

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4866368号
(P4866368)

(45) 発行日 平成24年2月1日(2012.2.1)

(24) 登録日 平成23年11月18日(2011.11.18)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 27/414 (2006.01)	GO 1 N 27/30 3 O 1 V
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 O 2
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M
GO 1 N 33/547 (2006.01)	GO 1 N 33/547
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 2 5 U

請求項の数 48 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-548596 (P2007-548596)	(73) 特許権者 591003943 インテル・コーポレーション アメリカ合衆国 95052 カリフォル ニア州・サンタクララ・ミッション カレ ッジ ブレーバード・2200
(86) (22) 出願日 平成17年12月28日(2005.12.28)	
(65) 公表番号 特表2008-525807 (P2008-525807A)	(74) 代理人 100104156 弁理士 龍華 明裕
(43) 公表日 平成20年7月17日(2008.7.17)	
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/047278	(72) 発明者 ス、シン アメリカ合衆国、95014 カリフォル ニア州、クパチーノ、グラナダ アベニュー 21811
(87) 国際公開番号 W02006/071946	(72) 発明者 サン、レイ アメリカ合衆国、95054 カリフォル ニア州、サンタクララ、チューニー スト リート 4604
(87) 国際公開日 平成18年7月6日(2006.7.6)	
審査請求日 平成19年8月6日(2007.8.6)	
(31) 優先権主張番号 11/025,502	
(32) 優先日 平成16年12月28日(2004.12.28)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生化学的検体検出用の電気的に活性なコンビナトリアルケミカル (EACC) チップ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置であって、
前記複数のセルのそれぞれは、ソース、ドレインおよびゲートを有する少なくとも1つのトランジスタと、前記トランジスタの前記ゲート上に配された複数の官能性結合基とを含むセンサを含有する反応キャビティを有し、
前記複数のセル内の前記複数の官能性結合基は、異なる比および/または密度で存在し、

前記領域のアレイは、前記領域のアレイの第1の方向に第1の官能性結合基の第1の密度勾配を有し、前記領域のアレイの第2の方向に第2の官能性結合基の第2の密度勾配を有し、

前記第1の官能性結合基と前記第2の官能性結合基との間の距離は、検体の結合位置間の分子間距離に相当する、

複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項2】

前記複数の官能性結合基が、ハイブリダイズされたDNAを介して前記基板へ連結される、

請求項1に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項3】

前記複数の官能性結合基が、架橋されたポリマーを介して前記基板へ連結される、

10

20

請求項 1 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 4】

前記複数の官能性結合基が、共重合体若しくは連鎖移動反応によって得られたポリマー又はそれらの組合せを介して前記基板へ連結される、

請求項 1 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 5】

前記複数の官能性結合基が、チオールベースの反応生成物を介して前記基板へ連結される、

請求項 1 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 6】

前記複数のセルがそれぞれ、電気検出回路を含む、

請求項 1 から請求項 5 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 7】

前記複数のセルがそれぞれ、光検出構造を含む、

請求項 1 から請求項 6 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 8】

前記複数のセルが、0.5 ミクロン～500 ミクロンの寸法のタンパク質スポットを有するタンパク質チップを含む、

請求項 1 から請求項 7 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 9】

前記複数のセルが、100 ミクロン未満の寸法の前記タンパク質スポットを有するタンパク質チップを含む、

請求項 8 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 10】

前記複数のセルが、およそ1 ミクロン未満の寸法の前記タンパク質スポットを有するタンパク質チップを含む、

請求項 8 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 11】

前記複数のセルがそれぞれ、生化学的検体検出用の電氣的に活性なコンビナトリアルケミカル (EACC) チップを含む、

請求項 1 から請求項 10 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 12】

前記生化学的検体検出が、1 つ又は複数の前記複数の官能性結合基との結合部位の創出を含む、

請求項 11 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 13】

前記複数の官能性結合基が、反復単位を有さない多原子有機分子を含む、

請求項 12 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 14】

前記アレイが、前記第 1 の方向で若しくは前記第 1 の方向の反対の方向で、又はその組合せで、前記第 1 の官能性結合基の前記第 1 の密度勾配を含む、

請求項 1 から請求項 13 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 15】

前記アレイが、前記第 2 の方向で若しくは前記第 2 の方向の反対の方向で、又はその組合せで、前記第 2 の官能性結合基の前記第 2 の密度勾配を含む、

10

20

30

40

50

請求項 1 から請求項 1 4 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 1 6】

前記第 2 の方向が、前記第 1 の方向に対してほぼ直角である、

請求項 1 から請求項 1 5 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 1 7】

前記基板が、シランで修飾された表面を有するケイ素を含む、

請求項 1 から請求項 1 6 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

10

【請求項 1 8】

前記シランが、トリクロロフェニルシランを含む、

請求項 1 7 に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 1 9】

前記複数の官能性結合基が、正に荷電された基及び負に荷電された基を含む、

請求項 1 から請求項 1 8 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 2 0】

前記複数の官能性結合基が、極性基及び非極性基を含む、

請求項 1 から請求項 1 9 までの何れか一項に記載の複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

20

【請求項 2 1】

複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置であって、

前記複数のセルのそれぞれは、ソース、ドレインおよびゲートを有する少なくとも 1 つのトランジスタを含むセンサを含有し、一对の電極間に複数の官能性結合基を含有する反応キャビティを有し、

前記複数のセル内の前記複数の官能性結合基は、異なる比および/または密度で存在し、

前記領域のアレイは、前記領域のアレイの第 1 の方向に第 1 の官能性結合基の第 1 の密度勾配を有し、前記領域のアレイの第 2 の方向に第 2 の官能性結合基の第 2 の密度勾配を有し、

30

前記第 1 の官能性結合基と前記第 2 の官能性結合基との間の距離は、検体の結合位置間の分子間距離に相当する、

複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 2 2】

トランジスタのゲート上に複数の結合基を含有する反応キャビティを包含する複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置であって、

前記複数のセル内の前記複数の結合基は、異なる比および/または密度で存在し、

前記トランジスタセンサのアレイは、前記トランジスタセンサのアレイの第 1 の方向に第 1 の結合基の第 1 の密度勾配を有し、前記トランジスタセンサのアレイの第 2 の方向に第 2 の結合基の第 2 の密度勾配を有し、

40

前記第 1 の結合基と前記第 2 の結合基との間の距離は、検体の結合位置間の分子間距離に相当し、

前記複数のセルは、前記トランジスタのソースとドレインとの間に電圧が印加されると、検体特性を示すパラメータをモニタリングするように設計される、

複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 2 3】

前記複数のセルのそれぞれは、自己組織化単分子層に結合される検体により規定されるチャンネルをさらに含む、

請求項 2 2 に記載の複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板

50

を含む装置。

【請求項 2 4】

前記複数の結合基は、前記トランジスタのゲート上に配置され、且つサンプルと接触する化学構造を含む、

請求項 2 2 または請求項 2 3 に記載の複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 2 5】

一組の化学構造が、一組の前記トランジスタに付随する、

請求項 2 4 に記載の複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置。

10

【請求項 2 6】

前記複数のセルは、既知の前記化学構造と前記検体との結合に特有な相互作用のパターンが、前記トランジスタの電気信号へ転換されるように設計される、

請求項 2 5 に記載の複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 2 7】

前記ゲートに結合した化学組成物に関して前記トランジスタが発生させた電気信号のパターンを分析することにより、前記サンプルにおいて検体を同定するためのプロセスベースの分析器をさらに含む、

請求項 2 6 に記載の複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置。

20

【請求項 2 8】

標準的な検体の予め構築されたデータベースをさらに含み、前記分析器は、前記同定においてコンピュータパターン認識を使用する、

請求項 2 7 に記載の複数のセルを規定するトランジスタセンサのアレイを包含する基板を含む装置。

【請求項 2 9】

生化学的検体を検出する方法であって、

ソース、ドレインおよびゲートを有する少なくとも 1 つのトランジスタと、前記トランジスタの前記ゲート上に配された複数の官能性結合基とを含むセンサを含有する反応キャピティを、それぞれが有する複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を供給する段階と、

30

前記生化学的検体と前記複数の官能性結合基とを相互作用させるべく、前記基板の上に、前記生化学的検体を含むサンプルを接触させる段階と、

前記トランジスタの前記ソースと前記ドレインとの間に電圧を印加する段階と、

前記反応キャピティの少なくとも 1 つにおける電氣的または電子的なパラメータを検出することで、前記生化学的検体を検出する段階と、

を有し、

前記領域のアレイは、前記領域のアレイの第 1 の方向に第 1 の官能性結合基の第 1 の密度勾配を有し、前記領域のアレイの第 2 の方向に第 2 の官能性結合基の第 2 の密度勾配を有し、

40

前記複数のセル内の前記複数の官能性結合基は、異なる比および / または密度で存在し、

前記第 1 の官能性結合基と前記第 2 の官能性結合基との間の距離は、前記生化学的検体の結合位置間の分子間距離に相当する、

生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 0】

前記複数のセルからの前記電氣的または電子的なパラメータの信号パターンにより、前記生化学的検体を同定する段階をさらに含み、

前記信号パターンは、既知の検体から得られた参照信号パターンと比較される、

50

請求項 2 9 に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 1】

前記既知の検体の前記電氣的または電子的なパラメータの前記参照信号パターンが、予め得られた情報又はデータベースから読み出された情報である、

請求項 3 0 に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 2】

前記複数のセルがそれぞれ、自己組織化単分子層に結合された検体を含む、

請求項 2 9 から請求項 3 1 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 3】

前記自己組織化単分子層に結合された前記検体は、チャンネルを規定する、

請求項 3 2 に記載の生化学的検体を検出する方法。

10

【請求項 3 4】

前記基板の表面がシランで修飾されている、

請求項 2 9 から請求項 3 3 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 5】

前記センサは、それぞれ独立して制御される、

請求項 2 9 から請求項 3 4 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 6】

前記電氣的または電子的なパラメータを検出する間、前記ソースと前記ドレインとの間に電位を印加する段階をさらに有する、

請求項 2 9 から請求項 3 5 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

20

【請求項 3 7】

前記電氣的または電子的なパラメータは、前記生化学的検体がゲートに結合することによるキャパシタンスまたはインピーダンスの変化である、

請求項 2 9 から請求項 3 6 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 8】

前記第 2 の方向が、前記第 1 の方向に対して略直角である、

請求項 2 9 から請求項 3 7 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 3 9】

生化学的検体を検出する方法であって、

ソース、ドレインおよびゲートを有する少なくとも 1 つのトランジスタを含むセンサを含有し、一対の電極間に複数の官能性結合基を含有する反応キャピティを、それぞれが有する複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を供給する段階と、

前記生化学的検体と前記複数の官能性結合基とを相互作用させるべく、前記基板の上に、前記生化学的検体を含むサンプルを接触させる段階と、

前記一対の電極間に電圧を印加する段階と、

前記反応キャピティの少なくとも 1 つにおける電氣的または電子的なパラメータを検出することで、前記生化学的検体を検出する段階と、

を有し、

前記複数のセル内の前記複数の官能性結合基は、異なる比および / または密度で存在し

30

40

、前記領域のアレイは、前記領域のアレイの第 1 の方向に第 1 の官能性結合基の第 1 の密度勾配を有し、前記領域のアレイの第 2 の方向に第 2 の官能性結合基の第 2 の密度勾配を有し、

前記第 1 の官能性結合基と前記第 2 の官能性結合基との間の距離は、前記生化学的検体の結合位置間の分子間距離に相当する、

生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 0】

前記複数のセルからの前記電氣的または電子的なパラメータの信号パターンにより、前記生化学的検体を同定する段階をさらに含み、

50

前記信号パターンは、既知の検体から得られた参照信号パターンと比較される、
請求項 3 9 に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 1】

前記既知の検体の前記電氣的または電子的なパラメータの前記参照信号パターンが、予め得られた情報又はデータベースから読み出された情報である、

請求項 4 0 に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 2】

前記複数のセルがそれぞれ、自己組織化単分子層に結合された検体を含む、

請求項 3 9 から請求項 4 1 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 3】

前記自己組織化単分子層に結合された前記検体が、前記一对の電極間の反応キャビティ領域を規定する、

請求項 4 2 に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 4】

前記基板の表面がシランで修飾されている、

請求項 3 9 から請求項 4 3 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 5】

前記センサは、それぞれ独立して制御される、

請求項 3 9 から請求項 4 4 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 6】

前記電氣的または電子的なパラメータを検出する間、前記ソースと前記ドレインとの間に電位を印加する段階をさらに有する、

請求項 3 9 から請求項 4 5 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 7】

前記電氣的または電子的なパラメータは、前記生化学的検体がゲートに結合することによるキャパシタンスまたはインピーダンスの変化である、

請求項 3 9 から請求項 4 6 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【請求項 4 8】

前記第 2 の方向が、前記第 1 の方向に対して略直角である、

請求項 3 9 から請求項 4 7 までの何れか一項に記載の生化学的検体を検出する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の実施形態は概して、生物学的検出及び/又は化学的検出の分野に関する。より具体的には、本発明の実施形態は、生化学的検体検出用の電氣的に活性なコンビナトリアルケミカル (EACC) チップに関する。

【背景技術】

【0002】

現在、生物学的及び化学的検体検出は、主として検体とそれらの結合パートナーとの間の特異的な相互作用に基づく。ハイスループット分析を実施するためには、非常に多くの分子ローブが表面上に固定化されて、マイクロアレイを形成する必要がある。かかるマイクロアレイは、バイオチップ (例えば、タンパク質チップ又は遺伝子チップ) と称されることもある。しかしながら、非常に多くの特異的な高分子プローブ (例えば、抗体又は核酸) を調製することは、多大な時間を必要とし、且つコストが高い。さらに、別個の小さい表面積において高分子プローブを固定化することは、技術的に困難であり、且つ高価である。プローブを調製及び固定化するためのより効率的なアプローチを得ることが望ましい。

【0003】

バイオチップを作製するための伝統的なアプローチは、高分子プローブを化学的に調製すること、続いて化学的に調製された高分子プローブをチップ上にスポッティングするこ

10

20

30

40

50

とを包含する。しかしながら、これらのプローブにより達成可能な最小機構サイズは通常、タンパク質チップ（アレイ）に関しては100 μmを上回り、又は遺伝子チップ（アレイ）に関しては1 μmを上回る。今後利用可能なより小さい機構サイズを有することが望ましい。より高密度のバイオチップは、製造コスト及び臨床上の効率の両方の視点から明らかに望ましいが、より小さい高分子プローブ機構サイズに基づくより高密度のバイオチップを製造することは、技術的に挑戦的であり、且つ多大な時間がかかる。より小さいプローブ機構サイズに基づくチップの製造を可能にするアプローチを得ることが望ましい。

【0004】

図1A及び図1Bを参照すると、直接的な検体検出用の現在のバイオチップ（抗体チップ、DNAチップ、アプタマーチップ）は、検体とそれらの高分子結合パートナー（プローブ）との相互作用に基づき、後者はそれぞれ、特有の分子内結合部位を提示する。図1Aを参照すると、結合パートナー（プローブ）110は、基板120上に固定化される。続いて、結合パートナー110は、検体130と結合して、それにより検体130の検出を可能にする。この結合アプローチは、検体の特異的な結合のための単一で特有且つ大きな分子を使用するという原理に基づく。このアプローチは、高度に特異的且つ正確であり、概して小さい寸法（複数可）を伴う。他方で、このアプローチは、検体特異的なプローブ又は結合パートナーを得る必要性のため、非常にコストが高く、且つ多大な時間がかかり、一般的に柔軟性がない。また、唯一の既知のプローブを使用して既知の検体を検出するため、いまだ同定されてない検体は検出不可能である。したがって、未知の検体を検出することができるアプローチを得ることが望ましい。

【0005】

図1Bを参照すると、2つの異なるタイプの検体140、150は、緩衝液溶媒流により基板160にわたって分散される。検体140、150は、基板160の表面にわたって空間的に分断されており、それにより2つの異なる検体140、150の分離を可能にする。得られた空間的分離によって、個々の検体の検出が可能になる。この場合の分離は、緩衝液溶媒流の原理の基づく。このアプローチは、低コストであり、迅速且つ柔軟性があるが、所望されるほど特異的ではなく、且つ正確でもなく、このアプローチは大きい寸法（複数可）を伴う。別の技法は、サイズ及び分子量に基づくゲル中の分子移動（電気泳動）を包含し得る。

【0006】

表面へのタンパク質結合は、表面の化学的特性により影響され得る。このようにして、種々の結合表面を有するタンパク質チップが生産されている。クロモグラフィ的及び分光学的結合表面技術もまた進化しており、ここでバイオチップ検出は通常、光学的方法により読取られる。しかしながら、チップ機構（スポット）サイズが1 μm未満になる場合、光学的検出は実施不可能となる。より高密度のバイオチップによる検出及び読取りを可能にするアプローチを得ることが望ましい。

【0007】

生体分子検出用の電子センサもまた明示されている。かかる電子センサは、光学的検出の空間的制限を克服する潜在性を有するが、電子センサ単独では、高分子プローブ-検体パラダイムの基礎を成す機構サイズの制限を取り除かないようである。

【0008】

自己整合単分子層が明示されている。パターン化同一平面単分子層（これは、超薄膜と称され得る）の形成並びにコロイド状触媒を選択的に結合するため及び金属を高分解能で選択的に無電解めっきするためのこれらのパターンの使用が研究中である。様々なタイプの生体細胞の選択的接着用の超薄膜の形成に対するさらなる研究が進行中である。

【0009】

これまで、プローブの調製及び固定化、より小さいプローブ機構サイズ、未知の検体を検出する能力、並びにより高密度のバイオチップの検出及び読取りに対するより効率的なアプローチの要件は完全には満たされていない。したがって、これらの目標を満たす技術を提供することが望ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本明細書に添付し、且つ本明細書の一部を成す図面は、本発明の実施形態のある特定の態様を表すのに包含される。本発明の実施形態、並びに本発明の実施形態により提供されるシステムの構成部品及び操作のより明確な構想は、図面中に示される例示的な、したがって非限定的な実施形態を参照することにより、より容易に明らかとなる。図面中では、同一の参照数字は、同じ要素を指す。本発明の実施形態は、本明細書中に提示される説明と組み合わせ、これらの図面の1つ又は複数を参照することにより、より良好に理解され得る。図面中で示される機構は、必ずしも一定の尺度で描かれているとは限らないことを留意するべきである。簡単な説明が以下で提供され、実例となる図面を考慮して好ましい実施形態の詳細な説明が続く。

10

【0011】

本発明の実施形態並びにそれらの様々な特徴及び好適な詳細は、添付の図面で説明され、また以下の説明で詳述されるこれらの非限定的な実施形態を参照してさらに十分に説明される。既知の出発材料、プロセッシング技術、成分及び機器の説明は、細部にわたって本発明の実施形態を不必要に不明瞭としないように省略される。しかしながら、詳細な説明及び特定の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示す一方で、単なる説明の手段として付与されるものであり、限定の手段として付与されないことが理解されるべきである。基礎を成す本発明の概念の精神及び/又は範囲内での様々な置換、修飾、付加及び/又は再配列は、本開示において当業者に明らかとなる。

20

【0012】

本発明並びに好ましい実施形態及び代替的な実施形態の本明細書中の説明は、以下の定義を考慮してより良好に理解され得る。

【0013】

「非ポリマー」という用語は、同一であるか、又は同一でない反復単位を有さない多原子有機分子を指す。

【0014】

「タンパク質チップ」という用語は、規則的なパターン又は不規則なパターンで配列される固定化タンパク質種(2つ以上のタンパク質)を含有する二次元又は三次元デバイスを指す。

30

【0015】

「光検出構造」という用語は、他の物体から光子を収集して、それらを電気信号へ変換するデバイスを指す。

【0016】

「反応キャビティ」という用語は、通常ナノメートル又はマイクロメートルスケールで測定される、反応物を保持することができ、且つ化学反応又は生化学反応を進ませることが可能であり得る3D空間を指す。

【0017】

「機構サイズ」という用語は、所定のアレイの個々の機構の寸法(複数可)を指す。例えば、タンパク質アレイは、100個のタンパク質スポットを有し得る。したがって、タンパク質スポットが、タンパク質アレイの機構である。所定のスポットの寸法が、スポットの機構サイズである。機構サイズは、面積、直径又は側面の長さにより測定され得る。

40

【0018】

「チオールベースの反応生成物を介して連結される」という語句は、ヒドロスルフィド基(-SH)を含む共有結合形成を指す。これは、有機化合物間で、又はチオール含有化合物と金属(例えば、金及び銀)との間で起こり得る。

【0019】

好ましい実施形態による装置の基板は、多数のセルを規定する領域のアレイを包含する。セルはそれぞれ、多数の官能性結合基を含有する反応キャビティを包含する。基板は、支持体並びに機能表面を提供する固体材料を包含する。基板は、幾つかの材料のいずれか

50

、好ましくはシリコンウエハー、ガラス、金属（例えば、アルミニウム）のような無機材料又はプラスチック（例えば、ポリカーボネート）のような有機材料で構成され得る。基板の表面は好ましくは、金属（金）若しくはポリマー（PEG）又はその両方でコーティングされる。表面上の官能基としては、アミン基又はカルボキシル基が挙げられ得る。

【0020】

多数の官能性結合基は、ハイブリダイズされたDNA、架橋ポリマー、共重合体、連鎖移動ポリマー及び/又はチオールベースの反応生成物を介して基板へ連結され得る。セルは好ましくはそれぞれ、電気検出回路又は光検出構造のような検体検出構造を包含する。

【0021】

セルはそれぞれ、好ましくは0.5ミクロン~500ミクロン、好ましくはおよそ100ミクロン未満の機構サイズを有するタンパク質チップ又は遺伝子チップを含み得る。セルはそれぞれ、生化学的検体検出用の電氣的に活性なコンビナトリアルケミカル（EAC）チップを含んでもよい。検体検出は、プローブレスであってもよい。この基は、非高分子成分を包含し得る。

【0022】

アレイは、第1の方向で第1の基の第1の密度勾配を含んでもよく、さらに第2の方向で、第2の基の第2の密度勾配を含んでもよい。第2の方向は、第1の方向に対してほぼ直角であり得る。さらに、4つの有意な方向としては、例えば上から見た視点で、左から右、右から左、上から下、及び下から上が挙げられ得る。

【0023】

基板は、シランで修飾された表面を有するケイ素を含んでもよく、ここでシランは、フェニルを含んでもよい。多数の基としては、正に荷電された基及び負に荷電された基並びに/又は極性基及び非極性基が挙げられ得る。

【0024】

検体を検出する方法は、多数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を使用する。セルはそれぞれ、多数の官能性結合基を含有する反応キャビティを包含する。必ずとは限らないが、チャンネルは、ソースとドレインとの間で規定されてもよく、又は領域は、一对の電極間で規定されてもよい。電圧は、ソースとドレインとの間、又は一对の電極間で印加される。検体特性を示すパラメータは、電圧が印加される場合にモニタリングされる。各セルは、それぞれソースとドレインとの間、若しくは一对の電極間にチャンネル又は領域を規定するように自己組織化単分子層へ結合される検体を含んでもよい。

【0025】

検体センサを作製する方法は、それぞれが反応キャビティを包含する複数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を使用する。多数の官能性結合基は、各反応キャビティに連結される。領域のアレイを有する基板を包含する検体検出構造が形成される。検体は好ましくは、各反応キャビティの多数の官能性結合基へ結合される。

【0026】

検体検出構造の形成は、各反応キャビティが、必ずとは限らないが、ソースとドレインとの間にチャンネルを規定し得るように各反応キャビティに関してソース及びドレインを形成すること、並びにソースとドレインとの間に電圧源及びモニタリングシステムを連結させることを包含し得るか、又は検体検出構造を形成することは、各反応キャビティに関して一对の電極を形成すること、並びに一对の電極間に電圧源及びモニタリングシステムを連結させることを包含し得る。これは、光学検出構造を形成することも包含し得る。

【0027】

上記方法は、基板の表面をシランで修飾することを包含してもよく、シランは、フェニルを含んでもよい。修飾方法は、吸着又は電荷相互作用のような各種技法のいずれかを包含し得る。

【0028】

第1の基の第1の勾配は、アレイの第1の方向で形成されてもよく、第2の基の第2の勾配は、アレイの第2の方向で形成されてもよい。第1の方向及び第2の方向は、直角で

10

20

30

40

50

あり得る。第3の方向及び第4の方向は、第1の方向及び第2の方向に対して反対のものを包含する。

【0029】

本発明の実施形態による装置は、多数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を包含し、ここでセルはそれぞれ、多数の官能性結合基を含有する反応キャビティを包含する。別の実施形態は、多数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を供給することを含む検体を検出する方法を包含する。セルはそれぞれ、多数の官能性結合基を含有し、且つソースとドレインとの間でチャンネルを規定するか、又は一对の電極間で領域を規定する反応キャビティを包含する。この実施形態による方法では、電圧は、ソースとドレインとの間、又は一对の電極間で印加され、また検体特性を示すパラメータは、電圧が印加される場合にモニタリングされる。

10

【0030】

別の実施形態は、それぞれが反応キャビティを包含する多数のセルを規定する領域のアレイを包含する基板を供給することを含む、生化学的検体検出用の電氣的に活性なコンビナトリアルケミカルチップを製造するプロセスを包含する。多数の官能性結合基は、各反応キャビティへ連結される。この実施形態によるプロセスでは、検体は、各反応キャビティの多数の官能性結合基へ結合され、領域のアレイを有する基板を包含する検体検出構造が形成される。反応キャビティは、異なる官能性結合基、又は異なる基を含有する異なる分子と連結させてもよい。

【0031】

20

非常に多くの特異的なプローブを創出するという問題、小さい表面積中に特異的なプローブを固定化するという問題、及び未知の検体を含有するサンプルにチップを適用させるという問題に対処するために、本発明の実施形態は、「プローブレス」アプローチを採択し得る。本発明の実施形態は、タンパク質及び/又は他の分子を選択的に誘引するように表面特性を変更させることができる。本発明の実施形態は、幾つかの小分子(結合成分)との結合部位を創出することを包含する。小分子及び/又は結合成分は、非高分子を意味するように意図される(例えば、ヘテロオリゴマーであり得る)。これを達成するために、限られた数の結合成分(例えば、共有結合されるか、若しくは吸着される基又は分子)を種々の比及び密度で使用して、異なる検体に対する異なる結合能力を有する異なる非常に多くの化学的マトリックスを得ることができる。この方法により作製されるバイオチップは、コンビナトリアルケミカル(CC)チップと称され得る。

30

【0032】

本発明の実施形態は、多数の小化合物(結合成分)を使用して、特異的な検体結合及び検出用のコンビナトリアルケミカルマトリックスのアレイを構築することができる。検出は、光学的に、電子的に又は電氣的に達成され得る。したがって、本発明の実施形態は、コストが高く、且つ多大な時間がかかる特異的なプローブ生成を排除することができ、またいまだに同定されていない検体の検出を可能にし得る。本発明の実施形態は、サンプルプロファイリングに有用であり、本発明の実施形態は、タンパク質並びに他の生体検体の分析に特に有用である。

【0033】

40

図1Cを参照すると、本発明の実施形態であるAEC Cチップの基本的要素が表される。基板170は、構造支持体を提供し得る。第1の結合基181は、基板170に連結される。第2の結合基182もまた、第1の結合基171から分子間距離で基板170に連結される。検体190は、第1の結合基181及び第2の結合基182の両方に結合する。第1の結合基181と第2の結合基182との間の分子間距離は、検体190上の結合位置間の分子間距離に相当する。本発明のこの実施形態は、検体の特異的な結合に関して種々の分子(結合基)を使用するという原理に基づく。本発明のこの実施形態は、非常に柔軟であり、非常にコンパクトであり、感度が高く、迅速であり、合理的に特異的であり、且つ正確である。検体の同定は、装置の反応キャビティにおける検体の結合パターン、及び既知の検体に由来する事前情報に依存する。

50

【 0 0 3 4 】

本発明の実施形態は、多数の副区域（領域）に分割されるチップ表面を包含することができ、上記副区域はそれぞれ、異なる結合成分の組合せでコーティングすることができ、上記結合成分は、有機化合物であってもよく、上記異なる結合成分は、官能基のサイズ、組成及び配列の点で異なってもよく、上記結合成分の比及び密度は、異なる副区域間で異なってもよく、これらの副区域は、X - Yコーディネーターにより識別可能であり得る（インデックス付けられ得る）。

【 0 0 3 5 】

本発明の実施形態では、副区域上での検体の結合は、2つ以上の結合成分の存在を要する。電位は、各副区域へ個別に印加することができるか、又は電位は、各副区域から個別に感知することができ、検体結合は、電気的又は電子的に検出することができ、これらの検出方法は、生物学的又は化学的サンプルの分析（プロファイリング）に使用することができる。

10

【 0 0 3 6 】

本発明の実施形態は、副区域のアレイを有する平らな表面を有するチップを包含することができ、副区域はそれぞれ、1つ若しくは複数のマイクロウェル又はナノウェル（即ち、反応キャビティ）を有し得る。各かかる副区域又はウェル下には、電子センサ及び/又は電気構造（複数可）（例えば、電気検出用のトランジスタ又は電極）が存在し得る。種々の化学物質（例えば、2つ、3つ、4つ又はそれ以上）を表面上に適用させることができる。種々の比及び種々の密度で使用されると、化学物質（順列）の非常に多くの組合せを創出することができる。種々の比を生成するための簡素な方法は、結合成分から種々の勾配を創出することであり、勾配はそれぞれ、結合成分の1つに相当する。

20

【 0 0 3 7 】

図2を参照すると、本発明の実施形態であるマルチケミカル勾配（MCG）チップ200が表される。図の上部は平面図を表し、図の下部は、部分断面図を表す。この実施形態では、A、B、C及びDは、4つの異なる化学化合物である。示されるように、A - B勾配（複数可）は、左右に変化し、水平の両端矢印により表される。示されるように、C - D勾配（複数可）は、上下に変化し、垂直の両端矢印により表される。この実施形態では、チップ200の基板220の表面210は、領域のアレイを包含し、領域はそれぞれ、副区域230を規定する。副区域230はそれぞれ、センサユニット240を包含し、続いてセンサユニットナ240は、ナノウェル250（反応キャビティ）及び半導体又は電気センサ260を包含する。

30

【 0 0 3 8 】

図3A～図3Cを参照すると、化学物質（例えば、結合成分の化合物及び溶媒/媒体）は、プリンティング法によりウェルの表面へ送達され得る。図3Aを参照すると、プリンティングヘッド310は、一对の混合機320へ連結されて、続いて混合機はそれぞれ、一对のリザーバ330へ連結される。プリンティングヘッド310は、規定の比のA/B/C/Dを、基板表面340へ送達することができる。図3Bを参照すると、複数の充填結合キャビティ350が、基板表面の複数のセンサ360上に配列される。図3Cを参照すると、好ましくは、自己組織化単分子層（SAM）370が、各ウェル（反応キャビティ350）中で形成される。例えば、ウェルの下部は、金でコーティングすることができ、チオール-ポリエチレングリコール（PEG）由来の化合物は、基本成分として使用することができ、類似した基本構造分子のもう一方の端上にさらなる官能性基と共に類似した（又は同じ）基本構造（複数可）を有する化合物は、結合成分であり、混合SAM（自己組織化単分子層）を形成するのに基本成分と共に使用される。結合成分と関連する官能基は、検体結合における結合の役割を果たす。

40

【 0 0 3 9 】

図4を参照すると、コンビナトリアルケミカル構造の4つの概略例が表される。結合成分として使用される有機化合物は、種々の官能基を有する。正に荷電された（PC）化合物は通常、アミノ基を有する化合物である。負に荷電された（NC）化合物は、カルボキ

50

シル基、スルフェート基及びホスフェート基を含有する化合物であり得る。疎水性（非極性（NP））である化合物は、ベンジル環構造及びアルキル鎖を有するものであり得る。水酸基、アミン基を有する化合物、又はヘテロ原子（例えば、窒素、酸素）を有する化合物のような親水性（極性（p））である他の化合物も使用することができる。ハロゲン原子を有する有機化合物もまた使用することができる。チオール基又はアルデヒド基を有する化合物のような反応性化合物基を有する化合物もまた使用され得る。非天然アミノ酸及びオリゴヌクレオチド（修飾構造を有するものを含む）を包含する短ペプチドは、他の有機化合物と共に使用することができる。他の要因：例えば、分子鎖長、官能基の位置、官能基間の距離、1分子当たりの官能基の数、1分子当たりの混合官能基の比、分子上の混合官能基の配列もまた、CCチップを製造する際に考慮され得る。これらの要因は、3次元結合部位を作成するのに重要である。

10

【0040】

図5を参照すると、CCチップはまた、4つを超える化学条件（独立変数）を用いて作製され得る。例えば、結合成分（官能基）は、文脈上の条件を提供するように分子中で構造的に配列させることができる。このような場合、さらなる条件は、分子鎖長であり得る。分子中の官能基の位置は、別の条件であり得る。官能基間の距離は条件であり得る。1分子当たりの官能基の数は条件であり得る。1分子当たりの混合官能基の比は条件であり得る。分子中の混合官能基の配列もまた条件であり得る。また、表面（領域）上の官能基の総密度は条件であり得る。

【0041】

20

図6A～図6B、図7及び図8A～図8Cを参照すると、種々の電気/電子センサが、CCチップと共に使用され得る。光センサもまた、CCチップと共に使用することができる。活性電気/電子センサの場合、チップは、電氣的に活性なCCチップ、又はEACCチップと称され得る。例えば、電界効果トランジスタセンサ、キャパシタンス及びインピーダンスセンサ及び/又は静電センサは、チップ中に集積され得る。理想的には、各反応キャビティに付随されるセンサが存在し、センサはそれぞれ、独立して制御される。

【0042】

図6Aを参照すると、電界効果測定の実施形態が表される。水性緩衝液を有する反応キャビティ620中の検体610は、基板650上でチャンネル640を規定するようにSAM層630へ結合される。チャンネル640は、ソース645とドレイン655との間に位置し、ソース645及びドレイン655は共に、電圧源及びモニタリングシステム660へ連結される。図6Bを参照すると、キャパシタンス又はインピーダンス測定の実施形態が表される。検体610は、先と同様に基板650上でチャンネル640を規定するようにSAM層630へ結合される。この実施形態では、チャンネル640は、第1の電極670と第2の電極675との間に位置し、第1の電極670及び第2の電極675は共に、電圧源及びモニタリングシステム660へ連結される。

30

【0043】

図7を参照すると、同一平面の電極静電又はキャパシタンス/インピーダンス測定の実施形態が表される。自己整合単分子層710は、下部表面電極720へ接続される。下部表面電極720は、ソース接続子725へ連結される。上部表面電極730は、水性緩衝液を有する反応キャビティを越えて自己整合単分子層710の反対側に位置される。

40

【0044】

サンプル結合：親和性表面を有するチップが使用される場合、任意の生化学的又は化学的サンプルを使用することができる。サンプル結合及び洗浄に関する条件は、標準的なクロマトグラフィ手順：イオン交換、サイズ排除、親和性結合、逆相結合で使用される条件（例えば、変動pH、イオン強度、溶媒濃度）に類似し得る。サンプル濃度、結合時間及び洗浄条件もまた、標準的な手順から変更することができる。マイクロ流体システム（又は微小電気機械システム（MEMS））は、チップと組み合わせることができる。

【0045】

検出：適切な電気/電子構造がチップで作製される場合、電界効果、キャパシタンス及

50

びインピーダンスは、各反応キャビティに関してモニタリングすることができる。外部チップ読取機は、データを収集及び分析するのに好ましく使用される。図8A～図8Cは、静電引力に基づく検出の例を示す。選択的な結合及び洗浄後、電位が、チップの上部表面810とチップの下部表面820との間で印加される。真空による乾燥後に、電荷が分子の周りに累加する。電荷は、上部表面に向かって分子を移動(運搬(fly))させる。上部プレートは、底部プレートにおけるものに相当するトランジスタ(電荷検出器)を有し得るため、分子充電及び運搬は、他の反応キャビティにおけるものとは独立して調節及び検出され得る。

【0046】

幾つかのトランジスタは、結合分子へ連結されるトランジスタのゲートと共にセル(反応キャビティ)中に存在し得る。SAM層は、必ずしも検体とゲート表面との間の距離の重要性(即ち、より近いほど良好である)に起因しない可能性がある。ゲートに近接する検体の結合は、電子分布、したがって(ソースとドレインとの間の)トランジスタのコンダクタンスに影響を及ぼし得る。セル(キャビティ)における別のタイプの構造は、電子センサ(トランジスタ)及び電気センサ(インピーダンス測定用の電極)の組合せである。

【0047】

データの解釈は、特異的なプローブ又は結合パートナーを必要としないという根拠に基づき得る。したがって、得られるデータは、参照若しくは対照サンプルと、又は標準化データと比較されるべきである。アルゴリズムは、特定の問題を対処するように処理及び使用され得る。

【0048】

本発明の実施形態は、臨床、研究、薬学、農学及び環境保護に適用可能である。サンプルは、チップに接触させる前に分別又は濃縮する必要があり得る。対象の完全情報を獲得するために、異なるチップを同じサンプルに使用することができる。

【0049】

本発明は、約260nm以下で吸光を有するフェニル又は他の芳香族部分を含有するシランで、ガラス又はケイ素の表面を修飾することを包含する。これらの材料は、標準的な大量生産(HVM)プロセッシングにおいてフォトレジストの接着を促進するのに使用される技法のような標準的なマイクロエレクトロニクスプロセッシング技法を使用して、自己組織化単分子層(SAM)を形成することができる。

【0050】

図9Aを参照すると、ケイ素、シリカ又は金属酸化物の基板の上に自己整合単分子層(SAM)を含むとして本発明の実施形態が表される。簡素な芳香族基の場合、Rは、例えば水素、アミン、エチレンジアミン、シアノ、メチル又はフッ素基であり得る。したがって、出発SAMは、表面エネルギー、極性、及び深紫外(DUV)線を使用したさらなる修飾に関して、比較的の不活性な反応ウェル特性化出発表面へさらなる部分を結合させるか、又はまさに比較的の不活性な反応ウェル特性化出発表面である能力を確定する多くの異なる化学特性を有することができる。本発明の実施形態は、図9A～図9Dで表される実施例に関して、フェニル基(R=H)を使用することができる。

【0051】

いったん基板が処理され得ると、基板は、標準的且つ容易に市販されているDUVスキャナ又はステッパー上で暴露され得る(フラッド又は高分解能マスクを使用して)。Si-C結合は、SAM中で最も弱い結合であるため、当該結合の破損が起こり、フェニル基が揮発される。周囲雰囲気中では、Si-ラジカルは、O₂及びH₂Oと反応して、SiOHを形成する。これは、初期基板表面と同じ表面(但し、SAMの形成前)であり、それはここではより高い1つのSi原子であることに留意することが重要である。フェニル基全てを完全に除去するための用量(mJ/cm²)は、幾つかの刊行物で十分文書化されており、およそ200～1000mJ/cm²であり、また元のSAMに関して選択される芳香族及び有機基のタイプに依存する。例えば、フェニル基全ての除去するための

10

20

30

40

50

用量は、 $500 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ であると推定され得る。

【0052】

図9Bを参照すると、基板及びSAMが $50 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ に暴露された後に得られる表面が表される。暴露後、表面のおよそ10%が、第2のSAMが形成するのにここで利用可能である。この例では、第2のSAM材料は芳香族基を有し得ず、したがってそれは、DUVスペクトル、即ちおよそ 200 nm を超える実質的な吸光を有さないため、続くDUV暴露により影響を受けないことに留意することが最も重要である。この例では、ペルフルオロオクチルジメチルクロロシランが、次のSAM形成材料として使用される(SAM2)。SAM2による暴露表面の処理は、図9Cに表されるように、SAM2およそ10%及び元のフェニルシランSAM90%を含有する新たな表面を生じる。

10

【0053】

この例では、トリメトキシシランN-(2-アミノエチル-3-アミノプロピル)トリメトキシシランSAM3を使用した1回のさらなる暴露/SAM形成が実施されるが、このプロセスは、多種多様な明確な表面を構築するために継続することができる。この例では、第2の暴露は 100 mJ であり、残存フェニル基のおよそ20%を除去して、SAM3による続く処理により、図9Dに表されるようにSAM3およそ20%、SAM2およそ10%及び元のSAMおよそ70%を有する表面が創出される。

【0054】

この手順は、表面上に既知の濃度のより多くのSAMを置くように継続することができ、続く表面化学は、SAM上の適切なR基へ抗体、DNA又はRNAのような生体関連化学を引き付けるように実施することができる。したがって、表面は、非常に容易にアレイにおいてパターン化させることができ、さらにはアレイ内で高分解能(100 nm 未満のライン/スペース)を有することができる。本発明のこの実施形態は、最小レチクル又はマスクで、明確な表面化学のアレイを作製することを実現可能にする。

20

【0055】

例えば、ペアSi金属酸化物又はガラス上に明確であるが異なる表面濃度の上述の3つのSAMの小面積($100 \mu\text{m}$ 四方)を作製することが望ましい場合に、以下の技法を使用することができる。表面を感光性トリクロロフェニルシランで処理して、 $0 \sim 500 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ の範囲にわたって $5 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ (即ち、全てのフェニル基を除去するのに要されると上記で推定される用量のおよそ1%)の用量増分で $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ アレイを介して暴露させることができる。続いて、SAM2形成を実施することができ、アレイにわたっておよそ0%~およそ100%の第1の2つのSAMの比を含有する 10×10 アレイを生じる。続いて、第2の暴露を実施して(但し増分の逆の空間的配置で又は任意の所望の用量範囲で)、既知の組成の多くの異なる表面を生じることができる。具体的には、 500 mJ に始まり、同じ増分で0へとなる逆の暴露を用いて、結果は、およそ100%SAM2及びSAM3を含有するが、元のSAMおよそ0%を有する 10×10 アレイである。

30

【0056】

しかしながら、別の例では、本発明の実施形態は、同じ範囲を利用することができ、逆の用量を利用せず、これは、元のSAMおよそ100%を有し、且つそれらがアレイの半分を過ぎて表面濃度のそれぞれおよそ50%に達するまでそれぞれ1%分の濃度を増加させるSAM2及びSAM3を有するアレイを生じる。それ以降、元のSAMおよそ0%で、SAM2は、1%分増加させ続け、SAM3は1%分減少させ、100%SAM2が最終暴露野に達するまで表面濃度を構成する。この亜属シナリオの変動は莫大である。上述の同じ例は、芳香族感光性SAMをより効率的にさせるが、また非芳香族SAMの多くを続くそれぞれの暴露に対してわずかに感光性とさせる 193 nm 暴露で作動させることができるが、それらは相当吸収性が低いため、光化学的切断にあまり関与されず、したがってそれらは表面の最終組成を確定する際にまさに計上される。

40

【0057】

任意の特定の性能指標又は診断識別子に限定されないが、センサアレイの好ましい実施

50

形態は、既知の濃度の標的検体に関する検出の存在に関して試験することにより1つずつ同定され得る。検出の存在に関する試験は、簡素で且つ従来のインピーダンス分光学的実験の使用により過度の実験を伴わずに実施することができる。次の好ましい実施形態に対して検出誘導の属性を有する実施形態を単究する他の方法では、特徴的なIR分光学的信号の存在に基づき得る。

【0058】

生化学的検体検出用の電氣的に活性なコンビナトリアルケミカルチップの実施形態は、走査型電子顕微鏡(SEM)断面により同定され得る。生化学的検体検出用の電氣的に活性なコンビナトリアルケミカルチップの実施形態はまた、オージェ分光学的及び/又はダイナミック二次イオン質量分析のような技法を使用したセンサを含有するデバイスの材料分析により同定され得る。

10

【0059】

本発明の実施形態は、インピーダンス分光学的、アンペロメトリ、ボルタンメトリ及び電極/プローブを通じて吸収される検体からの応答を発生するのに使用される他の電気化学的技法を包含し得る。本発明の実施形態は、分析される化学種の官能基を同定するのに使用され得るFTIR分光学的のような光学技法の使用を包含し得る。

【0060】

ここで、本発明の特定の実施形態は、以下の非限定的な実施例によりさらに記載され、非限定的な実施例は、様々な特徴をいくらか詳細に説明するのに役立つ。以下の実施例は、本発明の実施形態が実施され得る方法の理解を容易にするために包含される。以下の実施例は、本発明の実施形態の実施において良好に機能することが発見された実施形態を表し、したがって本発明の実施形態の実施に関する好ましい様式を構成するとみなすことができることが理解されるべきである。しかしながら、本発明の実施形態の精神及び範囲を逸脱することなく、同様又は類似の結果を依然として獲得しながら、開示される例示的な実施形態で多くの変更が成されてもよいが理解されるべきである。したがって、実施例は、本発明の実施形態の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

20

【実施例1】

【0061】

図10A及び図10Bを参照すると、DNAベースの自己組織化構造が親和性結合アレイに関して提供される。1つ又は複数の「コード領域」及び結合リガンドA1を有する単鎖オリゴヌクレオチドは、1つのアレイ表面上のスポット上で固定化される(図10A)。結合リガンドとしては好ましくは、ピオチン、ピリジン、フラン、イミダゾール、ピラン、ベンゼン、プリン、ピリミジン、安息香酸、アニリン、スチレン、フェノール、トリプトファン又は対象の若しくは当業者に理解され得るような別の化合物等の小分子が挙げられる。オリゴヌクレオチドは、およそ20~およそ100塩基長であり、各コード領域は、特異的な配列でおよそ10個~およそ20個のDNA塩基を含有する一方で、結合リガンドは、ピオチン、ピリジン、フラン、イミダゾール、ピラン、ベンゼン、プリン、ピリミジン、安息香酸、アニリン、スチレン、フェノール、トリプトファン又は対象の任意の他の化合物等の小分子である。リガンドは、既知の化学、例えばN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(NHS)媒介性結合(図10B)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)を触媒とするアミド形成又は還元的アミノ化を介して、オリゴヌクレオチドへ結合され得る。

30

40

【0062】

概して、DNAを固定するための幾つかの方法が存在する。1つ目は、ポリシンでコーティングされた表面のような正に荷電された表面上での電荷誘引である。2つ目は、金属とのチオール結合反応のような分子末端を介した共有結合である。DNA上のアミン基は、表面上のカルボキシル基と反応する。3つ目の方法は、特異的な結合を包含する。例えば、DNA上のピオチンは、表面上のストレプトアビジンにより捕捉され得る。

【0063】

固定化後、1つ又は複数の「コード領域」及びリガンドB1を有する第2の単鎖オリゴ

50

ヌクレオチドを基板と接触させた。オリゴヌクレオチドは、20～100塩基長であり得て、各コード領域は、特定の配列で10～20個のDNA塩基を含有し得る。第2のオリゴヌクレオチドのコード領域の1つは、上記コード領域の1つに相補的であるべきである。ハイブリダイゼーション条件（例えば、2×SSC緩衝液（0.03Mクエン酸ナトリウム、0.3M NaCl、pHおよそ7.0）中で37℃で1時間のインキュベーション）下で、2つのオリゴヌクレオチドはハイブリダイズし、したがって2つのリガンドA1及びB1は局在化される。

【0064】

さらなる工程を実施して、より多くのリガンド-オリゴヌクレオチドを表面へ付加させることができ、ある特定の配向で上記アレイスポットにおいて局在化されるリガンドA1、B1、C1・・・の一群を生じた。他のアレイスポット上では、異なるリガンド又はリガンドの異なる組合せを適用させて、リガンドの別の特有の一群を創出することができる。このようにして、DNA自己組織化に基づく親和性アレイが生成され得る。

10

【0065】

リガンド組込み工程及びスポットティング工程で使用することができる溶媒としては、水、塩緩衝溶液（例えば、SSC）及びオリゴヌクレオチドが可溶性である有機溶媒（例えば、メタノール及びDMF（ジメチルホルムアミド））が挙げられる。ハイブリダイゼーション工程に関して、最大50%のホルムアミド又は尿素を伴うSSC、クエン酸塩、ホウ酸塩及びリン酸塩のような緩衝溶液を使用することができる。同じ方式を使用して、PNA及びRNA自己組織化アレイを同様に作製することができる。

20

【実施例2】

【0066】

図11を参照すると、本発明の実施形態は、親和性結合アレイに関して架橋ポリマーベースの構造を包含する。小分子リガンドA1は、ポリ（アクリルアミド）-コ-ポリ（アクリル酸）のような架橋性ポリマーへ組み込まれて、他のリガンドB1、C1は、他の架橋性ポリマーへ個々に組み込まれた。架橋性ポリマーは、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ポリアリルアミン、ポリビニルアルコールのような合成ポリマー、並びに多糖及びDNAのような天然ポリマーから選択された。

【0067】

図12A及び図12Bを参照すると、2つの考え得る組込み方法は、共重合（図12A）及び連鎖移動反応（図12B）である。共重合法では、反応性モノマーを重合ミックスへ添加して、得られた共重合体は、反応性官能基NHSエステルを介してリガンドA1、B1と反応させた。連鎖移動法では、リガンドは、チオールのような連鎖移動試薬へ連結させて、したがってポリマー鎖の末端で組み込まれた。重合後反応のような他のポリマー官能基化法もまた使用することができる。

30

【0068】

リガンド負荷した架橋性ポリマーの混合物をアレイスポット上に堆積させて、ポリマーがEDC（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）により活性化された後、1,4-ジアミノブタンのような架橋剤を導入した。得られた架橋ポリマーは、アレイスポットにおいて局在化された結合リガンド（A1、B1、C1・・・）を有していた。この方法を使用すると、各アレイスポットは、異なる組のリガンドと共に堆積され、親和性アレイが構築された。

40

【0069】

リガンド組込み工程、スポットティング工程及び架橋工程で使用されたか、且つ/又は使用することができる好ましく且つ代替的な溶媒としては、水及び緩衝溶液（例えば、クエン酸、ホウ酸及びリン酸）のような水性溶媒、並びにDMF（ジメチルホルムアミド）、エチルアルコール、メタノール、イソプロパノール及びTHF（テトラヒドロフラン）のような有機溶媒が挙げられる。アミンのグルタルアルデヒド架橋又はポリアクリルアミドの光開始ラジカル架橋のような他の架橋法もまた使用することができる。

【実施例3】

50

【0070】

図13A～図13Dを参照すると、本発明の実施形態は、コンビナトリケミカル構造を作製することを包含する。コンビナトリケミカル構造を有するPEGベースのチオール化合物は、チオール-PEG-アミン又はチオール-PEG-カルボキシレートから作製された。DCCは、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドである。これらのチオールPEG化学構造の分子量は、200～5000であり、3～100個の反復PEG単位を有していた。上記反応は、水、水性緩衝溶液（例えば、リン酸ナトリウム溶液）及び有機溶媒（例えば、DMF及びTHF）中で実施された。

【0071】

概して、PEGポリマーは、実施例3と同様に、主としてチップ上の表面スペース又はギャップを充填するのに好適に使用することができる。PEGポリマーは、非特異的結合を低減させることができる。PEGポリマーの一方の末端が、金表面へ結合され得るチオール基を有する場合、PEG分子は、金表面上で単分子層へ自己組織化することができる。PEGポリマーの一部が官能基（例えば、アミン基）を有する場合、チップ表面は、アミン基により官能基化され、アミン基の濃度は、アミン含有PEGポリマーの%として表される。

【0072】

技術分野内で価値がある本発明の実施形態の実用化は、化学的及び/又は生物学的検出を、演算及び通信と統合することである。本発明の実施形態に関して事実上無数の用途が存在する。

【0073】

本発明の実施形態は、少なくとも以下の理由でコスト効率がよく且つ好適である。本発明の実施形態は、特異的なプローブ合成及び部位特異的な固定化の必要性がなく、ほんの限られた数の小さい化学物質が種々の組合せで使用され得る。本発明の実施形態は、チップ製造を簡素化するという利点を有する。本発明の実施形態は、小型及び高容量を有する。電気的検出により、非常に高い副区域密度を有するチップ（1μm未満の機構サイズを有するタンパク質チップ）（光学系なし）の製造が可能となり、したがってチップ読取機は、非常に小型であり得る。本発明の実施形態は、柔軟であり、種々の組成のサンプル及び種々の供給源に由来するサンプルに適用可能である。本発明の実施形態は、未知の化合物がEACCチップへ結合して、検出され得るという点で、いまだ同定されていない検体を検出するという利点を有し得る。概して、本発明の実施形態は、これまでのアプローチに比べて、品質を改善させ、且つ/又はコストを低減させる。

【0074】

単数形の用語は本明細書中で使用する場合、1個又は1個を上回るものを包含するとして定義される。複数形の用語は本明細書中で使用する場合、2個又は2個を上回るものを包含するとして定義される。「別の」という用語は、本明細書中で使用する場合、少なくとも第2の又はそれ以降のものとして定義される。「含んでいる」（含む、含んだ）、「包含している」（包含する、包含した）及び/又は「有している」（有する、有した）という用語は本明細書中で使用する場合、開放的な言語として定義される（例えばそれ以降で引用されるものを要すること、但し、多量の場合でさえ未特定の手順（複数可）、構造（複数可）及び/又は成分（複数可）の包含に関して開放的である）。「から成っている」（から成る、から成った）及び/又は「構成している」（構成する、構成した）という用語は本明細書中で使用する場合、列挙されるもの以外の手順、構造（複数可）及び/又は成分（複数）の包含に対して、列挙される方法、装置又は組成物を閉鎖的とする（但し、通常一緒に付随される付属物、付加物及び/不純物を除く）。「から成る」又は「構成する」という用語と一緒に「本質的に」という用語の詳説は、列挙した方法、装置及び/又は組成物を、組成物の基本的な新規特性にあまり影響を及ぼさない未特性の手順（複数可）、構造（複数可）及び/又は成分（複数可）の包含に関してのみ開放的とする。「連結される」という用語は本明細書中で使用する場合、必ずしも直接的ではなく、又は必ずしも機械的ではないが、接続されると定義される。「任意の」という用語は本明細書中で

10

20

30

40

50

使用する場合、組の全ての適用可能な成員、又は少なくとも組の全ての適用可能な成員のサブセットと定義される。「およそ」という用語は本明細書中で使用する場合、所定の値に少なくとも近い（例えば、好ましくは所定の値の10%以内、より好ましくは1%以内、最も好ましくは0.1%以内）と定義される。「実質的に」という用語は本明細書中で使用する場合、特定されるものの大いに（必ずしも完全ではない）として定義される。「概して」という用語は本明細書中で使用する場合、少なくとも所定の状態に近づくとして定義される。「展開させる」という用語は本明細書中で使用する場合、設計する、構築する、輸送する、設置する、及び/又は作動すると定義される。「手段」という用語は本明細書中で使用する場合、結果を達成するためのハードウェア、ファームウェア及び/又はソフトウェアと定義される。「プログラム」という用語又は「コンピュータプログラム」という語句は本明細書中で使用する場合、コンピュータシステム上での実行用に設計される一連の命令として定義される。プログラム又はコンピュータプログラムはまた、サブルーチン、関数、プロシージャ、オブジェクトメソッド、オブジェクトインプリメンテーション、実行可能なアプリケーション、アプレット、サーブレット、ソースコード、オブジェクトコード、共用ライブラリ/ダイナミックロードライブラリ及び/又はコンピュータ若しくはコンピュータシステム上での実行用に設計される他の一連の命令を包含し得る。

10

【0075】

本明細書中で開示される本発明の開示実施形態は全て、開示を鑑みて過度の実験を伴わずに作製及び使用することができる。本発明の実施形態は、本明細書中で列挙される理論的な記述により限定されない。本発明者（複数可）により意図される本発明の実施形態を実施するための最良の様式が開示されるが、本発明の実施形態の実施は、それに限定されない。したがって、本発明の実施形態は、本明細書中で具体的に記載されるもの(than)とは別の方法で実施されてもよいことが当業者に理解されよう。

20

【0076】

本発明の実施形態の特徴の様々な置換、修飾、付加及び/又は再配列は、基礎を成す本発明の概念の精神及び/又は範囲から逸脱することなく成されてもよいことが明白である。併記の特許請求の範囲及びそれらの等価物により規定されるような基礎を成す本発明の概念の精神及び/又は範囲は、かかる置換、修飾、付加及び/又は再配列全てを網羅すると考えられる。

【0077】

各開示実施形態の開示要素及び特徴は全て、あらゆる他の開示実施形態の開示要素及び特徴と組み合わせるか、又はあらゆる他の開示実施形態の開示要素及び特徴で置換することができるが、但し、かかる要素又は特徴は、相互排他的である。本明細書中に記載する方法を規定する工程において、又は一連の工程において、変更が成されてもよい。

30

【0078】

本明細書中に記載するセンサアレイは、別個のモジュールであり得るが、センサアレイ（複数可）は、それが（それらが）付随されるシステムへ集積されてもよいことは明白である。同様に、本明細書中に記載するハンドヘルドデバイスは、別個のモジュールであり得るが、ハンドヘルドデバイス（複数可）は、それが（それらが）付随されるシステムへ集積されてもよいことが明白である。

40

【0079】

センサアレイは、トランジスタセンサのアレイを含み得る。種々の化学構造（基又は分子）は、トランジスタのゲート上に配置され得る。サンプルは好ましくは、ゲートに付随される化学構造それぞれと接触させる。1組の既定の化学構造は、1組のトランジスタに付随される。種々の検体は、パターンが特有であるように、既定の化学構造と異なって相互作用する。結合パターンは、トランジスタにより電気信号へ転換される。サンプル中の検体は、ゲートに付随される化学組成物に関してトランジスタの電気信号のパターンにより同定され得る。データベースは、標準的な検体を使用して予め構築されるのが好ましくは、コンピュータパターン認識が同定で使用される。

【0080】

50

個々の成分は、開示される形状で形成される必要はなく、或いは開示される配置で組み合わせられる必要はなく、全ての形状で提供することができ、或いは全ての配置で組み合わせることができる。個々の成分は、開示される材料から製造される必要はなく、全ての適切な材料から製造することができる。相応する代替品は、本明細書中で記載される物質と置換され得る。化学的に且つ生理学的に関連される作用物質は、本明細書中で記載される作用物質と置換されてもよく、ここで同じ結果又は類似の結果が達成される。

【0081】

本発明の例示的な図面及び特定の実施形態が、記載及び説明されてきたが、本発明の範囲は、論述される特定の実施形態に限定されないことが理解されよう。したがって、実施形態は、限定的ではなく説明的であるとみなされることとなり、添付の特許請求の範囲で記述される本発明並びにそれらの構造的等価物及び機能的等価物の範囲から逸脱することなく、これらの実施形態において当業者により変更が成されてもよいことが理解されるべきである。

10

【0082】

本発明及び/又は本明細書中の好ましい実施形態に従って実施され得る方法、並びに上述され得るか、且つ/又は特許請求され得る方法において、操作は、選択される印刷順序で記載してきた。しかしながら、順序は、印刷の利便性に関して選択して並べたものであり、操作を実施する際に任意の特定の順番を含蓄することは意図されない。

【0083】

添付の特許請求の範囲は、ミーンズプラスファンクション限定を包含するとして解釈されるべきではない(但し、かかる限定が、「に関する手段」及び/又は「に関する工程」という語句(複数可)を使用して、所定の請求項で明確に列挙される場合を除く)。本発明の垂属実施形態は、添付の独立項及びそれらの等価物により描写される。本発明の特定の実施形態は、添付の従属項及びそれらの等価物により分化される。

20

【図面の簡単な説明】

【0084】

【図1A】検体を結合及び分離するための従来技法を示す図である。

【図1B】検体を結合及び分離するための従来技法を示す図である。

【図1C】本発明の実施形態を表す、検体を検出するための複数の異なる結合基の使用を示す図である。

30

【図2】本発明の実施形態を表す、コンビナトリアルケミカルチップの、それぞれ平面図及び部分断面図を示す図である。

【図3A】本発明の実施形態を表す、コンビナトリアルプリンティングヘッドを示す図である。

【図3B】本発明の実施形態を表す、充填反応キャピティの側面図である。

【図3C】本発明の実施形態を表す、混合自己組織化単分子層の側面図である。

【図4】本発明の実施形態を表す、二次元アレイにわたってマッピングされる4つの自己組織化単分子層化学構造を示す図である。

【図5】本発明の実施形態を表す、4つのマルチケミカル勾配領域の群を示す図である。

【図6A】本発明の実施形態を表す、電解効果センサを示す図である。

40

【図6B】本発明の実施形態を表す、キャパシタンス/インピーダンスセンサの構造図である。

【図7】本発明の実施形態を表す、静電又はキャパシタンス/インピーダンス測定用のセンサの構造図である。

【図8A】本発明の実施形態を表す検体の静電検出を示す図である。

【図8B】本発明の実施形態を表す検体の静電検出を示す図である。

【図8C】本発明の実施形態を表す検体の静電検出を示す図である。

【図9A】本発明の実施形態を表す、トリクロロフェニルシランの自己整合単分子で修飾されたケイ素又はガラスの概略図である。

【図9B】本発明の実施形態を表す、クリーンルーム空気中でおよそ250nmでの約5

50

0 mJの紫外線(全てのフェニル基を取り除くための用量のおよそ10%)に暴露されるトリクロロフェニルシランの第1の自己整合単分子層(SAM)の概略図である。

【図9C】本発明の実施形態を表す、初期暴露後の同一平面自己整合単分子層及び第2の自己整合単分子層(SAM2)の形成の概略図である。

【図9D】本発明の実施形態を表す、およそ250nmの紫外線での約50mJ(初期暴露)及び1000mJ(次の暴露)の2回の暴露を使用した後のSAM、SAM2並びにSAM3の例の最終組成の概略図である。

【図10A】本発明の実施形態を表すDNAベースの自己組織化を示す図である。

【図10B】本発明の実施形態を表すDNAベースの自己組織化を示す図である。

【図11】本発明の実施形態を表す架橋ポリマーの例を示す図である。

【図12A】本発明の実施形態を表す、共重合の例を示す図である。

【図12B】本発明の実施形態を表す、連鎖移動反応の例を示す図である。

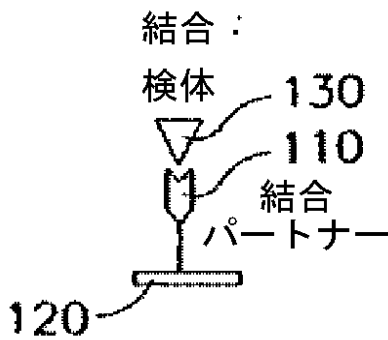
【図13A】本発明の実施形態を表すチオール-PEGベースの例を示す図である。

【図13B】本発明の実施形態を表すチオール-PEGベースの例を示す図である。

【図13C】本発明の実施形態を表すチオール-PEGベースの例を示す図である。

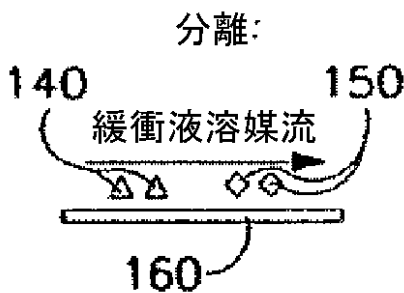
【図13D】本発明の実施形態を表すチオール-PEGベースの例を示す図である。

【図1A】



従来技術

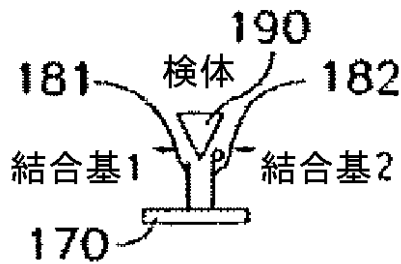
【図1B】



従来技術

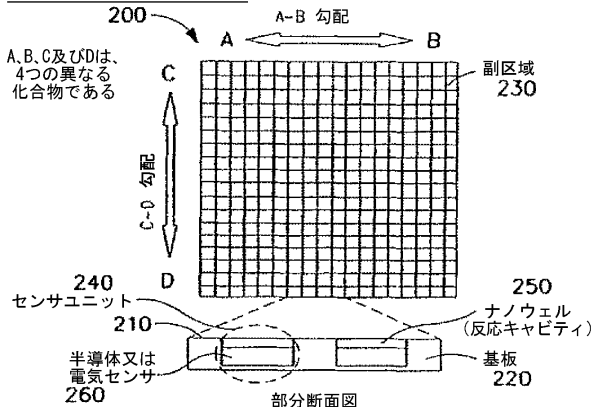
【図1C】

開示されるAECCチップ



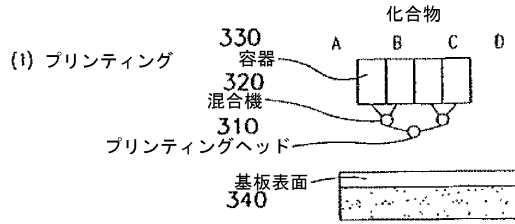
【図2】

マルチケミカル勾配(MCG)チップ



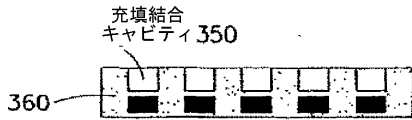
【図3A】

ケミカル勾配の創出:



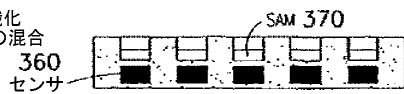
【図3B】

(2) キャビティの充填



【図3C】

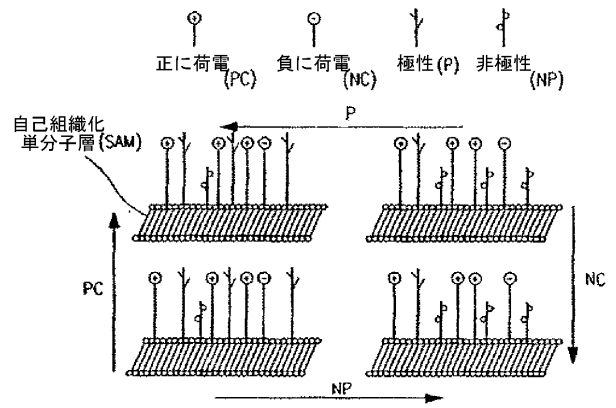
(3) 混合自己組織化単分子層(SAM)の混合



【図4】

コンビナトリアルケミカル構造の例

官能基の例



【図5】

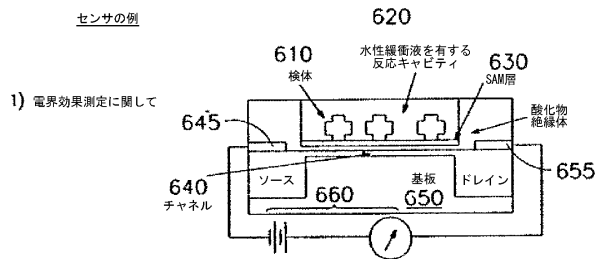
他の変数が異なる多数のMCG領域:

1. 分子鎖長
2. 分子中の官能基の位置
3. 官能基間の距離
4. 1分子当たりの官能基の数
5. 1分子当たりの混合される官能基の比
6. 分子中の混合される官能基の配置
7. 表面上の官能基の総密度

MCG 領域 1	MCG 領域 2
MCG 領域 3	MCG 領域 4

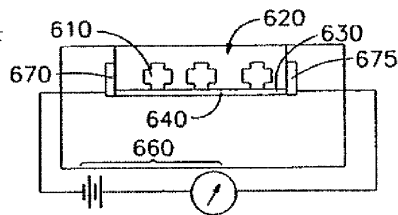
【図6A】

センサの例



【図6B】

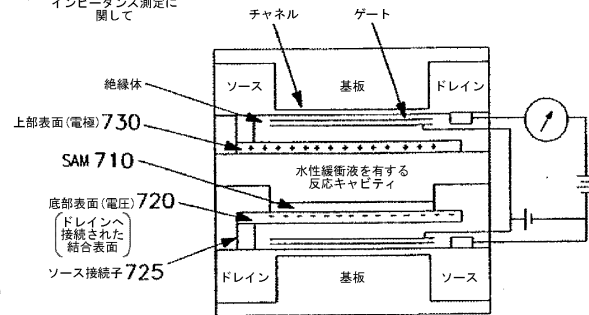
2) キャパシタンス又はインピーダンス測定に関して



【図7】

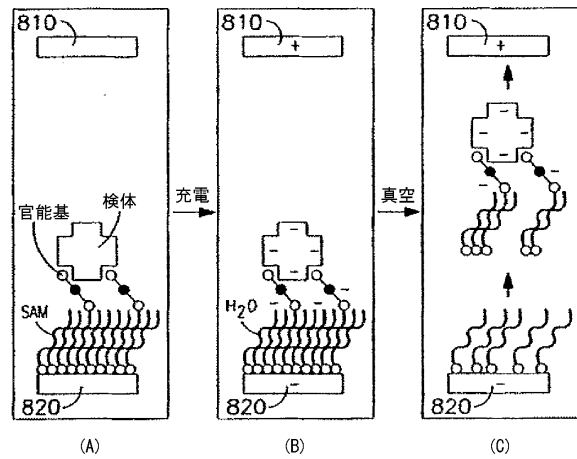
センサの例

3) 静電又はキャパシタンス/インピーダンス測定に関して

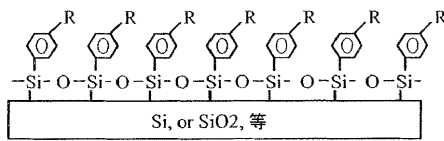


【図8】

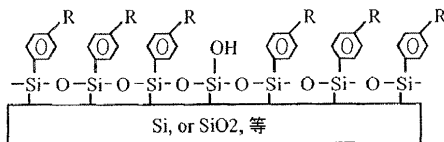
静電検出の例



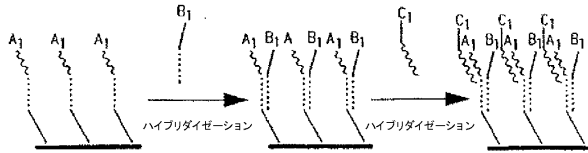
【図9A】



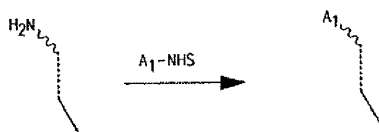
【図9B】



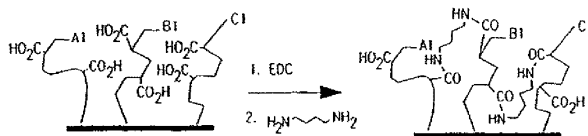
【図10A】



【図10B】

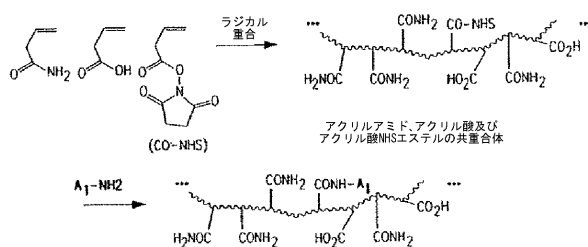


【図11】

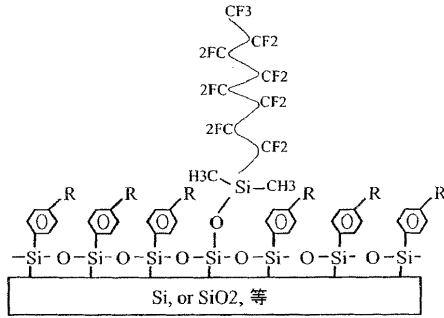


【図12A】

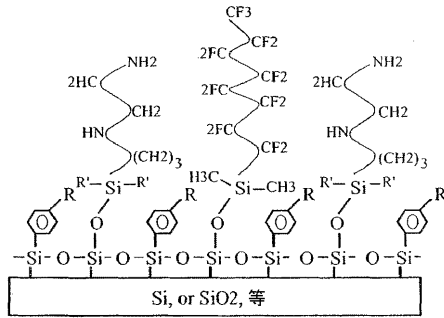
共重合法



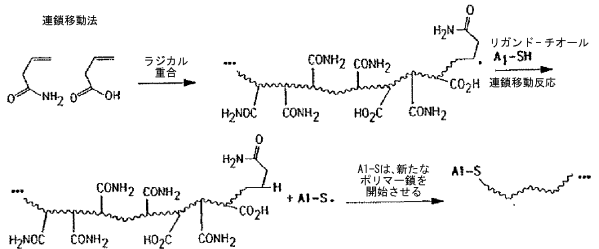
【図9C】



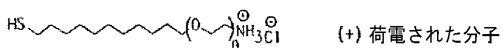
【図9D】



【図12B】



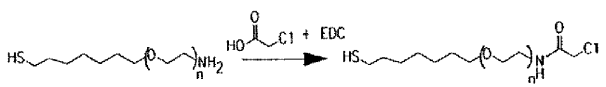
【図13A】



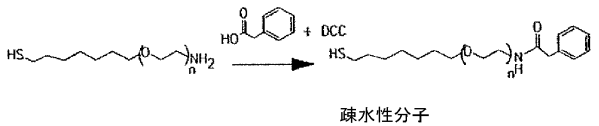
【図13B】



【図13C】



【図13D】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
<i>G 0 1 N 27/327 (2006.01)</i>		G 0 1 N 33/53 D
<i>G 0 1 N 27/416 (2006.01)</i>		G 0 1 N 27/30 3 5 1
<i>G 0 1 N 27/22 (2006.01)</i>		G 0 1 N 27/30 3 0 1 K
<i>G 0 1 N 27/02 (2006.01)</i>		G 0 1 N 27/30 3 0 1 R
<i>C 1 2 Q 1/68 (2006.01)</i>		G 0 1 N 27/30 3 0 1 Y
<i>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</i>		G 0 1 N 27/30 3 0 1 X
		G 0 1 N 27/30 3 0 1 U
		G 0 1 N 27/46 3 3 6 M
		G 0 1 N 27/22 B
		G 0 1 N 27/02 D
		C 1 2 Q 1/68 A
		C 1 2 N 15/00 A

(72)発明者 ジョルジェル、ジャック
 アメリカ合衆国、01520 マサチューセッツ州、ホールデン、チャペル 126

審査官 柏木 一浩

(56)参考文献 米国特許出願公開第2003/0096232(US, A1)
 米国特許出願公開第2002/0095073(US, A1)
 米国特許出願公開第2003/0113713(US, A1)
 特表2004-502929(JP, A)
 米国特許出願公開第2004/0235051(US, A1)
 特表2002-525600(JP, A)
 特開2004-148519(JP, A)
 特開2003-329638(JP, A)
 特開2003-279532(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/414
 C12Q 1/68
 G01N 27/02
 G01N 27/22
 G01N 27/327
 G01N 27/416
 G01N 33/53
 G01N 33/543
 G01N 33/547
 G01N 37/00
 C12N 15/09

专利名称(译)	用于生化分析物检测的电活性组合化学 (EACC) 芯片		
公开(公告)号	JP4866368B2	公开(公告)日	2012-02-01
申请号	JP2007548596	申请日	2005-12-28
[标]申请(专利权)人(译)	英特尔公司		
申请(专利权)人(译)	英特尔公司		
当前申请(专利权)人(译)	英特尔公司		
[标]发明人	スシン サンレイ ジョルジェルジャック		
发明人	ス、シン サン、レイ ジョルジェル、ジャック		
IPC分类号	G01N27/414 G01N37/00 G01N33/53 G01N33/547 G01N33/543 G01N27/327 G01N27/416 G01N27/22 G01N27/02 C12Q1/68 C12N15/09		
CPC分类号	B01J19/0046 B01J2219/00317 B01J2219/00527 B01J2219/00596 B01J2219/00608 B01J2219/0061 B01J2219/00612 B01J2219/00621 B01J2219/00626 B01J2219/00628 B01J2219/0063 B01J2219 /00637 B01J2219/00653 B01J2219/00659 B01J2219/00662 B01J2219/00704 B01J2219/00722 B01L3 /5085 B01L2300/0636 B01L2300/0819 B82Y15/00 B82Y30/00 C12Q1/6837 G01N33/5438 C12Q2565 /601 C40B60/04		
FI分类号	G01N27/30.301.V G01N37/00.102 G01N33/53.M G01N33/547 G01N33/543.525.U G01N33/53.D G01N27/30.351 G01N27/30.301.K G01N27/30.301.R G01N27/30.301.Y G01N27/30.301.X G01N27/30. 301.U G01N27/46.336.M G01N27/22.B G01N27/02.D C12Q1/68.A C12N15/00.A		
代理人(译)	龙华 明裕		
审查员(译)	柏木和弘		
优先权	11/025502 2004-12-28 US		
其他公开文献	JP2008525807A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种用于生物化学分析物检测的电活性组合化学 (EACC) 芯片的装置和方法。该装置包括具有限定多个细胞的区域阵列的基底，其中每个细胞包括含有多个功能性结合基团的反应腔。检测分析物的方法包括在源和排放物或一对电极之间提供反应腔，施加电压，以及监测指示分析物特征的特征参数。产生EACC的过程包括将分析物附着到每个反应腔的多个功能性结合基团，并形成包括基质的分析物检测结构。【选择图表】无

【 図 2 】

マルチケミカル勾配(MCG)チップ

