

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5000752号
(P5000752)

(45) 発行日 平成24年8月15日(2012.8.15)

(24) 登録日 平成24年5月25日(2012.5.25)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 35/02 (2006.01) GO 1 N 35/02 A
GO 1 N 21/03 (2006.01) GO 1 N 21/03 Z

請求項の数 5 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2010-162007 (P2010-162007)	(73) 特許権者	501387839
(22) 出願日	平成22年7月16日 (2010.7.16)		株式会社日立ハイテクノロジーズ
(62) 分割の表示	特願2006-196908 (P2006-196908) の分割		東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号
原出願日	平成18年7月19日 (2006.7.19)	(74) 代理人	100091096
(65) 公開番号	特開2010-266462 (P2010-266462A)		弁理士 平木 祐輔
(43) 公開日	平成22年11月25日 (2010.11.25)	(74) 代理人	100105463
審査請求日	平成22年7月20日 (2010.7.20)		弁理士 関谷 三男
(31) 優先権主張番号	特願2005-352134 (P2005-352134)	(74) 代理人	100102576
(32) 優先日	平成17年12月6日 (2005.12.6)		弁理士 渡辺 敏章
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	谷口 伸一
			神奈川県横浜市戸塚区吉田町2 9 2 番地
		(72) 発明者	井上 隆史
			神奈川県横浜市戸塚区吉田町2 9 2 番地
			株式会社日立製作所 生産技術研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動分析装置用反応セルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

透明樹脂製の自動分析装置用反応セルの製造方法において、
前記反応セルは、自動分析装置の光源からの光が透過し、かつ、その間に分析対象とする溶液が収容される対向する二枚の測光面と、前記溶液を注入するための上部開口部とを有するものであり、

前記上部開口部を通して前記反応セルの内部に電極を挿入し、前記光が照射される領域よりも前記上部開口部に近い領域の外側を電極で覆わずに、前記反応セルの底側の親水化処理すべき内壁表面の外側を電極で覆う工程と、

前記反応セルの内側の電極と、前記反応セルの外側の電極とを用いてコロナ放電させ、
 前記反応セルの外側の電極が覆っている領域の内側の内壁表面に親水性を付与する工程と
 を含むことを特徴とする自動分析装置用反応セルの製造方法。

【請求項 2】

前記コロナ放電により、前記反応セルの外側の電極で覆わない領域を疎水性に保ちながら、
 前記2つの電極の間の領域に親水性を付与する

ことを特徴とする請求項1記載の自動分析装置用反応セルの製造方法。

【請求項 3】

透明樹脂製の反応セルの内壁表面のうち、分析対象とする溶液を注入するための上部開口部の近くを除く、底側の親水化処理すべき所望の領域に過酸化物を導入する工程と、

前記過酸化物導入後に反応セル内に親水性ビニルモノマー溶液を添加する工程と、

10

20

前記親水性ビニルモノマー添加後に前記反応セル内を窒素雰囲気にする工程と、
窒素雰囲気下において熱グラフト重合処理する工程とを有し、
前記溶液がその間に収容される対向する二枚の測光面を有する前記反応セルの内壁表面のうち、自動分析装置の光源からの光が照射され透過する前記二枚の測光面の領域よりも前記上部開口部に近い領域を疎水性に保ちながら、前記所望の領域に親水性を付与すること
ことを特徴とする自動分析装置用反応セルの製造方法。

【請求項 4】

前記反応セル内壁表面の所望の領域に過酸化物を導入する工程では、当該領域をコロナ放電処理する

ことを特徴とする請求項 3 に記載の自動分析装置用反応セルの製造方法。

10

【請求項 5】

前記コロナ放電により、前記上部開口部に近い領域の反応セル内壁を疎水性に保ちながら、前記所望の領域に親水性を付与する

ことを特徴とする請求項 4 に記載の自動分析装置用反応セルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生化学的な分析反応や免疫反応などの医療診断用の自動分析装置に用いる分光測光分析用の反応セル、該反応セルの内壁表面の部分的改質方法、及び該反応セルを搭載した自動分析装置に関する。

20

【背景技術】

【0002】

医療診断用の臨床検査においては、血液や尿などの生体サンプル中のタンパク、糖、脂質、酵素、ホルモン、無機イオン、疾患マーカー等の生化学分析や免疫学的分析を行う。臨床検査では、複数の検査項目を信頼度高くかつ高速に処理する必要があるため、その大部分を自動分析装置で実行している。従来、自動分析装置としては、例えば、血清等のサンプルに所望の試薬を混合して反応させた反応液を分析対象とし、その吸光度を測定することで生化学分析を行う生化学分析装置が知られている。この種の生化学分析装置は、サンプル及び試薬を収納する容器、サンプル及び試薬を注入する反応セルを備え、サンプル及び試薬を反応セルに自動注入する機構と、反応セル内のサンプル及び試薬を混合する自動攪拌機構、反応中または反応が終了したサンプルの分光スペクトルを計測する機構、分光スペクトル計測を終了後の反応溶液を吸引・排出し反応セルを洗浄する自動洗浄機構等を備えて構成されている（例えば特許文献 1）。

30

【0003】

自動分析装置の分野では、サンプル及び試薬の微量化が大きな技術的課題となっている。すなわち、分析項目数の増大に伴い、単項目に割くことのできるサンプル量が少量化し、サンプル自体が貴重で多量に準備できない場合もあり、従来は高度な分析とされていた微量サンプルの分析がルーチン的に行われるようになってきた。また、分析内容が高度化するにつれて、一般に試薬が高価となり、コスト面からも試薬微量化への要請がある。このようなサンプル及び試薬の微量化は、反応セルの小型化を進める強い動機でもある。また、反応セルの小型化や必要なサンプル及び試薬の少量化は、分析スループットの向上や低廃液化にも繋がる利点がある。

40

【0004】

ここで、一般的な自動分析装置に用いる反応セル（反応容器とも呼ばれる）はガラスまたは合成樹脂等で形成されるのが一般的である。例えば、特許文献 2 によると、反応セルの材質としては、吸水率が低く、透湿度が低く、全光線透過率が高く、屈折率が低く、成型収縮率の低い樹脂材料から選ばれる。具体的には、ポリシクロオレフィン、ポリカーボネート樹脂、アクリル樹脂、ポリスチレン樹脂から選択される 1 種が好ましく例示される。また、特許文献 4 は、合成樹脂製反応セルに関する課題として、生体サンプルと試薬をセル内に流入する際に発生する気泡がセル内壁に付着して測定ができなくなる初期的な検

50

出障害の低減を挙げている。この際、気泡付着の原因としてはセル内壁表面の濡れ性が低いことを挙げている。

【0005】

一般的な合成樹脂（プラスチック、高分子樹脂とも呼ばれる）表面の濡れ性を上げる、すなわち表面を親水化する有効な手段としては、酸素プラズマ処理、オゾン処理、オゾン水処理、コロナ放電処理、UV処理などが知られている。また、非特許文献1によると、高分子樹脂の一種であるポリエチレン表面をコロナ放電処理により酸化することで表面に過氧化物（パーオキサイド）を導入後、グラフトポリマーを形成することで表面改質が可能である。また、特許文献3は、オゾン処理によるプラスチック容器の酸化、親水化を報告している。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特許第1706358号公報

【特許文献2】特開2005-30763号公報

【特許文献3】特開2000-346765号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Vol.26, 3309-3322.

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

自動分析装置の分野では、サンプル及び試薬の微量化が一層進む趨勢にあり、また装置の小型化への要請も高まる一方である。このため従来問題視しなかった新たな課題として以下の2つの問題が浮上した。従来より用いていた反応セルの大きさは気泡に比べ十分大きかったため、気泡が光軸にかかっても実用的な範囲内では吸光度がばらつくことは少なく、トラブルとなることは極めて稀であったが、反応セル容量の微量化を進める実験の中で、気泡の影響が顕在化してくることが分かってきた。この問題の原因は、反応セルの素材に用いている透明樹脂の疎水性である。そこで、反応セルの内壁表面を親水化してみたところ気泡付着が起こらなくなることを確認した。

30

【0009】

しかし、反応セルの親水処理を全面的に実行すると、第二の問題が浮上した。反応セルの内壁を底から一番上の開口部まで親水化すると、検査液が毛管現象で反応セルの縁まで登り、隣接する反応セルの試薬と混ざり合う相互汚染が起こり易くなるのである。

【0010】

また、前記と似た現象であるが、一度使用した反応セルは洗浄終了後順次使用されるが、反応セルの内面に残った反応液の成分が次の分析に混入し、測定データに悪影響する場合がある。この現象をクロスコンタミネーションと呼ぶ。反応液成分で反応セルの内面に残る可能性があるものは、脂質のほかタンパク質や無機イオンなど親水性のものもある。

40

【0011】

反応セルの小型化は相互汚染を助長する傾向にあり、将来はより大きな問題となると予想される。自動分析装置の小型化、サンプル・試薬の少量化という恒常的なトレンドに対処するためには、上記二つの問題を解決する必要がある。本発明は、これらの要請に応えることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

これらの問題を解決するには、反応セルの内壁を親水化する必要があるが、その親水化領域を、反応セルの底から分光分析に必要な高さまでに限定しなければならない。有機樹脂表面を親水化する有効な手段としては、酸素プラズマ処理、オゾン処理、オゾン水処理

50

、コロナ放電処理、UV処理などの候補がある。しかし、これらはいずれも平面形状の物体を処理する目的に向いており、本特許の扱うような特殊な立体構造物（図1参照）の表面に対して一段で目的を達成するような簡単な方法は一般にはなかなか見当たらない。また領域を限定して処理することも容易ではない。例えば、特許文献5において、オゾン処理によるプラスチック容器の酸化、親水化が述べられているが、この方法では、プラスチック容器を部分限定的に酸化処理することはできず、プラスチック容器を部分限定的に親水化することはできない。

【0013】

そこで、発明者らは、二枚の電極板の間に有機樹脂板を挟んで放電処理するコロナ放電法の応用を思いついた。この方法では、有機樹脂からなる反応セルブロックを外側から取り囲む外部電極と、ユニットセルの一つ一つに挿入されるロッド状の内部電極との間でコロナ放電を発生させる（図4参照）。この際、セルの分光測光面の外側表裏には外部電極面が近接するので、対向するロッド電極との間で放電し、分光測光面の内壁両面にコロナ放電処理が掛かる。また外部電極をユニットセルのすき間や底面に設置することで、非測光面や底面にもコロナ放電処理を施せる。今回は、反応セルの測光面をコロナ放電処理の対象とした。

【0014】

コロナ放電処理は大気などの酸素を含んだ雰囲気中で行うため、有機樹脂表面には酸素原子が導入される。酸素原子は、水酸基、エーテル基、カルボニル基、カルボキシ基といった形態で有機樹脂表面に導入されるが、これらはみな親水性の官能基であるため、もともとの疎水性の高い有機樹脂表面の親水性が向上する。樹脂表面の親水性は水の接触角の低下によって測定されるが、上記の方法でコロナ放電したセルブロックの内壁は接触角が低下し、親水性が向上していることが判った。また、酸素原子の導入状態が、XPS（X線光電子スペクトル）の測定結果から確認できた。

【0015】

また、放電は内外の電極が対向する領域でのみ起こるので、処理エリアを限定できる可能性がある。実際、親水化領域は、電極が対向する領域即ちコロナ放電の立つ領域だけに限定できることを確認した。即ち、コロナ放電によって、透明有機樹脂からなる反応セルの底から所定の高さまでの内壁表面だけを親水化処理することが出来る。

【0016】

コロナ放電処理を受けた表面の親水性は、処理によって導入された水酸基、エーテル基、カルボニル基、カルボキシ基に基づくが、処理条件を強化すると、さらに上位の酸化物である過酸化物（パーオキシaid）も生成することが判った。このことは、表面の過酸化物を開始点としたビニル重合、いわゆるグラフト重合の可能性を示唆する。ここでグラフト重合とは、既に存在する第1の高分子に対して何らかの手段を用いて重合開始点となる活性分子構造を導入し、これを起点としてモノマーを重合させ、第1の高分子と別の性質を持つ第2の高分子を結合させる手法である。そこで比較的長時間のコロナ放電を施した反応セルの表面を、脱酸素下で種々の親水性ビニルモノマーと熱反応させたところ、確かにセル表面でビニル重合が進行し、表面親水化が達成できることを確認した。

【0017】

親水性ビニルモノマーをグラフト重合させた表面は、コロナ放電のみの表面よりも安定性が高い。例えば、コロナ放電処理のみの反応セル表面の親水性は、コロナ放電処理が短時間の場合には高温放置によって劣化し復活しない。一方、適切に長い時間コロナ放電処理した反応セル表面やコロナ放電後にグラフト重合を追加した反応セル表面の親水性は高温処理で一旦劣化しても、水浸漬により復活する。なおコロナ放電処理やグラフト重合処理をしたセルは、外観上全く変化はなく、分光分析に必要な300nm－800nmの波長域の透明性も十分であり、光学特性にも何ら悪影響はない。

【0018】

以上のように、本発明によれば、自動分析装置用反応セルの内壁に安定した親水化処理を、領域を限定して実行することができるため、音波による非接触攪拌における気泡付着

10

20

30

40

50

の問題を起こさず、セル間の相互汚染の問題も解決し、信頼性の高い臨床化学検査を実現する自動分析装置を提供できる。

【発明の効果】

【0019】

本発明によれば、気泡吸着を嫌う分光測光面のセル閉口部に近い領域に限定してセル内壁の親水化処理を施すことができ、セル内壁のそれより開口部側の領域を疎水性のまま保持できる。このため、気泡吸着による分光透過率の変化が発生せず、測定データの精度が向上する。また、セル開口部領域の疎水性は、試薬やサンプルの濡れ上りを防止するため、反応セル間のサンプルの相互汚染を防止し、データの信頼性を向上させる。これらの効果は、サンプル・試薬の微量化にも寄与し、自動分析装置のランニングコスト低減にも

10

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】セルブロックの斜視外観図。

【図2】分割セルの斜視外観図。

【図3】分割セルの斜視外観図。

【図4】コロナ放電局所処理の模式図。

【図5】コロナ放電局所処理後の分割セルの斜視外観図。

【図6】接触角測定結果を示す図。

【図7】XPSの結果を示す図。

20

【図8】XPSの結果を示す図。

【図9】グラフト重合処理のプロセスフローチャート。

【図10】測光面内壁部の断面模式図。

【図11】自動分析装置の構成例を示す図。

【図12】XPSの結果と気泡付着率を示す図。

【図13】セルの測光面の模式図。

【図14】分割セルの斜視外観図。

【図15】コロナ放電局所処理の模式図。

【図16】分光光度計の模式図。

【図17】分光光度計の模式図。

30

【発明を実施するための形態】

【0021】

次に、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

<実施例1> コロナ放電処理による局所的親水化—その1—

自動分析装置用反応セル（以下、“セル”と呼称する。）として、ポリシクロオレフィン素材として射出成形によって製作した。ちなみにセル素材としては、ポリシクロオレフィン、ポリカーボネート樹脂、アクリル樹脂、ポリスチレン樹脂から選択される1種であればかまわない。低吸水性、低透湿度、高い全光線透過率、低屈折率、低成型収縮率の観点からポリシクロオレフィンを選択することが望ましい。

40

【0022】

本実施例では4個の単セルを一体成形したセルブロックとして形成したものをを用いた。図1に、セルブロックの斜視外観図を示す。成型したセルブロック50は、4個の単セル51からなる。セルブロック50の長辺101は60mm、短辺102は10mm、高さ103は40mmである。単セル51を自動分析装置に搭載した際には、サンプルと試薬の反応経過及び反応結果を分光スペクトルにより計測する。個々の単セルには、計測用の光が透過する2つの面（測光面）と計測用の光が透過しない非測光面がある。図2に、単セルを非測光面の長軸で2つに分割した断面図示す。単セル51は、非測光面外壁部111、非測光面内壁部112、測光面外壁部113、測光面内壁部114、底面115からなる。この詳細を、図3に単セル断面斜視外観図として示す。単セルの内壁部の寸法は、

50

非測光面の半分の長さ116が3mm、測光面の長さ117が4mm、高さ118が30mm、単セル肉厚150が1mmであり、閉口部130、開口部140を備えている。

【0023】

全ての単セル51内にエタノール600 μ lを注入して24時間放置し、エタノールを除去した後、真空デシケーターに入れ乾燥することで単セル内壁表面を清浄化した。次にコロナ放電局所処理を施した。図4に、コロナ放電局所処理の模式図を示す。洗浄・乾燥したセルブロック50の4個の単セル51の測光面を陰極板218で挟み込んだ。陰極板は、配線216を介してアース217につながれている。陰極板の大きさを調整することで、セル内壁のコロナ放電処理面の高さを限定することができる。本実施例では各単セルの底面から14mmまでの内壁が処理されるような挿入深さを決めた。その後、各単セル51内部にコロナ放電陽極ロッド電極214をそれぞれの単セルの底面中心に向かって底面から1mmの高さまで入れた。コロナ放電陽極電極214の径は2mm、長さは50mmであり、陽極213と配線212を介してコロナ放電源211につながれている。コロナ放電電源としては、ナビタス社製ポリダインを使用した。ついで、大気中において電圧8.5kV印加によって、陰極板と接している高さに相当する単セルの内壁部の高さまでにコロナ放電処理した。

10

【0024】

この時、反応セルの底部外壁や非測光面の外壁に陰極板を設けておけば、反応セルの底面や非測光面にもコロナ放電処理できる。すなわち、陰極板を設置する位置により、コロナ放電処理位置を限定できる。図13に示すように、従来のセルの測光面41の面積を S_5 とし、小型化したセルの測光面42の面積を S_6 とした場合、 S_6 は S_5 よりも小さくなる。セルの測光面の面積は測光領域40の面積 S_4 まで小さくすることが可能である。従って、セルの小型化に伴い面積 S_6 が S_4 とほぼ等しくなる場合、測光面のみならず非測光面や底面を親水化しておくことで、測光領域40を光が透過し溶液を検出する際に、光が透過する領域に一切気泡が付着せず、安定な測定を実施できる。

20

【0025】

図14に、測光面、非測光面、底面をコロナ放電処理し親水化した単セルの一例の断面斜視外観図を示す。セルの測光面内壁部114のうち底面115から境界線161まで、及び非測光面内壁部112のうち底面115から境界線162まで、及び底面115を合わせた領域160にコロナ放電処理した。この時、境界線161、162を境目として閉口部130側が親水性、開口部側が疎水性となり、親水性に明確な差がついた。この時、図に示された測光面の対向面の内壁部及び非測光面の対向面の内壁部にも同様にコロナ放電局所処理した。同様のコロナ放電局所処理は、セルブロックに備わる複数個の単セルの全てに同時に施すことができた。陰極板の位置を変えることでコロナ放電処理を施す部分を限定できる。また、コロナ放電処理を施したくない部分を反応セルと同素材であらかじめ覆った後、コロナ放電処理をすることで部分限定的に処理することも可能である。

30

【0026】

図5に、コロナ放電局所処理後の単セルの他の例の断面斜視外観図を示す。セル51の測光面内壁部114のうち底面115から境界線119までの部分120にコロナ放電処理した。この時、境界線119を境目として閉口部130側が親水性、開口部側が疎水性となり、親水性に明確な差がついた。この時、図に示された測光面の対向面の内壁部にも同様にコロナ放電局所処理した。同様のコロナ放電局所処理は、セルブロックに備わる複数個の単セルの全てに同時に施すことができた。この際、陰極板を測光面のみならず非測光面や底面に設置することで、非測光面や底面にもコロナ放電処理を施すことができる。実施例1～7では、測光面のみをコロナ放電処理したセルを準備した例を示す。なお、測光面のうち、分光スペクトルを測定する際に光が透過する領域（測光部）に気泡が付着していなければ、検出障害を無くすことができる。

40

【0027】

1秒間のコロナ放電処理を施す前後でセルの測光面の水との接触角を測定したところ、コロナ放電処理していないときの接触角は90度、1秒間のコロナ放電処理を施した後の

50

接触角は51度であった。

【0028】

接触角の測定には、協和界面科学製Drop Master 500を使用した。処理を施したセル表面にシリンジを利用して純水1 μ lを滴下し、着滴0.5秒後の静的接触角を $\theta/2$ 法で測定した。測定には、処理を施したサンプルを2つ用意し、処理表面上の異なる6点において測定を行い、その平均値を求めた。その結果、コロナ放電処理前のセル表面（処理時間0秒）の水との接触角は90度であるのに対し、コロナ放電処理をすることにより水との接触角は51度へと低下した。また、コロナ放電処理しなかった部分の接触角は90度であり、コロナ放電未処理のセル表面と同様であった。このように、コロナ放電処理を選択的に施せることを確認した。すなわち、コロナ放電処理によりセル表面に領域を限定して親水性を付与することができる。

10

【0029】

次に、1秒間のコロナ放電処理を施したセルを室温放置した後の水に対する接触角の推移と、セル内に水を150 μ l注入した際の気泡付着の有無を調べた。図6に、時間経過に対するセル表面の水との接触角を示す。横軸に経過日数（日）、縦軸に接触角（度）を示す。コロナ放電処理1秒を施したセルの接触角が、日数を経過するごとに増加したことから、親水性が時間経過と共に低下する。表1に、時間経過に対する気泡付着の有無を示す。

【0030】

【表1】

20

経過日数	気泡付着
0	無
7	無
14	有
21	有
28	有

【0031】

経過日数0日、7日でセル内に水を150 μ l注入した際には、気泡付着がなかった。しかし、14日間経過後、21日経過後、28日経過後においてそれぞれセル内に水を150 μ l注入した際に、気泡付着が発生した。したがって、1秒間のコロナ放電処理による親水化では、7日経過程度の短期間の親水性保持には有効である。

30

【0032】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起らず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

【0033】

また、図4に示したコロナ放電処理は他の形状のセルブロックに対しても可能である。図15に示すように、セル61の複数で測光面62を共用するセルブロック60では、測光面の親水化したい領域の外壁を陰極板218で挟むことで、セル内壁のコロナ放電処理面の高さを限定し、コロナ処理を行うことができる。測光面を親水化しておくことで、測光領域を光が透過し溶液を検出する際に、気泡が付着せず安定な測定を実施できる。

40

【0034】

<実施例2> コロナ放電処理による局所的親水化—その2—

実施例1と同様のポリシクロオレフィンからなる生化学自動分析装置用反応セルを準備した。ここでは、実施例1と同様の条件で処理時間を10秒に伸ばしてコロナ放電局所処理を行い、セルの測光面内壁部の底面から所望の高さまでの部分を局所的親水化した。

【0035】

その結果、実施例1と同様、コロナ放電処理しないセル表面（処理時間0分）の水との接触角は90度であるのに対し、10秒間のコロナ放電処理を施したセル表面の水との接

50

触角は41度であった。このように、コロナ放電によって処理することにより水との接触角が低下した。つまり、コロナ放電処理によりセル表面に親水性を付与することができる。コロナ放電処理時間1秒では、水との接触角が約51度であり、コロナ放電処理時間10秒では水との接触角が約41度であったことから、コロナ放電処理時間を1秒から10秒へと長くすることで、より親水性を増加させることができる。また、コロナ放電処理時間を20秒まで延ばすとセル表面が変形・変色を起し、自動分析装置へ使用することが難しくなったので、ここではコロナ放電処理時間の上限を10秒間とすることとした。

【0036】

次に、コロナ放電処理表面の元素分析をXPS(X線光電子分光)によって実施した結果を表2にまとめた。ここではコロナ放電処理時間に対する炭素、酸素、窒素相対存在比率を示す。測定には、SHIMADZU-CRATOS製X線光電子分光(XPS)装置を使用し、炭素と酸素と窒素の相対存在比率を比較するために、1400 eV～20 eVの範囲で、Pass Energyを20 eVとしてワイドスキャンをおこなった。

【0037】

【表2】

コロナ放電処理時間 (秒)	相対存在率 (%)		
	炭素	酸素	窒素
0	100.0	0.0	0.0
1	92.1	7.9	0.0
10	84.1	15.9	0.0

【0038】

表2に示すように、コロナ放電処理時間0秒、すなわち未処理のセル表面では、酸素の相対存在率は検出下限以下であった。一方、コロナ放電処理を時間1秒間施したセル表面の酸素相対存在率は7.9%であった。コロナ放電処理によって酸素が導入され、ポリシクロオレフィンが酸化され、親水化されている。そして、コロナ放電処理時間10秒を施したセル表面の酸素相対存在率は15.9%であり、コロナ放電処理時間1秒を施したセルよりも酸素が多く導入され、より強く酸化され親水化されている。接触角の低減の観点からも、XPSの酸素相対存在率の観点からも、コロナ放電処理時間は1秒よりも10秒の方が、セル表面の親水性向上の点で有利である。

【0039】

次に、実施例1と同様、コロナ放電処理を施したセルに純水150 μ lを注水した際の気泡付着の有無を調べた。親水性の変化を加速的に評価するために各処理を施したセルを75℃に保たれた恒温槽で240時間熱処理した。

【0040】

その結果、コロナ放電処理時間1秒を施したセルは、その直後の状態(経過時間、0時間)ではセル表面の水との接触角が51度であり、気泡の付着はなかったが、75℃に保たれた恒温槽で240時間熱処理後では、セル表面の水との接触角は73度へ上昇するとともに気泡付着が起こった。一方、コロナ放電処理時間10秒を施したセルは、その直後の状態(経過時間、0時間)ではセル表面の接触角は41度で気泡の付着がなかったが、75℃の恒温槽に保管して240時間経過後、セル表面の水との接触角は68度へ上昇した。しかしこのセルでは、気泡付着は起こらなかった。したがって、セル内壁部の一部にコロナ放電処理を10秒間施すことで、安定な親水化処理可能であることを確認できた。また、コロナ放電処理しなかった部分の接触角は90度のままであり、コロナ放電未処理のセル表面と同様であった。すなわち、反応セル内壁にコロナ放電処理を選択的に施すことができ、安定な親水性部分と疎水性部分を内壁部に有する反応セルを作製できた。

【0041】

また、各処理時間によってコロナ放電を施したセル表面のXPS測定を行い、セル表面を詳細に分析した。炭素の結合状態を比較するために、271 eV～311 eVの範囲で、Pass Energyを2 eVとしてC1sのナローズキャンをおこなった。

【0042】

図7にコロナ放電を1秒間処理したセル表面のC1sのナロースキャン結果を示す。得られたナロースキャンピークを各結合状態に分離・解析（デコンボリューション）した。矢印310で区切られた範囲は、C-C、C-Hの結合ピークが検出される範囲である。同様に、矢印311の範囲はC-O（エーテル、アルコール）結合、矢印312の範囲は、C=O（カルボニル）結合、矢印313の範囲はO=C-O（カルボキシル）結合、矢印314の範囲はO=C-O-O（過酸化物）が検出される範囲である。この図7で示されるように、コロナ放電を1秒処理したセル表面には、上記酸化物の全て（C-O、C=O、O=C-O、O=C-O-O）が生成している。

【0043】

10

図8に、コロナ放電を10秒間処理したセル表面のC1sのナロースキャン結果を示す。矢印320で区切られた範囲は、C-C、C-Hの結合ピークが検出される範囲である。同様に、矢印321の範囲はC-O（エーテル、アルコール）結合、矢印322の範囲は、C=O（カルボニル）結合、矢印323の範囲はO=C-O（カルボキシル）結合、矢印324の範囲はO=C-O-O（過酸化物）が検出される範囲である。この図8で示されるように、コロナ放電を10秒処理したセル表面には、上記酸化物の全て（C-O、C=O、O=C-O、O=C-O-O）が生成している。しかし、個々の結合の存在比はコロナ放電処理時間によって異なる。

【0044】

各コロナ放電処理時間（0秒、1秒、10秒）を施したセル表面の炭素結合状態の割合は、次の通りであった。コロナ放電処理0秒間、すなわち未処理のセル表面には、C-C結合、C-H結合のみ100%存在した。一方、コロナ放電処理1秒のセル表面には、C-C結合とC-H結合が68.6%存在し、C-O結合が6.4%、C=O結合が10.7%、O=C-O結合が11.5%、O=C-O-O結合が2.8%存在していた。また、コロナ放電処理10秒のセル表面には、C-C結合とC-H結合が69.4%存在し、C-O結合が11.2%、C=O結合が7.1%、O=C-O結合が5.3%、O=C-O-O結合が7.0%存在していた。コロナ放電処理10秒のセル表面には、特に、親水性が高いアルコール基を含むC-O結合の割合が11.2%と高く、コロナ放電処理1秒セル表面のC-O結合の割合6.4%より高かった。このことはコロナ放電処理時間を1秒から10秒へと長くすることで、75℃で240時間の加熱後においても、親水性が保たれ、気泡付着が起こらなかったこと

20

30

【0045】

また、一旦、75℃で240時間経過させたセル内に純水を600μl入れ、室温で浸漬（この操作を“水浸漬”と名付ける）した後、セル表面の接触角を測定した。未処理のセル表面の接触角は90度であり、コロナ放電を10秒処理したセル表面の接触角は41度、75℃で240時間経過後68度、水浸漬後56度であった。いったん、高温加熱によって親水性が低減したセル表面の親水性が、水浸漬することで回復した。加熱処理後もコロナ放電処理後と同程度の親水性を示した。ついで、コロナ放電を10秒処理したセル表面の75℃で240時間の加熱前後の安定性についてXPS測定によって分析した。コロナ放電を10秒処理したセル作製後の表面の酸素含有率は、表2で述べたとおり15.9%であった。コロナ放電を10秒処理したセルを75℃で240時間加熱後の表面の酸素含有率は7.8%であった。加熱によって4割程度の酸素の減少があるものの十分な親水性を保持していることがわかった。

40

【0046】

コロナ放電を10秒処理したセルが、熱処理後も熱処理前と同程度の親水性を示したことから、放電時間の延長が親水性の安定化に有効であることがわかった。そこで、セル表面の安定な親水化とコロナ放電処理の効率化を狙って、放電時間を7秒、4秒と短縮する実験を実施した。実施例1と同様にポリシクロオレフィンからなる生化学自動分析装置用反応セルを準備した。ここでは、実施例1と同様の放電条件で処理時間を7秒、4秒としてコロナ放電局所処理を行い、セルの測光面内壁部の底面から所望の高さまでの部分を局

50

所的親水化した。表 3 に、処理時間に対する水との接触角の変化を放電時間 0 秒、1 秒、10 秒の結果と共に示す。

【0047】

【表 3】

コロナ放電処理時間 (秒)	接触角 (度)
0	90
1	51
4	41
7	39
10	41

10

【0048】

未処理のセル表面の接触角は 90 度であるのに対し、コロナ放電処理により接触角が低下した。つまり、コロナ放電処理によりセル表面に親水性を付与することができる。コロナ放電処理時間 1 秒で約 51 度であった接触角が、処理時間 4 秒で約 41 度、処理時間 7 秒で約 39 度であったことから、コロナ放電処理時間を長くすることで、より親水性を増加させることができる。

【0049】

次に、コロナ放電処理表面の元素分析を XPS (X 線光電子分光) によって実施した結果を表 4 にまとめた。ここではコロナ放電処理時間に対する酸素相対存在比率を示す。測定には、SHIMADZU-CRATOS 製 X 線光電子分光 (XPS) 装置を使用し、酸素相対存在比率を比較するために、1400 eV ~ 20 eV の範囲で、Pass Energy を 20 eV としてワイドスキャンをおこなった。

20

【0050】

【表 4】

コロナ放電処理時間 (秒)	酸素相対存在率 (%)
0	0.0
1	7.9
4	11.3
7	11.5
10	15.9

30

【0051】

表 4 に示すように、コロナ放電処理時間 0 秒、すなわち未処理のセル表面では、酸素の相対存在率は検出下限以下であった。一方、コロナ放電処理を 1 秒間施したセル表面の酸素相対存在率は 7.9 % であった。コロナ放電処理によって酸素が導入され、ポリシクロオレフィンが酸化され、親水化されている。そして、処理時間 4 秒のセル表面の酸素相対存在率は 11.3 % であり、処理時間 7 秒のセル表面の酸素相対存在率は 11.5 % であり、コロナ放電処理時間 1 秒を施したセルよりも酸素が多く導入され、より酸化され親水化されている。表 3 に示した接触角の低減の観点からも、表 4 に示した XPS の酸素相対存在率の観点からも、コロナ放電処理時間を 1 秒より延ばすことでセル表面の親水性が向上し有利である。

40

【0052】

次にコロナ放電処理を施したセルに純水 150 μ l を注水した際の気泡付着の有無を調べた。親水性の変化を加速的に評価するために各時間コロナ放電処理を施したセルを 75 $^{\circ}$ C の恒温槽で 240 時間熱処理した。コロナ放電 4 秒間処理を施したセル表面の接触角は、熱処理前 (処理時間 0) で 41 度であった。このセルを 75 $^{\circ}$ C の恒温槽で 240 時間熱処理後では、その接触角は 62 度へ上昇したが気泡付着はなかった。また、コロナ放電処理を 7 秒間施したセル表面の水との接触角は、熱処理前 (処理時間 0) で 39 度であり、75 $^{\circ}$ C、240 時間の熱処理後、57 度へ上昇したが気泡付着は起こらなかった。したがって、セル内壁部の一部にコロナ放電処理を 4 秒間、または 7 秒間施すことで、安定な親

50

水化処理可能であることを確認できた。また、コロナ放電処理しなかった部分の接触角は 90 度のままであり、コロナ放電未処理のセル表面と同様であった。すなわち、反応セル内壁にコロナ放電処理を選択的に施すことができ、安定な親水性部分と疎水性部分を内壁部に有する反応セルを作製できた。

【0053】

表 5 に、各処理時間でコロナ放電を施したセル表面の水との接触角及び気泡付着の有無を時間経過に対してまとめて示す。

【0054】

【表 5】

75℃保管、 経過時間 (時間)	コロナ放電処理 1 秒セル		コロナ放電処理 4 秒セル		コロナ放電処理 7 秒セル		コロナ放電処理 10 秒セル	
	接触角 (度)	気泡 付着	接触角 (度)	気泡 付着	接触角 (度)	気泡 付着	接触角 (度)	気泡 付着
0	51	無	41	無	39	無	41	無
240	73	有	62	無	57	無	68	無

【0055】

表 5 の結果より、熱処理後のコロナ放電処理したセルの接触角は、放電時間 7 秒の時に最も低下し、次いで 4 秒、10 秒、1 秒の順で低下できた。また、各時間によってコロナ放電処理を施したセル表面の XPS 測定を行い、セル表面を詳細に分析した。炭素の結合状態を比較するために、271 eV～311 eV の範囲で、Pass Energy を 2 eV として C 1 s のナローキャンをおこなった。セル表面の C 1 s のナローキャン結果からナローキャンピークを各結合状態に分離・解析（デコンボリューション）した。

【0056】

コロナ放電処理 4 秒のセル表面には、C—C 結合と C—H 結合が 65.4 % 存在し、C—O 結合が 21.1 %、C=O 結合が 4.9 %、O=C—O 結合が 4.1 %、O=C—O—O 結合が 4.5 % 存在していた。また、コロナ放電処理 7 秒のセル表面には、C—C 結合と C—H 結合が 57.1 % 存在し、C—O 結合が 29.9 %、C=O 結合が 4.3 %、O=C—O 結合が 2.9 %、O=C—O—O 結合が 5.8 % 存在していた。

【0057】

表 6 に、各コロナ放電処理時間を施したセル表面の炭素結合状態の存在割合をまとめて示す。

【0058】

【表 6】

結合状態	コロナ放電処理 0 秒セル	コロナ放電処理 1 秒セル	コロナ放電処理 4 秒セル	コロナ放電処理 7 秒セル	コロナ放電処理 10 秒セル
	存在割合 (%)	存在割合 (%)	存在割合 (%)	存在割合 (%)	存在割合 (%)
C—C、C—H	100.0	68.6	65.4	57.1	69.4
C—O	0.0	6.4	21.1	29.9	11.2
C=O	0.0	10.7	4.9	4.3	7.1
O=C—O	0.0	11.5	4.1	2.9	5.3
O=C—O—O	0.0	2.8	4.5	5.8	7.0

【0059】

コロナ放電処理 4 秒のセル表面には、特に、親水性が高いアルコール基を含む C—O 結合の割合が 21.1 % 存在し、上述したコロナ放電処理 1 秒セル表面の C—O 結合の割合 6.4 % より 15 % 程度高かった。またコロナ放電処理 7 秒のセル表面には、特に、親水性が高いアルコール基を含む C—O 結合の割合が 29.9 % と高く、コロナ放電処理 1 秒セル表面の C—O 結合の割合 6.4 % より 23 % 程度高かった。このことがコロナ放電処理時間を 1 秒から 4 秒、7 秒へと長くすることで、75℃で 240 時間の熱処理後においても、親水性が保たれ、気泡付着が起こらなかったことの理由である。

【0060】

上述した表2、表4及び表6で述べたXPSの測定結果を得るための実験条件は、XPSの検出器の検出角度を90度固定にしておこなった。樹脂表面のXPS分析を行う際に、検出角度を90度に固定した場合、得られる樹脂表面の情報は最表面から6nm程度の深さである。そこで、放電時間の長短及び熱処理による親水性の違いを詳細に調べるために、XPS検出角度を60度、30度に変化させることで、それぞれ最表面から約5nmまで、約3nmまでの表面組成分析をおこなった。コロナ放電処理したセルのうち、熱処理後に最も接触角が高くなった放電時間1秒のセルと、熱処理後に最も接触角が低かった放電時間7秒のセルとで比較する。

【0061】

表7に、XPS測定 of C1s のナロースキャン結果より求めた、高親水性のアルコール基を含むC-O結合の表面への導入率(%)を検出角度ごとに示す。ここでの表面へのC-O結合導入率(%)とは、C1sのナロースキャン結果より求めた、C-O結合割合(%) / [C-O結合割合(%) + C=O結合割合(%) + O=C-O結合割合(%) + O=C-O-O結合割合(%)] と酸素相対存在率の積である。

【0062】

【表7】

検出角度 (度)	コロナ放電処理 1 秒セル		コロナ放電処理 7 秒セル	
	C-O 結合導入率 (%)		C-O 結合導入率 (%)	
	熱処理前	熱処理後	熱処理前	熱処理後
30	5.7	1.1	5.0	5.6
60	4.4	3.2	6.7	6.2
90	1.6	3.6	6.4	5.7

【0063】

その結果、コロナ放電処理1秒のセルでは検出角度30度の時に、熱処理前は5.7%であったC-O結合導入率が、熱処理後1.1%まで減少していた。同セルでは検出角度60度の時に、熱処理前は4.4%であったC-O結合導入率が、熱処理後3.2%まで減少していた。一方、検出角度90度の時に、熱処理前は1.6%であったC-O結合導入率が、熱処理後3.6%に増加していた。このことから、熱処理前は検出角度30度すなわち最表面から3nm程度範囲で最もC-O結合導入率が高かったが、熱処理後は検出角度90度すなわち最表面から6nm程度範囲で最もC-O結合導入率が高かった。従って、コロナ放電1秒のセルでは、熱処理前では最表面から3nm範囲に多く存在した親水性の高いC-O結合が、最表面から6nm範囲の深い方向に移動したことがわかった。このことが熱処理に伴う親水性の低下や気泡付着の発生の原因であることがわかった。

【0064】

一方、コロナ放電処理7秒のセルでは検出角度30度の時に、熱処理前は5.0%であったC-O結合導入率が、熱処理後5.6%であり減少しなかった。同セルでは検出角度60度の時に、熱処理前は6.7%であったC-O結合導入率が、熱処理後6.2%でありほとんど変化していなかった。また、検出角度90度の時に、熱処理前は6.4%であったC-O結合導入率が、熱処理後5.7%でありほとんど変化していなかった。このことから、コロナ放電処理7秒のセルでは熱処理に伴うC-O結合導入率の変化がほとんどないことがわかった。このことがコロナ放電処理7秒のセルが親水性を長期に保持できる理由である。

【0065】

上述したようにコロナ放電時間はセル表面への酸素相対存在率、C-O結合導入率及び気泡付着に関連性が高い。そこで、上記の結果をまとめて図12に示す。図12の横軸はコロナ放電時間(秒)であり、酸素相対存在率(%)511とC-O結合導入率(%)512は第1軸の導入率(%)により示される。また、図中の気泡付着率(%)513は第2軸の気泡付着率(%)により示される。気泡付着率とは、熱処理後のセル評価数100個に対して気泡付着が発生したセルの割合である。放電時間の増加に伴い、酸素相対存在率は

単調に増加する。酸素相対存在率の増加に伴い気泡付着率は低減し、放電時間 1 秒で 7 0 %、放電時間 4 秒、7 秒、1 0 秒で 0 %であった。一方、C=O結合導入率は、放電時間 1 秒の時に 2. 0 %、4 秒の時に 4. 2 %、7 秒の時に 6. 4 %で極大となった後、1 0 秒で 4. 5 %であった。C=O結合が放電時間 7 秒付近でセル表面に十分に導入され、より長い時間放電処理されることで酸化度の高いC=O結合系 (C=O結合、O=C-O結合、O=C-O-O結合) へ変換されたためである。C=O結合系は、3 4 0 nm付近に光吸収を持つ。自動分析装置用反応セルに求められるのは3 0 0 nm~8 0 0 nmの範囲での高い光透過率である。従って、C=O結合を含む結合の生成は抑制することが望ましい。この結果、コロナ放電時間 7 秒の処理によって形成された反応セルが光透過率と親水性長期保持の両観点から好ましい。

10

【0 0 6 6】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起こらず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

【0 0 6 7】

<実施例 3> アクリルアミドのグラフト重合処理による局所的親水化

ここでは、アクリルアミドのグラフト重合処理によるセル表面の局所的親水化の実施例を示す。実施例 1 と同じポリシクロオレフィンからなる自動分析装置用反応セルを準備した。ここでは、実施例 1 と同様の条件で部分的なコロナ放電処理を行い、セルの測光面内壁部の底面から所望の高さまでの部分を局所的親水化した。セル表面にO=C-O-Oをはじめとする過酸化物が多く存在するので、これを開始剤として用い、別に重合開始剤を添加することなくグラフト重合を行わせることができると考えた。実施例 2 の表 6 で示したように、コロナ放電処理 1 0 秒を施したセル表面の過酸化物 (O=C-O-O) の割合は 7. 0 %であり、コロナ放電処理 1 秒を施したセル表面の過酸化物 (O=C-O-O) の割合 2. 8 %よりも多く存在することから、グラフト重合にはコロナ放電処理 1 0 秒を施したセルを使用するのが好ましい。

20

【0 0 6 8】

以下に、親水性ビニルモノマーのグラフト重合処理によるセル内壁部の局所的親水化法の詳細を述べる。図 9 は、反応セルの内壁部に親水性グラフトポリマーを形成するプロセスをフローチャートによって示したものである。

30

【0 0 6 9】

工程 1. セル内壁部の洗浄。

具体的には、実施例 1 と同様、セルの内壁部にエタノール 6 0 0 μ l を入れ、2 4 時間放置し、エタノール除去後、真空デシケーターによる乾燥によってセル内壁部を清浄化する。

工程 2. 大気中でのセル局所部分コロナ放電処理。

具体的には、実施例 2 で述べた方法と同様に、大気中でセルの測光面内壁部 2 面の底面から所望の高さまでの部分にコロナ放電処理を 1 0 秒間行う。

工程 3. 親水性ビニルモノマー溶液の酸素除去。

具体的には、親水性ビニルモノマー溶液をフラスコに入れ、窒素ガスを送り込みバブリングすることで親水性ビニルモノマー溶液中の酸素を除去する。

40

【0 0 7 0】

工程 4. セルへの親水性ビニルモノマー溶液の注入。

工程 3 によって酸素濃度を低減した親水性ビニルモノマー溶液を 2 のセルに 6 0 0 μ l 注入する。この際、該親水性ビニルモノマーとして、アクリルアミド、ビニルスルホン酸ナトリウム、メタクリル酸ヒドロキシエチルエステル、メタクリル酸ポリエチレングリコール、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテル、酢酸ビニル、メタクリル酸グリシジル、などを初めとする親水性ビニルモノマーの少なくとも 1 つを用いることができる。

工程 5. セルの窒素雰囲気下への閉じ込め。

50

具体的には、工程４の親水性ビニルモノマーを注入したセルを２口フラスコに入れ、フタをしたところへ窒素ガスを送り込み、フラスコ内を窒素雰囲気とする。

工程６．凍結真空脱気。

具体的には、液体窒素と１０Pa程度の真空度を達成できるロータリーポンプを利用した、Freeze-Pump-Thawサイクルを４回繰り返すことによって、２口フラスコ内を凍結真空脱気し、窒素雰囲気とした。

【００７１】

工程７．加熱によるグラフト重合。

具体的には、５０℃に保ったウォーターバス内に、工程６の２口フラスコを入れて加熱し、グラフト重合を行う。

工程８．セルの洗浄。

具体的には、工程７でグラフト重合を施した反応セルの内壁部を純水により洗浄した後、真空デシケーターによってセルを乾燥させる。

【００７２】

この方法によって、セル内壁部に局所的にグラフト重合処理による親水化を施すことができる。なお、工程１を実施せず、工程２から工程８までを実施しても差し支えない。図１０は、グラフト重合処理により部分親水化された測光面内壁部の断面模式図である。セル４１０の測光面内壁部表面４１１上に疎水性部分４１２と親水性部分４１３が存在し、親水性部分４１３に親水性グラフトポリマー４１４が存在する。親水性グラフトポリマーは、親水性置換基４１５が導入されている。親水性置換基４１５は、用いる親水性モノマーによって代わる。例えば、親水性モノマーがアクリルアミドの場合、置換基４１５は CONH_2 である。親水性モノマーがビニルスルホン酸ナトリウムの場合、置換基４１５は SO_3Na である。親水性モノマーが酢酸ビニルの場合、置換基４１５は OCOCH_3 である。また、この時、親水性部分４１３は、セル内壁部のコロナ放電処理された部分に相当し、ここにはグラフトポリマー４１４のみならず、親水基４１６も存在する。親水基４１６は親水性置換基４１７を備え、親水性置換基４１７は例えば、水酸基、エーテル基、カルボキシル基、カルボニル基などの親水性の高い置換基である。

【００７３】

本実施例では、図９に示したフローチャートの工程３で使用する親水性ビニルモノマー溶液として、アクリルアミドの１０％水溶液を使用し、フローチャートの工程７の加熱時間を３時間とした。親水性ビニルモノマー溶液を使用するのであれば、その溶液濃度や加熱時間は、実施例３～７の方法に限定されない。

【００７４】

アクリルアミドをグラフト重合処理したセル表面の炭素と酸素と窒素の相対存在比率を比較するために、実施例２と同様の方法でXPS測定を行った。測定は、１４００eV～２０eVの範囲で、Pass Energyを２０eVとしてワイドスキャンを行った。表８に、X線光電子分光（XPS）によって求めたアクリルアミドをグラフト重合処理したセル表面の炭素、酸素、窒素相対存在比率を示す。

【００７５】

【表８】

相対存在率（％）		
炭素	酸素	窒素
91.0	7.9	1.1

【００７６】

アクリルアミドをグラフト重合処理したセル表面には、窒素が相対存在率１．１％で存在しており、酸素相対存在率は７．９％であった。実施例２の表２で示したように、コロナ放電処理（１秒、１０秒）を施したセル表面で検出されなかった窒素が、アクリルアミドをグラフト重合処理したセル表面に存在したことから、アクリルアミドがセル表面にたしかにグラフト化していることがわかった。

【0077】

実施例1と同様の方法で、アクリルアミドをグラフト重合処理したセルの気泡付着の有無を調べた。親水性の劣化を加速的に評価するためにアクリルアミドをグラフト重合処理したセルを75℃に保たれた恒温槽で240時間熱処理した結果と共に示す。表9に、アクリルアミドをグラフト重合処理したセルの接触角と気泡付着の有無を示す。

【0078】

【表9】

75℃保管、経過時間（時間）	アクリルアミドをグラフト重合処理したセル	
	接触角（度）	気泡付着
0	55	無
240	78	無

10

【0079】

表9に示すように、グラフト重合処理直後（経過時間0時間）の接触角は、55度であったが、75℃で240時間加熱後の接触角は78度であった。グラフト重合処理直後、240時間経過後ともに気泡の付着は起こらなかった。

【0080】

また、一旦、75℃で240時間経過させたセル内に純水を600μl入れ室温で水浸漬した後、セル表面の接触角を測定した。未処理のセル表面の接触角は90度であり、アクリルアミドをグラフト重合処理したセル表面の接触角は55度である。アクリルアミドをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間経過させた後の表面の接触角は78度である。アクリルアミドをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間経過させた後、水浸漬した後のセル表面の接触角は55度である。加熱処理後もグラフト重合処理後と同程度の親水性を示した。いったん、75℃の高温加熱によって親水性が低下したセル表面が、水浸漬することで親水性を取り戻した。なお、アクリルアミドをグラフト重合処理したセル内において、もともとコロナ放電処理を施していない面の接触角は90度であり、コロナ放電未処理のセル表面と同様であった。したがって、グラフト重合処理は、セル内のコロナ放電処理を施した部分に対してのみ選択的に施せる。

20

【0081】

ついで、アクリルアミドをグラフト重合処理したセル表面の元素分析を75℃、240時間加熱処理前後で行った。分析にはXPSを用いた。アクリルアミドをグラフト重合処理したセルの作製後の表面の酸素含有率は、表8で述べたとおり7.9%であった。このセルを75℃で240時間加熱した後の表面の酸素含有率は6.8%であった。加熱による酸素濃度の低下は1割程度であり、実施例2のコロナ放電を10秒処理したセルよりも酸素減少の割合が少なく、熱に対する安定性が高い。

30

【0082】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起こらず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

40

【0083】

＜実施例4＞ 酢酸ビニルのグラフト重合処理による局所的親水化

実施例3と同様に、酢酸ビニルのグラフト重合処理によるセル表面の局所的親水化を行った。本実施例では、実施例3の図9に示したフローチャートの工程3で使用する親水性ビニルモノマー溶液として、酢酸ビニルの100%を使用し、フローチャートの工程7の加熱時間を2時間とした。

【0084】

酢酸ビニルをグラフト重合処理したセル表面の炭素と酸素と窒素の相対存在比率を比較するために、実施例2と同様の方法でXPS測定を行った。測定は、1400eV～20eVの範囲で、Pass Energyを20eVとしてワイドスキャンをおこなった。表10に、X

50

PSによって評価したセル表面の炭素、酸素、窒素相対存在比率を示す。酢酸ビニルをグラフト重合処理したセル表面の酸素相対存在率は5.7%であった。

【0085】

【表10】

相対存在率 (%)		
炭素	酸素	窒素
94.3	5.7	0.0

【0086】

実施例1と同様、酢酸ビニルをグラフト重合処理したセルの気泡付着の有無を調べた。親水性の劣化を加速評価するために酢酸ビニルをグラフト重合処理したセルを75℃に保たれた恒温槽に240時間保管した。表11に、酢酸ビニルをグラフト重合処理したセルの接触角と気泡付着挙動の熱処理による変化を示す。

【0087】

【表11】

75℃保管、経過時間 (時間)	酢酸ビニルをグラフト重合処理したセル	
	接触角 (度)	気泡付着
0	79	無
240	85	無

【0088】

その結果、75℃加熱0時間の接触角は、79度であったが、75℃で240時間熱処理後の接触角は85度であった。また、0時間、240時間経過後とともに気泡の付着は起こらなかった。加熱による接触角の変化が6度と小さく、比較的安定な表面を保持している。なお、酢酸ビニルをグラフト化したセル内の表面において、コロナ放電の処理されていない領域の接触角は90度であり、未処理のセル表面と同様であった。ここでも、グラフト重合処理は、セル内のコロナ放電処理を施した部分にのみ選択的に施せた。

【0089】

ついで、酢酸ビニルをグラフト重合処理したセル表面の元素分析を、75℃で240時間熱処理前後でのXPS測定によって実行した。酢酸ビニルをグラフト重合処理したセル表面の酸素含有率は、5.7%であった。酢酸ビニルをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間加熱後の表面の酸素含有率は5.6%であった。加熱による酸素の減少はわずかに0.1%であり、ほとんど無視できる。実施例2のコロナ放電を10秒間処理したセルよりも酸素減少の割合が少なく、熱に対する安定性が非常に高い。

【0090】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起こらず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

【0091】

<実施例5> 酢酸ビニルのグラフト重合処理後加水分解処理による局所的親水化

実施例4と同様の方法で、酢酸ビニルをグラフト重合処理したセルを作製した。その後、セル内に1M (mol/l)の水酸化ナトリウム水溶液を600μl注入し、セル全体を50℃で1時間加熱することでエステル基の加水分解を行い、親水性を向上させた。この際、加水分解に用いる溶液は、水酸化ナトリウム水溶液に限定されず、一般的なアルカリ溶液を用いればよい。また、その際の溶液濃度や加熱時間は、上記反応条件に限定されない。

【0092】

酢酸ビニルをグラフト化したセル表面の炭素と酸素と窒素の含有率を比較するために、実施例2と同様の方法でXPS測定を行った。測定は、1400eV～20eVの範囲で

10

20

30

40

50

、Pass Energyを20 eVとしてワイドスキャンを行った。表12に、XPSによって評価した酢酸ビニルのグラフト重合処理後加水分解処理したセル表面の炭素、酸素、窒素相対存在比率を示す。酢酸ビニルのグラフト重合処理後加水分解処理したセル表面の酸素相対存在率は5.8%であった。

【0093】

【表12】

相対存在率 (%)		
炭素	酸素	窒素
94.2	5.8	0.0

10

【0094】

実施例1と同様、酢酸ビニルのグラフト重合処理後加水分解処理したセルの気泡付着の有無を調べた。親水性の劣化を加速評価するために酢酸ビニルのグラフト重合処理後加水分解処理したセルを75℃に保たれた恒温槽で240時間熱処理した結果と共に示す。表13に酢酸ビニルのグラフト重合処理後加水分解処理したセルの接触角と気泡付着の有無を示す。

【0095】

【表13】

75℃保管、経過時間 (時間)	酢酸ビニルをグラフト重合処理後加水分解処理したセル	
	接触角 (度)	気泡付着
0	71	無
240	76	無

20

【0096】

75℃加熱0時間の接触角は、71度であったが、75℃で240時間経過後の接触角は76度であった。0時間、240時間経過後においても気泡の付着は起こらなかった。加熱による接触角の変化が5度と小さく、セル表面の親水性は安定である。また、実施例4の酢酸ビニルをグラフト重合処理したセル表面の接触角よりも、その後加水分解処理したセル表面の接触角の方が低い(表11、表13)。すなわち加水分解処理により親水性を高めることができる。

30

【0097】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起こらず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

【0098】

<実施例6> ビニルスルホン酸ナトリウムのグラフト重合処理による局所的親水化

実施例3と同様に、ビニルスルホン酸ナトリウムのグラフト重合処理によるセル表面の局所的親水化を行った。本実施例6では、実施例3の図9に示したフローチャートの工程3で使用する親水性ビニルモノマー溶液として、ビニルスルホン酸ナトリウムの25%水溶液を使用し、フローチャートの工程7の加熱時間を3時間として実施した。

40

【0099】

ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト化したセル表面の蛍光X線分析を行った。装置には、リガク社製蛍光X線分析装置System3272を使用した。その結果、未処理のセルで検出されなかったS(硫黄)が検出された。このことから、ビニルスルホン酸ナトリウムがセル表面に結合していることが確認できた。

【0100】

実施例1と同様、ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセルの気泡付着の有無を調べた。また、親水性(接触角)の劣化を加速評価するためにビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセルを75℃の恒温槽に240時間保管した。表14

50

に、ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセルの接触角と気泡付着挙動の熱処理による変化を示す。その結果、グラフト重合後の接触角は、69度であったが、これを75℃で240時間加熱後の接触角は74度であった。加熱の有無に関わらず気泡の付着は起こらなかった。

【0101】

【表14】

75℃保管、経過時間（時間）	ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセル	
	接触角（度）	気泡付着
0	69	無
240	74	無

10

【0102】

また、実施例3と同様に、ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間加熱させた後、該セル内に純水を600μl入れ室温で24時間放置（水浸漬）した後、セル表面の接触角を測定した。未処理のセル表面の接触角は90度であり、ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセル表面の接触角は69度である。ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間加熱した後の表面の接触角は74度である。このように本実施例のセル表面は75℃の加熱によっても接触角が5度しか増加せず安定な親水性表面である。ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間加熱した後、水浸漬した表面の接触角は64度である。いったん、75℃の高温加熱によって親水性が低下したセル表面が、水浸漬することで親水性を回復し、グラフト重合処理後よりも親水性が高まった。加熱処理後もグラフト重合処理後と同程度の親水性を示した。なお、ビニルスルホン酸ナトリウムをグラフト化したセル内において、コロナ放電処理を施していない部分の接触角は90度であり、コロナ放電処理前のセル表面と同様であった。したがって、ここでもグラフト重合処理は、セル内のコロナ放電処理を施した領域のみを選択的に親水化している。

20

【0103】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起こらず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

30

【0104】

<実施例7> メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルの重合処理による局所的親水化

実施例3と同様に、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルのグラフト重合処理によるセル表面の局所的親水化を行った。本実施例7では、実施例3の図9に示したフローチャートの工程3で使用する親水性ビニルモノマー溶液として、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルの10%水溶液を使用し、フローチャートの工程7の加熱時間を3時間とした。

【0105】

実施例1と同様の方法で、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセルの気泡付着の有無を調べた。また、親水性の変化を加速評価するためにメタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルでグラフト重合処理したセルを75℃の恒温槽に240時間保管した。表15に、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセルの接触角の変化と気泡付着挙動の熱処理による変化を示す。グラフト重合直後（75℃加熱0時間）の接触角は、67度であったが、75℃で240時間加熱後の接触角は72度であった。グラフト重合処理したセルは熱処理の有無に関わらず気泡の付着は起こらなかった。

40

【0106】

【表 15】

75℃保管、経過時間（時間）	メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセル	
	接触角（度）	気泡付着
0	67	無
240	72	無

【0107】

また、実施例3と同様に、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間加熱した後、該セル内に純水を600μl入れ室温で24時間放置した後、セル表面の接触角を測定した。未処理のセル表面の接触角は90度であり、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセル表面の接触角は67度である。メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセルを75℃で240時間加熱した後の表面の接触角は72度である。メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト重合処理したセルを75℃加熱をしても、接触角が5度しか変化せず親水性がほとんど変化しない安定な親水性表面である。

【0108】

メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルでグラフト重合処理したセルを75℃で240時間経過させた後、水浸漬した表面の接触角は61度である。いったん、75℃の加熱によって親水性が低下したセル表面が、水浸漬することで親水性を取り戻し、グラフト重合直後よりも親水性が増加した。なお、メタクリル酸ポリエチレングリコールメチルエーテルをグラフト化したセル内において、もともとコロナ放電処理を施していない面や部分の接触角は90度のままであり、コロナ放電未処理のセル表面と同様であった。したがって、グラフト重合処理は、セル内のコロナ放電処理を施した部分のみに選択的に施せる。

【0109】

本実施例の反応セルは、自動分析装置用反応セルとして、気泡付着が起らず、攪拌安定性と透明性を有しており、かつセル間のサンプル・試薬の相互汚染を防止できることを確認した。

【0110】

<実施例8> 自動分析装置における実施例

図11は、本発明による自動分析装置の構成例を示す図であり、次にその基本動作を述べる。1はサンプル収納部であり、この機構1には、一つ以上のサンプル容器25が配置されている。ここでは、ディスク状の機構部に搭載されたサンプル収納部機構であるサンプルディスク機構の例で説明するが、サンプル収納部機構の他の形態としては自動分析装置で一般的に用いられているサンプルラックまたはサンプルホルダー状の形態であってもよい。またここで言うサンプルとは、反応容器で反応させるために使用する被検査溶液のことを指し、採集検体原液でもよく、またそれを希釈や前処理等の加工処理をした溶液であってもよい。サンプル容器25内のサンプルは、サンプル供給用分注機構2のサンプルノズル27によって抽出され、所定の反応容器に注入される。5は試薬ディスク機構であり、この機構5は、多数の試薬容器6を備えている。また、機構5には、試薬供給用分注機構7が配置されており、試薬は、この機構7の試薬ノズル28によって、吸引され所定の反応セルに注入される。10は分光光度計、26は集光フィルタつき光源であり、分光光度計10と集光フィルタつき光源26の間に、測定対象を収容する反応ディスク3が配置される。この反応ディスク3の外周上には、例えば、親水性部分と疎水性部分を内壁部に有する120個の反応セル4が設置されている。なお、この親水性部分は反応セルの閉口部側に限定されているが、測光領域を十分に包含する面積を有している。一方、疎水性部分は反応セルの開口部側にあり、溶液の毛管現象による濡れ上りを防止している。また、反応ディスク3の全体は、恒温槽9によって、所定の温度に保持されている。11は

反応セル洗浄機構であり、洗浄剤容器 13 から洗浄剤は供給される。19 はコンピュータ、23 はインターフェース、18 は Log 変換器及び A/D 変換器、17 は試薬用ピペッタ、16 は洗浄水ポンプ、15 はサンプルピペッタである。また、20 はプリンタ、21 は CRT、22 は記憶装置としてのフロッピーディスクやハードディスク、24 は操作パネルである。サンプルディスク機構は駆動部 200 により、試薬ディスク機構は駆動部 201 により、反応ディスクは駆動部 202 により、それぞれインターフェースを介して制御並びに駆動されている。また自動分析装置の各部はインターフェースを介してコンピュータにより制御される。

【0111】

上述の構成において、操作者は、操作パネル 24 を用いて分析依頼情報の入力を行う。操作者が入力した分析依頼情報は、マイクロコンピュータ 19 内のメモリに記憶される。サンプル容器 25 に入れられ、サンプルディスク機構 1 の所定の位置にセットされた測定対象サンプルはマイクロコンピュータ 19 のメモリに記憶された分析依頼情報に従って、サンプルピペッタ 15 及びサンプル供給用分注機構 2 のサンプルノズル 27 によって、反応セルに所定量分注される。サンプルノズル 27 は水洗浄される。当該反応セルに試薬供給用分注機構 7 の試薬ノズル 28 によって、所定量の試薬が分注される。試薬ノズル 28 は水洗浄された後、次の反応セルのための試薬を分注する。サンプルと試薬の混合液は、攪拌機構 8 の攪拌棒 29 や超音波素子によって攪拌される。攪拌機構 8 は順次、次の反応セルの混合液を攪拌する。親水性部分と疎水性部分から成る反応セルを用いれば、攪拌によって巻きこまれた気泡がセル内壁表面の測光領域に吸着することがないので分析データに影響を与えることがない。

【0112】

反応セル 4 は恒温槽 9 により一定温度に保持されており、反応と測光容器の両方を兼ねる。反応の過程は集光フィルタつき光源 26 から光を供給し、一定時間ごとに反応セルの親水性部分が分光光度計 10 によって測光され、設定された 1 つまたは 1 つ以上の波長を用いて混合液の吸光度は測定される。測定の際、集光フィルタつき光源を用いることで、反応セルの親水性部分のみを選択的に光透過させることができる。

【0113】

図 16 は、自動分析装置の分光光度計周辺図である。集光フィルタとして集光レンズを使用した例を示す。光源 32 から出た光は矢印 38 の進路方向に進み、集光レンズ 34 により集光され、反応セルの測光領域 36 を透過し、分光光度計 10 により分光される。この時、光源から出た光の広がり幅 33 が L_1 であったものが、集光レンズで集光され光の広がり幅 L_2 に変換され、 $L_2 < L_1$ となる。これによって、測光領域 36 の大きさ S_1 を親水性領域 37 の大きさ S_2 よりも小さくすることができる。集光レンズを使用し、 $S_1 < S_2$ とすることで、気泡付着が起こらずに測光することができる。

【0114】

また、集光フィルタとして、上記集光レンズ 34 の代わりにスリット 45 を使用した例を図 17 に示す。スリット窓 46 の大きさを S_3 とし、先述の親水性領域の大きさ S_2 と比較し、 $S_3 < S_2$ とすることで気泡付着が起こらずに測光することができる。

【0115】

反応セルの親水性部分は気泡付着が起こらないため、吸光測定のばらつきが少なく精度が高い。同様に反応セルの内壁部に親水性部分があるため、反応セルの測光面や底面に検出障害となる気泡が吸着しないので、反応セルに光を透過させる領域を底面近くに設定できる。したがって、反応セルに入れるサンプルや試薬の量を大幅に減らすことができ、ユーザのランニングコスト低減の観点から有用である。本発明の反応セルを使用することで、試薬とサンプル溶液を合わせた反応溶液量を従来の 1/2 またはそれ以下に低減して自動分析を実施できた。

【0116】

測定された吸光度は、Log 変換器及び A/D 変換器 18、インターフェース 23 を介してコンピュータ 19 に取り込まれる。取り込まれた吸光度は濃度値に換算され、濃度値は

フロッピーディスクやハードディスク 22 に保存したり、プリンタ 20 に出力される。また、CRT 21 に検査データを表示させることもできる。測定が終了した反応セル 4 は反応容器洗浄機構(ノズルアーム) 11 により水洗浄される。洗浄の終了した反応セルは吸引ノズル 12 により水を吸引された後、次の分析に順次使用される。

【0117】

このように、親水性部分と疎水性部分を内壁部に有する反応セル 4 を搭載して自動分析を行った結果、毛管現象で検査液が反応セルの開口部まで登る現象は無かった。すなわち、隣接する反応セルの試薬と混ざり合う相互汚染やクロスコンタミネーションがおこらなかった。また、気泡吸着がないため、測定誤差が低減した。一方、反応セルの内壁を底から開口部まで親水化すると相互汚染やクロスコンタミネーションが起こった。

10

【0118】

なお、本実施例では、測光面内壁部の底面から所望の高さまでの部分を局所的に親水化した反応セルを用いて、反応溶液量を極小化した場合に自動分析を行った例を示したが、本発明は上記の親水化する領域の大きさや反応溶液量に限定されるものではない。また、測光領域の内壁部の親水性が高い反応セルであれば、気泡付着がなく、かつ相互汚染やクロスコンタミネーションが起こらずに安定な自動分析を実施できる。

【0119】

さらに、実施例 2～7 と同様に反応セル内に注水すると、セルの親水部分の親水性をより高めることができ、一層安定な分析が実施できる。なお、ここで注水に用いる水は純水でもよいが、純水に限らず親水性をさらに高める効果をもった添加剤を添加した溶液でもよい。また、同効果を得るためには、液状に限らず微粉末や霧状や気体状のものを用いてもよい。したがって、反応セルを水浸漬させた後、自動分析装置を使用するのが望ましい。

20

【符号の説明】

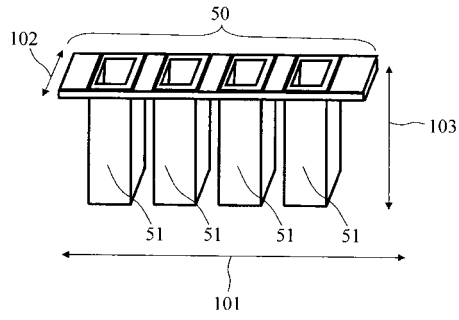
【0120】

1…サンプル収納部、2…サンプル供給用分注機構、3…反応ディスク、4…反応セル、5…試薬ディスク機構、6…試薬容器、7…試薬供給用分注機構、8…攪拌機構、9…恒温槽、10…分光光度計、11…反応セル洗浄機構、12…吸引ノズル、13…洗浄剤容器、15…サンプルピペット、16…洗浄水ポンプ、17…試薬用ピペット、18…Log変換器及びA/D変換器、19…コンピュータ、20…プリンタ、21…CRT、22…フロッピーディスクやハードディスク、23…インターフェース、24…操作パネル、25…サンプルセル、26…集光フィルタつき光源、27…サンプルノズル、28…試薬ノズル、29…攪拌棒、32…光源、33…光の広がり幅、34…集光レンズ、35…光の広がり幅、36…測光領域、37…親水領域、38…光の進路方向、40…測光領域、41…測光面、42…測光面、45…スリット、46…スリット窓、50…セルブロック、51…単セル、60…セルブロック、61…セル、62…測光面、70…サンプルディスク機構、71…サンプルセル、72…サンプルセル洗浄機構、73…吸引ノズル、101…長辺、102…短辺、103…高さ、111…非測光面外壁、112…非測光面内壁、113…測光面外壁、114…測光面内壁、115…底面、116…非測光面の半分の長さ、117…測光面の長さ、118…内壁高さ、119…境界線、120…コロナ放電処理部分、130…閉口部、140…開口部、150…単セル肉厚、160…領域、161…境界線、162…境界線、200…駆動部、201…駆動部、202…駆動部、211…コロナ放電源、212…配線、213…陽極、214…コロナ放電陽極ロッド電極、216…配線、217…アース、218…陰極板、300…駆動部、301…駆動部、410…セル、411…測光面内壁部表面、412…疎水性部分、413…親水性部分、414…親水性グラフトポリマー、415…親水性置換基、416…親水基、417…親水性置換基、511…酸素相対存在率(%)、512…C-O結合導入率(%)、513…気泡付着率(%)

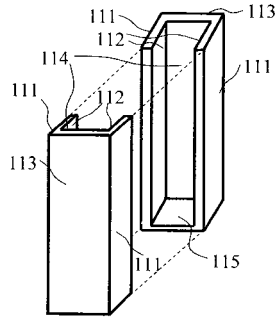
30

40

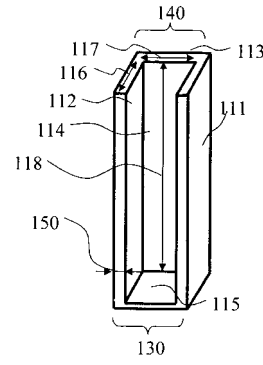
【図 1】



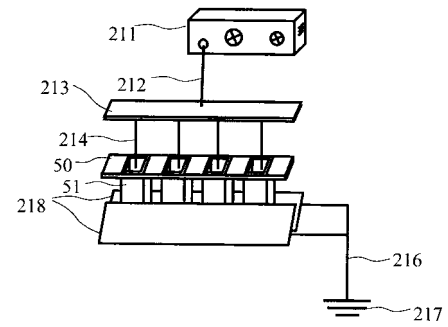
【図 2】



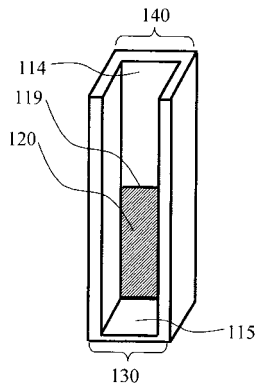
【図 3】



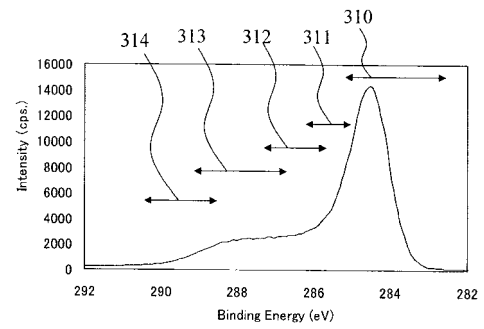
【図 4】



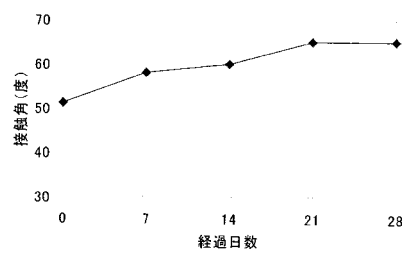
【図 5】



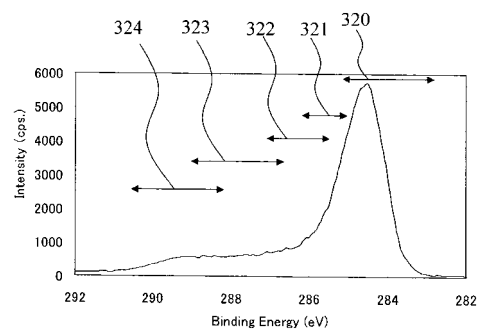
【図 7】



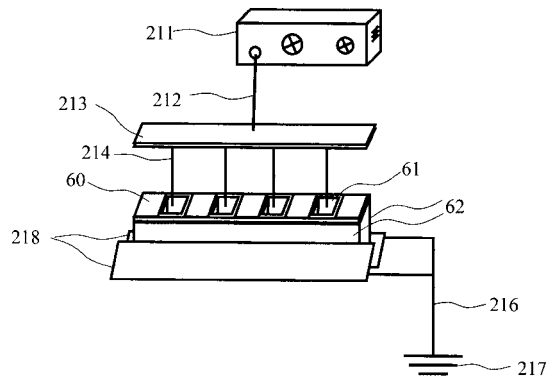
【図 6】



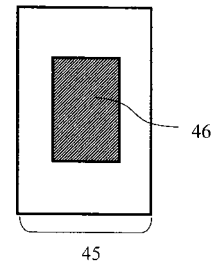
【図 8】



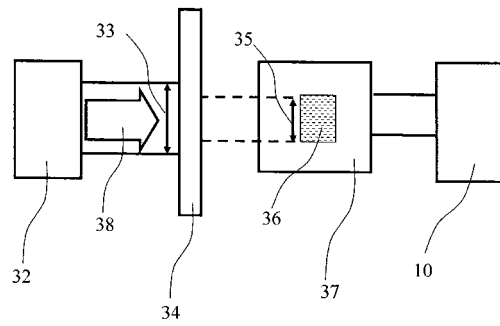
【図 15】



【図 17】



【図 16】



フロントページの続き

- (72)発明者 中原 美和子
神奈川県横浜市戸塚区吉田町２９２番地 株式会社日立製作所 生産技術研究所内
- (72)発明者 内田 裕康
茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内
- (72)発明者 菊池 隆広
茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内
- (72)発明者 庄司 義之
茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内
- (72)発明者 有賀 洋一
茨城県ひたちなか市大字市毛８８２番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内

審査官 ▲高▼見 重雄

- (56)参考文献 特開２００５－０７７２６３（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－０６６０３３（ＪＰ，Ａ）
特公平０７－１１４７５３（ＪＰ，Ｂ２）
特開２００２－３５７７７２（ＪＰ，Ａ）
特開２００４－１８３１９７（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－２８２０６６（ＪＰ，Ａ）
特開２００８－００２８５０（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－２０７９０１（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－０９０２７５（ＪＰ，Ａ）

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 3 5 / 0 0 - 3 5 / 1 0
G 0 1 N 2 1 / 0 0 - 2 1 / 9 5 8