の化合物である。タンパク質であるアビジンはビオチンの構造を認識して結合する。

【 0 2 8 2 】

【 化 3 0 】



10

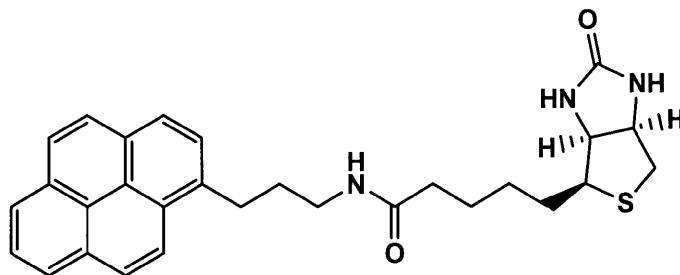
【 0 2 8 3 】

比較例 6 ( 1 ) の方法によって合成した 1 - ピレンプロピルアミン 25.92 mg と、Biotin-OSu ( 商品名、同仁化学研究所社製 ) 34.14 mg とを、DMF 100 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 39.50 mg を加え、6 時間攪拌した。その後、1 M 塩酸 500 mL を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体 40.57 mg を得た。得られた白色固体のマスペクトル ( 日本電子社製、JMS-Q1000TD ) を測定したところ、M + 1 が 486 であり、以下のターゲット認識分子 [ L ] であることが確認された。

20

【 0 2 8 4 】

【 化 3 1 】



30

【 0 2 8 5 】

( 3 ) 半導体成分へのターゲット認識分子 [ L ] の固定化

次に、( 2 ) で合成したターゲット認識分子 [ L ] 10 mg をアセトニトリル ( 和光純薬工業社製 ) 10 mL に溶解し、そこへ実施例 2 ( 2 ) で形成した半導体素子 B の半導体層を 4 時間浸して、ターゲット認識分子 [ L ] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。その後、半導体層をアセトニトリルおよび 0.01 M PBS で十分にすすいだ。

【 0 2 8 6 】

こうして、カルボニル基までのアルキル基部分を有する、分子量 227 のビオチン構造をターゲット捕捉体とするターゲット認識分子が付着した CNT 複合体を有する半導体層が得られた。この場合、ターゲット認識分子 [ L ] のピレン環が CNT に付着するため、ターゲット認識分子 [ L ] の連結基 L のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるビオチンに由来する原子に結合している原子までの原子数は 4 となる。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって BSA による表面保護を行い、半導体センサを得た。

40

【 0 2 8 7 】

( 4 ) 半導体センサとしての評価

実施例 1 ( 6 ) と同様の測定条件で半導体センサとしての評価を行った。すなわち、作製した半導体センサの半導体層を 0.01 M PBS 溶液 100 μL に浸し、第 1 電極 2 と第 2 電極 3 との間に流れる電流値 ( I d ) を測定した。このとき、第 1 電極 2 と第 2 電

50

極 3 との間の電圧 ( V s d ) が - 0 . 2 V、第 1 電極 2 と第 3 電極 7 との間の電圧 ( V g ) が - 0 . 6 V の条件とした。測定開始時の電流 I d ( 初期電流値 ) は、4 . 0 1 μ A であった。

【 0 2 8 8 】

測定開始から 3 分後に、0 . 0 1 M P B S 溶液に 1 0 0 μ L / m L となるように B S A を溶解した溶液 2 0 μ L を、測定開始 6 分後に、0 . 0 1 M P B S 溶液に 1 0 0 μ L / m L となるようにヒト H b A 1 c ( B B I S o l u t i o n s 社製 ) を溶解した溶液 2 0 μ L を、測定開始 9 分後に、0 . 0 1 M P B S 溶液に 1 0 0 μ L / m L となるようにアビジン ( 和光純薬工業社製 ) を溶解した溶液 2 0 μ L を、それぞれ、半導体層が浸っている 0 . 0 1 M P B S 溶液に添加した。すると、アビジンを含む溶液を添加した時のみ、電流値が 0 . 1 4 μ A 減少した。このことから、この半導体センサがアビジンを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 3 . 4 % であった。

10

【 0 2 8 9 】

なお、ヒト H b A 1 c を検出する際は電流値が増加するのに対し、アビジンを検出する際は電流値が減少することは、ターゲット物質それぞれの等電点に起因する。すなわち、ヒト H b A 1 c の等電点は酸性側にあるため、中性の P B S 溶液中ではヒト H b A 1 c は負に帯電しているのに対し、アビジンの等電点は塩基性側にあるため、中性の P B S 溶液中では正に帯電している。そのため、これらを半導体センサで検出した際の電流値の増減は逆になる。

20

【 0 2 9 0 】

比較例 7

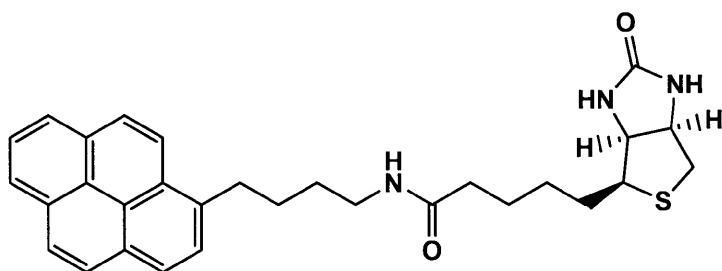
( 1 ) ターゲット認識分子 [ M ] の合成

1 - ピレンブチルアミン ( S A N T A C R U Z B I O T E C H N O L O G Y , I n c . 社製 ) 2 7 . 3 4 m g と、B i o t i n - O S u ( 商品名、同仁化学研究所社製 ) 3 4 . 1 4 m g とを、DMF 1 0 0 m L に溶解し、炭酸水素ナトリウム 3 9 . 5 2 m g を加え、6 時間攪拌した。その後、1 M 塩酸 5 0 0 m L を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロータで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体 4 2 . 0 4 m g を得た。得られた白色固体のマスペクトル ( 日本電子社製 J M S - Q 1 0 0 0 T D ) を測定したところ、M + 1 が 5 0 0 であり、以下のターゲット認識分子 [ M ] であることが確認された。

30

【 0 2 9 1 】

【 化 3 2 】



40

【 0 2 9 2 】

( 2 ) 半導体成分へのターゲット認識分子 [ M ] の固定化

ターゲット認識分子 [ L ] の代わりにターゲット認識分子 [ M ] を用いたこと以外は、比較例 6 ( 3 ) と同様の方法によって、ターゲット認識分子 [ M ] を半導体成分である C N T 複合体に付着させた。この場合、ターゲット認識分子 [ M ] のピレン環が C N T に付着するため、ターゲット認識分子の連結基のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるピオチンに由来する原子に結合している原子までの原子数は 5 となる。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって B S A による表面保護を行い、半導体センサを得た。

【 0 2 9 3 】

50

## (3) 半導体センサとしての評価

比較例 6 (4) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流  $I_d$  は、 $4.03 \mu A$  であり、アビジン添加時のみ電流値が  $0.15 \mu A$  減少した。このことから、この半導体センサがアビジンを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 3.6% であった。

【0294】

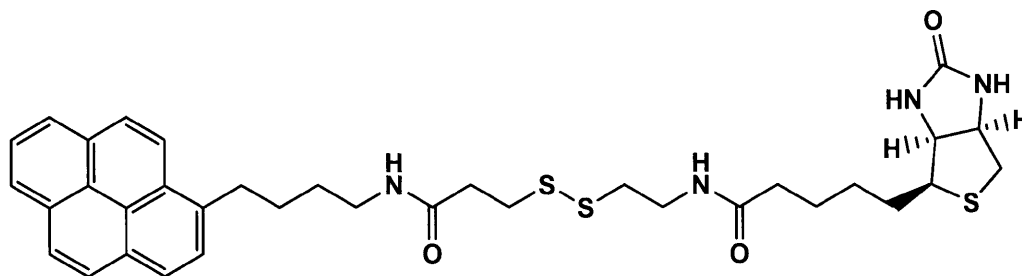
## 比較例 8

## (1) ターゲット認識分子 [N] の合成

1-ピレンブチルアミン (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, Inc. 社製)  $27.34 \text{ mg}$  と、Biotin-SS-Sulfo-OSu (商品名、同仁化学研究所社製)  $60.67 \text{ mg}$  とを、DMF  $100 \text{ mL}$  に溶解し、炭酸水素ナトリウム  $39.53 \text{ mg}$  を加え、6時間攪拌した。その後、1M塩酸  $500 \text{ mL}$  を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体  $56.96 \text{ mg}$  を得た。得られた白色固体のマスペクトル (日本電子社製 JMS-Q1000TD) を測定したところ、 $M+1$  が 663 であり、以下のターゲット認識分子 [N] であることが確認された。

【0295】

【化33】



【0296】

## (2) 半導体成分へのターゲット認識分子 [N] の固定化

ターゲット認識分子 [L] の代わりにターゲット認識分子 [N] を用いたこと以外は、比較例 6 (3) と同様の方法によって、ターゲット認識分子 [N] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。この場合、ターゲット認識分子 [N] のピレン環が CNT に付着するため、ターゲット認識分子の連結基のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるビオチンに由来する原子に結合している原子までの原子数は 13 となる。さらに、実施例 1 (5) と同様の方法によって BSA による表面保護を行い、半導体センサを得た。

【0297】

## (3) 半導体センサとしての評価

比較例 6 (4) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流  $I_d$  は、 $4.02 \mu A$  であり、アビジン添加時のみ電流値が  $0.14 \mu A$  減少した。このことから、この半導体センサがアビジンを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 3.5% であった。

【0298】

## 比較例 9

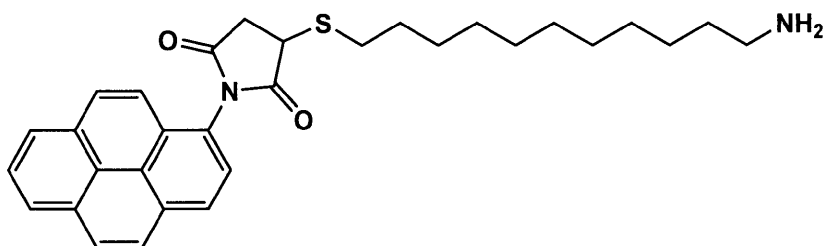
## (1) 中間体 [C] の合成

N-(1-ピレニル)マレイミド (東京化成工業社製)  $29.73 \text{ mg}$  と、11-アミノ-1-ウンデカンチオール塩酸塩 (同仁化学研究所社製)  $26.38 \text{ mg}$  とを、DMF  $100 \text{ mL}$  に溶解し、氷冷しながら 12 時間攪拌した。その後、反応溶液の溶媒を留去し濃縮した後、トルエンを展開溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、反応生成物と、未反応物および不純物を分離した。反応生成物を含む分画の溶媒を留去し、

真空乾燥することにより、白色固体 33.79 mg を得た。得られた白色固体のマスペクトル（日本電子社製、JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1 が 501 であり、以下の中間体 [C] であることが確認された。

【0299】

【化34】



10

【0300】

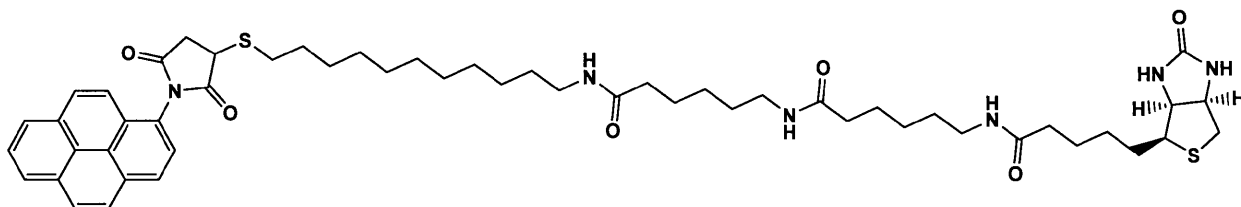
(2) ターゲット認識分子 [O] の合成

上述した (1) で合成した中間体 [C] 25.01 mg と、Biotin - (AC<sub>5</sub>)<sub>2</sub> - OSu (商品名、同仁化学研究所社製) 28.39 mg とを、DMF 50 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 19.96 mg を加え、6 時間攪拌した。その後、1 M 塩酸 250 mL を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体 41.90 mg を得た。得られた白色固体のマスペクトル（日本電子社製 JMS-Q1000TD）を測定したところ、M+1 が 953 であり、以下のターゲット認識分子 [O] であることが確認された。

20

【0301】

【化35】



30

【0302】

(3) 半導体成分へのターゲット認識分子 [O] の固定化

ターゲット認識分子 [L] の代わりにターゲット認識分子 [O] を用いたこと以外は、比較例 6 (3) と同様の方法によって、ターゲット認識分子 [O] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。この場合、ターゲット認識分子 [O] のピレン環が CNT に付着するため、ターゲット認識分子の連結基のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるビオチンに由来する原子に結合している原子までの原子数は 30 となる。さらに、実施例 1 (5) と同様の方法によって BSA による表面保護を行い、半導体センサを得た。

40

【0303】

(4) 半導体センサとしての評価

比較例 6 (4) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 I<sub>d</sub> は、4.02 μA であり、アビジン添加時のみ電流値が 0.14 μA 減少した。このことから、この半導体センサがアビジンを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 3.5% であった。

【0304】

比較例 10

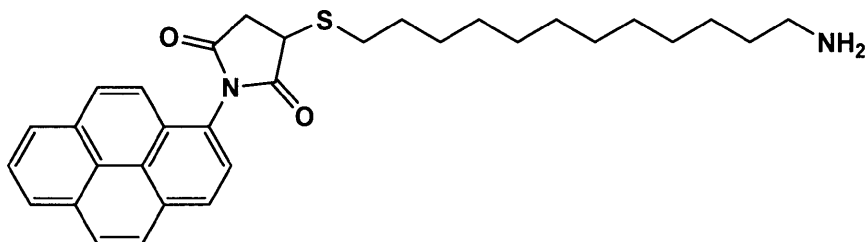
(1) 中間体 [D] の合成

50

N - ( 1 - ピレニル ) マレイミド ( 東京化成工業社製 ) 29.73 mg と、11 - アミノ - 1 - ドデカンチオール ( M O L B A S E 社製 ) 23.92 mg とを、DMF 100 mL に溶解し、氷冷しながら 12 時間攪拌した。その後、反応溶液の溶媒を留去し濃縮した後、トルエンを展開溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、反応生成物と、未反応物および不純物を分離した。反応生成物を含む分画の溶媒を留去し、真空乾燥することにより、白色固体 34.76 mg を得た。得られた白色固体のマススペクトル ( 日本電子社製 J M S - Q 1 0 0 0 T D ) を測定したところ、M + 1 が 515 であり、以下の中間体 [ D ] であることが確認された。

【 0 3 0 5 】

【 化 3 6 】



10

【 0 3 0 6 】

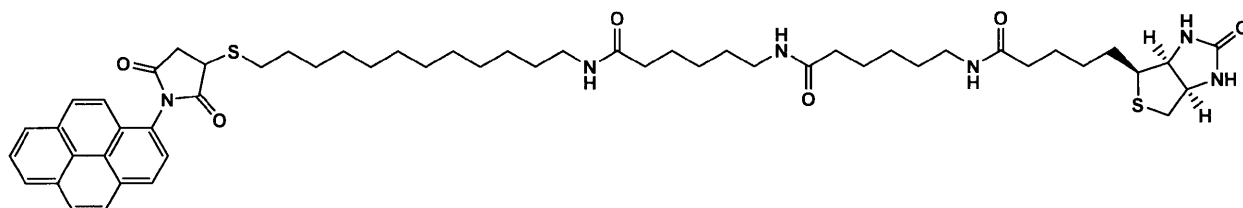
( 2 ) ターゲット認識分子 [ P ] の合成

上述した比較例 10 ( 1 ) で合成した中間体 [ D ] 25.71 mg と、Biotin - ( A C <sub>5</sub> )<sub>2</sub> - O S u ( 商品名、同仁化学研究所社製 ) 28.39 mg とを、DMF 50 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 19.95 mg を加え、6 時間攪拌した。その後、1 M 塩酸 250 mL を滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水で、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体 42.52 mg を得た。得られた白色固体のマススペクトル ( 日本電子社製 J M S - Q 1 0 0 0 T D ) を測定したところ、M + 1 が 967 であり、以下のターゲット認識分子 [ P ] であることが確認された。

20

【 0 3 0 7 】

【 化 3 7 】



30

【 0 3 0 8 】

( 3 ) 半導体成分へのターゲット認識分子 [ P ] の固定化

ターゲット認識分子 [ L ] の代わりにターゲット認識分子 [ P ] を用いたこと以外は、比較例 6 ( 3 ) と同様の方法によって、ターゲット認識分子 [ P ] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。この場合、ターゲット認識分子 [ P ] のピレン環が CNT に付着するため、ターゲット認識分子の連結基のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるビオチンに由来する原子に結合している原子までの原子数は 31 となる。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって B S A による表面保護を行い、半導体センサを得た。

40

【 0 3 0 9 】

( 4 ) 半導体センサとしての評価

比較例 6 ( 4 ) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 I d は、4.03 μ A であり、アビジン添加時のみ電流値が 0.15 μ A 減少した

50

。このことから、この半導体センサがアビジンを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は3.6%であった。

【0310】

比較例6~10から、固定化するターゲット認識分子がビオチンのような低分子の場合は、本発明のような連結基の原子数Nに起因する感度向上の効果は認められないことが分かる。

【0311】

参考例1

(1)半導体成分へのN-(1-ピレニル)マレイミドの付着とFab'の固定化

ターゲット認識分子の前駆体[A]の代わりにN-(1-ピレニル)マレイミド(東京化成工業社製)を用いたこと以外は、実施例1(5)と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体であるN-(1-ピレニル)マレイミドを、半導体成分であるCNT複合体に付着させた。さらに、実施例1(5)と同様の方法によって、実施例1(2)で作製したマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'を半導体層に固定化させた。この場合、N-(1-ピレニル)マレイミドのピレン環がCNTに付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基L<sup>2</sup>のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒトHbA1c抗体のFab'に由来する原子に結合している原子までの原子数は4となる。さらに、実施例1(5)と同様の方法によってBSAによる表面保護を行い、半導体センサを得た。

10

【0312】

(2)半導体センサとしての評価

実施例1(6)と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流Idは、4.08μAであり、ヒトHbA1c添加時のみ電流値が0.31μA増加した。このことから、この半導体センサがヒトHbA1cを選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は7.6%であった。

20

【0313】

参考例2

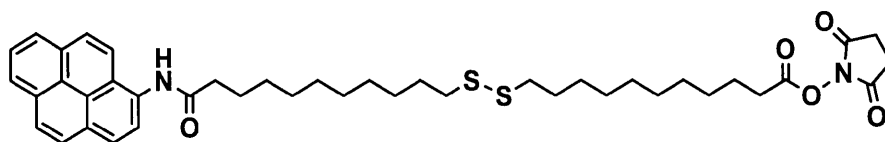
(1)中間体[E]の合成

1-アミノピレン(東京化成工業社製)21.73mgと、ジチオビス(スクシンイミジルウンデカノエート)(同仁化学研究所社製)62.88mgとを、PBS(pH7.4)100mLに溶解し、6時間攪拌した。その後、反応容器を氷冷した後、白色沈殿を桐山ロートで濾取し、純水で洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体598.87mgを得た。得られた白色固体のマスペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、M+1が731であり、以下の中間体[E]であることが確認された。

30

【0314】

【化38】



40

【0315】

(2)ターゲット認識分子の前駆体[Q]の合成

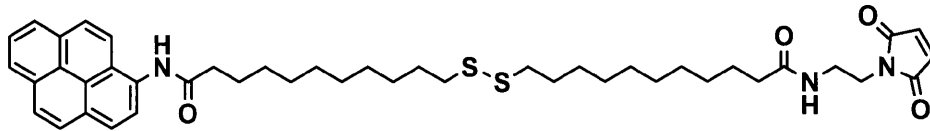
参考例2(1)の方法によって合成した中間体[E]36.52mgと、N-(2-アミノエチル)マレイミド塩酸塩(東京化成工業社製)8.83mgとを、DMF50mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム19.96mgを加え、6時間攪拌した。その後、1M塩酸250mLを滴下し、生じた白色沈殿を桐山ロートで濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および純水によって、それぞれ洗浄を行った。減圧乾燥し、白色固体32.73mgを得た。得られた白色固体のマスペクトル(日本電子社製JMS-Q1000TD)を測定したところ、M+1が756であり、以下のターゲット認識分子[Q]であること

50

が確認された。

【0316】

【化39】



【0317】

(3) 半導体成分へのターゲット認識分子の前駆体 [ Q ] の付着と F a b ' の固定化  
 ターゲット認識分子の前駆体 [ A ] の代わりにターゲット認識分子の前駆体 [ Q ] を用いたこと以外は、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって、ターゲット認識分子の前駆体 [ Q ] を半導体成分である CNT 複合体に付着させた。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって、実施例 1 ( 2 ) で作製したマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' を半導体層に固定化させた。この場合、ターゲット認識分子の前駆体 [ Q ] のピレン環が CNT に付着するため、最終生成物であるターゲット認識分子の連結基 L<sup>2</sup> のうち、半導体成分に付着している基に結合している原子からターゲット捕捉体であるマウス抗ヒト H b A 1 c 抗体の F a b ' に由来する原子に結合している原子までの原子数は 31 となる。さらに、実施例 1 ( 5 ) と同様の方法によって B S A による表面保護を行い、半導体センサを得た。

10

【0318】

(4) 半導体センサとしての評価

実施例 1 ( 6 ) と同様の方法によって半導体センサとしての評価を行った。測定開始時の電流 I d は、4 . 0 8 μ A であり、ヒト H b A 1 c 添加時のみ電流値が 0 . 3 0 μ A 増加した。このことから、この半導体センサがヒト H b A 1 c を選択的に検出していることが確認された。シグナル強度は 7 . 3 % であった。

20

【産業上の利用可能性】

【0319】

以上のように、本発明に係る半導体センサおよびその製造方法、ならびに複合センサは、高い検出選択性と高い検出感度を示す、ガスセンサ、イオンセンサ、心筋マーカーセンサ、腫瘍マーカーセンサ、ヘモグロビンセンサ、または糖化ヘモグロビンセンサなどの各種センサに適する。

30

【符号の説明】

【0320】

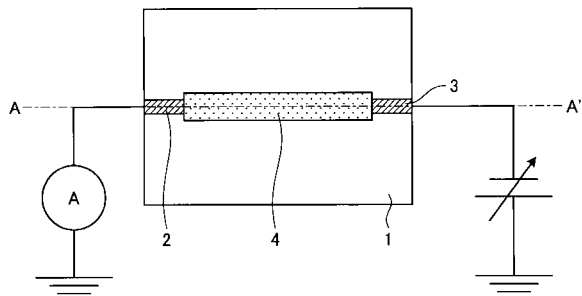
- 1 基板
- 2 第1電極
- 3 第2電極
- 4 半導体層
- 5, 7 第3電極
- 6 絶縁層
- 8 覆い部材
- 9 内部空間
- 10 免疫グロブリン
- 11 重鎖
- 12 軽鎖
- 13 結合部位
- 14 ヒンジ領域
- 15 F a b 領域
- 16 F c 領域
- 17 部分構造体 ( F a b ' )
- 18 部分構造体 ( 還元型免疫グロブリン半量体 )

40

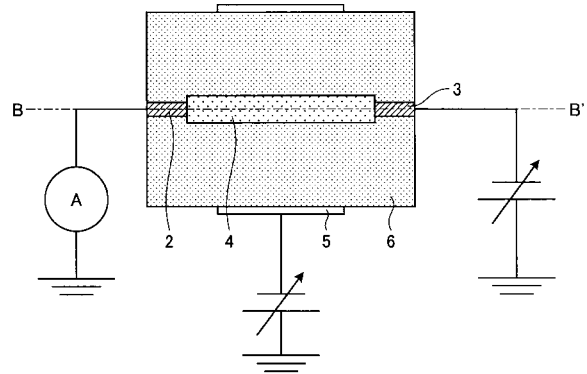
50

- 19 CNT
- 20 免疫グロブリンの部分構造体
- 21 免疫グロブリンの部分構造体のヒンジ領域の硫黄原子

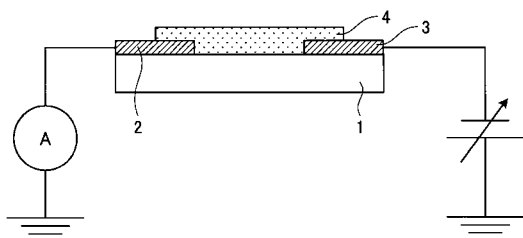
【図1A】



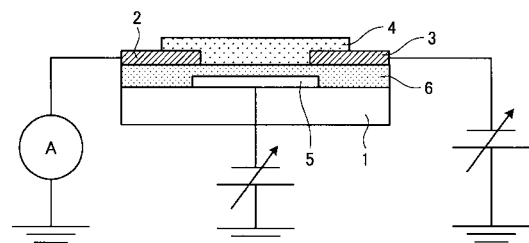
【図2A】



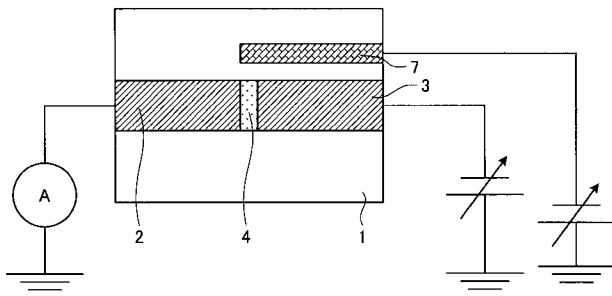
【図1B】



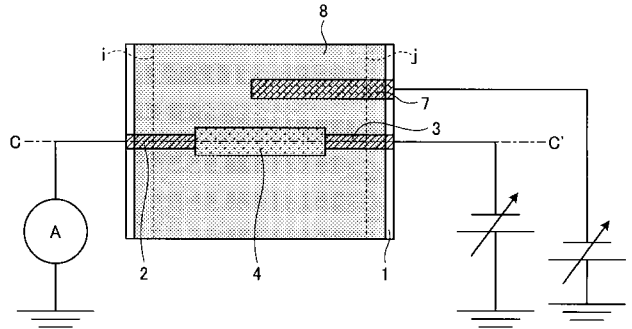
【図2B】



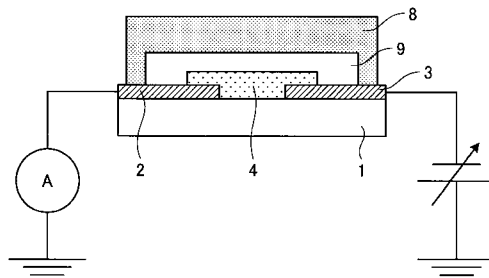
【 図 3 】



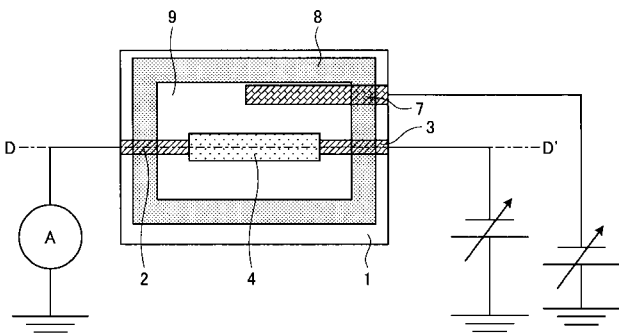
【 図 4 A 】



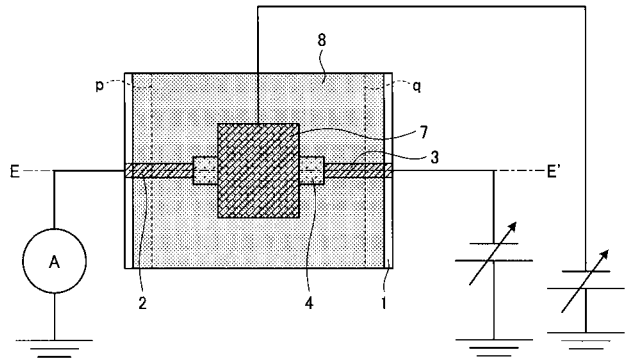
【 図 4 B 】



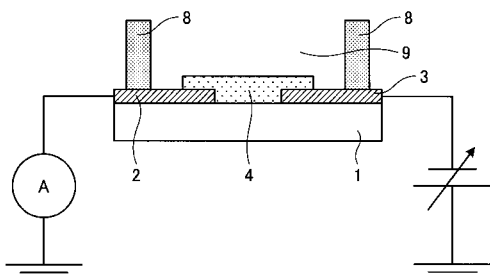
【 図 5 A 】



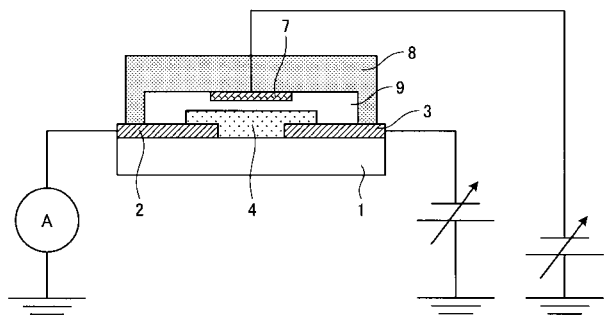
【 図 6 A 】



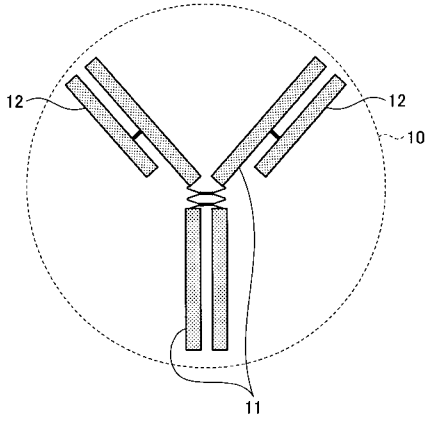
【 図 5 B 】



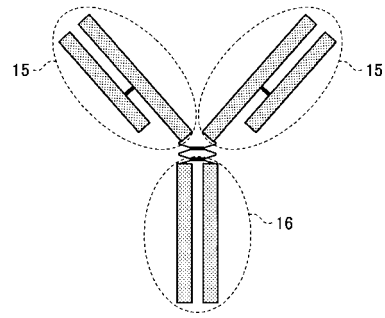
【 図 6 B 】



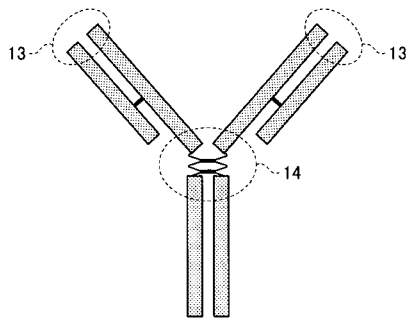
【 図 7 A 】



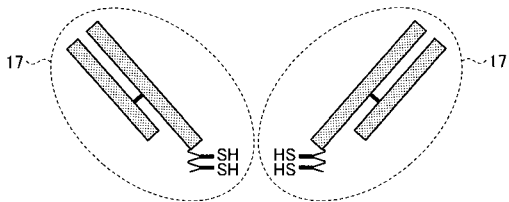
【 図 7 C 】



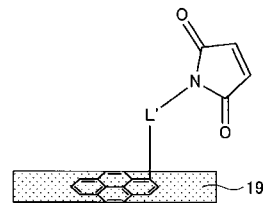
【 図 7 B 】



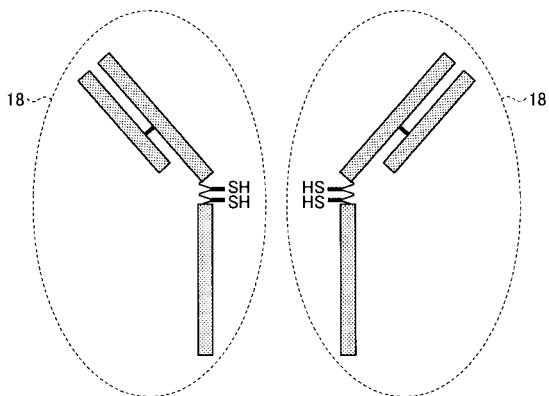
【 図 8 A 】



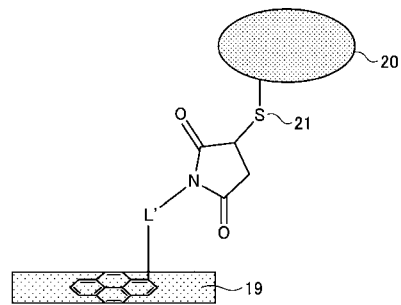
【 図 9 A 】



【 図 8 B 】



【 図 9 B 】



## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |  | International application No.<br>PCT/JP2017/037226                    |
|--|--|---|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl. G01N33/543(2006.01) i, G01N27/327(2006.01) i, G01N27/414(2006.01) i<br><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl. G01N33/543, G01N27/327, G01N27/414<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996<br>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2017<br>Registered utility model specifications of Japan 1996-2017<br>Published registered utility model applications of Japan 1994-2017<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PubMed  |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |  |   |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |
| Y  | WO 2016/021693 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 11 February 2016, paragraphs [0018]-[0133], [0162]-[0174], fig. 1A-18 (Family: none)  | 1-8, 11-18, 20-23   |
| Y  | NIWAYAMA, S. et al., A pyrene maleimide with a flexible linker for sampling of longer inter-thiol distances by excimer formation, PLoS ONE, 20 October 2011, Vol. 6/No. 10/e26691, pp. 1-6 | 1-8, 11-18, 20-23   |
| Y  | JP 2010-107207 A (PANASONIC CORPORATION) 13 May 2010, paragraphs [0004]-[0019], [0042], [0043] (Family: none)  | 1-8, 11-18, 20-23   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>27 December 2017  |  | Date of mailing of the international search report<br>16 January 2018 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan   |  | Authorized officer<br><br>Telephone No.                               |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/037226

| 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 2009-192228 A (FUJIFILM CORPORATION) 27 August 2009, paragraphs [0015]-[0024]<br>& US 2009/0203155 A1, paragraphs [0041]-[0050]   | 1-8, 11-18, 20-23      |
| Y   | WO 2011/129357 A1 (EIKEN CHEM CO., LTD.) 20 October 2011, paragraphs [0041]-[0049]<br>& US 2013/0230897 A1, paragraphs [0052]-[0056]<br>& EP 2560003 A1 & CN 102893151 A & KR 10-2013-0081206 A                          | 1-8, 11-18, 20-23      |
| X<br>Y  | WO 2015/012186 A1 (TORAY INDUSTRIES) 09 December 2015, paragraphs [0015]-[0122], all drawings<br>& US 2016/0155948 A1, paragraphs [0022]-[0133], all drawings<br>& EP 3026014 A1 & CN 105408245 A & KR 10-2016-0033118 A | 6-7, 9-12, 14-23<br>13 |
| A   | WO 2016/129444 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 02 February 2016 (Family: none)   | 1-23                   |
| A   | WO 2016/111237 A1 (TOPPAN PRINTING CO., LTD.) 14 July 2016 (Family: none)  | 1-23                   |

| 国際調査報告  |  | 国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 3 7 2 2 6                               |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
|---|--|--|----------|-----------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl. G01N33/543(2006.01)i, G01N27/327(2006.01)i, G01N27/414(2006.01)i   |  |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl. G01N33/543, G01N27/327, G01N27/414   |  |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 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<br><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>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table> |  |  |          | 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 |
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年   |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 日本国公開実用新案公報   | 1971-2017年   |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 日本国実用新案登録公報   | 1996-2017年   |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 日本国登録実用新案公報   | 1994-2017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)<br>PubMed   |  |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| C. 関連すると認められる文献   |  |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号   |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| Y   | WO 2016/021693 A1 (日本化薬株式会社) 2016.02.11, [0018]-[0133], [0162]-[0174], [図 1A]-[図 18] (ファミリーなし)   | 1-8, 11-18, 20-23  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| Y   | NIWAYAMA, S. et al., A Pyrene Maleimide with a Flexible Linker for Sampling of Longer Inter-Thiol Distances by Excimer Formation, PloS ONE, 2011.10.20, Vol.6/No.10/e26691, pp.1-6 | 1-8, 11-18, 20-23  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| Y   | JP 2010-107207 A (パナソニック株式会社) 2010.05.13, [0004]-[0019], [0042]-[0043] (ファミリーなし)   | 1-8, 11-18, 20-23  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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  |  | の日の後に公表された文献   |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 「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   |  | 「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     |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 「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   |  | 「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                     |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 「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)   |  | 「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 |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  |  | 「&」同一パテントファミリー文献   |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願   |  |  |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 国際調査を完了した日<br>27.12.2017  |  | 国際調査報告の発送日<br>16.01.2018   |          |           |            |             |            |             |            |             |            |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>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)<br>西浦 昌哉  | 2 J 5704 |           |            |             |            |             |            |             |            |
|   |  | 電話番号 03-3581-1101  | 内線 3252  |           |            |             |            |             |            |             |            |

| 国際調査報告                |  | 国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 3 7 2 2 6 |
|-----------------------|--|--------------------------------------|
| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                                      |
| 引用文献の<br>カテゴリ*        | 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<br>請求項の番号                       |
| Y                     | JP 2009-192228 A (富士フイルム株式会社) 2009.08.27,<br>[0015]-[0024] & US 2009/0203155 A1, [0041]-[0050]   | 1-8, 11-18, 20<br>-23                |
| Y                     | WO 2011/129357 A1 (栄研化学株式会社) 2011.10.20, [0041]-[0049]<br>& US 2013/0230897 A1, [0052]-[0056] & EP 2560003 A1 & CN 102893151<br>A & KR 10-2013-0081206 A | 1-8, 11-18, 20<br>-23                |
| X                     | WO 2015/012186 A1 (東レ株式会社) 2015.12.09, [0015]-[0122], 全<br>図 & US 2016/0155948 A1, [0022]-[0133], All Figures & EP 3026014                               | 6-7, 9-12, 14-<br>23                 |
| Y                     | A1 & CN 105408245 A & KR 10-2016-0033118 A   | 13                                   |
| A                     | WO 2016/129444 A1 (コニカミノルタ株式会社) 2016.02.02, (ファ<br>ミリーなし)  | 1-23                                 |
| A                     | WO 2016/111237 A1 (凸版印刷株式会社) 2016.07.14, (ファミリー<br>なし)   | 1-23                                 |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.                  | F I           | テーマコード(参考) |
|-------------------------------|---------------|------------|
| <b>C 1 2 M 1/34 (2006.01)</b> | G 0 1 N 27/00 | J          |
|                               | C 1 2 M 1/34  | F          |
|                               | C 1 2 M 1/34  | Z          |

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

F ターム(参考) 2G045 AA25 DA13 DA14 DA31 DA36 DA45 DA51 FA34  
 2G060 AA01 AA06 AA15 AD06 AF06 AF07 AF10 AG15 BA07 DA02  
 DA15 HC10 KA09  
 4B029 AA07 BB15 BB20 CC03 CC08 CC13 FA12 GB06 GB10

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

|                |   |         |            |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 半导体传感器，其制造方法以及复合传感器   |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JPWO2018079314A1</a>  | 公开(公告)日 | 2019-09-12 |
| 申请号            | JP2017554535  | 申请日     | 2017-10-13 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 东丽株式会社  |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 东丽株式会社  |         |            |
| [标]发明人         | 内藤孝二郎<br>長尾和真<br>村瀬清一郎  |         |            |
| 发明人            | 内藤 孝二郎<br>長尾 和真<br>村瀬 清一郎   |         |            |
| IPC分类号         | G01N33/543 G01N33/551 G01N33/53 G01N33/66 G01N27/00 C12M1/34  |         |            |
| CPC分类号         | G01N27/4145 G01N27/4146 G01N33/543 G01N27/3276 G01N33/54373 G01N2333/805 G01N2400/00 G01N33/5438 H01L51/0026  |         |            |
| FI分类号          | G01N33/543.525.E G01N33/551 G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/66.D G01N27/00.J C12M1/34.F C12M1/34.Z   |         |            |
| F-TERM分类号      | 2G045/AA25 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA31 2G045/DA36 2G045/DA45 2G045/DA51 2G045/FA34 2G060/AA01 2G060/AA06 2G060/AA15 2G060/AD06 2G060/AF06 2G060/AF07 2G060/AF10 2G060/AG15 2G060/BA07 2G060/DA02 2G060/DA15 2G060/HC10 2G060/KA09 4B029/AA07 4B029/BB15 4B029/BB20 4B029/CC03 4B029/CC08 4B029/CC13 4B029/FA12 4B029/GB06 4B029/GB10 |         |            |
| 优先权            | 2016207707 2016-10-24 JP<br>2017105259 2017-05-29 JP  |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>   |         |            |

摘要(译)

半导体传感器包括基板，第一电极，第二电极以及设置在第一电极和第二电极之间的半导体层，以便选择性地并且高度灵敏地检测目标物质。在半导体传感器中，半导体层包括半导体成分和免疫球蛋白部分结构，并且免疫球蛋白部分结构是经由重链的铰链区中的连接基团L1的半导体成分。附着或附着。此外，在制造半导体传感器的方法中，形成半导体层的步骤包括在第一电极和第二电极之间施加半导体成分的步骤。

