

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-76529

(P2021-76529A)

(43) 公開日 令和3年5月20日(2021.5.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/414 (2006.01)	GO 1 N 27/414	3 O 1 V
GO 1 N 33/566 (2006.01)	GO 1 N 33/566	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 27/414	3 O 1 K
	GO 1 N 33/53	A

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2019-204856 (P2019-204856)	(71) 出願人	899000068
(22) 出願日	令和1年11月12日 (2019.11.12)		学校法人早稲田大学 東京都新宿区戸塚町1丁目104番地
		(74) 代理人	110002240 特許業務法人英明国際特許事務所
		(72) 発明者	逢坂 哲彌 東京都新宿区戸塚町1丁目104番地 学 校法人早稲田大学内
		(72) 発明者	大橋 啓之 東京都新宿区戸塚町1丁目104番地 学 校法人早稲田大学内
		(72) 発明者	黒岩 繁樹 東京都新宿区戸塚町1丁目104番地 学 校法人早稲田大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アプタマー固定化半導体センシングデバイス及び非荷電分子の検出方法

(57) 【要約】

【課題】電界効果トランジスタを用いて簡便かつ高感度に非荷電分子を検出することを可能にする半導体センシングデバイス及び非荷電分子の検出方法を提供する。

【解決手段】プローブ分子としてアプタマーが固定化された検出部を有する電界効果トランジスタを備えるアプタマー固定化半導体センシングデバイスであって、前記アプタマーが、高次構造を形成した状態で検出部に固定化され、その後、前記高次構造を解消したものであるアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

プローブ分子としてアプタマーが固定化された検出部を有する電界効果トランジスタを備えるアプタマー固定化半導体センシングデバイスであって、

前記アプタマーが、高次構造を形成した状態で検出部に固定化され、その後、前記高次構造を解消したものであるアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

【請求項 2】

前記アプタマーが、DNAアプタマーである請求項 1 記載のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

【請求項 3】

前記高次構造が、G-カルテット構造である請求項 1 又は 2 記載のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

【請求項 4】

前記検出部が、半導体上に反応ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む第 1 の絶縁層が形成され、前記第 1 の絶縁層の上に、反応性官能基を有する有機単分子膜からなる第 1 の有機単分子膜が形成され、該第 1 の有機単分子膜に、プローブ分子として高次構造を形成した状態のアプタマーを前記反応性官能基を介して直接又は架橋分子を用いて結合させ、その後、前記高次構造を解消してなる、アプタマー/有機単分子膜/絶縁層/半導体構造を備えるものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

【請求項 5】

前記半導体上に、更に、参照ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む第 2 の絶縁層が形成され、該第 2 の絶縁層の上に、前記アプタマー及び非荷電分子のいずれとも反応しない有機分子で構成された第 2 の有機単分子膜を形成してなる、有機単分子膜/絶縁層/半導体構造を参照部として備える請求項 4 記載のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載のアプタマー固定化半導体センシングデバイス上に固定化されたアプタマーと非荷電分子とを相互作用させる工程と、

該相互作用によるゲート電極上の表面電位変化を検出する工程とを含む非荷電分子の検出方法。

【請求項 7】

前記非荷電分子が、ステロイド骨格を有する化合物である請求項 6 記載の非荷電分子の検出方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、アプタマー固定化半導体センシングデバイス及び非荷電分子の検出方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

電界効果トランジスタ(FET)は、生体分子の検出に非常に有望なツールである。FETを用いると、生体分子の吸着に伴うゲート表面の電荷密度変化を電気信号として直接検出するため、ラベルフリー検出が可能であり、低コストで迅速な生体分子の検出が可能である。それゆえ、FETを用いた生体分子の検出に関する研究が広く行われている。

【0003】

FETバイオセンサは、操作が簡便で小型、安価であるため、医療、食品、環境等の様々な分野での応用が期待されている。FETバイオセンサは、電荷検出範囲であるデバイス長内において、受容体に捕捉された生体分子の電荷に起因するゲート電極上の表面電位の変化を測定するデバイスである。そのため、電荷を持たない非荷電分子の検出は困難であ

10

20

30

40

50

った。

【0004】

そこで、プローブ分子として、測定対象である分子（以下、ターゲット分子ともいう。）の捕捉に伴い構造が変化する核酸分子（アプタマー）を利用して、センサ界面近傍の電荷量を変化させることが有効であった（非特許文献1）。これは、アプタマーがターゲット分子の捕捉に伴い構造変化することを利用して、ターゲット分子の結合により生じるデバイ長内の電荷量の変化を測定し、間接的にターゲット分子を検出する方法である。これにより、非荷電分子を検出することが可能となる。しかし、ターゲット分子の滴下時に隣接するアプタマーが互いに立体障害を起こすことで、十分な電荷量の変化が起こらず、感度が低下することがあった。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】N. Nakatsuka et al., Science, 362, pp. 319-324 (2018)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、前記事情に鑑みなされたもので、FETを用いて簡便かつ高感度に非荷電分子を検出することを可能にする半導体センシングデバイス及び非荷電分子の検出方法を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、前記目的を達成するため鋭意研究を行った結果、アプタマーをプローブ分子とするFETバイオセンサにおいて、高次構造を形成した状態のアプタマーを固定化し、その後、前記高次構造を解消して得られるデバイスを用いることで、該ターゲット分子を高感度に検出することが可能となることを見出し、本発明をなすに至った。

【0008】

したがって、本発明は、下記アプタマー固定化半導体センシングデバイス及び非荷電分子の検出方法を提供する。

1. プローブ分子としてアプタマーが固定化された検出部を有する電界効果トランジスタを備えるアプタマー固定化半導体センシングデバイスであって、

30

前記アプタマーが、高次構造を形成した状態で検出部に固定化され、その後、前記高次構造を解消したものであるアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

2. 前記アプタマーが、DNAアプタマーである1のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

3. 前記高次構造が、G-カルテット構造である1又は2のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

4. 前記検出部が、半導体上に反応ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む第1の絶縁層が形成され、前記第1の絶縁層の上に、反応性官能基を有する有機単分子膜からなる第1の有機単分子膜が形成され、該第1の有機単分子膜に、プローブ分子として高次構造を形成した状態のアプタマーを前記反応性官能基を介して直接又は架橋分子を用いて結合させ、その後、前記高次構造を解消してなる、アプタマー/有機単分子膜/絶縁層/半導体構造を備えるものである、1~3のいずれかのアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

40

5. 前記半導体上に、更に、参照ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む第2の絶縁層が形成され、該第2の絶縁層の上に、前記アプタマー及び非荷電分子のいずれとも反応しない有機分子で構成された第2の有機単分子膜を形成してなる、有機単分子膜/絶縁層/半導体構造を参照部として備える4のアプタマー固定化半導体センシングデバイス。

6. 1~5のいずれかのアプタマー固定化半導体センシングデバイス上に固定化されたア

50

ブタマーと非荷電分子とを相互作用させる工程と、
 該相互作用によるゲート電極上の表面電位変化を検出する工程と
 を含む非荷電分子の検出方法。

7. 前記非荷電分子が、ステロイド骨格を有する化合物である6の非荷電分子の検出方法。

【発明の効果】

【0009】

本発明のデバイスを用いることで、より高感度に非荷電分子を検出することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明の半導体センシングデバイスを示す断面図であり、(A)は電界効果トランジスタ、(B)は電界効果トランジスタのゲート電極の絶縁層上に有機単分子膜を形成した状態、(C)は有機単分子膜にプローブ分子が固定化された状態を示す。

【図2】オンチップデバイスのユニット構成例を示し、(A)は部分平面図、(B)はその拡大断面図である。

【図3】本発明の半導体センシングデバイスを用いた非荷電分子検出の概念図である。

【図4】参考例で測定したスキャナ型画像解析装置による蛍光観察画像である。

【図5】実施例2で測定した電流-電圧曲線である。

【図6】比較例2-1で測定した電流-電圧曲線である。

【図7】比較例2-2で測定した電流-電圧曲線である。

【図8】実施例3及び比較例3で測定したゲート電圧シフト値を示すグラフである。

【図9】実施例5-1~5-3及び比較例4で測定したゲート電圧シフト値を示すグラフである。

【図10】実施例7-1、7-2及び比較例6で測定したゲート電圧シフト値を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

[アプタマー固定化半導体センシングデバイス]

本発明のアプタマー固定化半導体センシングデバイスは、プローブ分子としてアプタマーが固定化された検出部を有するFETを備えるものであって、前記アプタマーが、高次構造を形成した状態で検出部に結合され、その後、前記高次構造を解消して得られるものである。

【0012】

本発明のデバイスに適用できるFETは、特に限定されず、従来公知の構成のもの、例えば、イオン感応型(ion sensitive)FET、拡張ゲート型(extended gate)FET、等を使用することができる。また、FETに用いられる半導体も、特に限定されず、シリコンのほか、酸化亜鉛、酸化インジウム等の酸化物半導体、二硫化モリブデン、グラフェン、2次元材料であるMXene等を使用することができる。

【0013】

本発明において、前記アプタマー固定化半導体センシングデバイスに固定化するアプタマーは、検出する対象にあわせて適宜選択すればよい。すなわち、目的とする非荷電分子と結合するアプタマーを選択すればよい。

【0014】

本発明で用いるアプタマーとしては、核酸アプタマーが好ましい。核酸アプタマーは、ヌクレオチド残基を含む分子であり、ヌクレオチド残基のみからなる分子でもよく、ヌクレオチド残基を含む分子でもよい。前記ヌクレオチドとしては、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド及びこれらの誘導体が挙げられる。前記アプタマーとしては、デオキシリボヌクレオチド及び/又はその誘導体を含むもの(DNAアプタマー)でもよく、リボヌクレオチド及び/又はその誘導体を含むもの(RNAアプタマー)でもよく、これ

10

20

30

40

50

らの両方を含むもの（DNA/RNAアプタマー）でもよい。前記アプタマーとしては、DNAアプタマーが好ましい。また、前記アプタマーは、一本鎖アプタマーでも二本鎖アプタマーでもよい。

【0015】

前記ヌクレオチドは、塩基として、天然塩基及び非天然塩基（人工塩基）のいずれを含んでもよい。前記天然塩基としては、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル及びこれらの修飾塩基が挙げられる。前記修飾としては、例えば、メチル化、フルオロ化、アミノ化、チオ化等が挙げられる。前記非天然塩基としては、例えば、2'-フルオロピリミジン、2'-O-メチルピリミジン等が挙げられ、具体的には、2'-フルオロウラシル、2'-アミノウラシル、2'-O-メチルウラシル、2'-チオウラシル等が挙げられる。

10

【0016】

前記ヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチドでもよい。前記修飾ヌクレオチドとしては、2'-メチル化ウラシルヌクレオチド、2'-メチル化シトシンヌクレオチド、2'-フルオロ化ウラシルヌクレオチド、2'-フルオロ化-シトシンヌクレオチド、2'-アミノ化-ウラシルヌクレオチド、2'-アミノ化-シトシンヌクレオチド、2'-チオ化-ウラシルヌクレオチド、2'-チオ化-シトシンヌクレオチド等が挙げられる。前記アプタマーは、PNA（ペプチド核酸）、LNA（Locked Nucleic Acid）等の非ヌクレオチドを含んでもよい。

【0017】

前記アプタマーの塩基数は、特に限定されないが、通常25～200程度であり、好ましくは35～120程度であり、より好ましくは40～80程度である。

20

【0018】

前記アプタマーは、高次構造を形成した状態で検出部に固定化される。ここで、高次構造とは、二次構造、三次構造及び四次構造を意味する。前記高次構造としては、G-カルテット構造、ヘアピンループ構造、ステムループ構造、シュードノット構造、バルジループ構造、i-モチーフ構造等が挙げられる。前記アプタマーとしては、前述したいずれかの高次構造を形成し得るものであって、かつ目的とするターゲット分子と相互作用し得るものを使用する。

【0019】

高次構造は、目的とする高次構造に応じた既知の方法によって形成させることができる。例えば、前記アプタマーが高次構造としてG-カルテット構造を形成し得るものである場合は、カリウムイオンを含む溶液にアプタマーを添加することで、G-カルテット構造を形成させることができる。前記G-カルテット構造とは、4つのグアニン（G）塩基によって形成される平面構造である。本発明においては、高次構造としてG-カルテット構造を形成したアプタマーを固定化することが好ましい。

30

【0020】

このとき、溶液中のカリウムイオン濃度は、30～500mMが好ましく、50～300mMがより好ましく、80～200mMが更に好ましい。前記溶液としては、例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、トリス緩衝生理食塩水、MES緩衝生理食塩水、MOPS緩衝生理食塩水、PIPES緩衝生理食塩水、HEPES緩衝生理食塩水等のナトリウムイオンをカリウムイオンに置き換えたものが好適に使用できる。なお、前記溶液のpHは、5～10が好ましく、6～8がより好ましい。

40

【0021】

また、前記溶液に、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等のイオン、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、グリコールエーテルジアミン四酢酸（EGTA）等のキレート剤、Tween（登録商標）20、Triton（登録商標）X-100、Nonidet（登録商標）P-40等の界面活性剤等を加えてもよい。前記イオンを加える場合、その濃度は、0.1～10mMが好ましく、0.5～5mMがより好ましい。前記キレート剤を加える場合、その濃度は、0.1～10mMが好ましく、0.5～5mMがより好ましい。界面活性剤を加える場合、その濃度は、0.001～

50

10体積%が好ましく、0.05～5体積%がより好ましい。

【0022】

アプタマーの前記溶液への添加量は、前記溶液中の濃度が0.01～10 μ Mとなる量が好ましく、0.01～0.1 μ Mがより好ましい。

【0023】

アプタマーの固定化方法としては、従来公知の方法が適用でき、例えば、検出部に反応性官能基を有する有機単分子膜を介して固定化する方法、検出部として金電極を使用し、そこへチオール基を介して固定化する方法、検出部にグラフェンシートを形成し、そこへ1-ピレンブタン酸スクシンイミジルエステル等のピレン誘導体を介して固定化する方法等が挙げられる。これらの方法は、使用するFETによって適宜選択すればよい。

10

【0024】

有機単分子膜を介してアプタマーを固定化する場合、前記アプタマーは、直接又は架橋分子を介して前記有機単分子膜に固定化される。このとき、架橋分子としてはグルタルアルデヒド等が挙げられる。この場合、前記有機単分子膜をグルタルアルデヒドで修飾する方法は、特に限定されないが、例えば0.01～25質量%のグルタルアルデヒドを含むリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中で、10～50 で1分～24時間反応させればよい。

【0025】

次に、アプタマー中の反応性官能基をグルタルアルデヒドと反応させることでアプタマーを固定化する。具体的には、前記アプタマーを含む溶液中で、好ましくは10～50 で1分～24時間、より好ましくは10～35 で1分～60分間反応させればよい。前記アプタマーの濃度は、0.01～10 μ Mが好ましく、0.01～0.1 μ Mがより好ましい。

20

【0026】

最後に、前記アプタマーの高次構造を解消させる。高次構造を解消方法としては、アプタマーの固定化に使用した溶液に比べてカリウムイオン濃度が低い溶液やカリウムイオンを含まない溶液に浸漬する方法が挙げられる。このような溶液としては、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、トリス緩衝生理食塩水、MES緩衝生理食塩水、MOPS緩衝生理食塩水、PIPES緩衝生理食塩水、HEPES緩衝生理食塩水等が好ましい。

【0027】

本発明において、前記FETの検出部は、半導体上に反応ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む第1の絶縁層が形成され、前記第1の絶縁層の上に、反応性官能基を有する有機単分子膜からなる第1の有機単分子膜が形成され、該第1の有機単分子膜に、プローブ分子として高次構造を形成した状態のアプタマーを前記反応性官能基を介して直接又は架橋分子を用いて結合させ、その後、前記高次構造を解消してなる、アプタマー/有機単分子膜/絶縁層/半導体構造を備えるものが好ましい。

30

【0028】

前記検出部のうち、絶縁層/半導体構造部分は、半導体上に反応ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む絶縁層が形成されたFETを利用することができ、その構成は、従来公知のものを利用することができる。前記絶縁層は、シリコン酸化物であることが好ましい。FETは、n型でもp型でもよい。このFETとしては、例えば、図1(A)に示されるものが挙げられる。なお、図1中、1はシリコン基板、2はシリコン酸化物又は無機酸化物(ガラス、アルミナ等)を含む絶縁層、4はゲート電極、5はソース電極、6はドレイン電極、7はドープ領域を示す。

40

【0029】

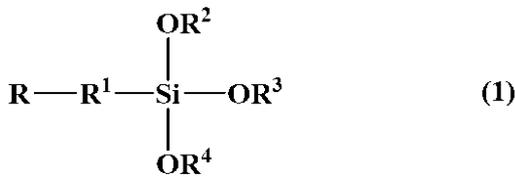
そして、図1(B)に示されるように、絶縁層2上に第1の有機単分子膜3が形成される。ここで、本発明においては、基本原理として、絶縁層表面上のプローブ分子とターゲット分子の結合反応に伴う表面電位変化を電気信号として検出する構成とする。なお、前記絶縁層の厚さは、30～300nm、特に50～150nmが好ましい。

【0030】

50

前記第1の有機単分子膜は、反応性官能基を有する有機単分子膜からなる。前記反応性官能基を有する有機単分子膜は、下記式(1)で表されるアルコキシシランの単分子膜であることが好ましい。

【化1】



【0031】

式(1)中、Rは、アミノ基、アミノオキシ基、カルボキシ基又はチオール基である。

【0032】

式(1)中、R¹は、炭素数3~22の直鎖状アルカンジイル基である。前記直鎖状アルカンジイル基は、炭素数が3~18であるものが好ましく、炭素数が3~8であるものがより好ましい。炭素鎖が短い方が、有機単分子膜の有する疎水性が弱くなり、ターゲット分子の疎水性相互作用に起因する非特異的吸着を抑制することができるため好ましい。

【0033】

R¹で表される直鎖状アルカンジイル基の具体例としては、プロパン-1,3-ジイル基、ブタン-1,4-ジイル基、ペンタン-1,5-ジイル基、ヘキサン-1,6-ジイル基、ヘプタン-1,7-ジイル基、オクタン-1,8-ジイル基、ノナン-1,9-ジイル基、デカン-1,10-ジイル基、ウンデカン-1,11-ジイル基、ドデカン-1,12-ジイル基、トリデカン-1,13-ジイル基、テトラデカン-1,14-ジイル基、ペンタデカン-1,15-ジイル基、ヘキサデカン-1,16-ジイル基、ヘプタデカン-1,17-ジイル基、オクタデカン-1,18-ジイル基、ノナデカン-1,19-ジイル基、エイコサン-1,20-ジイル基、ヘンエイコサン-1,21-ジイル基、ドコサン-1,22-ジイル基が挙げられる。これらのうち、炭素数3~18のものが好ましく、炭素数3~8のものがより好ましい。

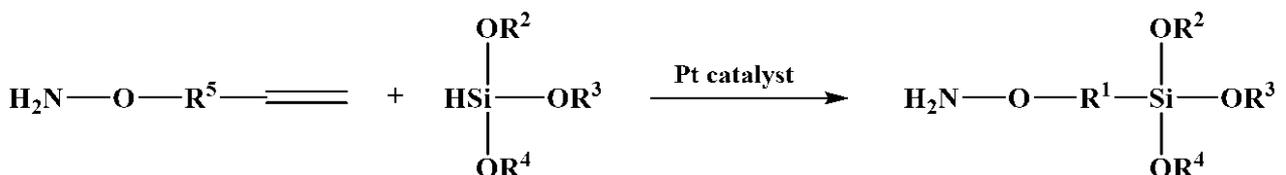
【0034】

式(1)中、R²~R⁴は、それぞれ独立に、炭素数1~5の直鎖状若しくは分岐状のアルキル基又は炭素数2~5の直鎖状若しくは分岐状のアルコシアルキル基である。前記アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。これらのうち、メチル基又はエチル基が好ましい。また、前記アルコシアルキル基としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等が挙げられる。これらのうち、炭素数2~3のアルコシアルキル基が好ましい。R²~R⁴としては、特にメチル基、エチル基、2-メトキシエチル基等が好ましい。

【0035】

前記Rがアミノ基、カルボキシ基又はチオール基であるアルコキシシランとしては、市販品を使用し得る。また、前記Rがアミノオキシ基であるアルコキシシランは、下記スキームにしたがって合成できる。

【化2】



(式中、R¹~R⁴は、前記と同じ。R⁵は、R¹から炭素数が2減少した直鎖状アルカンジイル基である。)

【0036】

前記Rがアミノオキシ基であるアルコキシシランは、トリアルコキシヒドロシランとO

10

20

30

40

50

- アルケニルヒドロキシアミンとを白金系触媒で処理することによって調製することができる。例えば、窒素雰囲気下、トリアルコキシヒドロシランと O - アルケニルヒドロキシアミンとの混合物に、ヘキサクロロ白金(IV)酸等の白金系触媒を加え、10 ~ 200 で 1 ~ 1,200 時間、より好ましくは 60 ~ 120 で 12 ~ 48 時間反応させることにより調製できる。成膜操作には、過剰のトリアルコキシヒドロシランを例えば蒸留等の操作により除去したものを使用することが好ましい。

【0037】

第1の有機単分子膜は、前記アルコキシシランを気相化学反応又は液相反応によって絶縁層上に形成し、その最適化、例えば、有機分子の自己集積化機能によって単分子が最密パッキングされた膜が形成される。気相化学反応によって単分子膜を成膜する場合は、例えば、容器に基板及びアルコキシシランを封入し、ドライルーム中で好ましくは 80 ~ 200 で 1 ~ 24 時間、より好ましくは 100 ~ 130 で 2 ~ 5 時間反応させることで成膜できる。液相反応によって単分子膜を成膜する場合は、例えば、アルコキシシランを含む有機溶媒中に基板を浸漬し、好ましくは 20 ~ 80 で 1 分間 ~ 24 時間、より好ましくは 55 ~ 65 で 5 ~ 20 分間静置することで成膜できる。

10

【0038】

前記有機溶媒としては、トルエン、メタノール、エタノール等が挙げられ、特にトルエン、メタノール等が好ましい。

【0039】

前記 FET の半導体上には、更に、参照ゲート絶縁部としてシリコン酸化物又は無機酸化物を含む第2の絶縁層を形成することができる。この第2の絶縁層の上には、第2の有機単分子膜として、プローブ分子であるアプタマー及びターゲット分子である非荷電分子のいずれとも反応しない有機分子で構成された単分子膜を形成し、この単分子膜 / 絶縁層 / 半導体構造を参照部とすることができる。なお、反応ゲート絶縁部と参照ゲート絶縁部とを、電位変化測定において互いに影響を与えない程度に離間させれば、反応ゲート絶縁部の第1の絶縁層と参照ゲート絶縁部の第2の絶縁層とを同一層内に設けることもできる。

20

【0040】

図2は、有機単分子膜 / 絶縁層 / 半導体構造を検出部9及び参照部8に適用したオンチップデバイスのユニット構成例を示す。なお、図2中、1はシリコン基板、2は絶縁層、10はテンプレート部である。このデバイスのユニット構成は図示した構成に限定されず、検出部と参照部とは必ずしも1対1の関係で配置する必要はなく、必要に応じて検出部及び参照部の数及び組合せを適宜変更して配置することができる。また、検出部及び参照部は各々数 ~ 数十 μm のサイズで形成可能である。

30

【0041】

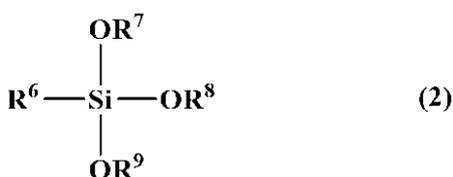
前記第2の有機単分子膜としては、フッ素化されていてもよい炭素数 8 ~ 22 の直鎖状アルキル基を有するアルコキシシランの単分子膜が好ましい。なお、有機単分子膜としてアルコキシシランの単分子膜を用いる場合、前記第2の絶縁層はシリコン酸化物で形成されたものが好ましい。

【0042】

第2の有機単分子膜は、絶縁層上に均一な膜を形成させるため、自己集積化膜であることが好ましい。具体的には、下記式(2)で表されるトリアルコキシシランの単分子膜であることが好ましい。

40

【化3】



【0043】

50

式(2)中、 R^6 は、炭素数8~22、好ましくは炭素数10~18の直鎖状アルキル基であり、水素原子の一部又は全部がフッ素原子で置換されていてもよい。前記直鎖状アルキル基は、炭素数が10~18であるものが好ましい。前記直鎖状アルキル基として具体的には、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基、*n*-ノナデシル基、*n*-エイコシル基、*n*-ヘンエイコシル基、*n*-ドコシル基等が挙げられる。

【0044】

式(2)中、 $R^7 \sim R^9$ は、それぞれ独立に、炭素数1~5の直鎖状若しくは分岐状のアルキル基又は炭素数2~5の直鎖状若しくは分岐状のアルコキシアルキル基である。前記アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。これらのうち、メチル基又はエチル基が好ましい。また、前記アルコキシアルキル基としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等が挙げられる。これらのうち、炭素数2~3のアルコキシアルキル基が好ましい。

10

【0045】

式(2)で表されるトリアルコキシシランとして具体的には、 $CH_3(CH_2)_7Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_7Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_8Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_8Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_9Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_9Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{10}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{10}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{11}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{11}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{12}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{12}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{13}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{13}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{14}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{14}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{15}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{15}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{16}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{16}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{17}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{17}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{18}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{18}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{19}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{19}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{20}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{20}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{21}Si(OCH_3)_3$ 、 $CH_3(CH_2)_{21}Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_5(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_5(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_6(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_6(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_7(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_7(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_8(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_8(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_9(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_9(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{10}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{10}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{11}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{11}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{12}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{12}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{13}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{13}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{14}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{14}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{15}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{15}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{16}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{16}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{17}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{17}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{18}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{18}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{19}(CH_2)_2Si(OCH_3)_3$ 、 $CF_3(CF_2)_{19}(CH_2)_2Si(OC_2H_5)_3$ 等が挙げられる。

20

30

【0046】

なお、第1及び第2の有機単分子膜は、パターンングにより所望の位置に形成することができる。特に、オンチップでの集積化デバイスを形成するためには、有機単分子膜のパターンングが有効である。例えば、検出部の絶縁層表面には、プローブ分子固定化のために反応性官能基を有する有機分子で構成された第1の単分子膜を、一方で、参照部、更には非ゲート部(テンプレート部)においては、ターゲット分子の非特異的な吸着を避けるために、プローブ分子及びターゲット分子のいずれとも反応しない有機分子で構成された第2の有機単分子膜を、パターンングにより位置選択的に形成する。

40

【0047】

参照部としては、第2の有機単分子膜として第1の有機単分子膜と同様の単分子膜に、ターゲット分子と相互作用しない化合物を固定化したものを利用することも可能である。すなわち、ターゲット分子と相互作用しない化合物/有機単分子膜/絶縁層/半導体構造を参照部とすることもできる。この場合、参照部は、前述した検出部における有機単分子膜形成方法及び後述する化合物固定化方法と同じ方法にしたがって形成することができる。

50

。

【0048】

前記半導体センシングデバイスには、前記検出部の第1の有機単分子膜にプローブ分子であるアプタマーが固定化される。例えば、図1(C)に示されるように、第1の有機単分子膜3にアプタマー11が結合される。

【0049】

[非荷電分子の検出方法]

本発明の非荷電分子の検出方法は、前記アプタマー固定化半導体センシングデバイス上に固定化されたアプタマーと非荷電分子とを相互作用させる工程と、該相互作用によるゲート電極上の表面電位変化を検出する工程とを含む。

10

【0050】

図3に、本発明のアプタマー固定化半導体センシングデバイスを用いたアプタマー-非荷電分子相互作用に基づく非荷電分子の検出方法の概念図を示す。この検出方法では、有機単分子膜上に直接固定化されたアプタマーに対し、非荷電分子を相互作用させ、この相互作用により生じる絶縁層の表面電位変化を電気信号として検出する。なお、図3中、12は非荷電分子である。また、他の構成は、図1と同一の参照符号を付して、その説明を省略する。

【0051】

アプタマーはリン酸基を有しているため、デバイス上に固定化されたアプタマーと非荷電分子とが相互作用した場合、ターゲット分子の捕捉に伴いアプタマーの構造が変化することでデバイ長内の電荷量に変化し、ゲート電極上の表面電位がシフトする。この場合、電流一定下においては電位シフトを、電圧一定下においては電流のシフトをシグナルとして検出することができる。なお、n型のFETを用いた場合もp型のFETを用いた場合も、閾値電圧のシフトは同様の挙動を示す。

20

【0052】

デバイス上に固定化されたアプタマーと非荷電分子とを相互作用させるには、該非荷電分子を含む溶液を、必要に応じて希釈して、ゲート電極上に載せればよい。このとき、前記溶液としては、非荷電分子の検出に用いられている一般的な溶液を用いることができるが、特に生理的条件を満たすものが好ましい。例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、トリス緩衝生理食塩水、MES緩衝生理食塩水、MOPS緩衝生理食塩水、PIPES緩衝生理食塩水、HEPES緩衝生理食塩水等が好ましく使用できる。なお、前記溶液のpHは、5~10が好ましく、6~8がより好ましい。

30

【0053】

また、前記溶液に、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等のイオン、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、グリコールエーテルジアミン四酢酸(EGTA)等のキレート剤、Tween(登録商標)20、Triton(登録商標)X-100、Nonidet(登録商標)P-40等の界面活性剤等を加えてもよい。前記イオンを加える場合、その濃度は、0.1~10mMが好ましく、0.5~5mMがより好ましい。前記キレート剤を加える場合、その濃度は、0.1~10mMが好ましく、0.5~5mMがより好ましい。界面活性剤を加える場合、その濃度は、0.001~10体積%が好ましく、0.05~5体積%がより好ましい。

40

【0054】

デバイス上に固定化されたアプタマーと非荷電分子とを相互作用させるときの温度は、0~40が好ましく、10~30がより好ましく、室温(20~25)が更に好ましい。反応時間は、30秒間~2時間が好ましく、1分~1時間がより好ましく、5~30分間が更に好ましい。

【0055】

本発明において検出の対象となる非荷電分子は、アプタマーと相互作用する性質を有するものであれば特に限定されない。例えば、ステロイド骨格を有する化合物、ペプチド、アミノ酸誘導体、芳香族化合物、糖等が挙げられる。

【0056】

50

前記ステロイド骨格を有する化合物としては、コルチゾール、コレステロール、プロゲステロン、11-デオネシコルチコステロン、コルチコステロン、アルドステロン、コルチゾン、デヒドロエピアンドロステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート、ジヒドロテストステロン、アンドロステロン、エピアンドロステロン、テストステロン、17-エストラジオール、エストロン、エストリオール等が挙げられる。

【0057】

前記ペプチドとしては、カルシトニン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、バソプレッシン、副腎皮質刺激ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモン、成長ホルモン、オキシトシン、グルカゴン、セクレチン等が挙げられる。

【0058】

前記アミノ酸誘導体としては、メラトニン、甲状腺ホルモン、カテコールアミン等が挙げられる。

【0059】

前記芳香族化合物としては、トルエン、エチルベンゼン、クメン、ベンジルアルコール、アニソール、ベンズアルデヒド、アセトフェノン、ニトロベンゼン、チオフェノール、ベンゾニトリル、スチレン、キシレン、ピフェニル、ベンゾフェノン、トリフェニルメタン、ナフタレン、アントラセン、テトラセン、ペンタセン、フェナントレン、クリセン、トリフェニレン、テトラフェン、ピレン、ピセン、ペンタフェン、ペリレン、ヘリセン、コロネン等が挙げられる。

【0060】

前記糖としては、グルコース、アロース、タロース、グロース、アルトロース、マンノース、ガラクトース、イドース、セドヘブツロース、コリオース、ブシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、リボース、リキソース、キシロース、アラビノース、アピオース、リブロース、キシルロース、エリトロース、トレオース、エリトルロース、グリセルアルデヒド等の単糖、これらの単糖からなるオリゴ糖又は多糖が挙げられる。

【0061】

検出可能な非荷電分子の濃度はその種類によって異なるが、通常10nM~10mM程度であり、100nM~1mM程度が好ましい。

【0062】

本発明のデバイスは、高次構造を形成したアプタマーを固定化した後、前記高次構造を解消して得られるものである。これによって、非荷電分子を高感度に検出することが可能となる。また、生理的条件下における非荷電分子の検出が可能となる。その理由は明らかではないが、高次構造を形成していないアプタマーを固定化すると、隣接アプタマー間の立体障害が構造変化を阻害することで、界面電荷の変化量が少なくなり、感度を低下させるが、高次構造を形成した状態のアプタマーを固定化することで、適度な密度で固定化され、対象分子の測定時の構造変化に対する隣接アプタマー間同士の立体障害が緩和され、その結果、センサ応答が増加するものと考えられる。

【実施例】

【0063】

以下、参考例、実施例及び比較例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されない。なお、実施例で使用したアプタマーは、NECソリューションイノベータ(株)より提供されたものである。

【0064】

[1] 半導体センシングデバイスの構築 - 1

[実施例1] アプタマー固定化半導体センシングデバイス1の構築

(1) 有機単分子膜の形成

凸版印刷(株)製の10μm長、1,000μm幅のn型FETからアセトンを用いて超音波処理することでフォトレジストを除去した。ゲート表面にヒドロキシ基を導入して活性部位を作製するため、プラズマリアクターPR301(ヤマト科学(株)製)を用いて、200WのO₂プラズマに1分間暴露した。

10

20

30

40

50

アミノプロピルトリエトキシシラン (APS、Sigma-Aldrich社製) を 1 質量% 含むトルエン中にデバイスを浸漬し、アルゴン雰囲気下、60℃ で 7 分間静置することで、ゲート上へ単分子膜を成膜した。単分子膜を形成した FET をメタノール/トルエン混合溶媒 (質量比 1 : 1) を用いて超音波洗浄し、エタノールでリンスし、ゲート表面に APS の単分子膜が形成された FET を作製した。

【0065】

(2) アプタマーの固定

前記単分子膜のアミノ基とアプタマーとを架橋するための架橋分子として、グルタルアルデヒドを反応させた。反応は、2.5 質量% のグルタルアルデヒドを含むリン酸緩衝生理食塩水 (137 mM NaCl、2.7 mM KCl、8.1 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、1.5 mM KH_2PO_4 、pH 7.4、以下 1 × PBS ともいう。) 10 μL を前記単分子膜が形成されたデバイスの検出部に滴下し、室温で 30 分間静置することにより行った。

10

【0066】

次に、1 × PBS のナトリウムイオンを全てカリウムイオンに置き換えた緩衝液 (140 mM KCl、8.1 mM K_2HPO_4 、1.5 mM KH_2PO_4 、pH 7.4、以下、1 × PBS K ともいう。) に、アプタマーが 100 nM になるように添加した。

【0067】

グルタルアルデヒドによって架橋を行ったゲート電極部を、前記アプタマーを含む 1 × PBS K に 1 時間浸漬し、前記アプタマーを有機単分子膜上に固定化した。アプタマーを固定化したデバイスを、0.05 質量% Triton X-100 を含む 1 × PBS で 1 回及び 1 × PBS で 3 回洗浄し、超音波洗浄を行い、更に 0.04 × PBS K で 3 回洗浄し、乾燥させた。乾燥後、10 mM Tris を含む 1 × PBS 20 μL をアプタマーを固定化した有機単分子膜上に滴下し、室温で 60 分間静置することで、アプタマー固定化デバイス 1 を構築した。

20

【0068】

[比較例 1] アプタマー固定化半導体センシングデバイス 2 の構築

100 nM のアプタマーを含む 1 × PBS K のかわりに、100 nM のアプタマーを含む 1 × PBS を用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で、アプタマー固定化デバイス 2 を構築した。

30

【0069】

[参考例]

比較例 1 と同様の方法で作製したアプタマー固定化 SiO_2 基板を、グアニン四重鎖構造に結合する蛍光試薬である N - メチルメソポルフィリン IX (以下、NMM という。) を 200 nM 含む、1 × PBS 又は 1 × PBS K に 1 時間浸漬させた。その後、スキャナー型画像解析装置 (GEヘルスケア・ジャパン(株)製、Typhoon 9410) を用いて NMM 結合量に依存した各基板の蛍光強度を観測した。

結果を図 4 に示す。PBS K に浸漬した方が蛍光強度が大きいことから、カリウムイオンによってアプタマーがグアニン四重鎖構造を形成したことが示唆された。すなわち、実施例 1 において、アプタマーは、グアニン四重鎖構造を形成した状態で固定化されたことが示唆された。

40

【0070】

[2] 非荷電分子の検出 - 1

[実施例 2]

デバイス 1 を洗浄後、ホルダーに設置し、デバイスの検出部を 0.04 × PBS K 0.5 mL に 3 分間浸漬した。浸漬後、室温で、アプタマー固定化デバイスの電流 - 電圧曲線を、Ag / AgCl 参照電極を用い、デジタルソースメータ (ケースレー社製、2612) で測定した。測定条件は、ゲート電圧 (V_g) を -3.0 ~ 0.5 V、ドレイン電圧 (V_d) を 0.1 V とした。続けて 1 mM コルチゾールを含む 1 × PBS 20 μL をアプタマー固定化デバイスのゲート表面上に添加し、30 分間静置した後、1 × PBS 1 mL 及び 0.

50

0.4 × PBSK 1 mL を用いて 3 回リンスを行った。その後、ゲート表面上に 0.04 × PBSK を 0.5 mL 添加して 3 分間静置した後、コルチゾール吸着デバイスの電流 - 電圧曲線を測定し、コルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 5 に示す。

【0071】

[比較例 2 - 1]

デバイス 1 のかわりにデバイス 2 を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール吸着デバイスの電流 - 電圧曲線を測定し、コルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 6 に示す。

【0072】

[比較例 2 - 2]

1 mM コルチゾールを含む 1 × PBS のかわりに 20 μ M - アミラーゼを含む 1 × PBS を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール吸着デバイスの電流 - 電圧曲線を測定し、コルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 7 に示す。

【0073】

図 5 ~ 7 中、点線はコルチゾール添加前のデバイス特性を表し、実線はコルチゾール添加後のデバイス特性を表す。アプタマー固定化デバイス 1 にコルチゾールを添加した場合、電流 - 電圧曲線が正方向に大きくシフトした。

【0074】

[3] 非荷電分子の検出 - 2

[実施例 3、比較例 3]

デバイス 1 及び 2 を用いて、1 nM、10 nM、100 nM、1 μ M、10 μ M、100 μ M 及び 1 mM のコルチゾールを含む 1 × PBS 添加前後のゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 8 に示す。

【0075】

図 5 ~ 8 に示した結果より、高濃度カリウムイオン含有溶液中でアプタマーを固定化したデバイスを用いた方が、検出感度の点で有利であることが示された。

【0076】

[4] 半導体センシングデバイスの構築 - 2

[実施例 4 - 1] アプタマー固定化半導体センシングデバイス 3 の構築

1 × PBSK にアプタマーが 100 nM になるように添加したことに代えて、1 × PBS と 1 × PBSK とを等量混合した溶液にアプタマーが 100 nM になるように添加したこと以外は、実施例 1 と同様の方法で、アプタマー固定化デバイス 3 を構築した。

【0077】

[実施例 4 - 2] アプタマー固定化半導体センシングデバイス 4 の構築

1 × PBSK にアプタマーが 100 nM になるように添加したことに代えて、1 × PBS と 1 × PBSK とを 1 : 9 の割合で混合した溶液にアプタマーが 100 nM になるように添加したこと以外は、実施例 1 と同様の方法で、アプタマー固定化デバイス 4 を構築した。

【0078】

[5] 非荷電分子の検出 - 3

[実施例 5 - 1]

デバイス 1 を用いて、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 9 に示す。

【0079】

[実施例 5 - 2]

デバイス 1 のかわりにデバイス 3 を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 9 に示す。

【0080】

10

20

30

40

50

[実施例 5 - 3]

デバイス 1 のかわりにデバイス 4 を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 9 に示す。

【 0 0 8 1 】

[比較例 4]

デバイス 1 のかわりにデバイス 2 を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 9 に示す。

【 0 0 8 2 】

[6] 半導体センシングデバイスの構築 - 3

[実施例 6] アプタマー固定化半導体センシングデバイス 5 の構築

10

$1 \times \text{P B S K}$ にアプタマーが 100 nM になるように添加したことにかえて、 $0.1 \times \text{P B S K}$ にアプタマーが 100 nM になるように添加したこと以外は、実施例 1 と同様の方法で、アプタマー固定化デバイス 5 を構築した。

【 0 0 8 3 】

[比較例 5] アプタマー固定化半導体センシングデバイス 6 の構築

$1 \times \text{P B S K}$ にアプタマーが 100 nM になるように添加したことにかえて、 $10 \times \text{P B S K}$ にアプタマーが 100 nM になるように添加したこと以外は、実施例 1 と同様の方法で、アプタマー固定化デバイス 6 を構築した。

【 0 0 8 4 】

[7] 非荷電分子の検出 - 4

20

[実施例 7 - 1]

デバイス 1 を用いて、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後でのゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 10 に示す。

【 0 0 8 5 】

[実施例 7 - 2]

デバイス 1 のかわりにデバイス 5 を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後のゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 10 に示す。

【 0 0 8 6 】

[比較例 6]

デバイス 1 のかわりにデバイス 6 を用いた以外は、実施例 2 と同様の方法でコルチゾール添加前後のゲート電圧シフト V_g を評価した。結果を図 10 に示す。

30

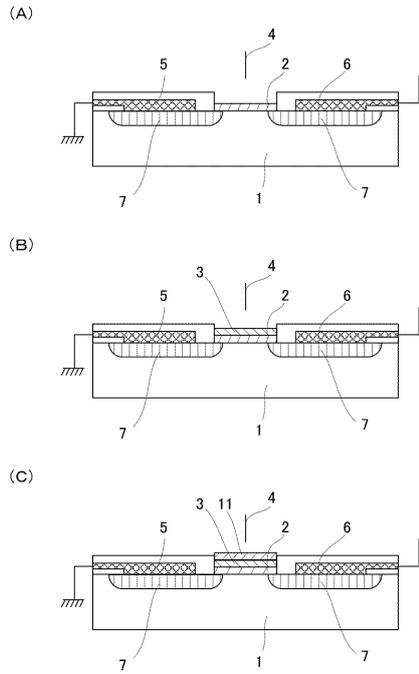
【 符号の説明 】

【 0 0 8 7 】

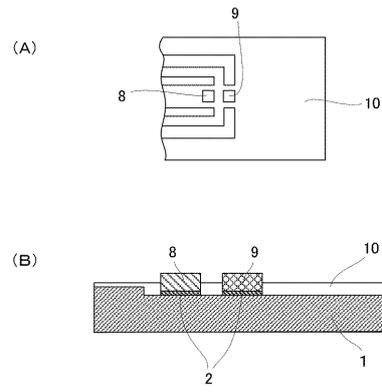
- 1 シリコン基板
- 2 絶縁層
- 3 第 1 の有機単分子膜
- 4 ゲート電極
- 5 ソース電極
- 6 ドレイン電極
- 7 ドープ領域
- 8 参照部
- 9 検出部
- 10 テンプレート部
- 11 アプタマー (プローブ分子)
- 12 非荷電分子

40

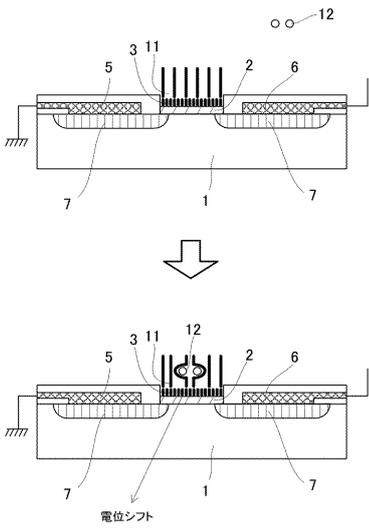
【図1】



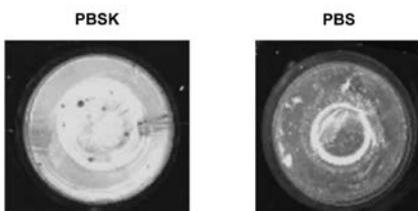
【図2】



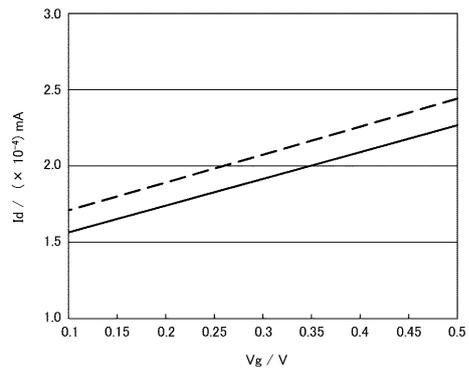
【図3】



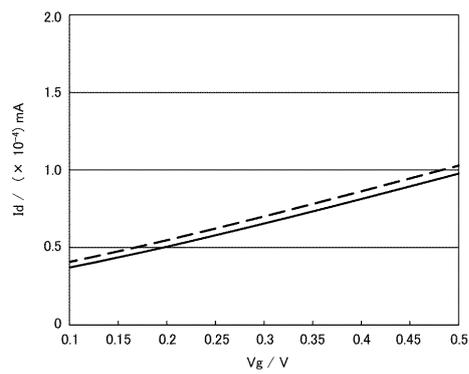
【図4】



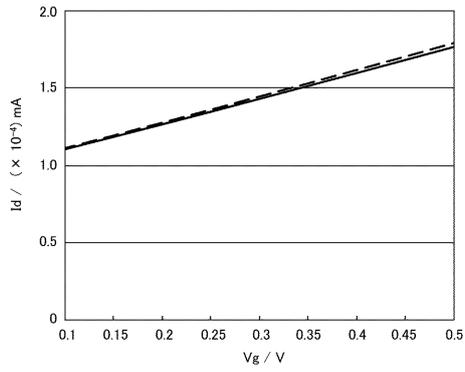
【図5】



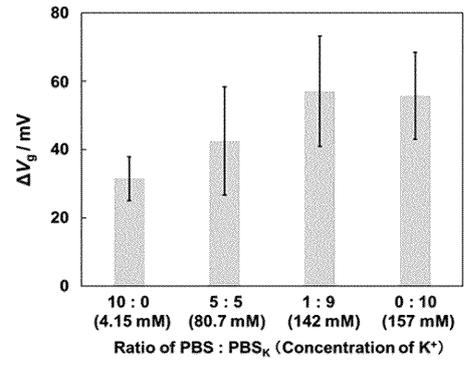
【図6】



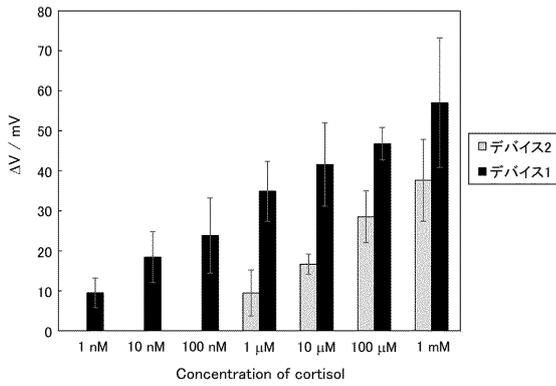
【 図 7 】



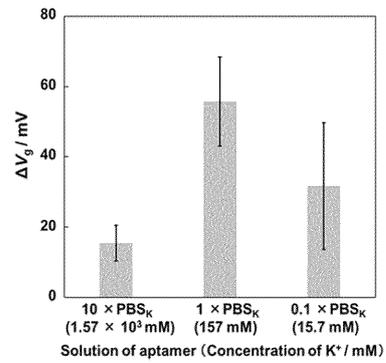
【 図 9 】



【 図 8 】



【 図 10 】



フロントページの続き

(72)発明者 林 宏樹

東京都新宿区戸塚町1丁目104番地 学校法人早稲田大学内