



(10) **DE 10 2015 201 422 A1** 2015.09.03

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2015 201 422.3**

(22) Anmeldetag: **28.01.2015**

(43) Offenlegungstag: **03.09.2015**

(51) Int Cl.: **G01N 27/72 (2006.01)**

G01N 33/53 (2006.01)

G01R 33/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
2014-039323 28.02.2014 JP

(71) Anmelder:
Hitachi, Ltd., Tokyo, JP

(74) Vertreter:
**MERH-IP Matias Erny Reichl Hoffmann, 80336
München, DE**

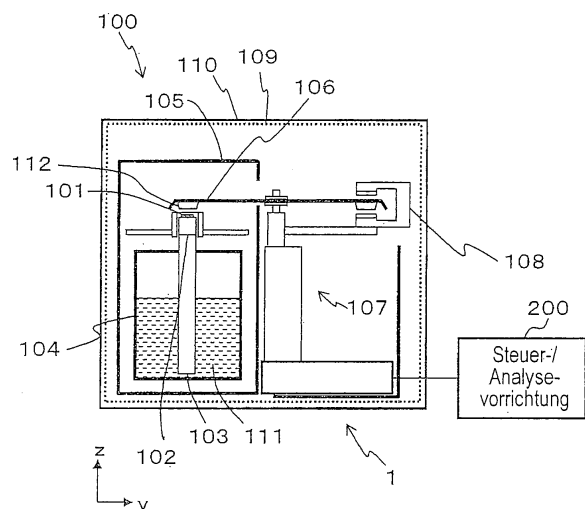
(72) Erfinder:
**Enpuku, Keiji, c/o Kyushu University, Fukuoka-
shi, JP; Mizoguchi, Takako, c/o Hitachi, Ltd.,
Tokyo, JP; Kandori, Akihiko, c/o Hitachi, Ltd.,
Tokyo, JP**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Magnetsignalmessvorrichtung und Magnetsignalmessverfahren**

(57) Zusammenfassung: Eine Magnetsignalmessvorrichtung enthält eine erste Magnetfeldanlegeeinheit, die an magnetische Substanzen ein erstes Magnetfeld anlegt, wenn sich eine gemessene Substanz an die magnetischen Substanzen bindet, eine zweite Magnetfeldanlegeeinheit, die an die magnetischen Substanzen, an die das erste Magnetfeld angelegt worden ist, ein zweites Magnetfeld anlegt, und einen SQUID, der ein von den magnetischen Substanzen abgeleitetes Magnetsignal misst. Das erste Magnetfeld weist eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass die Richtungen der magnetischen Momente in den magnetischen Substanzen aufeinander ausgerichtet werden können, auf. Das zweite Magnetfeld weist eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass ein Magnetsignal von den magnetischen Substanzen erhalten werden kann, auf.



Beschreibung**QUERVERWEIS AUF VERWANDTE ANMELDUNG**

[0001] Diese Anmeldung beruht auf und beansprucht den Nutzen der Priorität der japanischen Patentanmeldung Nr. 2014-039323, eingereicht am 28. Februar 2014, deren gesamter Inhalt hier durch Bezugnahme vollständig mit aufgenommen ist.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG**1. Gebiet der Erfindung**

[0002] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Technik für eine Magnetsignalmessvorrichtung und für ein Magnetsignalmessverfahren, die ein Magnetsignal messen, das von einer magnetischen Substanz abgeleitet ist, die sich in einer Flüssigkeit an eine zu messende Substanz (im Folgenden zweckmäßig als gemessene Substanz bezeichnet) bindet.

2. Beschreibung des verwandten Gebiets

[0003] In den letzten Jahren hat eine Technik für einen immunologischen Test bei der Diagnose einer Infektion, von Krebs, einer Allergie und dergleichen schnellen Fortschritt gemacht. Der immunologische Test ist eine Technik zum Detektieren und Quantifizieren einer gemessenen Substanz in einem biologischen Körper auf der Grundlage einer spezifischen Bindungsreaktion zwischen einem Antigen und einem Antikörper. Die gemessene Substanz ist in dem immunologischen Test hauptsächlich ein Protein und spezifisch ein pathogener Mikroorganismus, ein von Nahrungsmitteln abgeleitetes Antigen, ein Immunglobulin, ein Hormon, ein Tumormarker oder dergleichen. In dem immunologischen Test werden einer oder mehrere Typen von Antikörpern, deren Bindungsfähigkeit zu einer gemessenen Substanz vorbereitend bekannt ist, verwendet, um auf der Grundlage der Anwesenheit oder Abwesenheit einer Bindung zwischen der gemessenen Substanz und den Antikörpern und/oder des Maßes für die Bindung dazwischen die gemessene Substanz und den biologischen Körper zu detektieren.

[0004] Herkömmlich wird ein optischer immunologischer Test verwendet, in dem ein Antikörper, dessen Bindungsfähigkeit zu einer gemessenen Substanz bekannt ist, mit einer lumineszierenden Substanz, mit einer fluoreszierenden Substanz, mit einem Enzym oder dergleichen markiert wird und das Maß der Bindung zwischen dem Antikörper und der gemessenen Substanz optisch detektiert wird. Der in dem Verfahren eines solchen optischen immunologischen Tests markierte Antikörper wird als ein markierter Antikörper bezeichnet. Zum Beispiel sind ein FTA (Fluoreszenz-Treponemen-Antikörpertest), ein EIA (Enzym-

ImmunoAssay) und dergleichen als repräsentative Verfahren bekannt.

[0005] Wenn markierte Antikörper verbleiben, die nicht an gemessene Substanzen gebunden worden sind, wird hier in den meisten optischen immunologischen Tests ein nicht spezifisches Signal von einer lumineszierenden Substanz oder von einer fluoreszierenden Substanz detektiert. Um dieses zu bewältigen, ist ein Prozess zum Spülen und Entfernen redundant markierter Antikörper erforderlich.

[0006] Andererseits ist im Unterschied zu dem optischen immunologischen Test eine Technik als ein magnetischer immunologischer Test, der eine gemessene Substanz unter Verwendung eines magnetischen Verfahrens detektiert, wie es etwa in dem Patentedokument 1 (Japanisches Patent Nr. 4676361) und in dem Patentedokument 2 (Japanisches Patent Nr. 5189825) beschrieben ist, bekannt. In dem magnetischen immunologischen Test wird zunächst ein Antikörper mit einem Magnetpartikel markiert. Somit wird das durch den Antikörper markierte Magnetpartikel als ein Magnetpartikelantikörper bezeichnet. Daraufhin wird ein Magnetsignal wegen einer Bindungsreaktion zwischen der gemessenen Substanz und dem Magnetpartikelantikörper durch einen Magnetensor detektiert.

[0007] Zum Beispiel wird im Fall der Verwendung eines SQUID-Magnetsensors (eines Magnetsensors mit einer superleitenden Quanteninterferenzvorrichtung) eine Probe hergestellt, in der an einem Perlesträger mit einem Partikeldurchmesser im Mikrometermaßstab befestigte gemessene Substanzen und Magnetpartikelantikörper in einer Lösung aneinander gebunden sind. Daraufhin wird an die Probe ein externes magnetisches Gleichfeld (DC-Magnetfeld) angelegt, um die Magnetpartikelantikörper zu magnetisieren. Wenn das externe DC-Magnetfeld nachfolgend abgeschaltet wird, nimmt die Größe des Magnetpartikelantikörpers, der sich an die gemessene Substanz gebunden hat, stärker zu als die des Magnetpartikelantikörpers, der sich nicht an die gemessene Substanz gebunden hat, und wird dementsprechende eine Brown'sche Rotationsbewegung des ersteren Magnetpartikelantikörpers langsam. Dies veranlasst, dass der Magnetpartikelantikörper, der sich an die gemessene Substanz bindet, eine Restmagnetisierung aufweist, was dadurch ein von dem Magnetpartikelantikörper abgeleitetes Magnetsignal zu detektieren ermöglicht.

[0008] Andererseits gibt es in der Lösung ebenfalls den Magnetpartikelantikörper, der sich nicht an die gemessene Substanz gebunden hat. Der Magnetpartikelantikörper, der sich nicht an die gemessene Substanz gebunden hat, hat einen kleineren Partikeldurchmesser, da er allein vorhanden ist, so dass seine Brown'sche Rotationsbewegung schnell wird.

Dementsprechend wird die Richtung des magnetischen Moments, was den Magnetpartikelantikörper betrifft, der sich nicht an die gemessene Substanz bindet, leicht zufällig, so dass es darin keine Restmagnetisierung gibt. Dies veranlasst, dass der Magnetpartikelantikörper, der nicht an die gemessene Substanz gebunden ist, nicht als ein Magnetsignal detektiert werden kann.

[0009] Somit besitzt der magnetische immunologische Test einen Vorteil, dass er keinen Prozess des Spülens und Entfernens von Magnetpartikelantikörpern erfordert, da er die Differenz der Restmagnetisierungseigenschaft der Magnetpartikelantikörper nutzt, die durch die Anwesenheit oder Abwesenheit der Bindung an die gemessene Substanz beeinflusst wird.

[0010] Der magnetische immunologische Test, wie er oben beschrieben wurde, erfordert einen Prozess des vorbereitenden Magnetisierens von Magnetpartikelantikörpern vor der Messung eines Magnetsignals. Die Stärke eines von dem Magnetpartikelantikörper detektierten Magnetsignals hängt von der Stärke eines von außen angelegten Magnetfelds und von der Dichte der magnetischen Momente der Magnetpartikelantikörper ab. Dementsprechend wird die Stärke eines zu messenden Magnetsignals in dem magnetischen immunologischen Test umso höher, je stärker das Magnetfeld wird und je höher die Dichte der magnetischen Momente wird. Als ein Beispiel der Anwendung dieses Prinzips gibt es ein wie etwa im Patentdokument 3 (japanische Patentanmeldungsveröffentlichung Nr. 2004-061144) beschriebenes Verfahren, in dem eine Probe nach einem Antigen-Antikörper-Reaktionsprozess getrocknet wird, wobei ein Magnetfeld von 0,5 bis 500 Gauß angelegt wird. In diesem Verfahren ermöglicht das Trocknen der Probe in dem Magnetfeld, die Richtungen der magnetischen Momente in den Magnetpartikelantikörpern aufeinander auszurichten und die Dichte der magnetischen Momente zu erhöhen. Somit kann in Übereinstimmung mit dem im Patentdokument 3 beschriebenen Verfahren ein starkes Magnetsignal erhalten werden.

[0011] Allerdings erfordert das im Patentdokument 3 beschriebene Verfahren einen Prozess zum vorbereitenden Spülen und Entfernen redundanter Magnetpartikelantikörper, die sich nicht an gemessene Substanzen binden. Dies liegt daran, dass ein Blindwert zunimmt, wenn redundante Magnetpartikelantikörper beim Trocknen der Probe in dem Magnetfeld verbleiben. Der Blindwert bedeutet einen Wert eines Magnetsignals, das selbst dann detektiert wird, wenn die Häufigkeit der gemessenen Substanzen "0" ist. Da ein immunologischer Test einen schnellen und effizienten Test erfordert, ist ein Trocknungsprozess, der eine lange Zeit erfordert, wie er etwa in dem im Patentdokument 3 beschriebenen Verfahren festzu-

stellen ist, außerdem für einen solchen immunologischen Test im Allgemeinen ungeeignet.

[0012] Andererseits verwenden die im Patentdokument 1 und im Patentdokument 2 beschriebenen Verfahren im Vergleich zu dem im Patentdokument 3 beschriebenen Verfahren, in dem die Probe getrocknet wird, eine flüssige Probe, wodurch ein schneller Test ermöglicht wird. Allerdings wird in dem Prozess des vorbereitenden Anlegens eines externen DC-Magnetfelds an die Probe, um die Magnetpartikelantikörper zu magnetisieren, in einigen Fällen eine Erscheinung verursacht, in der redundante Magnetpartikelantikörper, die sich nicht an gemessene Substanzen binden, unspezifisch ausflocken. Dies liegt daran, dass das extern angelegte Magnetfeld zur Verstärkung der Restmagnetisierung in den Magnetpartikelantikörpern verstärkt wird, um ein starkes Magnetfeld zu erhalten. Somit wird ein Klumpen von Magnetpartikelantikörpern erzeugt, in dem die Richtungen der magnetischen Momente in den Magnetpartikelantikörpern aufeinander ausgerichtet sind und die Dichte der magnetischen Momente ebenfalls erhöht ist, wenn ein unspezifisches Ausflocken der Magnetpartikelantikörper verursacht wird. Folglich tritt ein Problem auf, dass von einem solchen Klumpen von Magnetpartikelantikörpern ein Magnetsignal erzeugt wird, was einen Blindwert erhöht.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die vorliegende Erfindung wurde angesichts des obigen Hintergrunds gemacht, wobei eine Aufgabe von ihr ist, eine Magnetsignalmessvorrichtung und ein Magnetsignalmessverfahren zu schaffen, die einen Leerwert in einer magnetischen Messung erhöhen können.

[0014] Zur Lösung der obigen Probleme ist die vorliegende Erfindung dadurch charakterisiert, dass ein Magnetfeld an eine Probe, die magnetische Substanzen enthält, zweimal angelegt wird; ein erstes Magnetfeld hat eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass die Richtungen der magnetischen Momente in den magnetischen Substanzen aufeinander ausgerichtet werden können; und ein zweites Magnetfeld hat eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass zugelassen wird, dass ein Magnetsignal erhalten wird.

[0015] In Übereinstimmung mit einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Magnetsignalmessvorrichtung geschaffen, die enthält: eine erste Magnetfeldanlageeinheit, die dafür ausgelegt ist, an eine Probe, in der mehrere magnetische Substanzen und eine gemessene Substanz, die sich an die magnetischen Substanzen binden kann, in einem ungebundenen Zustand miteinander gemischt sind, ein erstes

Magnetfeld anzulegen, wobei das erste Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass die Richtungen der magnetischen Momente in den magnetischen Substanzen aufeinander ausgerichtet werden können, aufweist; eine zweite Magnetfeldanlegeeinheit, die dafür ausgelegt ist, an die magnetischen Substanzen, an die das erste Magnetfeld angelegt worden ist, ein zweites Magnetfeld anzulegen, wobei das zweite Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass von den magnetischen Substanzen ein Magnetsignal erhalten werden kann, aufweist; und eine Messeinheit, die dafür ausgelegt ist, das von den magnetischen Substanzen abgeleitete Magnetsignal zu messen.

[0016] In Übereinstimmung mit einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Magnetsignalmessverfahren geschaffen, das durch eine Magnetsignalmessvorrichtung, die ein von mehreren magnetischen Substanzen, die sich an eine gemessene Substanz binden, abgeleitetes Magnetsignal misst, implementiert wird, wobei das Magnetsignalmessverfahren enthält: Anlegen eines ersten Magnetfelds an eine Probe, in der die magnetischen Substanzen und die gemessene Substanz in einem ungebundenen Zustand miteinander gemischt sind, wobei das erste Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass die Richtungen der magnetischen Momente in den magnetischen Substanzen aufeinander ausgerichtet werden können, aufweist; Anlegen eines zweiten Magnetfelds an die magnetischen Substanzen, an die das erste Magnetfeld angelegt worden ist, wobei das zweite Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass von den magnetischen Substanzen das Magnetsignal erhalten werden kann, aufweist; und Messen des von den magnetischen Substanzen abgeleiteten Magnetsignals.

[0017] In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung kann ein Blindwert in einer magnetischen Messung verringert werden.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0018] Fig. 1A und Fig. 1B sind Ansichten, die ein Konfigurationsbeispiel eines Magnetsignalmesssystems in Übereinstimmung mit einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen.

[0019] Fig. 2 ist ein Ablaufplan, der ausführliche Schritte eines immunologischen Testverfahrens in der vorliegenden Ausführungsform repräsentiert.

[0020] Fig. 3A bis Fig. 3F sind Ansichten, die eine genaue Zusammensetzung einer flüssigen Probe zeigen.

[0021] Fig. 4A und Fig. 4B sind Ansichten, die schematisch eine Erscheinung, die dadurch veranlasst wird, dass ein Magnetfeld nur einmal an einen Magnetpartikelantikörper angelegt wird, als ein Vergleichsbeispiel zeigen.

[0022] Fig. 5A und Fig. 5B sind Ansichten, die schematisch eine Erscheinung, die dadurch veranlasst wird, dass ein Magnetfeld unter Verwendung des Verfahrens in Übereinstimmung mit der vorliegenden Ausführungsform zweimal an einen Magnetpartikelantikörper angelegt wird, zeigen.

[0023] Fig. 6 ist eine graphische Darstellung, die eine Beziehung zwischen der Stärke H_r eines angelegten Magnetfelds und der Magnetisierungscharakteristik $L(x)$ repräsentiert.

[0024] Fig. 7 ist eine graphische Darstellung, die eine Beziehung des Verhältnisses des Werts der Bindungsenergie U_m zu einem Wert der Energie P_n des thermischen Rauschens relativ zu der Stärke eines von außen angelegten Magnetfelds repräsentiert.

[0025] Fig. 8 ist eine graphische Darstellung, die Messergebnisse auf der Grundlage jedes der Messverfahren repräsentiert.

[0026] Fig. 9A bis Fig. 9D sind Ansichten, die schematisch eine Reaktion in einem geänderten Beispiel, in dem Magnetpartikelantikörper mit dazwischenliegenden gemessenen Substanzen wechselweise ausgeflockt sind, zeigen.

AUSFÜHRUNGSFORM DER ERFINDUNG

[0027] Im Folgenden wird die Ausführungsart der vorliegenden Erfindung (im Folgenden als "Ausführungsform" bezeichnet), soweit erforderlich ausführlich anhand der Zeichnungen, beschrieben.

[Magnetsignalmessvorrichtung]

[0028] Fig. 1A und Fig. 1B sind Ansichten, die ein Konfigurationsbeispiel eines Magnetsignalmesssystems in Übereinstimmung mit einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen. Fig. 1A zeigt eine seitliche Übersicht einer Magnetsignalmessvorrichtung und einer Steuer-/Analysevorrichtung und Fig. 1B zeigt eine Draufsicht eines Probenbehälters.

[0029] In einem Magnetsignalmesssystem 1 enthält eine Magnetsignalmessvorrichtung 100 einen SQUID-Sensor vom ebenen Typ (im Folgenden als SQUID 101 bezeichnet). Außerdem enthält die Magnetsignalmessvorrichtung 100 einen Saphirstab

102, um daran den SQUID **101** und einen Kupferstab **103** zu halten. Außerdem enthält die Magnetsignalmessvorrichtung **100** einen Kühlbehälter **104** zum Kühlen des SQUIDs **101**. Darüber hinaus enthält die Magnetsignalmessvorrichtung **100** eine magnetische Abschirmung **105**, die den SQUID **101** und den Kühlbehälter **104** aufnimmt. Außerdem enthält die Magnetsignalmessvorrichtung **100** einen Probenbehälter **106**. Der Probenbehälter **106** weist einen Napf **112** auf, um darin eine flüssige Probe zu halten, in der ein Magnetpartikelantikörper (eine magnetische Substanz) und eine gemessene Substanz in einer Lösung aneinander gebunden sind. Darüber hinaus enthält die Magnetsignalmessvorrichtung **100** einen Drehmechanismus **107**, der dafür ausgelegt ist, den Probenbehälter **106** zu stützen und zu drehen. Darüber hinaus enthält die Magnetsignalmessvorrichtung **100** eine Magnetfeldanlageeinheit **108**, die dafür ausgelegt ist, an die flüssige Probe in dem Probenbehälter **106** ein Magnetfeld anzulegen. Die Magnetfeldanlageeinheit **108** wird später beschrieben. Außerdem enthält die Magnetsignalmessvorrichtung **100** eine elektromagnetische Abschirmung **109** und eine magnetische Abschirmung **110**, die jedes der obigen Elemente und den obigen Mechanismus aufnehmen.

[0030] Der Kühlbehälter **104** ist mit flüssigem Stickstoff **111** vollgefüllt und der Kupferstab **103** ist in den flüssigen Stickstoff **111** getaucht. Der Kupferstab **103** und der Saphirstab **102** sind miteinander verbunden. Der SQUID **101**, der an der oberen Oberfläche des Saphirstabs **102** befestigt ist, wird über den Kupferstab **103** und den Saphirstab **102** mit dem flüssigen Stickstoff **111** indirekt gekühlt. Der gekühlte SQUID **101** fungiert als ein Magnetsender zum Detektieren eines von dem Magnetpartikelantikörper in der flüssigen Probe erzeugten Magnetsignals.

[0031] Der Probenbehälter **106**, der die flüssige Probe enthält, wird in einem Prozess des Detektierens des Magnetsignals durch den Drehmechanismus **107** gedreht. Nachdem die flüssige Probe durch die Magnetfeldanlageeinheit **108**, die ein Magnetfeld anlegt, magnetisiert worden ist, geht die flüssige Probe durch die Drehung des Probenbehälters **106** über den SQUID **101**. Der Betrag einer Änderung eines Magnetfelds, die erzeugt wird, wenn die flüssige Probe in dem Napf **112** über den SQUID **101** geht, wird durch den SQUID **101** als der Betrag des von der flüssigen Probe ausgehenden Magnetismus detektiert. Die Magnetfeldanlageeinheit **108**, die ein Magnetfeld anlegt, enthält einen Mechanismus, der mit einer elektromagnetischen Spule ein DC-Magnetfeld anlegt.

[0032] Eine Steuer-/Analysevorrichtung **200** ist eine Vorrichtung, die dafür ausgelegt ist, den Probenbehälter **106** in der Magnetsignalmessvorrichtung **100** zu drehen und ein durch den SQUID **101** gemessenes Magnetsignal zu empfangen und zu analysieren.

[0033] Wie in **Fig. 1B** gezeigt ist, wird der Napf **112** bewegt, wenn der Probenbehälter **106**, der die flüssige Probe aufnimmt, gedreht wird. Dies ermöglicht, dass der Napf **112** über die Magnetfeldanlageeinheit **108** und über den SQUID **101** geht.

[0034] Wie in **Fig. 1B** gezeigt ist, weist der Probenbehälter **106** eine scheibenartige Form auf und ist er aus einem nichtmagnetischen Material wie etwa Harz hergestellt. Der Probenbehälter **106** weist in seiner Mitte eine Bohrung **120** zur Verwendung beim Befestigen des Probenbehälters **106** an dem Drehmechanismus **107** auf und weist an zehn Stellen in seinem Umfang die Näpfe **112** auf. Der Drehmechanismus **107** ermöglicht, dass der Probenbehälter **106** in der durch ein Pfeilzeichen **130** angegebenen Richtung gedreht wird. Es ist erwünscht, dass die Drehzahl konstant ist, wobei der Probenbehälter **106** aber eine intermittierende Drehung aufweisen kann, die einen Halt für eine gegebene Zeitdauer enthält.

[0035] Wie in **Fig. 18** gezeigt ist, geht der Napf **112** bei zwei gegebenen Punkten durch eine erste Magnetfeldanlageeinheit **141** und durch eine zweite Magnetfeldanlageeinheit **142**, die die Magnetfeldanlageeinheit **108** bilden. Dies ermöglicht, dass an die flüssige Probe in dem Napf **112** ein erstes Magnetfeld und ein zweites Magnetfeld angelegt werden. Außerdem geht der Napf **112** bei einem gegebenen Punkt über den SQUID **101**. Wenn der Napf **112** über den SQUID **101** geht, wird ein Magnetsignal von der flüssigen Probe in dem Napf **112** gemessen. Es wird angemerkt, dass die Anzahl der Näpfe **112** nicht auf zehn beschränkt ist.

[0036] **Fig. 2** ist ein Ablaufplan, der ausführlich Schritte eines immunologischen Testverfahrens in der vorliegenden Ausführungsform repräsentiert. Soweit erforderlich wird auf **Fig. 1A** und **Fig. 1B** Bezug genommen.

[0037] In dem magnetischen immunologischen Test in der vorliegenden Ausführungsform wird zunächst in einer in den Napf **112** gefüllten Lösung ein Mischen gemessener Substanzen und Magnetpartikelantikörper ausgeführt (Schritt S101), um eine flüssige Probe zu erzeugen.

[0038] Daraufhin wird eine Bindungsreaktion zwischen den gemessenen Substanzen und den Magnetpartikelantikörpern begonnen (Schritt S102). Zum Beispiel wird die Bindungsreaktion eine, die allgemein Antigen-Antikörper-Reaktion genannt wird, so dass eine spezifische Bindungsreaktion zwischen den Antigenen und den Antikörpern ausgeführt wird, wenn die gemessenen Substanzen jeweils ein Antigen sind. Allgemein wird diese Bindungsreaktion weiter ausgeführt, bis eine Folge der Messverarbeitung abgeschlossen ist.

[0039] Nachfolgend wird der Probenbehälter **106** gedreht, um zu veranlassen, dass die flüssige Probe durch die erste Magnetfeldanlageeinheit **141** geht, wodurch ermöglicht wird, dass in der Bindungsreaktion das erste Magnetfeld an die flüssige Probe angelegt wird (Schritt S103). Obwohl dies später beschrieben wird, ist die Stärke des ersten Magnetfelds eine Stärke in einem Maß, dass die Magnetpartikelantikörper (Magnetpartikel), die sich nicht an die gemessenen Substanzen gebunden haben, nicht miteinander ausflocken.

[0040] Nachdem die flüssige Probe durch die erste Magnetfeldanlageeinheit **141** gegangen ist, wird der Probenbehälter **106** weitergedreht, um zu veranlassen, dass sich die flüssige Probe aus der ersten Magnetfeldanlageeinheit **141** herausbewegt. Dies ermöglicht, dass das erste Magnetfeld, das an die flüssige Probe angelegt worden ist, abgeschaltet wird.

[0041] Es wird angemerkt, dass der Schritt S103 vorzugsweise begonnen wird, nachdem seit dem Beginn der Bindungsreaktion etwa mehrere Minuten bis mehrere zehn Minuten verstrichen sind, um in einigem Ausmaß darauf zu warten, dass die Bindungsreaktion fortschreitet, nachdem die Bindungsreaktion in Schritt S102 begonnen hat.

[0042] Nachfolgend wird der Probenbehälter **106** weitergedreht, um zu veranlassen, dass die flüssige Probe durch die zweite Magnetfeldanlageeinheit **142** geht, wodurch ermöglicht wird, dass das zweite Magnetfeld an die flüssige Probe angelegt wird (Schritt S104). Obwohl dies später beschrieben wird, ist die Stärke des zweiten Magnetfelds eine Stärke in einem Maß, dass Magnetpartikelantikörper (Magnetpartikel), die sich nicht an die gemessenen Substanzen gebunden haben, nicht miteinander ausflocken, und eine Stärke, die höher als die Stärke des ersten Magnetfelds ist. Obwohl das zweite Magnetfeld in der vorliegenden Ausführungsform angelegt wird, während die Bindungsreaktion ausgeführt wird, wird angemerkt, dass das zweite Magnetfeld angelegt werden kann, nachdem die Bindungsreaktion angehalten hat.

[0043] Nachdem die flüssige Probe durch die zweite Magnetfeldanlageeinheit **142** gegangen ist, wird der Probenbehälter **106** weitergedreht, um zu veranlassen, dass sich die flüssige Probe aus der zweiten Magnetfeldanlageeinheit **142** bewegt. Dies ermöglicht, dass das zweite Magnetfeld, das an die flüssige Probe angelegt worden ist, abgeschaltet wird.

[0044] Wenn der Probenbehälter **106** daraufhin weitergedreht wird, um zu veranlassen, dass die flüssige Probe über dem SQUID **101** durchgeht, wird durch den SQUID **101** ein Magnetsignal für die flüssige Probe gemessen (Schritt S105). Anschließend werden

die Verarbeitungen in den Schritten S103 bis S105 wiederholt.

[0045] Es wird angemerkt, dass die Zeitdauer, die erforderlich ist, damit der Probenbehälter **106** eine Umdrehung ausführt, etwa mehrere zehn Sekunden ist.

[0046] Das heißt, für eine flüssige Probe werden das Anlegen des ersten Magnetfelds, das Anlegen des zweiten Magnetfelds und die Messung des Magnetsignals mehr als einmal ausgeführt. Daraufhin mittelt die Steuer-/Analysevorrichtung **200** das Signal der Ergebnisse der mehr als einmal ausgeführten Messung des Magnetsignals. Dies ermöglicht, ein S/N-Verhältnis (Signal/Rausch-Verhältnis) zu verbessern.

[0047] Fig. 3A bis Fig. 3F sind Ansichten, die eine genaue Zusammensetzung einer flüssigen Probe zeigen. Fig. 3A ist eine schematische Ansicht, die einen Zustand innerhalb des Napfs **112** zeigt; Fig. 3B ist eine vergrößerte schematische Ansicht, die einen Perlenträger zeigt, an dem ein erster Antikörper befestigt ist; und Fig. 3C ist eine vergrößerte schematische Ansicht, die den ersten Antikörper zeigt. Darüber hinaus ist Fig. 3D eine vergrößerte schematische Ansicht, die einen Magnetpartikelantikörper zeigt; ist Fig. 3E eine vergrößerte schematische Ansicht, die einen zweiten Antikörper zeigt; und ist Fig. 3F eine vergrößerte schematische Ansicht, die ein Antigen zeigt.

[0048] Wie in Fig. 3A gezeigt ist, ist die flüssige Probe **300** in dem Napf **112** aufgenommen, in dem ein Antigen **301**, ein Perlenträger **302** (siehe Fig. 3B), an dem ein erster Antikörper **311** befestigt ist, und ein Magnetpartikelantikörper **303** miteinander gemischt sind. Wie in Fig. 3B gezeigt ist, ist der erste Antikörper **311**, der sich spezifisch an das Antigen **301** binden kann, an dem Perlenträger **302** befestigt. Darüber hinaus weist der Magnetpartikelantikörper **303** eine Zusammensetzung auf, in der ein zweiter Antikörper **322**, der sich spezifisch an das Antigen **301** binden kann, an der Oberfläche eines Magnetpartikels (einer magnetischen Substanz) **321** befestigt ist. In der in Schritt S102 in Fig. 2 begonnenen Bindungsreaktion werden jeweilige Bindungen zwischen dem an dem Perlenträger **302** befestigten ersten Antikörper **311** und dem Antigen **301** und zwischen dem zweiten Antikörper **322** in dem Magnetpartikelantikörper **303** und dem Antigen **301** ausgeführt (Sandwich-Bindungsreaktion), um einen Komplex **351** zu bilden, der die Antigene und die Antikörper enthält.

[0049] Es wird angemerkt, dass selbst dann, wenn der zweite Antikörper **322** eine Erkennungsstelle für das Antigen **301** enthält und ein Komplex gebildet wird, der den ersten Antikörper **311** und das Antigen **301** enthält, redundante Magnetpartikelantikörper **303** nicht den Komplex **351** bilden bzw. diese in einem Zustand einer Elementarsubstanz vorhanden

sind, wenn die Magnetpartikelantikörper **303** übermäßig vorhanden sind.

[Vergleichsbeispiel]

[0050] Fig. 4A und Fig. 4B sind Ansichten, die schematisch eine Erscheinung, die dadurch veranlasst wird, dass ein Magnetfeld nur einmal an einen Magnetpartikelantikörper angelegt wird, als ein Vergleichsbeispiel zeigen. Es wird angemerkt, dass in Fig. 4A und Fig. 4B und in Fig. 5A und Fig. 5B dasselbe Element wie das in Fig. 3A bis Fig. 3F gezeigte dasselbe Bezugszeichen trägt, so dass seine Erläuterung weggelassen wird.

[0051] Fig. 4A zeigt einen Fall, dass eine Bindungsreaktion zwischen dem Antigen **301** und dem Magnetpartikelantikörper **303** ausgeführt wird, ohne dass ein Magnetfeld angelegt wird.

[0052] Da sich die Magnetpartikelantikörper **303**, wie in Fig. 4A gezeigt ist, durch die Brown'sche Bewegung in der Lösung drehen, wird eine Bindungsreaktion zwischen den Antigenen **301** und den Magnetpartikelantikörpern **303** mit einem Zustand ausgeführt, in dem die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** (Magnetpartikeln **321**) zufällig werden. Somit löschen sich Magnetsignale, die von den jeweiligen Magnetpartikelantikörpern **303** ausgehen, in dem Zustand, in dem die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** zufällig werden, gegenseitig aus, um dadurch zu veranlassen, dass ein von allen Magnetpartikelantikörpern **303** ausgehendes Magnetsignal verringert wird.

[0053] Wie in Fig. 4B gezeigt ist, wird an die Magnetpartikelantikörper **303** ein starkes Magnetfeld **401** angelegt, um die magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** (Magnetpartikel **321**) in einer Richtung zwangsläufig aufeinander auszurichten, um dies zu bewältigen. Somit ermöglicht das Ausrichten der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** in einer Richtung aufeinander, das Magnetsignal zu verstärken. Allerdings wird im Ergebnis kein Komplex **351** gebildet und werden redundante Magnetpartikelantikörper **303A**, die jeweils mit einem Zustand einer elementaren Substanz vorhanden sind, ebenfalls stark magnetisiert. Wie in Fig. 4B durch das Bezugszeichen **411** angegeben ist, veranlasst dies, dass die redundanten Magnetpartikelantikörper **303A** miteinander ausflocken. Folglich wird eine Erscheinung verursacht, in der ein von den ausflockenden Magnetpartikelantikörpern **303A** abgeleitetes Magnetsignal erzeugt wird, was zu einer Zunahme eines Blindwerts führt.

[Vorliegende Ausführungsform]

[0054] Fig. 5A und Fig. 5B sind Ansichten, die schematisch eine durch zweimaliges Anlegen eines Magnetfelds an einen Magnetpartikelantikörper unter Verwendung des Verfahrens in Übereinstimmung mit der vorliegenden Ausführungsform verursachte Erscheinung zeigen.

[0055] Wie in Fig. 5A gezeigt ist, legt in der vorliegenden Ausführungsform die erste Magnetfeldanlageeinheit **141** an die Magnetpartikelantikörper **303** das erste Magnetfeld **501** an, während in Schritt S103 in Fig. 2 die Antigen-Antikörper-Reaktion (Bindungsreaktion) ausgeführt wird. Das erste Magnetfeld **501** soll die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** (Magnetpartikeln **321**) aufeinander ausrichten und weist somit eine Stärke in einem Maß auf, dass eine Brown'sche Drehbewegung verhindert wird und kein Ausflocken der Magnetpartikelantikörper **303** verursacht wird. Das heißt, die Stärke des ersten Magnetfelds **501** ist eine Stärke in einem Maß, dass kein Ausflocken der Magnetpartikelantikörper **303** verursacht wird, und eine Stärke in einem Maß, dass ermöglicht wird, dass sich die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** aufeinander ausrichten.

[0056] Die Bindungsreaktion wird unter Bedingungen ausgeführt, dass das erste Magnetfeld **501** an die Magnetpartikelantikörper **303** angelegt wird, wodurch ermöglicht wird, dass der Komplex **351** mit einem Zustand gebildet wird, in dem die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** aufeinander ausgerichtet sind. Die Magnetpartikelantikörper **303** werden in einen Zustand gebracht, in dem die Richtungen der magnetischen Momente **400** aufeinander ausgerichtet sind, wodurch es in einer später auszuführenden Magnetsignalmessung ermöglicht wird, die Messung eines Magnetsignals zu erleichtern und eine Messgenauigkeit des Magnetsignals zu verbessern.

[0057] Bei der Bindungsreaktion gibt es außerdem redundante Magnetpartikelantikörper **303B**. Wie in Fig. 5A gezeigt ist, bilden die redundanten Magnetpartikelantikörper **303B** nicht den Komplex **351** und sind sie jeweils in einem Zustand einer Elementar-substanz vorhanden.

[0058] Wie in Fig. 5B gezeigt ist, legt die zweite Magnetfeldanlageeinheit **142** daraufhin an die Magnetpartikelantikörper **303**, die sich jeweils in dem Komplex **351** an das Antigen **301** binden, in Schritt S104 in Fig. 2 das zweite Magnetfeld **502** an und magnetisiert sie die Magnetpartikelantikörper **303** (Magnetpartikel **321**). Die Stärke des zweiten Magnetfelds **502** ist eine Stärke in einem Maß, dass kein Ausflocken der Magnetpartikelantikörper **303** verursacht wird, und ei-

ne Stärke in einem Maß, das ermöglicht, dass der SQUID **101** ein Magnetsignal empfängt. Darüber hinaus ist die Stärke des zweiten Magnetfelds **502** höher als die Stärke des ersten Magnetfelds **501**.

[0059] Unter Anlegen des zweiten Magnetfelds **501** wird kein Komplex **351** gebildet und werden die redundanten Magnetpartikelantikörper **303B**, die jeweils als die Elementarsubstanz vorhanden sind, magnetisiert, wobei die redundanten Magnetpartikelantikörper **303B** aber nicht miteinander ausflocken, da das zweite Magnetfeld **502** eine Stärke in einem Maß aufweist, das kein Ausflocken der Magnetpartikelantikörper **303** verursacht. Folglich nimmt ein Blindwert, der wegen Ausflocken detektiert wird, nicht zu.

[0060] Im Folgenden werden Bedingungen für das erste Magnetfeld **501** und für das zweite Magnetfeld **502**, sofern erforderlich anhand von **Fig. 1A** und **Fig. 1B**, **Fig. 3A** bis **Fig. 3F** und **Fig. 5A** und **Fig. 5B**, ausführlich beschrieben.

[0061] Wie oben beschrieben wurde, soll das erste Magnetfeld **501**, das in Übereinstimmung mit der vorliegenden Ausführungsform in der Magnetsignalmessvorrichtung **100** angelegt werden soll, verhindern, dass eine Brown'sche Drehbewegung die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** (Magnetpartikeln **321**) aufeinander ausrichtet. Zu diesem Zweck ist es notwendig, mit den aufeinander ausgerichteten Richtungen der magnetischen Momente **400** eine Stärke zu definieren, bei der eine Translationsbewegung der Magnetpartikelantikörper **303** nicht behindert wird und kein Ausflocken der Magnetpartikelantikörper **303** verursacht wird. Zum Beispiel kann eine Magnetisierungscharakteristik $L(x)$ der Magnetpartikel **321** in den Magnetpartikelantikörpern **303** mit der durch den folgenden Ausdruck (1) definierten Langevin-Funktion ausgedrückt werden, wenn an die Magnetpartikelantikörper **303** ein Magnetfeld mit einer Stärke H_r in der Lösung angelegt wird.

$$L(x) = \coth(x) - (1/x) \quad (1)$$

[0062] Im Folgenden ist ein Parameter x durch den folgenden Ausdruck (2) aus einer Stärke m des magnetischen Moments **400** in dem Magnetpartikel **321**, aus der Stärke H_r des Magnetfelds, aus der Boltzmann-Konstante $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$ und aus der Temperatur T definiert.

$$x = (mH_r)/(k_B T) \quad (2)$$

[0063] Die Magnetisierungscharakteristik, die erhalten wird, wenn an die Magnetpartikelantikörper **303** (Magnetpartikel **321**) in der Lösung das Magnetfeld mit der Stärke H_r angelegt wird, hängt hier von einem Wert des Parameters x in dem Ausdruck (1) und in dem Ausdruck (2) ab. Zum Beispiel ist ein unterer

Grenzwert der Stärke eines in dem ersten Magnetfeld **501** anzulegenden Magnetfelds definiert, wenn der Wert des Parameters x die Bedingung des folgenden Ausdrucks (3) erfüllt.

$$x > 1 \quad (3)$$

[0064] **Fig. 6** ist eine graphische Darstellung, die eine Beziehung zwischen der Stärke H_r eines angelegten Magnetfelds und der Magnetisierungscharakteristik $L(x)$ repräsentiert.

[0065] Die Magnetisierungscharakteristik $L(x)$ ist unter Verwendung der durch den Ausdruck (1) definierten Langevin-Funktion definiert.

[0066] In **Fig. 6** gibt die Abszissenachse der graphischen Darstellung die Stärke H_r (Einheit: mT) eines angelegten Magnetfelds an und gibt die Ordinatenachse die Magnetisierungscharakteristik $L(x)$ an.

[0067] Zum Beispiel führen die Magnetpartikelantikörper **303** eine wie durch das Bezugszeichen **611** angegebene Brown'sche Bewegung aus und ermöglichen dadurch, dass die Richtungen der magnetischen Momente **400** zufällig werden, wenn der Betrag m des magnetischen Moments **400** in dem Magnetpartikelantikörper **303** in einem Gebiet **601**, das unter den Bedingungen steht, dass die Stärke H_r des Magnetfelds kleiner als 1 mT ist, $1,6 \cdot 10^{-17}$ (Am²) ist.

[0068] Andererseits führen die Magnetpartikelantikörper **303** in einem Gebiet **602**, das unter den Bedingungen steht, dass die Stärke H_r des Magnetfelds größer als 1 mT ist, keine wie durch das Bezugszeichen **612** angegebene Brown'sche Drehbewegung aus und ermöglichen dadurch, dass sich die magnetischen Momente **400** in einer Richtung aufeinander ausrichten, was eine Translationsbewegung verursacht.

[0069] Genauer können die magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** mit jenen aufeinander ausgerichtet gehalten werden, wenn die Bedingung für den Betrag m des magnetischen Moments **400** in dem Magnetpartikelantikörper **303** $1,6 \cdot 10^{-17}$ (Am²) ist, d. h. wenn die Stärke eines von außen angelegten Magnetfelds größer als 1 mT ist. Somit beträgt der untere Grenzwert des ersten Magnetfelds **501** 1 mT, wenn der Betrag m des magnetischen Moments **400** $1,6 \cdot 10^{-17}$ (Am²) ist.

[0070] Nachfolgend wird eine Beschreibung eines oberen Grenzwerts der Stärke eines in dem zweiten Magnetfeld **502** anzulegenden Magnetfelds gegeben.

[0071] Wenn das Magnetfeld an die Magnetpartikelantikörper **303** in der Lösung angelegt wird, können die Richtungen der magnetischen Momente **400** in

den Magnetpartikelantikörpern **303** (Magnetpartikeln **321**) in derselben Richtung wie das Magnetfeld ausgerichtet werden. Gleichzeitig unterliegen benachbarte Magnetpartikelantikörper **303** einer darauf ausgeübten Anziehungskraft, um sich aneinander zu binden, was Ausflocken verursacht. Darin ist die Bindungsenergie U_m durch den folgenden Ausdruck (4) aus einer Vakuumpermeabilität μ_0 , aus der Stärke m des magnetischen Moments **400** und aus einer Entfernung d zwischen den benachbarten Magnetpartikelantikörpern **303** definiert.

$$U_m = -\mu_0 m^2 / 2\pi d^3. \quad (4)$$

[0072] Zum Beispiel sind die Magnetpartikelantikörper **303** leicht aneinander zu bilden, was deren Ausflocken verursacht, wenn ein Wert der Bindungsenergie U_m im Vergleich zu der Energie P_n des thermischen Rauschens zunimmt, wobei ein Durchmesser Φ des Magnetpartikelantikörpers **303** gleich der Entfernung d zwischen den Magnetpartikeln ist. Es wird angemerkt, dass die Energie P_n des thermischen Rauschens durch den folgenden Ausdruck (5) aus der Boltzmann-Konstante $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$ und aus der Temperatur T definiert ist.

$$P_n = k_B T \quad (5)$$

[0073] Dementsprechend ist der obere Grenzwert eines Magnetfelds, durch das verhindert werden kann, dass die Magnetpartikelantikörper **303** miteinander ausflocken, durch die Bedingung des folgenden Ausdrucks (6) definiert.

$$U_m / P_n = U_m / (k_B T) < 1 \quad (6)$$

[0074] Fig. 7 ist eine graphische Darstellung, die eine Beziehung des Verhältnisses eines Werts der Bindungsenergie U_m zu einem Wert der Energie P_n des thermischen Rauschens in Bezug auf die Stärke eines von außen angelegten Magnetfelds repräsentiert.

[0075] In Fig. 7 gibt die Abszissenachse die Stärke H_m (Einheit: mT) eines von außen angelegten Magnetfelds an und gibt die Ordinatenachse das Verhältnis (U_m / P_n) der Bindungsenergie U_m zu der Energie P_n des thermischen Rauschens an.

[0076] Zum Beispiel ist das Verhältnis der Bindungsenergie U_m zu der Energie P_n des thermischen Rauschens wie in der graphischen Darstellung aus Fig. 7 gezeigt, wenn der Durchmesser des Magnetpartikels **321** 270 nm beträgt.

[0077] Wie in Fig. 7 gezeigt ist, ist der Wert des Magnetfelds etwa 7 mT, wenn das Verhältnis U_m / P_n die Bedingung ($U_m / P_n < 1$) des Ausdrucks (6) erfüllt. Somit ist der obere Grenzwert des Magnetfelds etwa 7

mT, wenn der Durchmesser des Magnetpartikels **321** 270 nm ist.

[0078] Somit wird der obere Grenzwert des zweiten Magnetfelds **502** allgemein auf der Grundlage der graphischen Darstellung bestimmt, die auf der Grundlage des Verhältnisses (U_m / P_n) der Bindungsenergie U_m zu der Energie P_n des thermischen Rauschens und der Stärke H_m des Magnetfelds vorbereitet worden ist.

[Tatsächliche Messergebnisse]

[0079] Nachfolgend werden anhand von Fig. 8 Ergebnisse einer Magnetsignalmessung durch das Magnetsignalmesssystem **1** in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung dargestellt. Soweit erforderlich wird auf Fig. 3A bis Fig. 3F Bezug genommen.

[0080] Zum Ausführen einer Magnetsignalmessung wurde hier die im Folgenden beschriebene flüssige Probe **300** verwendet. Als die Magnetpartikel **321** zur Verwendung in der Zelltrennung wurden die kommerziell (von R & D Systems, Inc.) verfügbaren verwendet. Außerdem ist an der Oberfläche jedes Magnetpartikels **321** Streptavidin als ein Ersatz des zweiten Antikörpers **322** befestigt. Darüber hinaus wurde als eine gemessene Substanz ein Biotinmolekül verwendet und wurden in jedem der Biotinmoleküle Biotinperlen (Partikeldurchmesser: 3,3 μ m, Spherotech, Inc.) verwendet, die an dem Perlenträger **302** vorbereitend befestigt wurden. Dementsprechend wird hier irgendeine Substanz, die dem ersten Antikörper **311** in Fig. 3A bis Fig. 3F, Fig. 5A und Fig. 5B entspricht, nicht verwendet. Es wird angemerkt, dass das Biotinmolekül eine Eigenschaft, sich fest an das Streptavidin zu binden, aufweist.

[0081] Die Biotinperlen wurden in einer Pufferlösung auf 0 bis $2 \cdot 10^{15}$ pro Napf verdünnt. Nachfolgend wurden die Magnetpartikelantikörper **303** und die Biotinperlen miteinander gemischt und wurde das erste Magnetfeld **501** (0,5 mT) angelegt, während eine Bindungsreaktion zwischen den Magnetpartikelantikörpern **303** und den Biotinperlen ausgeführt wurde. Daraufhin wurde das zweite Magnetfeld **502** (1 mT) an die flüssige Probe **300** angelegt, die daraufhin der Bindungsreaktion ausgesetzt wurde, um die Magnetpartikelantikörper **303** zu magnetisieren, wonach durch den SQUID **101** ein Magnetsignal erhalten wurde.

[0082] Es wird angemerkt, dass die in diesem Experiment angenommenen Bedingungen für die Magnetfelder solche waren, die unter Verwendung der oben beschriebenen Ausdrücke (1) bis (6) auf der Grundlage der Magnetisierungsscharakteristik der genutzten Magnetpartikelantikörper **303** berechnet wurden.

[0083] Andererseits wurde als ein Kontrollexperiment der vorliegenden Ausführungsform eine Magnetsignalmessung durch ein üblicherweise verwendetes Verfahren, in dem ein Magnetfeld nur einmal angelegt wird, ausgeführt.

[0084] In dem üblicherweise verwendeten Verfahren wurden dieselben Biotinperlen, wie sie in dem Experiment der vorliegenden Ausführungsform verwendet wurden, und die Magnetpartikelantikörper **303** unter denselben Bedingungen wie in dem Experiment der vorliegenden Ausführungsform miteinander gemischt und wurde die flüssige Probe **300**, an die das erste Magnetfeld nicht angelegt wurde, hergestellt, um eine Bindungsreaktion auszuführen. Nachfolgend wurde an die flüssige Probe **300** ein Magnetfeld (60 mT) angelegt, um die Magnetpartikelantikörper **303** zu magnetisieren. Daraufhin wurde durch den SQUID **101** ein Magnetsignal gemessen.

[0085] Fig. 8 ist eine graphische Darstellung, die Messergebnisse auf der Grundlage jedes der Messverfahren repräsentiert.

[0086] In Fig. 8 gibt die Ordinatenachse die Stärke eines gemessenen Magnetsignals an und gibt die Abszissenachse die Anzahl der Biotinperlen an.

[0087] In Fig. 8 repräsentiert eine Linie **802** ein Messergebnis, das durch das üblicherweise verwendete Verfahren erhalten wurde, und repräsentiert eine Linie **801** ein Messergebnis, das durch das Verfahren auf der Grundlage der vorliegenden Ausführungsform erhalten wurde.

[0088] In dem üblicherweise verwendeten Verfahren zeigt ein Blindwert, der ein Messwert ist, der erhalten wird, wenn die Anzahl der Biotinperlen 0 ist, einen hohen Wert von etwa $6 \text{ m}\Phi_0$. Andererseits zeigt der Blindwert in dem Verfahren auf der Grundlage der vorliegenden Ausführungsform einen niedrigen Wert von etwa $0,8 \text{ m}\Phi_0$ und wird er im Vergleich zu dem üblicherweise verwendeten Verfahren auf etwa ein Achtel verringert.

[0089] Darüber hinaus ist eine Magnetsignalstärke, die erhalten wird, wenn die Anzahl der Biotinperlen $2 \cdot 10^5$ ist, in dem üblicherweise verwendeten Verfahren etwa $18 \text{ m}\Phi_0$, während sie in dem Verfahren auf der Grundlage der vorliegenden Ausführungsform etwa $12 \text{ m}\Phi_0$ ist. Allerdings werden beide Signale etwa $12 \text{ m}\Phi_0$ und sind somit die Absolutwerte der Stärken der jeweiligen Magnetsignale im Wesentlichen ungeändert, wenn die jeweiligen Blindwerte von den jeweiligen Magnetsignalen subtrahiert werden. Das heißt, das Magnetsignalmessverfahren in Übereinstimmung mit der vorliegenden Ausführungsform kann selbst in dem von dem Abschnitt, bei dem die Anzahl der Biotinperlen 0 ist, verschiedenen Bereich einen genauen Messwert liefern.

[0090] Aus dem Obigen ist zu verstehen, dass das Messverfahren auf der Grundlage der vorliegenden Ausführungsform ermöglicht, den Blindwert zu verringern und ein Magnetsignal von der flüssigen Probe **300** zu detektieren, ohne es zu verringern.

[0091] In Übereinstimmung mit der vorliegenden Ausführungsform wird das Magnetfeld wie im Folgenden beschrieben in zwei Phasen an die Magnetpartikelantikörper **303** in der flüssigen Probe **300** angelegt.

(1) Wenn sich die gemessenen Substanzen an die Magnetpartikelantikörper **303** binden, wird an die Magnetpartikelantikörper **303** zunächst das erste Magnetfeld **501** angelegt, das eine Stärke mit einem Maß hat, dass die Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikeln **321**, die die Magnetpartikelantikörper **303** bilden, aufeinander ausgerichtet werden können. Dies ermöglicht, den Komplex **351** mit den Richtungen der magnetischen Momente **400** in den Magnetpartikelantikörpern **303** (Magnetpartikeln **321**), die aufeinander ausgerichtet sind, zu bilden. Somit werden die Richtungen der magnetischen Momente **400** aufeinander ausgerichtet, wodurch in einer später auszuführenden Magnetsignalmessung ermöglicht wird, die Messung eines Magnetsignals zu erleichtern und eine Messgenauigkeit des Magnetsignals zu verbessern.

[0092] Da das erste Magnetfeld **501** eine Stärke in einem Maß aufweist, dass die Magnetpartikelantikörper **303** nicht miteinander ausflocken, flocken darüber hinaus redundante Magnetpartikelantikörper **303** nicht miteinander aus und bilden somit nicht den Komplex **351**.

(2) Nachfolgend wird an die Magnetpartikelantikörper **303** das zweite Magnetfeld **502** angelegt, das eine Stärke mit einem Maß hat, dass das Magnetsignal erhalten werden kann. Dies ermöglicht, dass von den Magnetpartikelantikörpern **303**, die die Komplexe **351** bilden, abgeleitete Magnetsignal zu messen. Das zweite Magnetfeld **502** hat hier eine Stärke in einem Maß, dass die Magnetpartikelantikörper **303** (die Magnetpartikel **321**) nicht miteinander ausflocken. Dies verhindert, dass redundante Magnetpartikelantikörper **303**, die nicht den Komplex **351** bilden, miteinander ausflocken. Dementsprechend ist es möglich, einen Blindwert eines von redundanten Magnetpartikelantikörpern **303**, die miteinander ausflocken, abgeleiteten Magnetsignals zu verringern.

[0093] Außerdem kann die Stärke des ersten Magnetfelds **501** dadurch richtig eingestellt werden, dass der untere Grenzwert der Stärke des ersten Magnetfelds **501** auf der Grundlage der Ausdrücke (1) bis (3) definiert wird.

[0094] Darüber hinaus kann die Stärke des zweiten Magnetfelds **502** dadurch richtig eingestellt werden, dass der obere Grenzwert der Stärke des zweiten Magnetfelds **502** auf der Grundlage der Ausdrücke (4) bis (6) definiert wird.

[0095] Ferner ermöglicht die Verwendung der flüssigen Probe **300** als eine Probe, eine Magnetmessung in einer kurzen Zeit auszuführen, da die Notwendigkeit für den Trocknungsprozess beseitigt ist, und das für einen immunologischen Test am besten geeignete Magnetsignalmesssystem **1** bereitzustellen.

[Geändertes Beispiel]

[0096] Da die vorliegende Ausführungsform in Bezug auf den magnetischen immunologischen Test beschrieben worden ist, in dem die Detektion eines Proteins wie in **Fig. 3A** bis **Fig. 3F** gezeigt ausgeführt wird, ist die gemessene Substanz das Antigen **301** und sind die Substanzen, die an dem Perlenträger **302** und an dem Magnetpartikelantikörper **303** befestigt sind und die sich spezifisch an das Antigen **301** binden, der erste Antikörper **311** bzw. der zweite Antikörper **322**. Als ein geändertes Beispiel der vorliegenden Ausführungsform kann eine gemessene Substanz ein Antikörper sein und können die Substanzen, die an den Magnetpartikelantikörper und an einem Perlenträger befestigt sind und die sich spezifisch an den Antikörper binden, Antigene sein. Darüber hinaus kann die vorliegende Ausführungsform als ein Bindungstest zwischen einem Magnetpartikelantikörper und einem Perlenträger unter Verwendung einer spezifischen und selektiven Bindung für eine niedermolekulare Substanz und eine von einem Protein verschiedene Nukleinsäuresubstanz geändert werden. Zum Beispiel kann eine Zusammensetzung angenommen werden, in der ein in einer gemessenen Substanz enthaltener Rezeptor mit einem Liganden wie etwa einem medizinischen Mittel als eine Bindesubstanz an einem Magnetpartikelantikörper und an einem Perlenträger befestigt ist. Darüber hinaus kann eine Zusammensetzung angenommen werden, in der die gemessene Substanz mit Streptavidin oder Neutravidin als eine Bindesubstanz an einem Magnetpartikelantikörper und an einem Perlenträger befestigt ist, wenn die gemessene Substanz ein Biotin ist oder wenn ein Biotin an die gemessene Substanz gebunden ist.

[0097] Darüber hinaus verwendet die vorliegende Ausführungsform die Sandwich-Bindungsreaktion, durch die die gemessenen Substanzen in der Lösung an zwei Typen von Bindesubstanzen (an den ersten Antikörper **311** und an den zweiten Antikörper **322**) gebunden werden, die an dem Perlenträger **302** bzw. an dem Magnetpartikelantikörper **303** befestigt sind, um eine Detektion der gemessenen Substanzen auszuführen. Außer der Sandwich-Bindungsreaktion unter Verwendung des Perlenträgers **302** und

der zwei anderen Typen von Bindesubstanzen kann ebenfalls eine andere Bindungsreaktion wie etwa die in **Fig. 9A** bis **Fig. 9D** gezeigte verwendet werden.

[0098] **Fig. 9A** bis **Fig. 9D** sind Ansichten, die schematisch eine Reaktion in einem geänderten Beispiel zeigen, in dem Magnetpartikelantikörper mit dazwischenliegenden gemessenen Substanzen wechselweise ausgeflockt werden. **Fig. 9A** ist eine schematische Ansicht, die einen Zustand innerhalb des Napfs **112** zeigt; **Fig. 9B** ist eine vergrößerte schematische Ansicht, die einen Magnetpartikelantikörper zeigt, an den eine Bindesubstanz gebunden ist; **Fig. 9C** ist eine vergrößerte schematische Ansicht, die die Bindesubstanz zeigt; und **Fig. 9D** ist eine vergrößerte schematische Ansicht, die eine gemessene Substanz zeigt.

[0099] Wenn als die gemessene Substanz z. B. eine niedermolekulare Substanz oder eine Nukleinsäuresubstanz verwendet wird, ist ihr Molekulargewicht niedrig, so dass es nicht mehr als eine Stelle gibt, die durch mehrere Bindesubstanzen erkannt wird. Wie in **Fig. 9A** bis **Fig. 9D** gezeigt ist, werden zu einer flüssigen Probe **300a** Magnetpartikelantikörper **911** hinzugefügt, die jeweils eine Zusammensetzung aufweisen, in der ein Typ einer bindenden Substanz **921**, die sich spezifisch an eine gemessene Substanz **901** binden kann, an einem Magnetpartikel **922** befestigt ist, um dies zu bewältigen. Obwohl der Perlenträger **302** (siehe **Fig. 3B**) nicht genutzt wird, binden sich die Magnetpartikelantikörper **911** in diesem Fall über gemessene Substanzen **901** aneinander, um einen Komplex **931** zu bilden, der die Magnetpartikelantikörper **911** enthält. Die als der Komplex **931** zusammengesetzten Magnetpartikelantikörper **911** weisen auf der Grundlage einer Anwendung des Magnetfelds eine Restmagnetisierung auf, da ihre Brown'sche Drehbewegung langsam wird. Dies ermöglicht, dass ein Magnetsignal detektiert wird.

[0100] Das in **Fig. 9A** bis **Fig. 9D** gezeigte Magnetsignaldetektierungsverfahren ist dasselbe wie das Verfahren durch die in **Fig. 2** gezeigte Magnetsignalmessvorrichtung. Dies ermöglicht, eine andere Substanz als ein Protein mit einem höheren Molekulargewicht zu detektieren.

[0101] Das in der Ausführungsform und in dem geänderten Beispiel, die oben beschrieben sind, implementierte Magnetsignalmessverfahren ermöglicht das Anlegen von Magnetfeldern durch die Magnetfeldanlageeinheit **108**, wobei als die Magnetfeldanlageeinheit **108** eine Magnetspule verwendet werden kann oder ein Magnet verwendet werden kann. Wenn z. B. eine Elektromagnetspule verwendet wird, wird durch das EIN/AUS (fließend oder abgeschaltet) eines Stroms, der in die Elektromagnetspule eingegeben werden soll, ein EIN/AUS (angelegt oder abgeschaltet) des ersten Magnetfelds und des zwei-

ten Magnetfelds ausgeführt. Andererseits wird das EIN/AUS des ersten Magnetfelds und des zweiten Magnetfelds durch Bewegung des Magneten ausgeführt, wenn ein Magnet verwendet wird.

[0102] Die vorliegende Erfindung ist nicht auf die obige Ausführungsform beschränkt, sondern kann verschiedene geänderte Beispiele enthalten. Zum Beispiel ist die obige Ausführungsform ausführlich beschrieben worden, um die vorliegende Erfindung leicht zu verstehen, wobei die vorliegende Erfindung aber nicht notwendig auf eine Ausführungsform, die alle oben beschriebenen Konfigurationen enthält, beschränkt ist.

[0103] Außerdem können die Funktionen, die die Steuervorrichtung **200** aufweist, mit Hardware implementiert werden, indem z. B. einige oder alle Funktionen mit integrierten Schaltungen ausgelegt werden. Darüber hinaus kann jede der Funktionen in der Steuervorrichtung **200** mit Software implementiert werden, auf deren Grundlage ein Prozessor wie etwa eine CPU (Zentraleinheit) Programme zum Implementieren der jeweiligen Funktionen interpretiert und ausführt. Informationen über die Programme zum Implementieren jeder Funktion, aller Tabellen, aller Dateien und dergleichen können in einer Aufzeichnungsvorrichtung wie etwa einem Speicher oder einer SSD (Festkörpervorrichtung) oder in einem Aufzeichnungsmedium wie etwa einer IC-Karte (Integrated-Circuit-Karte), einer SD-Karte (Secure-Digital-Karte) oder einer DVD (Digital Versatile Disc) gespeichert sein, anstatt in einem HDD (Hard Disk Drive) gespeichert zu sein.

[0104] Außerdem zeigt jede der Ausführungsformen Steuerleitungen und Informationsleitungen, die zur Erläuterung für notwendig gehalten werden, wobei sie hinsichtlich eines Produkts aber nicht notwendig alle Steuerleitungen und Informationsleitungen zeigt. Tatsächlich können fast alle Konfigurationen als miteinander verbunden angesehen werden.

[Beschreibung der Bezugszeichen]

1: Magnetsignalmesssystem, **100:** Magnetsignalmessvorrichtung, **101:** SQUID (Messeinheit), **106:** Probenbehälter, **107:** Drehmechanismus, **108:** Magnetfeldanlegeeinheit, **112:** Napf, **141:** erste Magnetfeldanlegeeinheit, **142:** zweite Magnetfeldanlegeeinheit, **300:** flüssige Probe, **301:** gemessene Substanz (zu messende Substanz), **302:** Perlesträger, **303:** Magnetpartikelantikörper (magnetische Substanz), **311:** erster Antikörper, **321:** Magnetpartikel (magnetische Substanz), **322:** zweiter Antikörper, **501:** erstes Magnetfeld, **502:** zweites Magnetfeld.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- JP 2014-039323 [0001]
- JP 4676361 [0006]
- JP 5189825 [0006]
- JP 2004-061144 [0010]

Patentansprüche

1. Magnetsignalmessvorrichtung, die umfasst:
 eine erste Magnetfeldanlegeeinheit, die dafür ausgelegt ist, an eine Probe, in der mehrere magnetische Substanzen und eine gemessene Substanz, die sich an die magnetischen Substanzen binden kann, in einem ungebundenen Zustand miteinander gemischt sind, ein erstes Magnetfeld anzulegen, wobei das erste Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass die Richtungen der magnetischen Momente in den magnetischen Substanzen aufeinander ausgerichtet werden können, aufweist;
 eine zweite Magnetfeldanlegeeinheit, die dafür ausgelegt ist, an die magnetischen Substanzen, an die das erste Magnetfeld angelegt worden ist, ein zweites Magnetfeld anzulegen, wobei das zweite Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass von den magnetischen Substanzen ein Magnetsignal erhalten werden kann, aufweist;
 und
 eine Messeinheit, die dafür ausgelegt ist, das von den magnetischen Substanzen abgeleitete Magnetsignal zu messen.

2. Magnetsignalmessvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Stärke H_r des ersten Magnetfelds einen unteren Grenzwert aufweist, der durch den folgenden Ausdruck (1) definiert ist:

$$(mH_r)/(k_B T) > 1, \quad (1)$$

wobei m einen Betrag eines magnetischen Moments der magnetischen Substanz angibt; H_r die Stärke des Magnetfelds angibt; $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$ die Boltzmann-Konstante angibt; und T eine Temperatur angibt.

3. Magnetsignalmessvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Stärke des zweiten Magnetfelds einen oberen Grenzwert aufweist, der einen durch den folgenden Ausdruck (2) definierten Wert von U_m/P_n erfüllt:

$$U_m/P_n < 1, \quad (2)$$

wobei U_m durch den folgenden Ausdruck (3) definiert ist und P_n durch den folgenden Ausdruck (4) definiert ist:

$$U_m = -\mu_0 m^2 / 2\pi d^3, \quad (3)$$

$$P_n = k_B T, \quad (4)$$

wobei μ_0 eine Vakuumpermeabilität angibt; m einen Betrag eines magnetischen Moments der magnetischen Substanz angibt; d eine Entfernung zwischen den magnetischen Substanzen angibt; $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$

die Boltzmann-Konstante angibt; und T eine Temperatur angibt.

4. Magnetsignalmessvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Probe eine flüssige Probe ist, in der die magnetischen Substanzen und die gemessene Substanz in einer Lösung vorhanden sind.

5. Magnetsignalmessverfahren, das durch eine Magnetsignalmessvorrichtung, die ein von mehreren magnetischen Substanzen, die sich an eine gemessene Substanz binden, abgeleitetes Magnetsignal misst, implementiert wird, wobei das Magnetsignalmessverfahren umfasst:

Anlegen eines ersten Magnetfelds an eine Probe, in der die magnetischen Substanzen und die gemessene Substanz in einem ungebundenen Zustand miteinander gemischt sind, wobei das erste Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass die Richtungen der magnetischen Momente in den magnetischen Substanzen aufeinander ausgerichtet werden können, aufweist;
 Anlegen eines zweiten Magnetfelds an die magnetischen Substanzen, an die das erste Magnetfeld angelegt worden ist, wobei das zweite Magnetfeld eine Stärke in einem Maß, dass die magnetischen Substanzen nicht miteinander ausflocken, und in einem Maß, dass von den magnetischen Substanzen das Magnetsignal erhalten werden kann, aufweist; und
 Messen des von den magnetischen Substanzen abgeleiteten Magnetsignals.

6. Magnetsignalmessverfahren nach Anspruch 5, wobei die Stärke H_r des ersten Magnetfelds einen unteren Grenzwert aufweist, der durch den folgenden Ausdruck (1) definiert ist:

$$(mH_r)/(k_B T) > 1, \quad (1)$$

wobei m einen Betrag des magnetischen Moments der magnetischen Substanz angibt; H_r die Stärke des Magnetfelds angibt; $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$ die Boltzmann-Konstante angibt; und T eine Temperatur angibt.

7. Magnetsignalmessverfahren nach Anspruch 5, wobei die Stärke des zweiten Magnetfelds einen oberen Grenzwert aufweist, der einen durch den folgenden Ausdruck (2) definierten Wert von U_m/P_n erfüllt:

$$U_m/P_n < 1, \quad (2)$$

wobei U_m durch den folgenden Ausdruck (3) definiert ist und P_n durch den folgenden Ausdruck (4) definiert ist:

$$U_m = -\mu_0 m^2 / 2\pi d^3, \quad (3)$$

$$P_n = k_B T, \quad (4)$$

wobei μ_0 eine Vakuumpermeabilität angibt; m einen Betrag eines magnetischen Moments der magnetischen Substanz angibt; d eine Entfernung zwischen den magnetischen Substanzen angibt; $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$ die Boltzmann-Konstante angibt und T eine Temperatur angibt.

8. Magnetsignalmessvorrichtung nach Anspruch 5, wobei die Probe eine flüssige Probe ist, in der die magnetischen Substanzen und die gemessene Substanz in einer Lösung vorhanden sind.

Es folgen 9 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1A

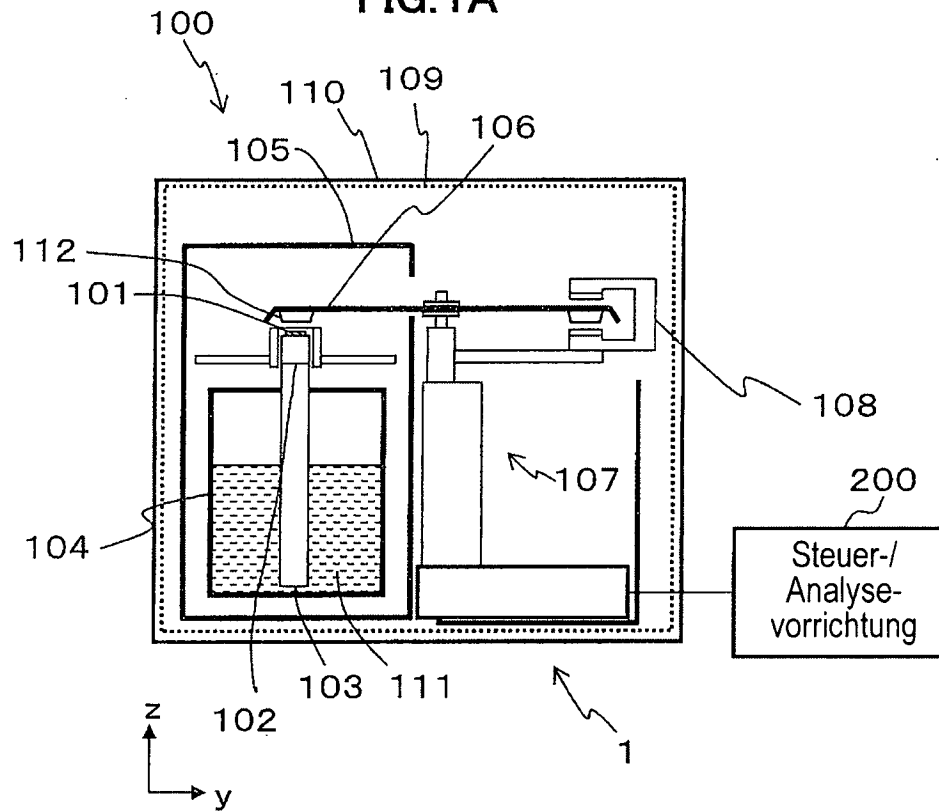


FIG. 1B

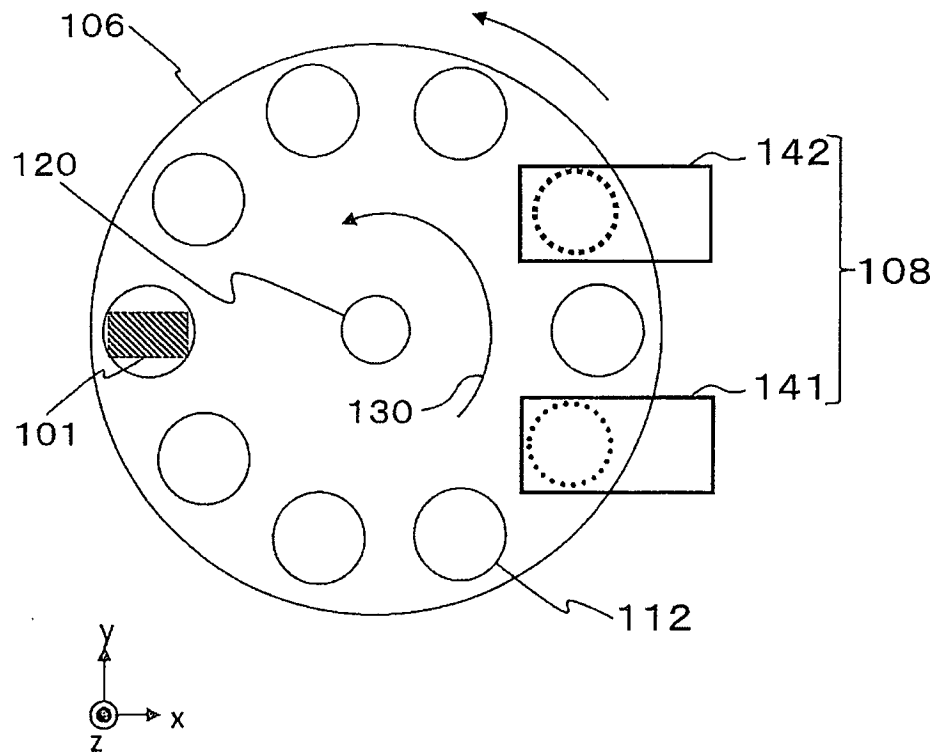


FIG. 2

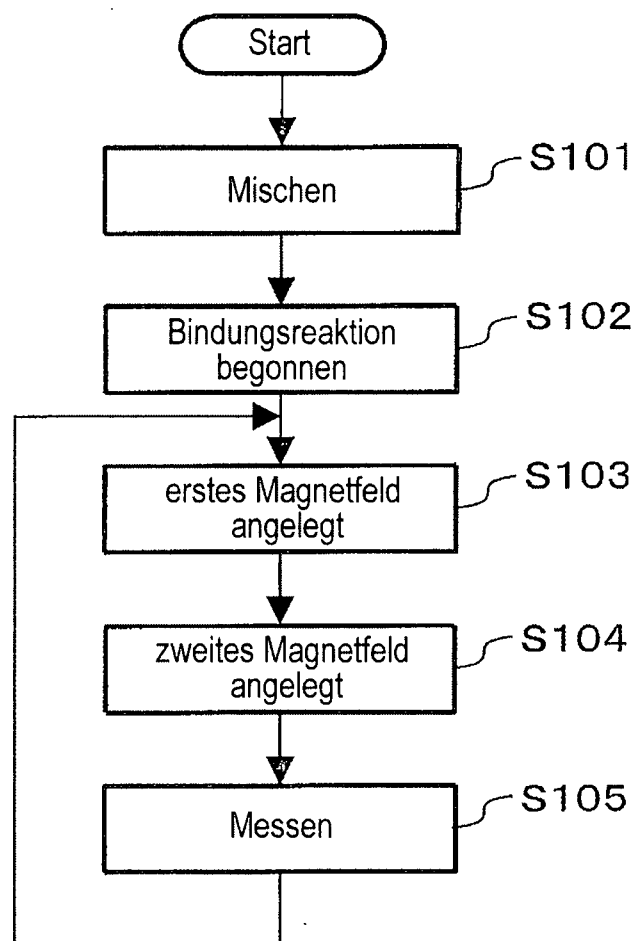


FIG. 3A

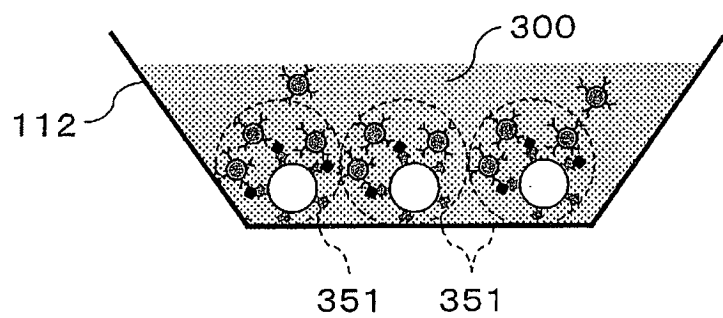


FIG. 3B

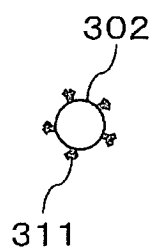


FIG. 3C



FIG. 3D

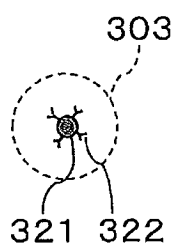


FIG. 3E

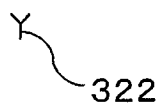


FIG. 3F

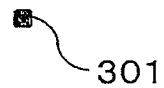


FIG. 4A

Vergleichsbeispiel

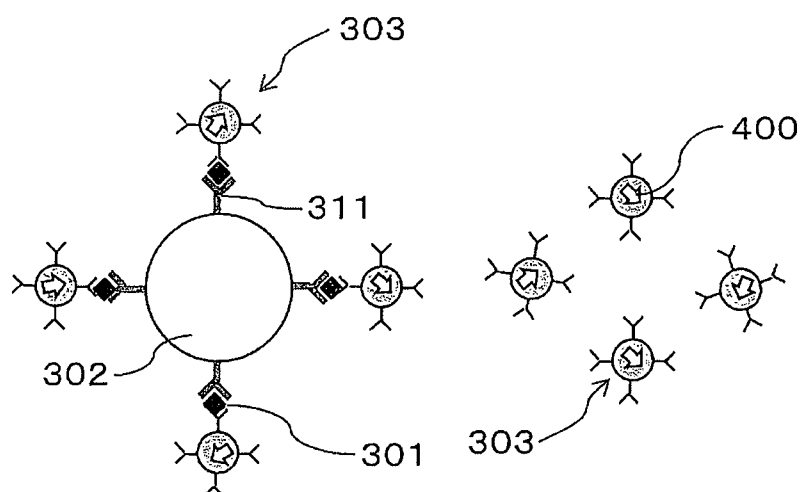


FIG. 4B

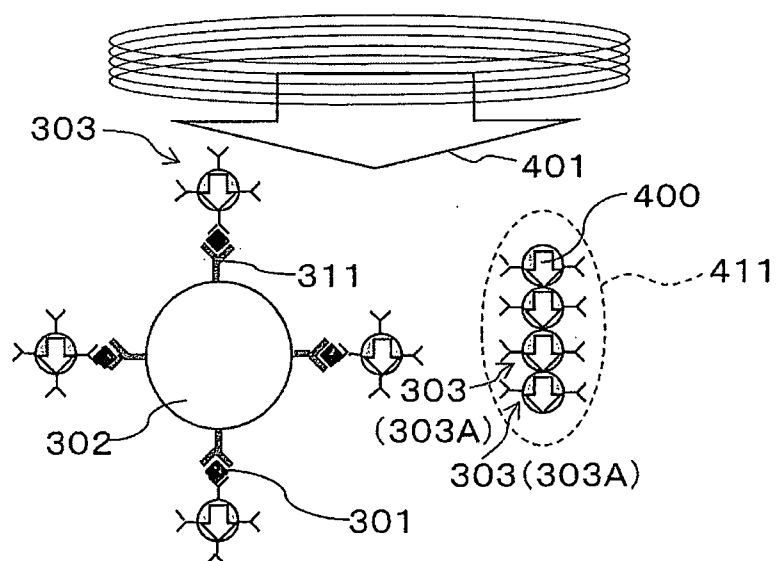


FIG. 5A

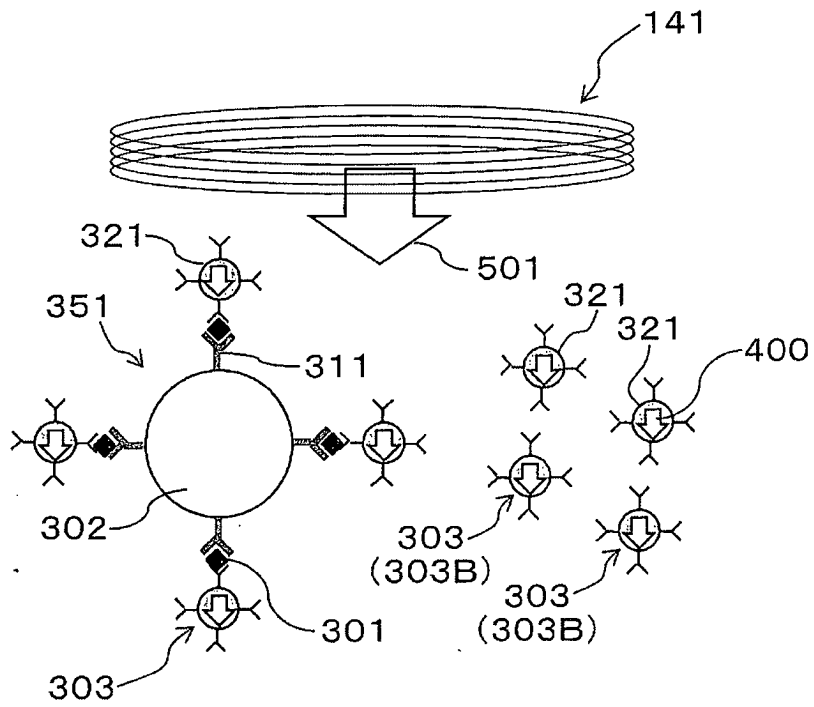


FIG. 5B

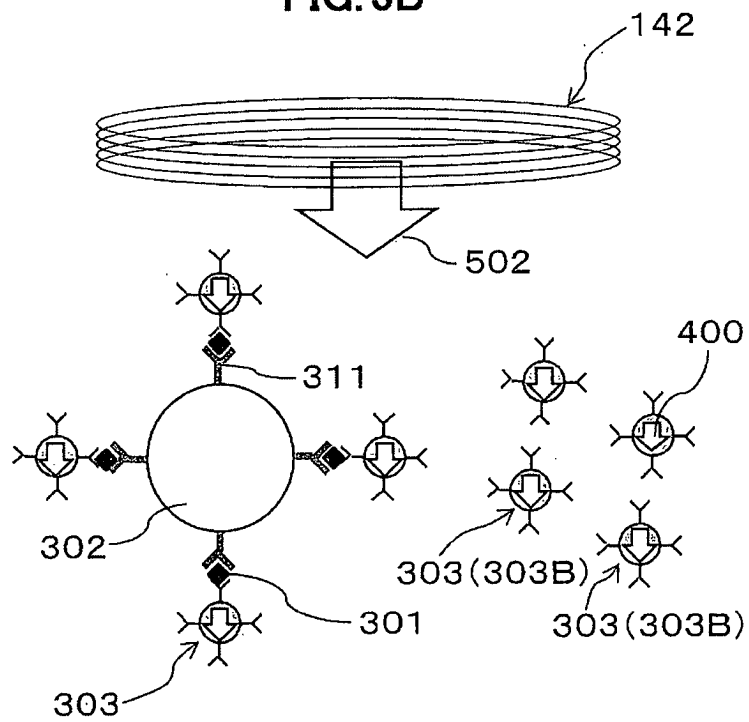


FIG. 6

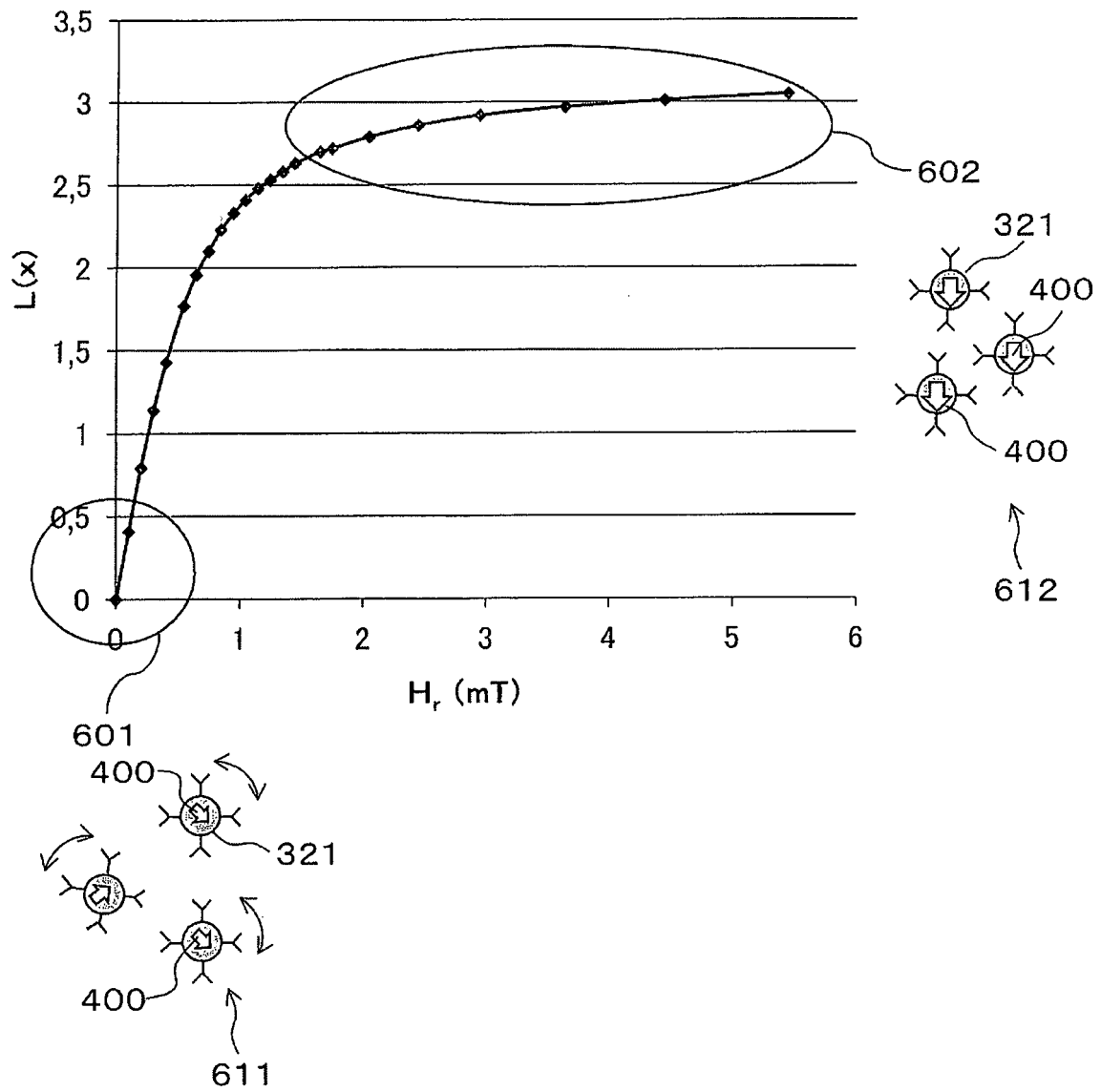


FIG. 7

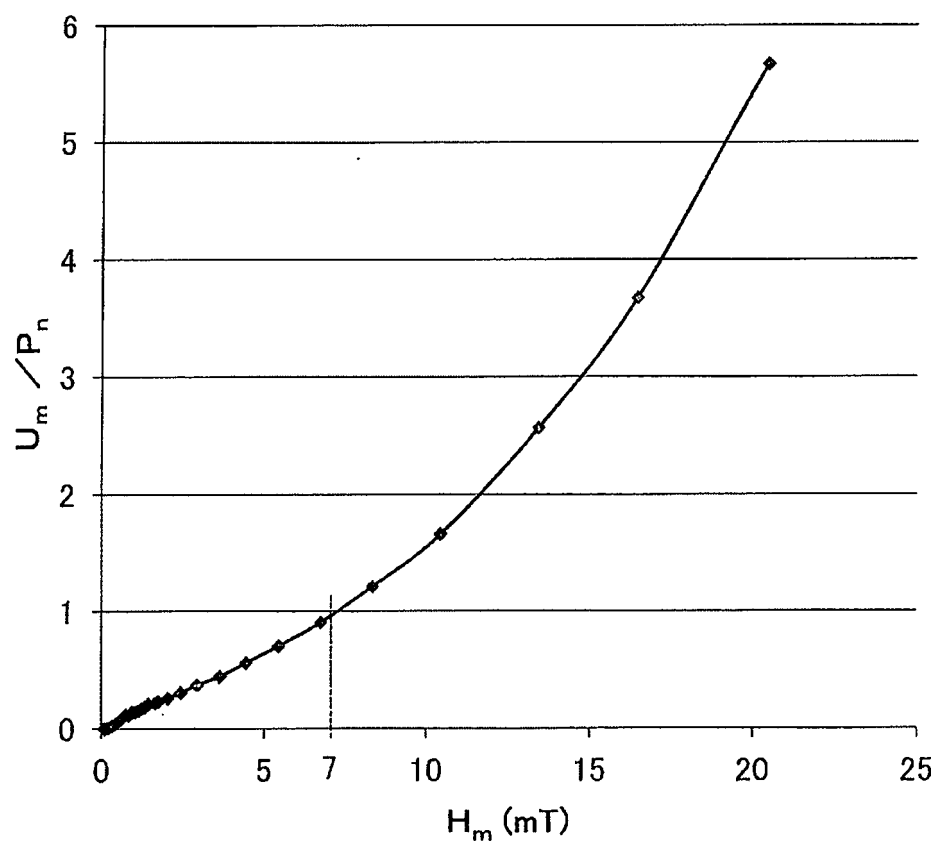


FIG.8

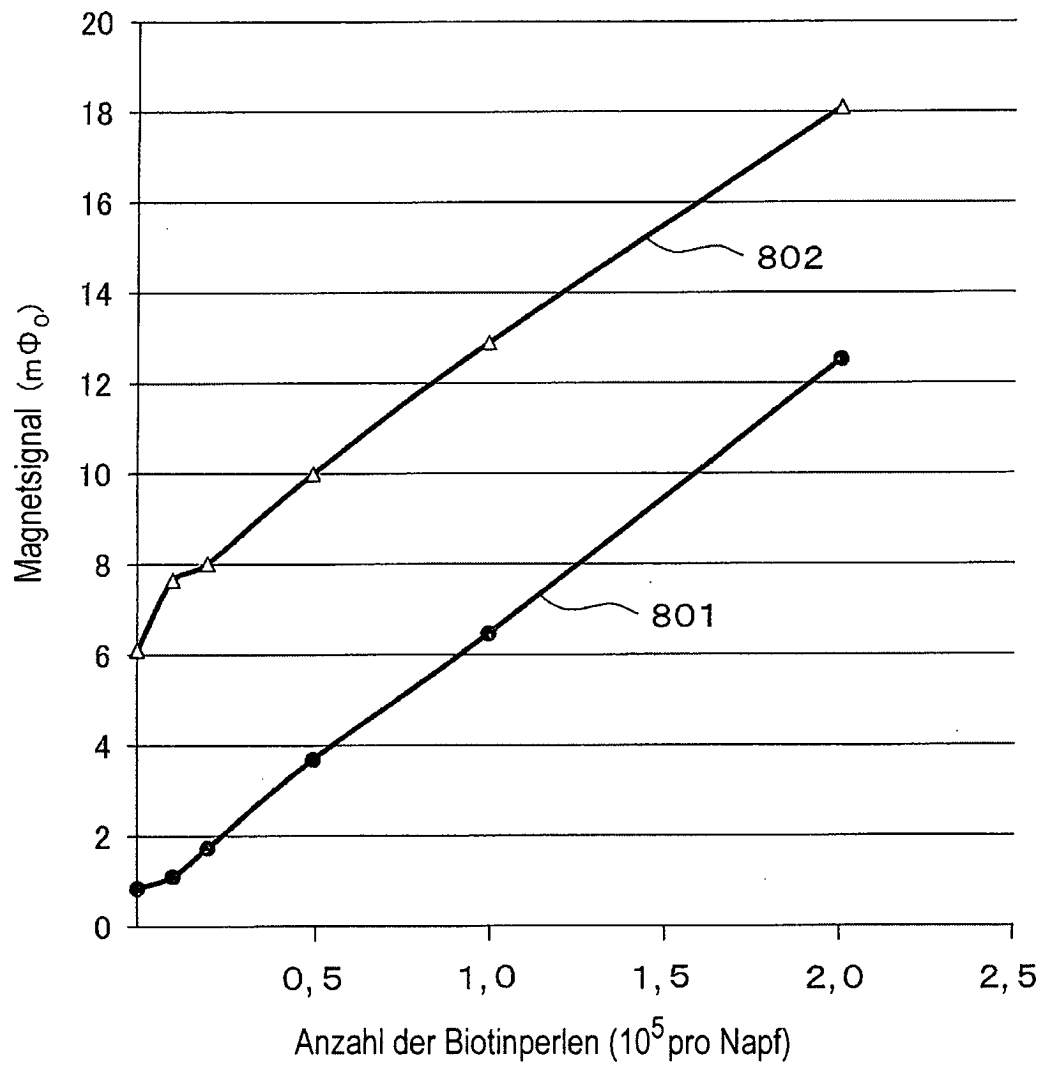


FIG. 9A

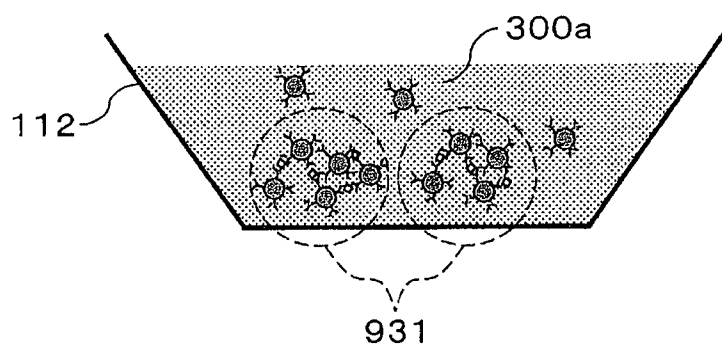


FIG. 9B

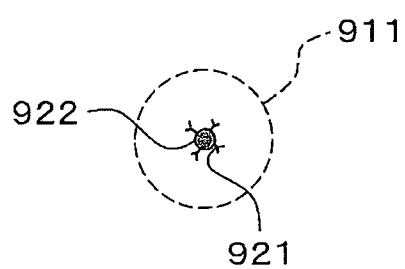


FIG. 9C

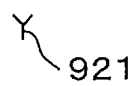


FIG. 9D

