

明 細 書

発明の名称：

触媒反応の生成物の電気化学的検出方法およびトランスデューサ

技術分野

[0001] この発明は、溶液内で進行する触媒反応によって生成され且つ当該溶液に溶解している生成物を電気化学的に検出する技術に関する。

背景技術

[0002] 酵素反応などの触媒反応によって生成され且つ溶液に溶解している触媒反応の生成物の検出感度は、溶液中の生成物の濃度によって決まる。溶液中の生成物の濃度を向上させるために、例えば、より長い触媒反応時間が好ましい、あるいは、溶液のより小さい体積が好ましい。

[0003] しかし、溶液の体積が極微小であると、溶液の蒸発によって溶液の体積が減少し、検出できなくなる。このような問題は、長い触媒反応時間の場合に顕著に発生する。

[0004] 溶液の蒸発を回避できる構成が特許文献1および非特許文献1に開示されている。特許文献1は、E L I S A (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay : 酵素結合免疫吸着法) に関連する技術において、酵素反応場である親水性溶媒の液滴を収容部（ウェル）内に置き、当該収容部を疎水性溶媒によって密閉する構成を開示している。

[0005] 非特許文献1は、E L I S Aに関連する技術において、親水性表面に疎水性領域を形成することによって親水性領域のパターンを形成し、親水性領域のパターンに位置する液滴（つまり酵素反応場）をオイルで覆う構成を開示している。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：WO 2 0 1 2 / 1 2 1 3 1 0 号公報

非特許文献

- [0007] 非特許文献1: S. Sakakihara et al., “A Single-molecule enzymatic assay in a directly accessible femtoliter droplet array”, Lab Chip, 2010, 10, 3355-3362

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 上述したように、触媒反応場である溶液を、当該溶液と異なる液体で覆うことによって、溶液の蒸発を防ぐことができる。よって、高感度の検出を実現できる。
- [0009] 特許文献1および非特許文献1に開示されている技術は、蛍光基質を用いる分光学的検出技術であり、大規模な測定装置を必要とする。さらに、蛍光基質は高価である。したがって、これらの技術は、大きなコストを要する。
- [0010] この発明の目的は、触媒反応の生成物の高感度検出を安価且つ簡便に実施できる技術を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0011] ここで述べる技術事項は、請求の範囲に記載された発明を明示的にまたは黙示的に限定するためではなく、さらに、本発明によって利益を受ける者（例えば出願人と権利者である）以外の者によるそのような限定を容認する可能性の表明でもなく、単に、本発明の要点を容易に理解するために記載される。他の観点からの本発明の概要は、例えば、この特許出願の出願時の請求の範囲から理解できる。

ここに開示される技術は、触媒反応が進行する第1の液塊を第2の液塊で覆う技術を電気化学的検出技術に適用した技術である。

この技術は、作用極と対極と第1の液塊と第2の液塊を収容する液槽を用いる。

第1の液塊は導電性を有する。第1の液塊内に作用極が位置している。

第2の液塊は導電性を有する。第1の液塊および第2の液塊は液液界面を形成しており、且つ、触媒反応の生成物は第2の液塊に不溶である。第2の液塊内に対極が位置している。

触媒反応の生成物と作用極との間の酸化還元反応によって作用極に流れる電流が検出される。

発明の効果

[0012] この発明によると、触媒反応の生成物の高感度検出を安価且つ簡便に実施できる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]検出装置の概略図である。

[図2A]第1の液塊を保持する構造の第1の例を示す図である。

[図2B]第1の液塊を保持する構造の第2の例を示す図である。

[図2C]第1の液塊を保持する構造の第3の例を示す図である。

[図2D]第1の液塊を保持する構造の第4の例を示す図である。

[図2E]第1の液塊を保持する構造の第5の例を示す図である。

[図3A]第1の液塊を保持する構造の第6の例を示す図である。

[図3B]第1の液塊を保持する構造の第7の例を示す図である。

[図3C]第1の液塊を保持する構造の第8の例を示す図である。

[図4]第1の液塊を保持する構造の一例を説明するための図である。図4（a）は、ウェルの概略図である。図4（b）は、ウェルに第1の液塊が導入された状態を示す概略図である。図4（c）は、第2の液塊が第1の液塊を覆っている状態を示す概略図である。

[図5]第1の液塊を保持する構造の他の例を示す図である。

[図6A]トランスデューサの実施形態を示す平面図である。

[図6B]トランスデューサの実施形態を示す断面図である。

[図7]図6Aに示すトランスデューサの斜視図である。

[図8]図6Aに示すトランスデューサにおける電極の配列を説明するための図である。

発明を実施するための形態

[0014] この発明の実施形態を、図面を参照しながら説明する。

[0015] 実施形態では、第1の液塊（つまり、触媒反応場である溶液の塊）内で進

行する触媒反応によって生成され且つ第1の液塊に溶解している生成物が、電気化学的に検出される。図1は、実施形態の検出装置1の構成例を模式的に示している。

[0016] 検出装置1は、液槽10と、作用極40と、対極50と、参照極60と、ポテンショスタット80を含む。液槽10は、第1の液塊20と第2の液塊30を収容している。第1の液塊20と第2の液塊30は液液界面（つまり、液相と液相の間の界面）を形成する。第1の液塊20は、図1に示すように、液槽10の底面11上に位置しており、第2の液塊30によって覆われている。

[0017] 作用極40は、液槽10の底面11に設置されており、第1の液塊20によって覆われている。つまり、作用極40は、第1の液塊20と接触しているが、第2の液塊30と接触していない。対極50および参照極60は、第2の液塊30内に設置されており、第1の液塊20と第2の液塊30の液液界面を経由して作用極40と電氣的に接続されている。図1中、符号70は塩橋を示す。

[0018] 作用極40、対極50および参照極60は、この例ではポテンショスタット80に接続されている。ポテンショスタット80は、定電圧電源装置として機能し、可変電源81と電圧計82と電流計83を含む。

[0019] 触媒反応の生成物は、第1の液塊20内に閉じ込められ、第2の液塊30に溶解しない（つまり、生成物は、第1の液塊20から第2の液塊30に移動しない）。触媒反応の生成物と作用極40との間の酸化還元反応によって作用極40に電流が流れる。この電流を検出することによって、触媒反応の生成物の検出または定量分析が行われる。

[0020] 図1では1個の作用極40だけが図示されているが、通例、例えばアレイ状に配置された2個以上の作用極40が液槽10の底面11に設置される。検出装置1が2個以上の作用極40を含む場合、検出装置1は2個以上の第1の液塊20を含む。2個以上の作用極40のそれぞれは、2個以上の第1の液塊20のうちの対応する一つによって覆われている。個々の第1の液塊

20は互いに独立した液塊であり、互いに異なる第1の液塊20は第2の液塊30によって分離されている。第2の液塊30は1個の液塊である。2個以上の第1の液塊20のそれぞれと第2の液塊30は液液界面を形成する。2個以上の第1の液塊20のそれぞれは、第2の液塊30によって覆われている。

[0021] 以下、ELISAに適用した実施形態の電気化学的検出方法を説明する。

[0022] ELISAによると、例えば、試料中に含まれる抗原または抗体（つまり、免疫グロブリン）を酵素で標識し、酵素と基質との反応によって得られる生成物を検出することによって、抗原抗体複合体の検出あるいは定量分析が行われる。例えば、サンドイッチELISA（sandwich ELISA protocol）と電気化学的検出方法の組み合わせでは、下記の操作が行われる。ただし、洗浄、インキュベーション（incubation；定温放置）などの操作の明示を省略した。

（1）捕捉抗体の固相への吸着（ただし、固相は、作用極の表面または作用極の近傍に在る固体の表面を含む）

（2）固相のブロッキング処理

（3）抗原（検出対象である蛋白質）の添加

（4）一次抗体の添加

（5）酵素標識された二次抗体の添加

（6）基質を含む第1の液塊の添加（酵素反応によって作用極の近傍に酵素反応の生成物が蓄積する）

（7）酵素反応による生成物の、作用極を用いる電気化学的検出

[0023] 実施形態では、図1に示すように、第1の液塊20全体を第2の液塊30で覆う操作が追加される。

[0024] 第2の液塊30は、導電性を有する第1の液塊20に不溶であり、且つ、導電性を有する液体である。ELISAにおいて第1の液塊20は通例、緩衝能を有する水溶液であるので、第2の液塊30は、例えば、水に不溶であり、且つ、導電性を得るための支持電解質を溶解可能な有機溶媒である。

- [0025] このような有機溶媒として、電気化学的検出の溶媒として扱いやすい、即ち、常温において液状であり、且つ、検出電位範囲内において水および電極材料（金や白金等）との反応性が低い液体が好ましい。例えば、ニトロベンゼン（nitrobenzene）、1,2-ジクロロベンゼン（1,2-dichlorobenzene）、2-ニトロフェニルオクチルエーテル（1-nitro-2-(n-octyloxy)benzene）、1,2-ジクロロエタン（1,2-dichloroethane）、1,4-ジクロロブタン（1,4-dichlorobutane）、1,6-ジクロロヘキサン（1,6-dichlorohexane）、1-オクタノール（1-octanol）、1,9-デカジエン（1,9-decadiene）が好適である。
- [0026] また、これらの有機溶媒に可溶であり、且つ、有機溶媒に導電性を付与できる支持電解質として、一般的な非水溶液中での電気化学的検出に使用される支持電解質を採用できる。例えば、塩化物イオン（chloride ion）、臭化物イオン（bromide ion）、ヨウ化物イオン（iodide ion）、硫酸イオン（sulfate ion）、硝酸イオン（nitrate ion）、過塩素酸イオン（hyperchloric acid ion）、テトラフルオロホウ酸イオン（tetrafluoroboric acid ion）、ヘキサフルオロリン酸イオン（hexafluorophosphoric acid ion）およびスルホン酸イオン（sulfonic acid ion）のうち、いずれか1つをアニオンとして有し、リチウムイオン（lithium ion）、ナトリウムイオン（sodium ion）、カリウムイオン（potassium ion）、ルビジウムイオン（rubidium ion）、セシウムイオン（cesium ion）、アンモニウムイオン（ammonium ion）および任意のアルキル鎖長を有するテトラアルキルアンモニウムイオン（tetraalkylammonium ion）のうち、いずれか1つをカチオンとして有する塩が好適である。
- [0027] 標識酵素および基質の組み合わせとして、電気化学活性を有し、且つ、第1の液塊20に可溶で第2の液塊30に不溶な生成物を生成できる組み合わせが選択される。第1の液塊20が水溶液であり、且つ、第2の液塊30が前述した有機溶媒である場合、標識酵素と基質の組み合わせとして、例えばアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）とp-アミノフェニルリン酸（phosphoric acid 4-aminophenyl ester）の組み合わせ、あるいは、西

洋わさびペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase) とフェリシアン化カリウム (potassium ferricyanide) の組み合わせが好適である。

[0028] 実施形態では、高感度検出のために、極微量の第1の液塊20が図1に示すように作用極40と接触した状態で保持され、さらに作用極40、対極50、参照極60が第1の液塊20および第1の液塊20を覆う第2の液塊30を經由して互いに電氣的に接続されている状態が構築される。しかし、液槽10の底面11に位置する作用極40に第1の液塊20を例えば滴下した後、特段の工夫をすることなく第2の液塊30を液槽10に導入すると、第2の液塊30の水力的作用によって第1の液塊20が作用極40の頂面から押し流される。あるいは、第1の液塊20の密度が第2の液塊30の密度より小さい場合、浮力の作用によって第1の液塊20は作用極40から引き離される。このため、このような水力的作用および浮力の作用を上回る程度に、第1の液塊20を作用極40の頂面に強く保持する必要がある。

[0029] 第1の液塊20の保持のため、実施形態では、例えば、下記の保持構造を採用する。

(a) 全ての作用極40の表面が親水化処理されている構造。

(b) 液槽10の底面11のうち作用極40の表面を囲む環状部位のそれぞれが親水化処理されている構造。

(c) 全ての作用極40の表面および全ての上記環状部位が親水化処理されている構造。

(d) 全ての作用極40の表面を除く液槽10の底面11の全部または一部が疎水化処理されている構造（ただし、この構造は、液槽10の底面11のうち第2の液塊30と接触する部位が疎水化処理されている構造を含む）。

(e) 全ての作用極40の表面が親水化処理されており、且つ、全ての作用極40の表面を除く液槽10の底面11の全部または一部が疎水化処理されている構造。

(f) 液槽10の底面11のうち作用極40の表面を囲む環状部位のそれ

それが親水化処理されており、且つ、全ての作用極４０の表面および全ての環状部位を除く液槽１０の底面１１の全部または一部が疎水化処理されている構造。

（ｇ）全ての作用極４０の表面および全ての上記環状部位が親水化処理されており、且つ、全ての作用極４０の表面および全ての環状部位を除く液槽１０の底面１１の全部または一部が疎水化処理されている構造。

[0030] 図２Ａ、２Ｂ、２Ｃ、２Ｄ、２Ｅ、３Ａ、３Ｂ、３Ｃは、第１の液塊２０の上記保持構造の例を示している。図中、符号９１は親水化処理された領域を示し、符号９２は疎水化処理された領域を示す。図２Ａ、２Ｂ、２Ｃ、２Ｄ、２Ｅ、３Ａ、３Ｂ、３Ｃでは、分かり易い図示の観点から、１個の作用極４０だけを例示しており、液槽１０の底面１１に位置する作用極４０はこの例では円形の表面形状を有する。

[0031] 図２Ａは、作用極４０の表面と、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面を囲む環状部位を親水化処理し、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面および環状部位を除く部位を疎水化処理した例（ｇ）を示している。

[0032] 図２Ｂは、作用極４０の表面を親水化処理せず、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面を囲む環状部位のみを親水化処理し、さらに液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面および環状部位を除く部位を疎水化処理した例（ｆ）を示している。

[0033] 図２Ｃは、作用極４０の表面と、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面を囲む環状部位を親水化処理した例（ｃ）を示している。

[0034] 図２Ｄは、作用極４０の表面を親水化処理せず、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面を囲む環状部位のみを親水化処理した例（ｂ）を示している。

[0035] 図２Ｅは、親水化処理をせず、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面および環状部位を除く部位を疎水化処理した例（ｄ）を示している。

[0036] 図３Ａは、作用極４０の表面を親水化処理し、液槽１０の底面１１のうち作用極４０の表面以外の部位、即ち第２の液塊３０と接触する部位を疎水化

処理した例（e）を示している。

[0037] 図3Bは、作用極40の表面を親水化処理した例（a）を示している。

[0038] 図3Cは、親水化処理せず、液槽10の底面11のうち作用極40の表面以外の部位、即ち第2の液塊30と接触する部位を疎水化処理した例（d）を示している。

[0039] 一般的に、液槽10の底面11における1個の第1の液塊20の大きさは作用極40の大きさより大きい。よって、図2A-2Eに示すような第1の液塊20の保持構造が採用される。しかし、作用極40の大きさおよび第1の液塊20の液塊の大きさに応じて、図3A-3Cに示すような第1の液塊20の保持構造も採用できる。

[0040] 第1の液塊20を作用極40の表面上に強く保持する観点から、図2Aまたは図3Aに示すように、上記（e）、（f）、（g）の構造が好ましい。しかし、作用極40の親水化処理によって作用極40表面と第1の液塊20との間の固液界面における電子移動速度が著しく低下し、それによって検出感度が低下する可能性を完全に否定できない。この感度低下を回避したい場合、図2B、2D、2Eまたは図3Cに示す第1の液塊20の保持構造が好ましい。

[0041] 作用極40の表面の親水化処理は、親水基を有する親水化剤を用いた作用極40の表面の化学処理によって行うことができる。作用極40の材料が金または白金の場合、親水化剤として2-メルカプトエタンスルホン酸（2-mercaptoethanesulfonic acid）、2-アミノエタンチオール（2-amino-1-ethanethiol）、3-メルカプトプロピオン酸（3-mercaptopropionic acid）などを例示できる。これらの親水化剤は、分子内に金または白金と選択的に結合可能な官能基を有するので、これらの親水化剤を含む溶液を液槽10の底面11に塗布するだけで、作用極40の表面だけを選択的に化学処理することができる。

[0042] 親水化剤が2-アミノエタンチオール、3-メルカプトプロピオン酸などの場合、後に行う捕捉抗体の作用極40上への吸着処理の過程で、作用極4

0上に導入された活性なアミノ基あるいはカルボキシル基をアンカー分子として利用することもできる。

[0043] 次に、液槽10の底面11のうち作用極40の表面を囲む環状部位の親水化処理を説明する。作用極40は通例、基板などに形成されており、この基板などが液槽10の底面11に位置する。よって、作用極40の表面を囲む環状部位は例えば基板の表面である。

[0044] 基板材料がガラス、石英、酸化アルミニウム (aluminium oxide)、シリコン (silicon) などの場合、あるいはシリコン表面にシリコン窒化膜が形成されている場合、基板表面の親水化処理は、アッシング処理やUV (ultraviolet) オゾン処理などによって一時的に表面を活性化した後、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基などの親水基を分子内に有するシランカップリング剤などで表面を処理することによって行うことができる。

[0045] 液槽10の底面11に作用極40が形成された基板が位置する場合、第2の液塊30は基板上に位置する。

[0046] 基板表面の疎水化処理は、疎水性の感光性樹脂を用いたフォトリソグラフィによって行うことができる。この方法によって所定の領域だけを選択的に疎水化処理することができる。あるいは、適当な感光性樹脂によって疎水化しない部分だけをマスクし、基板表面全体を疎水化剤で処理した後、マスクに用いた感光性樹脂を溶媒によって溶解除去することによって基板表面の選択的な疎水化処理を行うことができる。このような疎水化剤として、基板材料が上述の材料である場合、疎水基を有する有機シラン化合物、例えば、ヘキサメチルジシラザン (di(trimethylsilyl)amine)、ジメチルオクタデシルクロロシラン (chlorodimethyl(octadecyl)silane) などを用いることができる。

[0047] 次に、ウェル (well) による第1の液塊20の保持構造について図4を参照して説明する。

[0048] 図4(1)は、液槽10の底面11上にウェル100が形成された状態を示している。作用極40はウェル100の底に位置している。このようなウ

エル１００は、例えば感光性樹脂を用いたフォトリソグラフィによって形成することができる。図中、符号１０１は硬化した樹脂層を示す。

[0049] 図４（２）は、ウェル１００に第１の液塊２０が滴下によって導入された状態を示している。図４（３）は、さらに第２の液塊３０が液槽１０に導入された状態を示している。この第１の液塊２０として前述した第１の液塊２０を用いることができ、この第２の液塊３０として前述した第２の液塊３０を用いることができる。ウェル１００を形成することによって、第１の液塊２０を作用極４０上に保持できる。

[0050] アレイ状に配列されている２個以上の作用極４０が液槽１０の底面１１に位置する場合、２個以上の作用極４０と１対１で対応し且つアレイ状に配列されている２個以上のウェル１００が液槽１０の底面１１上に形成されており、且つ、作用極４０のそれぞれは対応するウェル１００の底に位置する。２個以上のウェル１００のそれぞれに、第１の液塊２０の液塊が導入される。

[0051] 図５は、ウェル１００において第１の液塊２０をさらに良好に保持するため、作用極４０の表面および、ウェル１００の底に位置する液槽１０の底面、具体的に言えば作用極４０の表面を囲む基板の表面、を前述の親水化処理と同じ親水化処理した例を示している。このようにウェル１００の内部底面を親水化処理してもよい。なお、親水化処理領域９１は、作用極４０の表面だけでもよく、あるいは、ウェル１００の内部底面における作用極４０の表面を囲む環状部位だけでもよい。

[0052] 実施形態の電気化学的検出方法によると、以下の効果が得られる。

[0053] １）第１の液塊２０が第２の液塊３０によって覆われているので、第１の液塊２０の蒸発を防ぐことができる。よって、検出対象物を高感度に検出できる。

[0054] ２）分光学的測定のような、比較的大がかりな測定装置を必要とし、さらに高価な基質を用いる方法と比べて、コンパクトな装置構成で安価に検出対象物を検出できる。

- [0055] 3) Nを2以上の予め定められた整数として、N個の作用極40によってN個の検出処理を同時に行う多点検出処理（つまり網羅的多点検出処理）において、互いに異なる第1の液塊20が第2の液塊30によって分離されているため、クロストークを防止できる。よって、検出対象物を高感度に検出できる。
- [0056] 4) 触媒反応の生成物の濃度を向上させるために微量の第1の液塊20を使用するが、対極50および参照極60は第2の液塊30に配置されるので、極小の対極50および参照極60を使用する必要が無い。よって、先行技術で使用される対極50および参照極60を使用できる。
- [0057] 5) 多点検出において、複数の作用極40に対して1個の対極50および1個の参照極60を液槽10に準備すればよい。よって、コンパクトな装置構成で検出対象物を高感度に検出できる。
- [0058] この実施形態の電気化学的検出方法は、第1の液塊20中で進行する触媒反応の生成物が検出対象であり、触媒反応の進行に伴って触媒反応の生成物の第1の液塊20中での濃度が増大し、触媒反応の生成物が電気化学的に検出可能であって、かつ、触媒反応の生成物が溶解しない第2の液塊30を選択できる検出スキームに適用できる。
- [0059] ELISAでは触媒として酵素を用いるが、触媒は酵素に限らない。触媒として、金属触媒、リボザイム (ribozyme)、酵素を表面あるいは内部に有する細胞、オルガネラ (organelle)、これらを人工的に吸着した或いはこれらと人工的に結合した微粒子、ベシクル (vesicle) などを例示できる。
- [0060] サンドイッチELISAでは、捕捉抗体と抗原と一次抗体と酵素標識された二次抗体とによる複合体を形成することによって、触媒を固相に間接的に吸着させるが、触媒の吸着方法はこれに限らない。例えば、予め固相表面に吸着させたプローブDNAに対して、プローブDNAと相補的であって且つ触媒で標識された一本鎖DNAをハイブリダイゼーション (hybridization) させることによって、触媒を固相に間接的に吸着させてもよい。
- [0061] あるいは、予め固相表面に吸着させた抗原、ペプチド、糖鎖などに対して

、これら分子に特異的に吸着し且つ触媒で標識された抗体、レクチン (lectin) などを相互作用させることによって、触媒を固相に間接的に吸着させてもよい。

[0062] このような吸着方法は、DNAチップまたはプロテインチップを用いた発現解析において既によく知られている。

[0063] あるいは、触媒そのものの活性を測定する場合、触媒を直接、固相表面に吸着させてもよい。

[0064] 次に、上述した触媒反応の生成物の電気化学的検出に好適なトランスデューサの実施形態を、図6-8を参照しながら説明する。

[0065] 実施形態のトランスデューサは、溶液110を収容できる液槽120がLSIチップ (large scale integrated chip) 130に搭載された構成を持つ。液槽120の中央に穴121が形成されており、LSIチップ130は、穴121の下端に配置されており、穴121を塞いでいる。

[0066] LSIチップ130および液槽120は、基板140に固定されており、LSIチップ130をトランスデューサの制御を行う外部装置と接続するための配線パターン141が基板140に形成されている。図6B中、符号150はLSIチップ130と配線パターン141とを接続するボンディングワイヤを示す。

[0067] LSIチップ130の上面にセンサ領域131が形成されている。センサ領域131は、液槽120の底面の穴121に位置している。

[0068] 図6A, 6B, 7では詳細の図示を省略しているものの、この例では、センサ領域131に、作用極として機能する400個の $\phi 40 \mu\text{m}$ の電極132が形成されている。400個の電極132は、 $250 \mu\text{m}$ 間隔で 20×20 アレイを構成する。図8は、電極132が形成されているセンサ領域131の一部を示している。電極132の材料はこの例では金であり、電極132を除く、少なくともセンサ領域131を含むLSIチップ130の上面に、シリコン窒化膜が形成されている。LSIチップ130は、各電極132と検出対象物質との間の酸化還元反応によって生じる電流を検出し、検出さ

れた電流のそれぞれを増幅する機能を備えている。

[0069] L S Iチップ130において、各電極132とセンサ領域131に上述の保持構造（図2A、2B、2C、2D、2E、3A、3B、3C、4、5参照）が適用される。例えば、各電極132の表面と、各電極132の表面を囲む環状表面に、図2および図3に示す親水化処理が施されており、あるいは、図4および図5に示すウェルが形成されている。保持構造によって、実施形態トランスデューサは触媒反応が進行する第1の液塊を各電極132上に強く保持することができる。図6A、6B、7において、溶液110は第1の液塊を覆う第2の液塊であり、第1の液塊の図示は省略している。

[0070] 図6A、6B中に示した対極160および参照極170は、必ずしもトランスデューサの必須構成要素ではない。対極160および参照極170は、実施形態の方法を実施する前に第2の液塊に投入される。

[0071] <補遺>

例示的な実施形態を参照して本発明を説明したが、当業者は本発明の範囲から逸脱することなく、様々な変更を行い、その要素を均等物で置き換えることができることを理解するであろう。さらに、本発明の本質的な範囲から逸脱することなく、特定のシステム、デバイス、またはそのコンポーネントを本発明の教示に適合させるために、多くの修正を加えることができる。したがって、本発明は、本発明を実施するために開示された特定の実施形態に限定されるものではなく、添付の請求の範囲に含まれるすべての実施形態を含むものとする。

[0072] さらに、「第1」、「第2」などの用語の使用は順序や重要性を示すものではなく、「第1」、「第2」などの用語は要素を区別するために使用される。本明細書で使用される用語は、実施形態を説明するためのものであり、本発明を限定することを意図するものでは決してない。用語「含む」とその語形変化は、本明細書および/または添付の請求の範囲で使用される場合、言及された特徴、ステップ、操作、要素、および/またはコンポーネントの存在を明らかにするが、1つまたは複数の他の特徴、ステップ、操作、要素、コン

ポーネント、および/またはそれらのグループの存在または追加を排除しない。「および/または」という用語は、それがもしあれば、関連するリストされた要素の1つまたは複数のありとあらゆる組み合わせを含む。請求の範囲および明細書において、特に明記しない限り、「接続」、「結合」、「接合」、「連結」、またはそれらの同義語、およびそのすべての語形は、例えば互いに「接続」または「結合」されているか互いに「連結」している二つの間の一つ以上の中間要素の存在を必ずしも否定しない。

[0073] 特に断りが無い限り、本明細書で使用されるすべての用語（技術用語および科学用語を含む）は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。さらに、一般的に使用される辞書で定義されている用語などの用語は、関連技術および本開示の文脈におけるそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、明示的に定義されていない限り、理想的にまたは過度に形式的に解釈されるものではない。

[0074] 本発明の説明において、多くの技法およびステップが開示されていることが理解されるであろう。これらのそれぞれには個別の利点があり、それぞれ他の開示された技法の一つ以上、または場合によってはすべてと組み合わせで使用することもできる。したがって、煩雑になることを避けるため、本明細書では、個々の技法またはステップのあらゆる可能な組み合わせを説明することを控える。それでも、明細書および請求項は、そのような組み合わせが完全に本発明および請求項の範囲内であることを理解して読まれるべきである。

[0075] 以下の請求項において手段またはステップと結合したすべての機能的要素の対応する構造、材料、行為、および同等物は、それらがあるとすれば、他のクレームされた要素と組み合わせで機能を実行するための構造、材料、または行為を含むことを意図する。

[0076] 以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明はこれらの実施形態に限定されるものではない。本発明の要旨を逸脱しない範囲において種々の変更と変形が許される。選択され且つ説明された実施形態は、本発明の原理

およびその実際的应用を解説するためのものである。本発明は様々な変更あるいは変形を伴って様々な実施形態として使用され、様々な変更あるいは変形は期待される用途に応じて決定される。そのような変更および変形のすべては、添付の請求の範囲によって規定される本発明の範囲に含まれることが意図されており、公平、適法および公正に与えられる広さに従って解釈される場合、同じ保護が与えられることが意図されている。

符号の説明

- [0077] 10 液槽
11 底面
20 第1の液塊
30 第2の液塊
40 作用極
50 対極
60 参照極
70 塩橋
80 ポテンシオスタット
81 可変電源
82 電圧計
83 電流計
91 親水化処理領域
92 疎水化処理領域
100 ウェル
101 樹脂層
110 溶液
120 液槽
121 穴
130 LSIチップ
131 センサ領域

- 1 3 2 電極
- 1 4 0 基板
- 1 4 1 配線パターン
- 1 5 0 ボンディングワイヤ
- 1 6 0 対極
- 1 7 0 参照極

請求の範囲

- [請求項1] 第1の液塊内で進行する触媒反応によって生成されて前記第1の液塊に溶解している触媒反応生成物を電気化学的に検出する触媒反応生成物の電気化学的検出方法であって、
- 液槽に、前記第1の液塊と、前記第1の液塊と液液界面を形成して接し、前記触媒反応生成物が溶解しない第2の液塊とを収容し、
- 前記第1の液塊内に作用極を配置し、前記第2の液塊内に対極及び参照極を配置し、
- 前記触媒反応生成物が前記作用極において酸化又は還元反応をすることで前記作用極に流れる電流を検出することを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。
- [請求項2] 請求項1に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、
- 前記液槽は1つとされ、
- 前記作用極は複数配置され、
- 前記第1の液塊は前記作用極の各々に対応して相互に連続することなく各独立に前記液槽に収容された複数の液塊とされ、
- 前記第2の液塊は前記第1の液塊の前記複数の液塊のすべてとそれぞれ液液界面を形成して接する連続した1つの液塊とされ、
- 前記対極及び前記参照極はそれぞれ1つとされていることを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。
- [請求項3] 請求項1又は2に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、
- 前記作用極は前記液槽の底面に位置し、
- 前記第1の液塊は前記底面上に位置して前記第2の液塊によって覆われていることを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。
- [請求項4] 請求項3に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、
- 前記作用極の表面と、前記底面の、前記作用極の表面を囲む環状部位との少なくとも一方が親水化処理されていることを特徴とする触媒

反応生成物の電気化学的検出方法。

[請求項5] 請求項3又は4に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、

前記底面の前記第2の液塊が位置する部位が疎水化処理されていることを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。

[請求項6] 請求項1に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、前記液槽の底面上にウェルが構成され、

前記作用極及び前記第1の液塊は前記ウェルに位置していることを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。

[請求項7] 請求項2に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、前記液槽の底面上に複数のウェルが構成され、

複数の前記作用極はそれぞれ前記ウェルに位置し、
前記第1の液塊の前記複数の液塊はそれぞれ前記ウェルに位置していることを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。

[請求項8] 請求項6又は7に記載の触媒反応生成物の電気化学的検出方法において、

前記作用極の表面と、前記ウェルに位置する前記底面との少なくとも一方が親水化処理されていることを特徴とする触媒反応生成物の電気化学的検出方法。

[請求項9] 溶液を収容することができる液槽がLSチップ上に搭載された構造を有し、前記溶液内で進行する触媒反応によって生成される触媒反応生成物の電気化学的検出に用いるトランスデューサであって、

前記液槽の底面に画定されたセンサ領域には、前記LSチップにアレイ状に配列されて設けられている複数の電極が位置し、

前記LSチップは、前記複数の電極の表面と、前記複数の電極の表面をそれぞれ囲む複数の環状表面との少なくとも一方が親水化処理されていることを特徴とするトランスデューサ。

[請求項10] 請求項9に記載のトランスデューサにおいて、

前記センサ領域における前記複数の電極の表面と前記複数の環状表面以外の部位もしくは前記複数の電極の表面以外の部位が疎水化処理されていることを特徴とするトランスデューサ。

[請求項11] 溶液を収容することができる液槽がL S Iチップ上に搭載された構造を有し、前記溶液内で進行する触媒反応によって生成される触媒反応生成物の電気化学的検出に用いるトランスデューサであって、

前記液槽の底面に画定されたセンサ領域には、アレイ状に配列された複数のウェルが形成されており、

前記L S Iチップに設けられている複数の電極はそれぞれ前記複数のウェルに位置していることを特徴とするトランスデューサ。

[請求項12] 請求項11に記載のトランスデューサにおいて、

前記L S Iチップは、前記複数の電極の表面と、前記複数の電極の表面をそれぞれ囲んで前記複数のウェルに位置する複数の環状表面との少なくとも一方が親水化処理されていることを特徴とするトランスデューサ。