

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 27/72 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710091733.0

[43] 公开日 2007年10月3日

[11] 公开号 CN 101046464A

[22] 申请日 2007.3.30
[21] 申请号 200710091733.0
[30] 优先权
 [32] 2006. 3. 31 [33] JP [31] 2006 - 100560
[71] 申请人 佳能株式会社
 地址 日本东京
[72] 发明人 池田贵司

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
 标事务所
 代理人 朱智勇

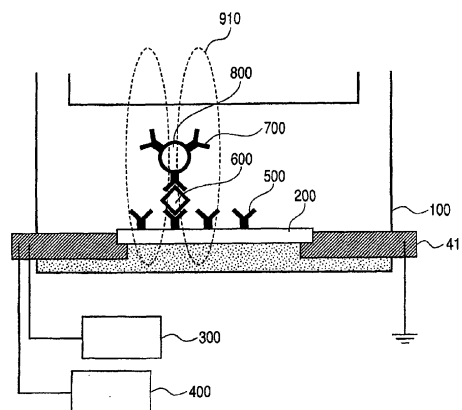
权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图 6 页

[54] 发明名称

传感器元件、磁性粒子的检测方法及目标物质的检测方法

[57] 摘要

本发明涉及传感器元件、磁性粒子的检测方法及目标物质的检测方法。传感器装置被配置为使用具有作为磁场传感器的功能并能够通过电流的施加在传感器表面上产生用于收集磁性粒子的磁场的传感器元件。结果,可提供可在传感器上有效收集用作标记的磁性粒子同时可减轻用于收集磁性粒子的磁场对传感器的影响的传感器装置。



1. 一种用于检测磁性粒子的传感器装置，包括：

具有用于检测磁性粒子的检测表面并能够通过电流的施加产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场的传感器元件；

用于使电流流向传感器元件的电流施加单元；和

用于获得检测表面上的磁场的变化作为电输出信号的信号取出单元。

2. 根据权利要求1的传感器装置，其中，该电流施加单元具有包含传感器元件的电路，在其中至少磁性粒子可存在的容器中，与传感器元件的电流垂直的断面小于与电流施加单元的布线的电流垂直的断面，该电流施加单元的布线能够通过施加电流而产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场并连接到磁传感器元件，沿传感器元件的长度方向的中心轴从沿布线的长度方向的中心轴移向许多磁性粒子存在的区域。

3. 根据权利要求1的传感器装置，其中，传感器元件是磁阻抗效应元件，并且，通过向传感器元件施加交流电流，检测表面上的磁场的变化可被转换成电输出信号。

4. 根据权利要求3的传感器装置，其中，用于在检测表面上产生磁场的电流是直流，并且，当获得输出信号时，用于将施加到传感器元件上的电流变为交流电流的转换机构被进一步设置。

5. 根据权利要求1的传感器装置，其中，传感器元件是霍尔元件。

6. 根据权利要求1的传感器装置，其中，传感器元件是磁阻效应元件。

7. 根据权利要求6的传感器装置，其中，磁阻效应元件是旋转隧道磁阻效应元件。

8. 根据权利要求1的传感器装置，还包括磁性粒子的磁化单元。

9. 根据权利要求1的传感器装置，其中，通过检测用作包含非磁性物质的目标物质的标记的磁性粒子，目标物质被间接检测。

10. 根据权利要求 9 的传感器装置, 其中, 用于在检测表面上特定性捕获目标物质的捕获材料被设置, 并且, 通过捕获材料实现的目标物质的捕获利用作为标记的磁性粒子检测。

11. 根据权利要求 9 的传感器装置, 检测作为目标物质的生物材料。

12. 根据权利要求 11 的传感器装置, 其中, 生物材料是抗原, 捕获材料是抗体, 这两者均用于免疫测定。

13. 一种磁性粒子的检测方法, 用于通过使用能够通过电流的施加产生用于在与试样接触的检测表面上收集磁性粒子的磁场的传感器元件检测试样中的磁性粒子, 该检测方法包括以下步骤:

以允许试样接触或靠近传感器元件的检测表面的状态向传感器元件施加用于产生磁场的电流; 和

当磁性粒子在检测表面上聚集时, 取出磁场的变化作为电输出信号。

14. 根据权利要求 13 的磁性粒子的检测方法, 其中, 该电流施加单元具有包含传感器元件的电路, 在其中至少磁性粒子可存在的容器中, 与传感器元件的电流垂直的断面小于与电流施加单元的布线的电流垂直的断面, 该电流施加单元的布线能够通过施加电流而产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场并连接到磁传感器元件, 沿传感器元件的长度方向的中心轴从沿布线的长度方向的中心轴移向许多磁性粒子存在的区域。

15. 根据权利要求 13 的检测方法, 其中, 传感器元件是磁阻抗效应元件, 并且, 通过向传感器元件施加交流电流, 检测表面上的磁场的变化被转换成电输出信号。

16. 根据权利要求 15 的检测方法, 其中, 用于在检测表面上产生磁场的电流是直流, 并且, 当获得输出信号时, 提供将施加到传感器元件上的电流变为交流电流的步骤。

17. 根据权利要求 13 的检测方法, 其中, 传感器元件是霍尔元件。

18. 根据权利要求 13 的检测方法, 其中, 传感器元件是磁阻效应

元件。

19. 根据权利要求 18 的检测方法，其中，磁阻效应元件是旋转隧道磁阻效应元件。

20. 根据权利要求 13 的检测方法，还包括磁化磁性粒子的步骤。

21. 一种目标物质的检测方法，包含能够与与试样接触的检测表面上的目标物质特定性结合的捕获材料，并且，通过使用能够通过电流的施加产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场的传感器元件，以磁性粒子为标记检测试样中的作为非磁性物质的目标物质，该检测方法包括以下步骤：

允许试样与传感器元件的检测表面接触；

对于与检测表面接触的试样添加作为用于检测捕获材料和目标物质的结合体的标记的磁性粒子；

向传感器元件产生用于在与添加磁性粒子的状态下在与试样接触的检测表面上收集磁性粒子的磁场；和

通过利用基于通过取出进入结合体的磁性粒子导致的磁场变化的电输出信号，检测通过在传感器元件的检测表面上与试样接触导致的捕获材料和目标物质的结合体的形成的有无。

22. 根据权利要求 21 的目标物质的检测方法，其中，该电流施加单元具有包含传感器元件的电路，在其中至少磁性粒子可存在的容器中，与传感器元件的电流垂直的断面小于与电流施加单元的布线的电流垂直的断面，该电流施加单元的布线能够通过施加电流而产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场并连接到磁传感器元件，沿传感器元件的长度方向的中心轴从沿布线的长度方向的中心轴移向许多磁性粒子存在的区域。

23. 根据权利要求 21 的检测方法，其中，传感器元件是磁阻抗效应元件，并且，通过向传感器元件施加交流电流，检测表面上的磁场的变化被转换成电输出信号。

24. 根据权利要求 23 的检测方法，其中，用于在检测表面上产生磁场的电流是直流，并且，当获得输出信号时，提供将施加到传感器

元件上的电流变为交流电流的步骤。

25. 根据权利要求 21 的检测方法,其中,传感器元件是霍尔元件。

26. 根据权利要求 21 的检测方法,其中,传感器元件是磁阻效应元件。

27. 根据权利要求 26 的检测方法,其中,磁阻效应元件是旋转隧道磁阻效应元件。

28. 根据权利要求 21 的检测方法,还包括磁化磁性粒子的步骤。

29. 根据权利要求 21 的检测方法,其中,目标物质是生物材料。

30. 根据权利要求 29 的检测方法,其中,生物材料是抗原,捕获材料是抗体,这两者均用于免疫测定。

传感器元件、磁性粒子的检测方法 及目标物质的检测方法

技术领域

本发明涉及用于检测在试样中包含的磁性粒子或在试样中包含的以磁性粒子为标记的目标物质的传感器装置以及检测方法。

背景技术

作为定量免疫测定，RIA 或 IRMA（放射免疫测定或免疫放射测量分析）为人们公知已有很长一段时间。根据该方法，竞争的抗原或抗体被放射性核素标记，并根据放射性比度的测量结果，抗原被定量测量。即，诸如抗原的目标物质被标记并被直接测量。由于该方法具有较高的灵敏度，因此它对临床诊断有很大的贡献，但是，由于放射性核素的安全性的问题，因此它有需要专用设施和装置的缺点。由此，作为更好操作的方法，例如，提出了使用诸如荧光材料、酶、电化学发光分子和磁性粒子的标记的方法。当荧光标记、酶标记、电化学发光标记等被用作标记时，它们被用于光学测量方法，并且，通过测量光的吸收系数和透射率或发射的光量，执行目标物质的检测。对于标记使用酶的 EIA（酶免疫测定）是这样一种方法，即，在该方法中，进行抗原 - 抗体反应，然后，酶标记的抗体发生反应，并且用于酶的基质被添加以导致颜色形成，并且，根据其吸光度，实施比色法。并且，几家研究机构已发布了关于用于通过以磁性粒子作为标记的磁传感器元件间接检测生物分子的生物传感器的研究报告。

作为标记的磁性粒子需要被选择性固定到目标物质上，并且，为了获得较高的检测灵敏度以及测量值的较少的变化，必须使大量的标记反应充分的时间。由此，当磁性粒子被用于标记时，如图 7 所示，提出这样一种思想，即，用于产生磁场的布线 420 被设置在磁传感器

200 周围, 并且, 通过使流电流注入该布线 420, 产生磁场以吸引磁性粒子, 并且, 磁性粒子和目标物质的接触可能性增加, 使得有效实施反应, 由此解决上述问题。参见 Hugo A. Ferreira 等, IEEE Trans. Magn. 41, 4140 (2005) (以下称为文献 1)。

从较宽的范围收集磁性粒子的观点看, 文献 1 公开的技术是有用的。但是, 当关注较窄的范围时, 认识到磁性粒子趋于集中的位置处于布线上以产生磁场, 并且这对于在传感器上收集磁性粒子是不够的。并且, 由于为了收集磁性粒子需要产生较大的磁场, 因此存在例如影响包含诸如磁阻效应膜的磁性物质的磁传感器的问题。

作为对上述结构的改进, 在 D. L. Graham 等人的 Sensors and Actuators B 107, 936 (2005) 中已提出了一种磁性粒子收集效率得到提高的结构。在该结构中, 在设置于巨磁阻效应 (GMR) 传感器附近的布线上收集磁性粒子 (第一处理), 然后将电流送入连接到 GMR 传感器两端的用于检测的布线以及 GMR 传感器本身, 已在该传感器上收集磁性粒子 (第二处理)。然而, 在该结构中, 由 GMR 传感器引起的磁场和由连接到其两端的布线引起的磁场对第一处理中收集的磁性粒子引入相同的磁力。结果, 不仅在 GMR 传感器上而且在布线上收集磁性粒子。在布线上收集的磁性粒子无助于检测。因此该结构不是优选的。

发明内容

本发明的目的在于, 提供可在传感器上有效收集用作标记的磁性粒子同时减轻用于收集磁性粒子的磁场对传感器的影响的传感器装置、使用其的磁性粒子的检测方法、目标物质的检测方法。

本发明的传感器装置是一种用于检测磁性粒子的传感器装置, 其中提供用于检测磁性粒子的检测表面, 并且包括: 能够通过电流的施加产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场的传感器元件; 用于使电流流向传感器元件的电流施加单元; 和用于获得作为检测表面上的磁场的变化的电输出信号的信号取出单元。

该电流施加单元可具有包含传感器元件的电路，在其中至少磁性粒子可存在的容器中，与传感器元件的电流垂直的断面小于与电流施加单元的布线的电流垂直的断面，该电流施加单元的布线能够通过施加电流而产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场并连接到磁传感器元件，沿传感器元件的长度方向的中心轴从沿布线的长度方向的中心轴移向许多磁性粒子存在的区域。

这里，用于使用于产生用于收集磁性粒子的磁场的电流流动的传感器元件中的布线和用于获得磁场的变化作为电输出信号的传感器元件中的布线优选至少一部分是共用的。

并且，作为传感器元件，可以使用磁阻抗效应元件。在这种情况下，可以通过向传感器元件施加交流电流将检测表面上的磁场的变化转换成电输出信号。并且，对于传感器元件，当使用磁阻抗效应元件时，用于在检测表面上产生磁场的电流是直流，并且，当获得输出信号时，优选进一步设置用于将施加到传感器元件上的电流变为交流电流的转换机构。

另一方面，作为传感器元件，也可以使用霍尔元件和磁阻元件。作为磁阻元件，可以使用旋转隧道磁阻效应元件。

在这些传感器装置中，电流施加单元具有包含传感器元件的电路，并且，在该电路内，传感器元件的具有检测表面的部分的与电流垂直的断面的面积优选最小。

并且，优选进一步设置磁性粒子的磁化单元。

并且，优选通过检测用作包含非磁性物质的目标物质的标记的磁性粒子，间接检测目标物质。在这种情况下，设置用于在检测表面上特定性捕获目标物质的捕获材料，并且，目标物质向捕获材料的捕获优选由作为标记的磁性粒子检测。作为目标物质，可以举出生物材料。当作为生物材料检测抗原时，可以使用抗体作为捕获材料，在这种情况下，可以为免疫测定使用传感器装置。

本发明的磁性粒子的检测方法是用于通过使用能够通过电流的施加产生用于在与试样接触的检测表面上收集磁性粒子的磁场的传感器

元件检测试样中的磁性粒子的检测方法,并包括以下步骤:以使试样接触或靠近传感器元件的检测表面的状态向传感器元件施加用于产生磁场的电流;和当磁性粒子在检测表面上聚集时,取出磁场的变化作为电输出信号。

该电流施加单元可具有包含传感器元件的电路,在其中至少磁性粒子可存在的容器中,与传感器元件的电流垂直的断面小于与电流施加单元的布线的电流垂直的断面,该电流施加单元的布线能够通过施加电流而产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场并连接到磁传感器元件,沿传感器元件的长度方向的中心轴从沿布线的长度方向的中心轴移向许多磁性粒子存在的区域。

作为传感器元件,可以使用磁阻抗效应元件。在这种情况下,优选通过向传感器元件施加交流电流将检测表面上的磁场的变化转换成电输出信号。在这种情况下,用于在检测表面上产生磁场的电流是直流,并且,当获得输出信号时,优选提供将施加到传感器元件上的电流变为交流电流的步骤。

另一方面,作为传感器元件,也可以使用霍尔元件和磁阻元件。作为磁阻元件,也可以使用旋转隧道磁阻效应元件。

并且,优选进一步提供磁化磁性粒子的步骤。

并且,优选通过检测用作包含非磁性物质的目标物质的标记的磁性粒子,间接检测目标物质。在这种情况下,设置用于在检测表面上特定性捕获目标物质的捕获材料,并且,目标物质向捕获材料的捕获优选由作为标记的磁性粒子检测。作为目标物质,可举出生物材料。当作为生物材料检测抗原时,可以使用抗体作为捕获材料,在这种情况下,可以为免疫测定使用上述的检测方法。

本发明的目标物质的检测方法是这样一种检测方法,即,该检测方法包含能够与与试样接触的检测表面上的目标物质特定性结合的捕获材料,并且,通过使用能够通过电流的施加产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场的传感器元件,以磁性粒子为标记检测试样中的作为非磁性物质的目标物质,并且包括以下步骤:使试样与传感器元

件的检测表面的表面接触；向与检测表面接触的试样添加作为用于检测捕获材料和目标物质的结合体的标记的磁性粒子；向传感器元件产生用于在与添加磁性粒子的状态的试样接触的检测表面上收集磁性粒子的磁场；和通过利用基于通过取出进入结合体的磁性粒子导致的磁场变化的电输出信号、检测通过在传感器元件的检测表面上与试样接触导致的捕获材料和目标物质的结合体的形成的有无。

该电流施加单元可具有包含传感器元件的电路，在其中至少磁性粒子可存在的容器中，与传感器元件的电流垂直的断面小于与电流施加单元的布线的电流垂直的断面，该电流施加单元的布线能够通过施加电流而产生用于在检测表面上收集磁性粒子的磁场并连接到磁传感器元件，沿传感器元件的长度方向的中心轴从沿布线的长度方向的中心轴移向许多磁性粒子存在的区域。

在目标物质的检测方法中，通过上述的磁性粒子的检测方法举出的优选模式也同样保持为优选模式。

通过参照附图阅读示例性实施例的以下说明，本发明的其它特征将变得十分明显。

附图说明

图 1 是用于说明本发明的传感器的配置的概念图。

图 2 是用于说明本发明的传感器的第一实施例的概念图。

图 3 是用于说明本发明的传感器的第一实施例的概念图。

图 4 是用于说明本发明的传感器的第一实施例的概念图。

图 5 是用于说明本发明中使用的霍尔元件的膜配置的断面图。

图 6 是用于说明本发明中使用的磁阻效应元件的膜配置的断面图。

图 7 是用于说明文献 1 中公开的磁传感器和磁产生布线的配置的概念图。

图 8 是用于说明通过在磁传感器中流动的磁场形成的磁场的概念图。

图 9 示出关于本发明的装置的离导体中心的距离与在各导体的表面上的磁场的强度之间的关系。

图 10 是用于说明本发明的传感器装置的配置的概念图。

具体实施方式

本发明的传感器装置至少包括用于磁性粒子检测的传感器元件和用于在传感器元件检测磁性粒子时从传感器元件取出输出信号的信号取出单元。传感器元件包含用于执行磁性粒子的检测的检测表面（以下，称为传感器表面），并且还适于通过在测量时施加电流产生用于在传感器表面上收集磁性粒子的磁场。根据该传感器装置，传感器元件的传感器表面接触或靠近试样（作为检测目标的样品），使得可以执行试样中的磁性粒子的检测。这里，“靠近”意思是例如试样在传感器表面的 1mm 内配置。

传感器元件可能能够通过电流的施加产生用于在传感器表面上收集磁性粒子的磁场，并且，能够取向通过在传感器表面上收集磁性粒子产生的磁场的变化作为输出信号（电压的变化和电流的变化）。并且，当通过捕获材料捕获与作为标记的磁性物质结合的目标物质间接检测该目标物体时，传感器元件可使得它可将捕获材料固定到传感器表面上。作为这种传感器元件，可以举出磁阻抗效应元件、霍尔元件和磁阻效应元件等。

当使用磁阻抗效应元件时，通过交流电流的施加，传感器表面上的磁场的变化可被转换成电输出信号（电流和电压的变化）。并且，当该磁阻抗效应元件被允许通过直流电流的施加产生用于吸引磁性粒子的磁场时，或者当通过交流电流的施加获得输出信号时，用于改变这些电流的转换机构被进一步添加到装置上。

并且，在 CoFeSiB 无定形导线等中报告了磁阻抗效应。在这种导线状磁阻抗效应元件中，当通过将布线与该元件连接形成电路时，优选使磁阻抗效应元件的断面面积在电路中最小。这里，“断面面积”意味着与在磁阻抗效应元件上流动的电流的方向垂直的表面。使断面面

积最小的原因是,最大的磁场可被允许在磁传感器元件的表面中产生。即,通过使磁传感器元件的断面面积比元件以外的部分小,可使得磁传感元件的电流密度比元件以外的部分高。结果,可使得在元件的周边得出的磁场的强度更高,使得磁性粒子可被收集到磁传感器元件的表面上。如图8所示,当电流 I 流入磁传感器(一种导线)200中时,在距离导线的中心为 r 的点上的磁场的大小 H 由下式(1)表示,并且,为了允许在磁传感器的表面上产生最大的磁场,要求磁传感器比其它的传导部分做得细。

$$H = \frac{I}{2\pi r} \quad \dots (1)$$

下面计算由送到长度无限、直径分别为 $1\mu\text{m}$ 和 $10\mu\text{m}$ 的柱状导体的 8mA 电流引起的磁场。如图9中所示,其中横坐标 r 表示离导体中心的距离,纵坐标 H 表示磁场的强度,在直径(图中用 ϕ 表示)分别为 $1\mu\text{m}$ 和 $10\mu\text{m}$ 的导体的表面上的磁场分别为大约 2500A/m 和大约 250A/m 。即,具有较小断面的导体在其表面上形成相对较大的磁场。

另一方面,在离导体中心距离相同的各点的磁场相同,而与导体的断面无关。为了在传感器的表面上高效地收集磁性粒子,必需使导体中心靠近磁性粒子。当导体中电流密度分布不均时,当然会需要使电流分布的中心靠近磁性粒子。

在上述说明中,虽然磁传感器采取圆柱形状,但在诸如角柱的其它形状中,断面面积类似地优选比其它传导部分小。也优选使导体中心靠近磁性粒子。图10例示了这种装置的结构。在图10中,传感器元件位于其中存在磁性粒子800的容器110的底部,传感器元件的导体部分比布线细,传感器元件的断面比布线411的断面小,导体的表面与布线的表面齐平。对于在同一水平上的磁性粒子,由于向传感器上方的磁性粒子比向布线上方的磁性粒子施加更大的磁力,在传感器的表面上以更高的密度收集磁性粒子。

另一方面,当磁阻效应元件被用作传感器元件时,这种元件优选具有旋转隧道磁阻效应膜(旋转隧道磁阻效应元件)。

另一方面,如果磁性粒子通过磁化处理具有磁性,那么可通过进

一步添加磁化单元设置传感器装置。作为磁化单元，可适当地使用电磁体。

磁性粒子可通过磁传感器被检测，并且，从这一观点，虽然粒子尺寸不限于明显的限制，但用于 B/F 分离（抗原 - 原体的结合型与游离型的分离）等的一般磁性粒子可被使用，并且从几十 μm 到几十 nm 的各种尺寸的这种磁性粒子是可用的。

通过将目标物质特定反应的捕获材料固定到传感器元件的传感器表面上，试样中的目标物质被这种捕获材料捕获以用捕获材料和目标物质形成结合体，并且该结合体的形成可以以磁性粒子为标记被间接地检测到。附带说一句，磁性粒子可直接、共价结合到目标物质上，并且设置在磁性粒子中的捕获材料可捕获目标物质。

可以根据目标物质的类型选择捕获材料。例如，当特定的结合对的组合中的一方是目标物质时，那么组合的该方可被用作捕获材料。作为这种组合，可以举出抗原/抗体、互补 DNA 对、受体/配合基、酶/基质。并且，作为目标物质，可以举出生物材料（蛋白质、核酸、糖链、脂质等）、过敏原、细菌、病毒等。抗原被用作捕获材料，并且，可通过抗原/抗体反应检测抗原的传感器元件被制成用于免疫学试验的传感器装置。

通过使用如上所述限定的传感器装置并至少执行以下步骤，可以执行试样中的磁性粒子的检测。在这种情况下，试样在诸如液体的各种溶剂中包含作为检测目标的磁性粒子。

(1) 以试样接近或靠近传感器元件的检测表面的状态向传感器元件施加用于产生磁场的电流的步骤。

(2) 取出在检测表面上聚集磁性粒子的磁场的变化作为电输出信号的步骤。

并且，当捕获材料被固定在传感器表面上以执行目标物质的检测时，可适当地利用包含以下步骤的方法：

(1) 使得试样能够与传感器元件的检测表面接触的步骤。

(2) 向与检测表面接触的试样添加作为用于检测捕获材料和目标

物质的结合体的标记的磁性粒子的步骤。

(3)使得传感器元件能产生用于在与添加磁性粒子的状态的试样接触的检测表面上收集磁性粒子的磁场的步骤。

(4)通过利用基于通过取出进入结合体的磁性粒子导致的磁场变化的电输出信号,检测通过在传感器元件的检测表面上与试样接触导致的捕获材料和目标物质的结合体的形成的有无的步骤。

该方法的检测方法中的试样是作为目标物质的有无的检测的目标或其含量和浓度的测量的目标的液体样品(例如,目标物质的水溶液)。并且,根据需要,该试样可以为受到通过夹层免疫测定在定性和定量分析中执行的诸如提取处理、精制处理和稀释处理的预处理的试样。并且,可以执行使传感器表面和试样接触并反应的步骤,然后,根据需要,清洗传感器表面,然后,将测量液体(缓冲溶液等)设置或填充在测量区域中,由此产生用于在传感器表面上收集磁性粒子的磁场。并且,可以执行使作为标记的磁性粒子与捕获材料和目标物质的结合体结合的操作,然后,清洗传感器表面,并从测量区域去除未反应的磁性粒子,然后,获得用于检测的输出信号。

本发明的传感器装置适于通过使电流流入传感器中产生用于收集磁性粒子的磁场,并且,由于要产生的磁场在传感器附近比在布线附近大,因此磁性粒子可被有效地收集到传感器表面上。并且,根据本发明的传感器装置的配置,由于施加到传感器元件上的磁场较小,因此可以降低磁场对传感器元件的影响。

以下以传感器装置是磁阻抗效应元件的免疫测定装置为例详细说明本发明的传感器装置的细节。

如图1所示,作为传感器元件的磁传感器200在外壳100中形成,并且磁传感器200与检测电路300和磁场产生电路400连接。虽然磁传感器200可以为诸如磁阻效应元件和霍尔元件的磁场检测元件中的任一种,但在本说明中采用导线状磁阻抗效应元件。磁传感器200被固定在壳体100的底部上。连接到磁传感器200的布线411具有长方体形状,其比磁传感器的直径厚,而与传感器的直径一样宽。磁传感

器 200 的顶部在比布线的顶面高的水平上。在磁传感器 200 的表面上，作为目标物质的抗原 600 特定结合的一次抗体 500 根据规则被固定。

试样溶液被注入到如上所述限定的免疫测定装置中。当试样溶液包含抗原 600 时，抗原 600 与一次抗体 500 结合。然后，当使电流流入磁传感器 200 中时，二次抗体（与没有结合抗原 600 的一次抗体的区域结合的抗体）700 将根据规则固定到表面上的磁性粒子 800 注入外壳 100 内的试样溶液中。通过由流入磁传感器 200 中的电流产生的磁场，磁性粒子 800 被磁传感器 200 吸引，使得抗原 600 和二次抗体 700 可以在不注入过量的磁性粒子的情况下充分反应。在收集磁性粒子时流动的电流优选在磁传感器 200 中处于最高密度。这样，可以在磁传感器 200 附近产生最大的磁场，并且，与文献 1 中公开的配置类似，可以减少磁性粒子聚集到不是检测区域的布线上。并且，可以从下式 (2) 推定通过在磁传感器中流动的电流在磁传感器内产生的磁场的大小，它代表距离磁传感器的中心为 r 的点上的磁场 H 的大小。

$$H = \frac{Ir}{2\pi R^2} \quad \dots (2)$$

在上述的式 2 中， R 表示圆柱磁传感器的半径， I 表示在磁传感器中流动的电流。

在文献 1 公开的配置中，施加到磁传感器的表面上的磁场被大致施加到整个磁传感器上，与该配置不同，根据本发明的配置具有相对较弱的施加到磁传感器 200 上的磁场，使得磁传感器 200 难以被磁场影响。

磁性粒子 800 在磁传感器 200 的表面上反应，然后，当存在没有被固定到抗原上的磁性粒子 800 时，这些粒子被去除。去除方法可以为洗掉，或者，粒子可通过磁场远离磁传感器 200。如果在试样溶液中不存在抗原 600，那么磁性粒子 800 不会留在磁传感器 200 的表面上，如果存在抗原 600，那么与抗原的数量成比例，磁性粒子 800 被固定在磁传感器 200 的表面上。

如上所述，使交流电流在固定有磁性粒子 800 的磁传感器 200 中流动，并检测从磁性粒子 800 产生的杂散磁场 910。由于磁传感器的

检测信号取决于磁性粒子 800 的数量，因此可通过检测信号的大小间接地获知抗原的浓度和有无。

当磁性粒子 800 表现出超顺磁性时，那么在它被检测的情况下，从外面施加磁场以产生任意大小的磁化。

用于收集磁性粒子 800 的磁场可使用 DC 电流和 AC 电流中的一种。并且，通过使用在测量时使用的 AC 电源，可使得用于产生磁场的电流流动。

对于在本发明中使用的抗体，可使用常规上使用的抗体。并且，对于固定到磁性粒子上的二次抗体，类似地可以使用各种类型的抗体。作为试样，可被特定性识别并作为非磁性物质的诸如生物材料（蛋白质、核酸和糖链）、过敏原、细菌和病毒的抗体变为目标。并且，本发明可检测不仅可检测生物分子而且还直接或间接固定磁性粒子的任何材料。

以下通过举出例子进一步详细说明本发明。

（例子 1）

在本例子中，将说明本发明的磁传感器的制造方法的例子。

布线 411 被嵌入玻璃管 100 的底部。包含 CoFeSiB 无定形导线的长方体磁传感器 200 被固定在该布线上方。宽度等于磁传感器中的宽度的一半。布线 411 的上表面与玻璃管的底部的高度齐平。布线 411 通过选择器开关 310 与 DC 电源 410 和 AC 电源 320 连接。布线 411 的厚度是磁传感器 200 的宽度的 3 倍，而其宽度与磁传感器 200 的宽度相等。AC 电源与与磁传感器 200 串联的固定电阻 330 连接。并且，固定电阻 330 与伏特计 340 连接（参见图 2）。

在本例子中，虽然使用了长方体磁阻抗效应元件，但它可以为导线状或薄膜状元件或可以为具有能够实现比膜薄得多的磁膜/金属膜/磁膜的磁膜的夹层结构的磁阻抗效应元件。并且，它可以为可做得薄得多的具有通过磁膜缠绕金属膜的周边的结构的磁阻抗效应膜。

在磁传感器 200 的表面上，形成作为绝缘膜的 SiO₂ 膜，并且，形成 Au 膜以固定一次抗体 500。在本例子中，一次抗体 500 和二次抗体

700 使用特定性结合到作为目标物质 600 的前列腺专有抗原 (PSA) 上的物质。

首先,通过 AC 电源 320 流动 10MHz 的检测电流,并测量初始的阻抗值。然后,作为试样溶液的血液被注入玻璃管中并被培育。在培育后,切换选择器开关 310,并且通过 DC 电源 410 使 DC 电流流入磁传感器 200 中以形成磁场,同时,在表面上固定二次抗体 700 的磁性粒子 800 被注入玻璃管 100 中。要被使用的磁性粒子包含 Fe_3O_4 , 并且,包含抗体的总粒子尺寸为约 $4.5\mu\text{m}$ 。注入的磁性粒子 800 通过由磁传感器 200 产生的磁场聚集在磁传感器 200 的表面上。由于布线的断面面积较窄,因此在与磁传感器 200 的两端连接的布线的表面上产生的磁场相对较弱。因此,磁性粒子 800 易于在磁传感器 200 的表面上聚集。通过在磁传感器 200 的表面上收集磁性粒子 800,可使得磁性粒子 800 的浓度比常规的浓度低,同时,反应时间可缩短。在磁性粒子 800 被固定到目标物质上之后,DC 电流的流动停止,并且,没有被磷酸缓冲溶液固定的磁性粒子 800 被去除。然后,切换选择器开关 310,并重新使 AC 电流流动以测量阻抗值。通过检测阻抗值和初始值的变化量,可以获知固定的磁性粒子 800 的量即试样溶液的 PSA 的浓度。

(例子 2)

在第一例子中,虽然使用磁阻抗效应元件作为磁传感器 200,但甚至霍尔元件也可通过相同的配置检测磁性粒子 800。由于即使霍尔元件具有较大的磁场检测信号也难以饱和,因此用于向磁性粒子 800 施加足够大的 DC 磁场以放大磁性粒子 800 的磁化由此放大从磁性粒子 800 产生的杂散磁场的方法适于霍尔元件。

在霍尔元件中,由于沿与流入元件中的电流垂直的方向产生检测信号,因此如图 3 所示执行电源和检测电路之间的连接。作为检测电流,使用 DC 电源 360。要分开检测信号和噪声,使用锁定放大器 350。并且,要沿霍尔元件的表面的垂直方向操纵磁性粒子的磁化方向,沿元件表面的垂直方向施加磁场,并且,沿元件的内表面的方向施加希

望的频率的 AC 磁场以改变磁性粒子的磁化方向。以这种方式改变施加到霍尔元件上的有效磁场的大小，由此获得该频率的检测信号成分。

作为霍尔元件，在本例子中，如图 5 所示，使用在 GaAs 基底 240 上形成 InSb 膜 250 的霍尔元件。在 InSb 膜 250 上形成 SiO₂ 膜 260 作为绝缘膜，并且，在该膜上，形成 Au 膜 280，并且，在该表面上，固定一次抗体 500。

以与第一例子类似的方式执行目标物质 600 和磁化粒子 809 的固定。

(例子 3)

并且，可以对于磁传感器 200 使用磁阻效应元件。磁阻效应元件被用作磁盘的检测装置并适于用于检测由微区产生的微磁场的配置。

检测电流使用 DC 电源 360，并且，使检测电流流动以穿过上磁性物质膜 210 和下磁性物质膜 220 之间的旋转隧道膜 230。当对于磁阻效应膜使用旋转隧道磁阻 (TMR) 效应膜时，必须注意不使上磁性物质膜 210 和下磁性物质膜 220 短路 (参见图 4)。

在图 4 中，虽然使电流流入下磁性物质膜 220 中，但可以使电流流入上磁性物质膜 210 中，或者在被设置为不被短路后，两个磁性物质膜均可通电流。然而，沿用于在磁膜 2201 和/或 210 中送电流的布线的厚度方向的中心水平低于每个磁膜的中心水平，而且布线的断面大于磁膜的断面。

作为磁阻效应元件，在本例子中，如图 6 所示，使用作为接地膜的 Si 基底 270 上的 Ta 膜 271、Cu 膜 272 和 Ta 膜 273 的多层膜、作为下磁性物质膜 220 的 PtMn 膜 221、CoFe 膜 222、Ru 膜 223 和 CoFeB 膜 224 的多层膜、和依次形成作为旋转隧道膜 230 的 MgO 膜和作为上部磁性物质膜 210 的 CoFB 膜的多层膜。在磁性物质膜 210 的上部上，设置作为保护膜的 Pt 膜 274 和用于流动检测电流的上布线 275。在传感器表面上，形成 Au 膜 280，并且一次抗体 500 被固定。

当磁性粒子的磁化没有达到饱和并且检测信号较小时，从外面向磁性粒子施加磁场以放大磁化，由此使得检测信号能够变大。

通过使用根据本发明的示例性例子的传感器装置，用作标记的磁性粒子可被有效地收集到传感器上，同时，可减轻用于收集磁性粒子的磁场对于传感器的影响。

并且，通过使用根据本发明的示例性的传感器和感测方法，可以以相对较少的磁性粒子、在较短的时间周期内执行免疫测定。

虽然已参照示例性实施例说明了本发明，但应理解，本发明不限于公开的示例性实施例。以下的权利要求的范围应给予最宽的解释以包含所有的这些变更方式以及等同的结构和功能。

图1

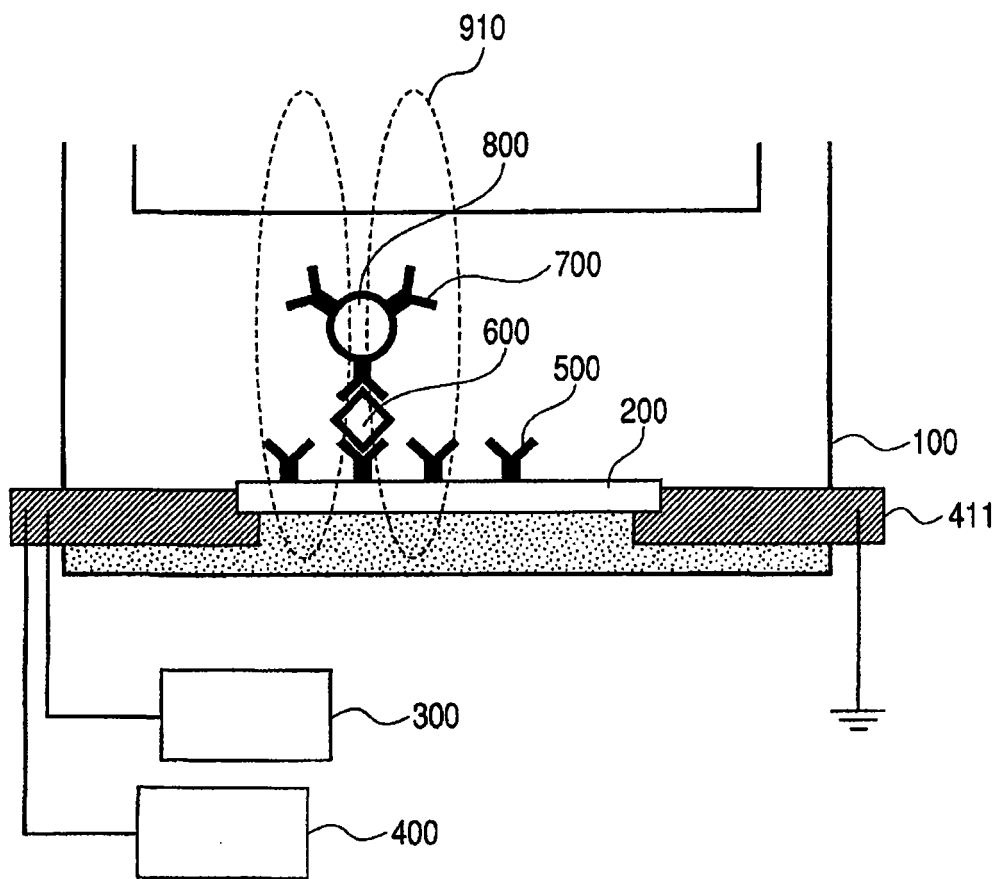


图 2

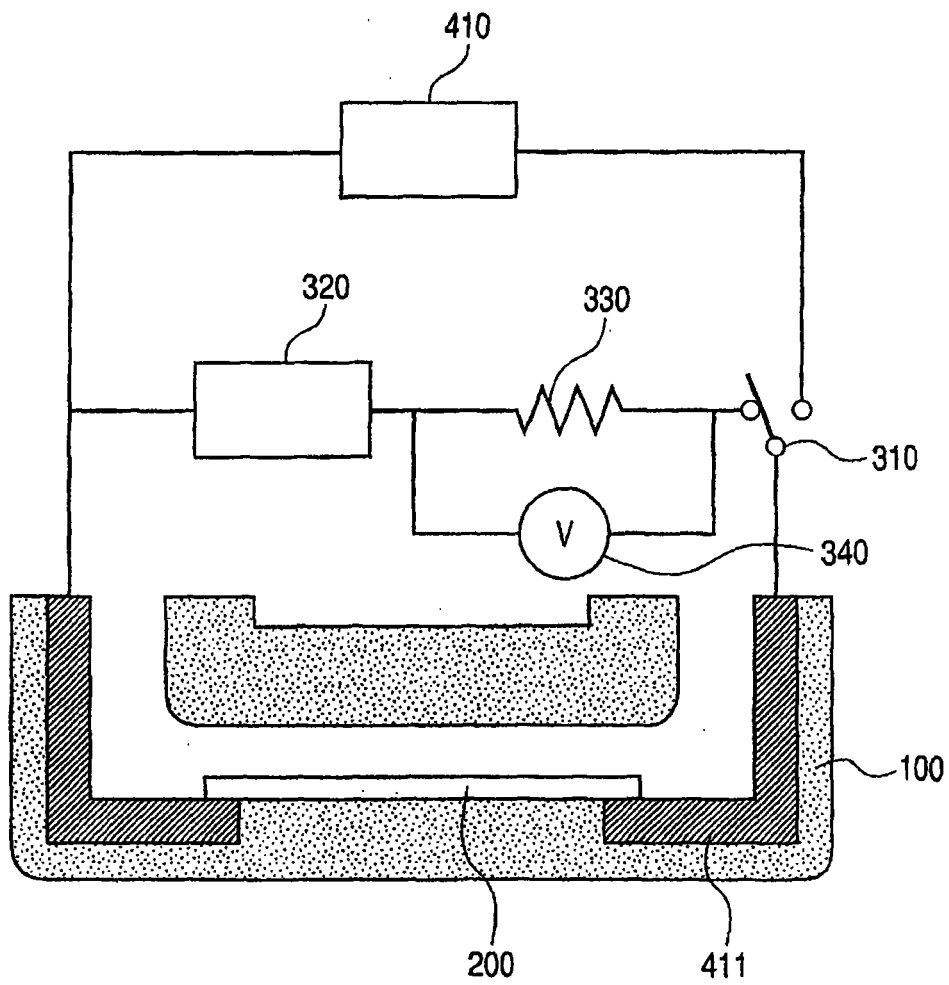


图3

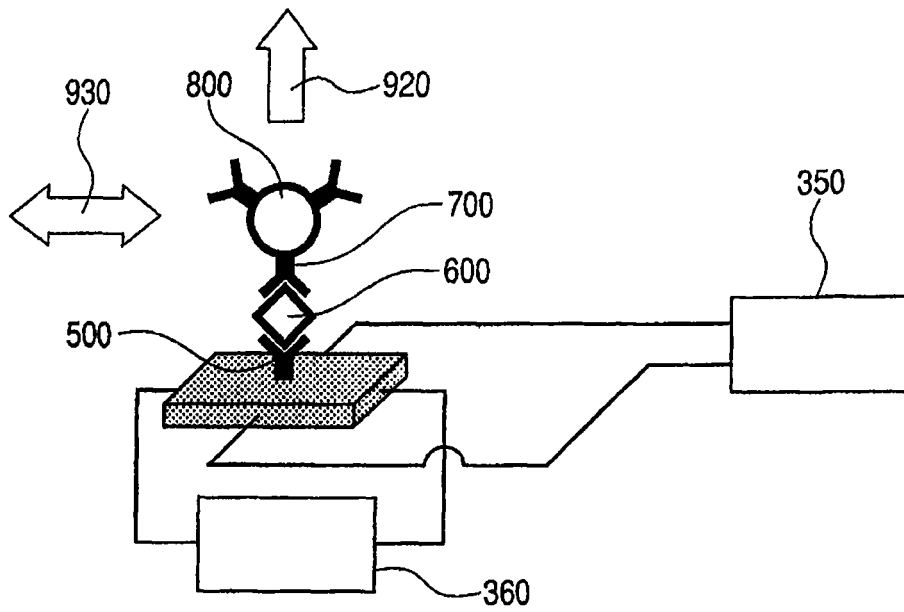


图4

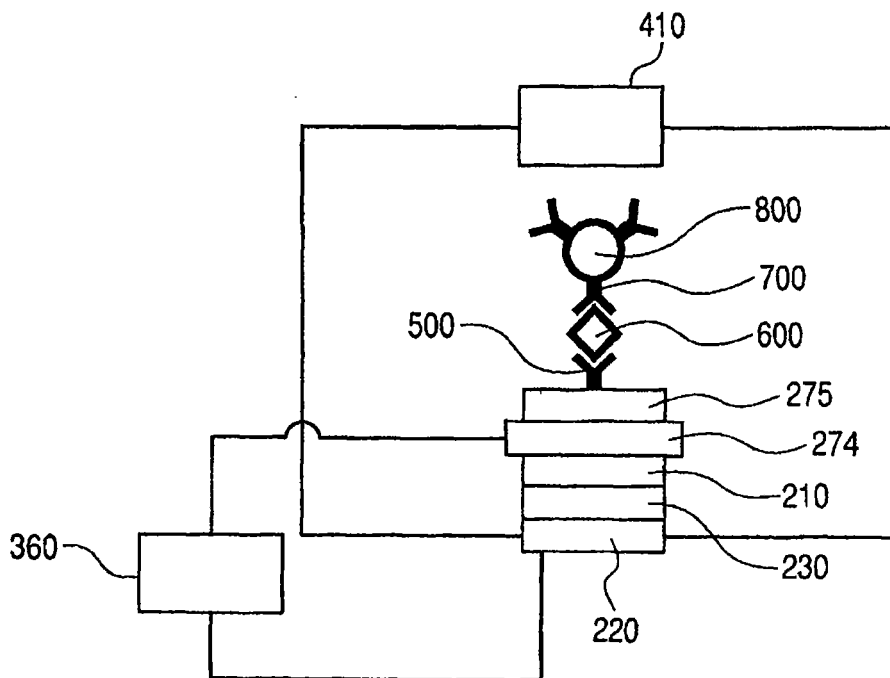


图5

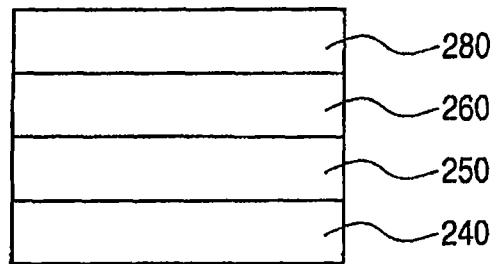


图6

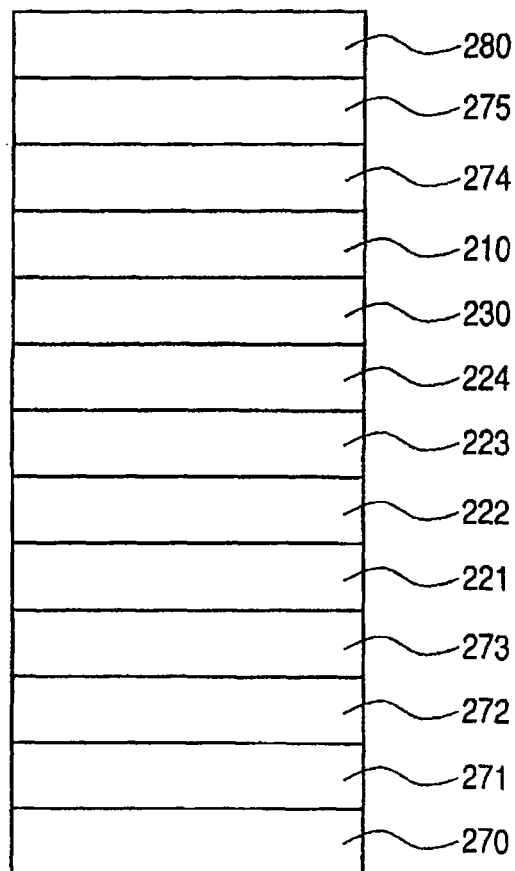


图7

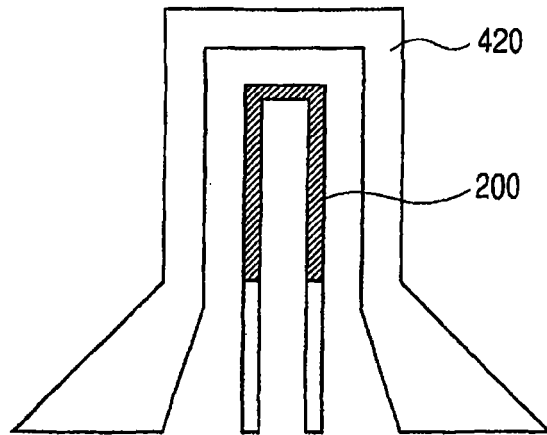


图8

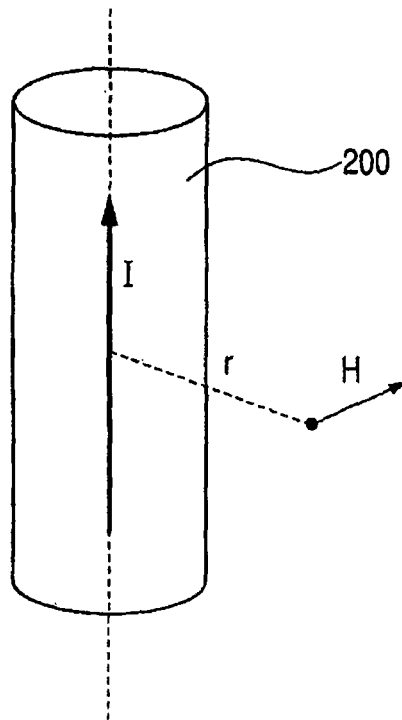


图9

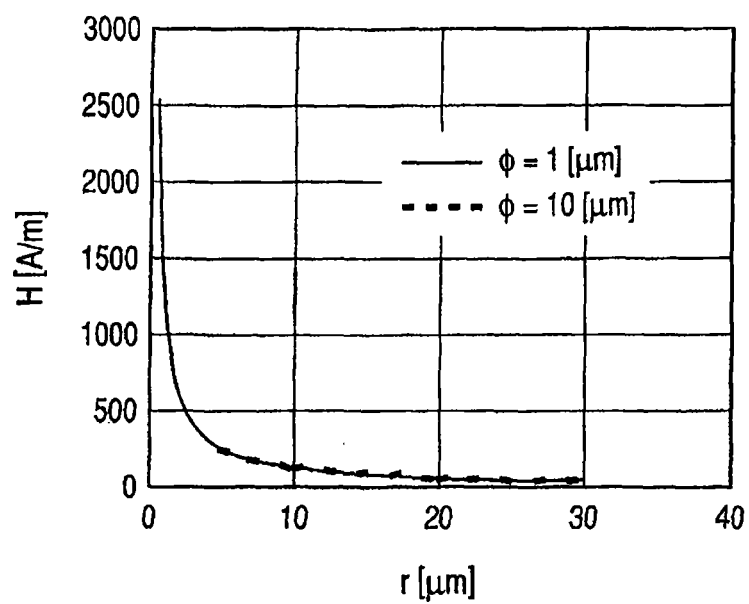
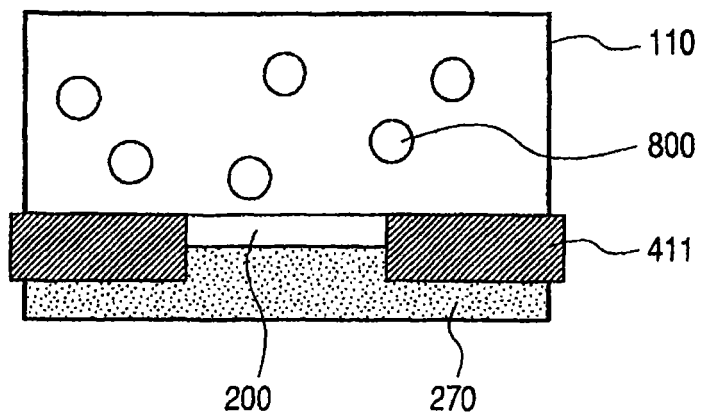


图10



专利名称(译)	传感器元件、磁性粒子的检测方法及目标物质的检测方法		
公开(公告)号	CN101046464A	公开(公告)日	2007-10-03
申请号	CN200710091733.0	申请日	2007-03-30
[标]申请(专利权)人(译)	佳能株式会社		
申请(专利权)人(译)	佳能株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	佳能株式会社		
[标]发明人	池田贵司		
发明人	池田贵司		
IPC分类号	G01N27/72 G01N33/53		
CPC分类号	G01N27/745 G01N33/53 G01N33/54326		
代理人(译)	朱智勇		
优先权	2006100560 2006-03-31 JP		
其他公开文献	CN101046464B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及传感器元件、磁性粒子的检测方法及目标物质的检测方法。传感器装置被配置为使用具有作为磁场传感器的功能并能够通过电流的施加在传感器表面上产生用于收集磁性粒子的磁场的传感器元件。结果，可提供可在传感器上有效收集用作标记的磁性粒子同时可减轻用于收集磁性粒子的磁场对传感器的影响的传感器装置。

