

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7362336号
(P7362336)

(45)発行日 令和5年10月17日(2023.10.17)

(24)登録日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(51)国際特許分類

FI

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 5 0 1 D

G 0 1 N 33/545 (2006.01)

G 0 1 N 33/545 Z

請求項の数 15 (全21頁)

(21)出願番号	特願2019-139899(P2019-139899)	(73)特許権者	594164542 キヤノンメディカルシステムズ株式会社 栃木県大田原市下石上1385番地
(22)出願日	令和1年7月30日(2019.7.30)		
(65)公開番号	特開2020-24198(P2020-24198A)	(74)代理人	110003708 弁理士法人鈴榮特許総合事務所
(43)公開日	令和2年2月13日(2020.2.13)		
審査請求日	令和4年5月30日(2022.5.30)	(72)発明者	杉田 悟 栃木県大田原市下石上1385番地 キ ヤノンメディカルシステムズ株式会社内
(31)優先権主張番号	特願2018-148773(P2018-148773)		
(32)優先日	平成30年8月7日(2018.8.7)	(72)発明者	田原 博寿 栃木県大田原市下石上1385番地 キ ヤノンメディカルシステムズ株式会社内
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	審査官	北条 弥作子
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 検体中の検出対象を検出又は定量する方法、反応混合液を攪拌する方法、液体媒体の流動を引き起こす方法、添加剤、試薬、および自動分析装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

検体中の検出対象を検出又は定量する方法であって、
担体と、前記担体に担持されかつ前記検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む親和性材料、
金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子、および
前記検体
を含む反応混合液にパルス光を照射して、前記反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことと、
前記親和性材料と前記検出対象とから構成される複合体に基づいて、前記検出対象を検出又は定量することと
を含む方法。

【請求項2】

前記担体が担体粒子である請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記担体粒子がラテックス粒子である請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記パルス光がパルスレーザー光である請求項1～3の何れか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記金属ナノ粒子がロッド形状またはプレート形状を有する請求項1～4の何れか1項

に記載の方法。

【請求項 6】

前記金属ナノ粒子が金ナノ粒子または銀ナノ粒子である請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記親和性物質が抗原または抗体である請求項 1 ～ 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記ナノ攪拌子が、前記金属ナノ粒子と、前記金属ナノ粒子の表面に結合した有機ポリマーとを含む請求項 1 ～ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌するための添加剤であって、扁平な形状を有する金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子を含む添加剤。

【請求項 10】

検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌するための添加剤であって、プレート形状を有する金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子を含む添加剤。

【請求項 11】

検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を調製するための試薬であって、緩衝液と、扁平な形状を有する金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子とを含む試薬。

【請求項 12】

検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を調製するための試薬であって、緩衝液と、プレート形状を有する金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子とを含む試薬。

【請求項 13】

検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌する方法であって、
担体と、前記担体に担持されかつ前記検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む親和性材料、
金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子、および
前記検体
を含む反応混合液にパルス光を照射して、前記反応混合液の液体部分の流動を引き起こすこと
を含む方法。

【請求項 14】

液体媒体の流動を引き起こす方法であって、
液体媒体と、
前記液体媒体中に分散され、かつ金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子と
を含む分散液にパルス光を照射して、前記液体媒体の流動を引き起こすこと
を含む方法。

【請求項 15】

担体と、前記担体に担持されかつ検体中の検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む親和性材料、
金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子、および
前記検体
を含む反応混合液を収容する試薬容器へ第 1 のパルス光を照射し、前記反応混合液の液体部分の流動を引き起こさせる第 1 光源と、
前記試薬容器へ第 2 の光を照射する第 2 光源と、
前記第 2 の光が前記試薬容器から出射した光を検出する光検出器と
を具備する自動分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の実施形態は、検体中の検出対象を検出又は定量する方法、反応混合液を攪拌す

10

20

30

40

50

る方法、液体媒体の流動を引き起こす方法、添加剤、試薬、および自動分析装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、検体中の検出対象を検出する方法として、ラテックス凝集法が行われてきた。ラテックス凝集法とは、例えば、生体試料等の検体中における抗原を検出する場合、検体と、抗原に特異的に結合する抗体もしくはそのフラグメントを担持させたラテックスとを混合して、ラテックスの凝集の程度を測定することにより、抗原を検出又は定量する方法である。

【0003】

このラテックス凝集法によれば、検体に含まれる抗原が複数のラテックス結合抗体を架橋させ、ラテックスの凝集を促す。しかし、抗原が微量の場合、その架橋が起こりにくい。そのため、ラテックスが十分に凝集せず、凝集しても検出感度以下となって検出できない。このため、微量の抗原を迅速に検出することが困難であった。

10

【0004】

そこで、検体と試薬とを反応させるための攪拌の時間を短縮するため、検体と試薬とを含む液体試料に、共振周波数帯内の音波を放射させて音響流を生じさせる攪拌装置が提案されている。しかし、この音波は、反応容器の壁面に取り付けられた発音部から生じ、容器内の液体試料の全体を攪拌すべく、数MHz～数百MHz程度の高周波を要する。そのため、蛋白質等の検出対象が熱変性するおそれがある。蛋白質の熱変性等の、検体に対するダメージを最小限にするためには、音波発生時間を瞬時に抑える必要があり、攪拌が不十分となるおそれもあった。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特公昭58-11575号公報

特開2010-91306号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

発明が解決しようとする課題は、検体に対するダメージを抑えつつ、検出対象に対して親和性を有する親和性物質と検出対象との反応を促進させることである。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

実施形態によれば、検体中の検出対象を検出又は定量する方法であって、担体と、前記担体に担持されかつ前記検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む親和性材料、金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子、および前記検体を含む反応混合液に光を照射して、前記反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことと、前記親和性材料と前記検出対象とから構成される複合体に基づいて、前記検出対象を検出又は定量することを含む方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

40

【0008】

【図1A】図1Aは、金属ナノ粒子の膨張・収縮運動の一例を模式的に示す図である。

【図1B】図1Bは、金属ナノ粒子の膨張・収縮運動の別の例を模式的に示す図である。

【図2】図2は、ラテックス凝集法を行った場合の反応混合液中の様子の一例を模式的に示す図である。

【図3】図3は、本実施形態に係る自動分析装置の機能構成の例を表すブロック図である。

【図4】図4は、図3に示される分析機構の構成の一例を表す模式図である。

【図5】図5は、図4で示されるA-A断面の例を表す模式図である。

【図6】図6は、反応曲線を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

50

【0009】

1. 検体中の検出対象を検出又は定量する方法

検体中の検出対象を検出又は定量する方法は、

担体と、前記担体に担持されかつ前記検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む親和性材料、

金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子、および

前記検体

を含む反応混合液に光を照射して、前記反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことと、

前記親和性材料と前記検出対象とから構成される複合体に基づいて、前記検出対象を検出又は定量することと

を含む。

【0010】

この方法は、検体中の検出対象を検出又は定量する任意の方法に使用することができ、とりわけ、抗原抗体反応を利用して検体中の検出対象の検出又は定量する方法（すなわち、イムノアッセイ）に使用することができる。この方法は、例えば、ELISA法（酵素免疫測定法）、CLEIA法（化学発光酵素免疫測定法）、凝集法などに使用することができ、好ましくは凝集法、より好ましくはラテックス凝集法に使用することができる。

【0011】

1-1. 反応混合液

反応混合液に含まれる「検体」、「親和性材料」および「ナノ攪拌子」について、以下で順に説明する。

【0012】

「検体」

検体は、任意の生体試料であり、例えば、体液または排泄物の抽出液であり、具体的には、血液、血清、血漿、尿、リンパ液、喀痰、糞便の抽出液等が挙げられる。

【0013】

検体中に含まれる検出対象は、臨床診断に利用される物質が挙げられ、具体的には、体液、尿、喀痰、糞便中等に含まれる、ヒトイムノグロブリンG、ヒトイムノグロブリンM、ヒトイムノグロブリンA、ヒトイムノグロブリンE、ヒトアルブミン、ヒトフィブリノーゲン（フィブリン及びそれらの分解産物）、 α -フェトプロテイン（AFP）、C反応性タンパク質（CRP）、ミオグロビン、ガン胎児性抗原、肝炎ウイルス抗原、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）、ヒト胎盤性ラクトゲン（HPL）、HIVウイルス抗原、アレルゲン、細菌毒素、細菌抗原、酵素、ホルモン（例えば、ヒト甲状腺刺激ホルモン（TSH）、インスリン等）、核酸、PCR等により増幅された核酸、サイトカイン、薬剤等が挙げられる。

【0014】

「親和性材料」

親和性材料は、担体と、担体に担持されかつ検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む。

【0015】

親和性物質は、好ましくは、検出対象に対して特異的に結合する物質である。親和性物質は、例えば、抗原または抗体である。親和性物質は、検出対象が抗原である場合、抗体とすることができる。抗体は、いかなるタイプの免疫グロブリン分子であってもよく、Fab等の抗原結合部位を有する免疫グロブリン分子断片であってもよい。また、抗体は、モノクローナル抗体でもポリクローナル抗体でもよいが、抗原の異なる抗原決定基を認識するモノクローナル抗体であることが好ましい。あるいは、親和性物質は、検出対象が抗体である場合、この抗体が認識する抗原決定基を有する抗原とすることができる。

【0016】

親和性物質を担持させるための担体は、特に限定されず、多様な形態であってよい。担体は、例えば、担体粒子、磁気粒子、膜、マイクロタイターウェル等のウェル、スライド

10

20

30

40

50

材、プレート、微小加工チップ、ペレット、ディスク、毛細管、中空繊維、針、固体繊維等が挙げられる。

【0017】

担体は、好ましくは担体粒子である。担体粒子は、凝集法で一般に使用される担体粒子を使用することができる、担体粒子は、例えば、セルロース粒子、多孔質ガラス粒子、シリカゲル粒子、ジビニルベンゼンにより随意的に架橋されている低架橋度及び高架橋度ポリスチレン粒子、グラフト化コポリマー粒子、ポリアクリルアミド粒子、ラテックス粒子、N，N－ビス－アクリロイル・エチレン・ジアミンにより随意的に架橋されているジメチルアクリルアミド粒子、及び疎水性ポリマーにより被覆されているガラス粒子等が挙げられる。あるいは、担体粒子は、アルカンチオレート誘導した金、ポリアミド、アクリルコポリマー、ナイロン、デキストラン、ポリアクロレイン等を含む粒子であってもよい。担体粒子は、例えば20～800nm、好ましくは100～400nmの平均粒径を有する。

10

【0018】

担体粒子は、好ましくはラテックス粒子である。ラテックス粒子は、ラテックス凝集法で使用される担体粒子をいう。ラテックス粒子は、公知のものを使用することができ、例えば、ポリスチレン系ラテックス粒子が挙げられる。

【0019】

親和性材料は、親和性物質と担体とを結合させることによって作製することができる。例えば、親和性物質が抗体又は抗原である場合、物理吸着法、化学結合法等の常法を用いて、親和性物質を担体と直接結合させることができる。あるいは、互いに親和性を有する物質（例えば、アビジン及びビオチン、グルタチオン及びグルタチオンSトランスフェラーゼ）を介して、親和性物質を担体と間接的に結合させてもよい。

20

【0020】

「ナノ攪拌子」

ナノ攪拌子は、金属ナノ粒子を含む。金属ナノ粒子は、液体媒体中に分散された状態で光照射されると、ブラウン運動よりも大きい運動をする。金属ナノ粒子は、液体媒体中に分散された状態で光照射されると、光エネルギーによって光照射面において膨張し、かかる膨張は、金属の高い熱伝導率のため、非金属と比べて、光照射面のより広い面積にわたって起こる。したがって、金属ナノ粒子は、液体媒体中で光照射されると、光照射面のみで、より広い面積にわたって膨張が起こるため、その反動により運動量が効果的に増大する。複数の金属ナノ粒子が、液体媒体中に分散され、個々の粒子の運動量が増大すると、液体媒体に乱流を発生させることができる。

30

【0021】

金属ナノ粒子は、液体媒体中に分散された状態でパルス光を照射されると、照射時に光照射面において膨張し、非照射時に元の形に収縮（すなわち復元）することが知られている。かかる膨張および収縮は、金属の高い熱伝導率のため、非金属と比べて、光照射面のより広い面積にわたって起こることが知られている。したがって、金属ナノ粒子は、液体媒体中でパルス光を照射されると、光照射面のみで、より広い面積にわたって膨張・収縮を繰り返すため、その反動により運動量が効果的に増大する。複数の金属ナノ粒子が、液体媒体中に分散され、個々の粒子の運動量が増大すると、液体媒体に乱流を発生させることができる。この様子の例を図1Aおよび図1Bに示す。

40

【0022】

図1Aおよび図1Bにおいて、金属ナノ粒子は、例えば、ロッド形状を有する。図1Aは、パルス光が、金属ナノ粒子の側面に照射された場合を示す。図1Aにおいて、金属ナノ粒子は、液体媒体中でパルス光を照射されると、光照射面において膨張・収縮運動を繰り返し、その反動により光照射面とは反対の方向（図1Aにおいて右方向）に移動する。複数の金属ナノ粒子が、液体媒体中に分散され、上述のように移動すると、液体媒体に乱流が発生する。その結果、液体媒体の攪拌効果を得ることができる。

【0023】

50

図1Bは、パルス光が、金属ナノ粒子の側面のうち一方の底面の近傍のみに照射された場合を示す。このような状況は、例えば、他の金属ナノ粒子や親和性材料の存在によって、金属ナノ粒子へのパルス光の照射が遮られた場合に起こり得る。図1Bにおいても図1Aと同様、金属ナノ粒子は、液体媒体中でパルス光を照射されると、光照射面において膨張・収縮運動を繰り返し、その反動により光照射面とは反対の方向（図1Bにおいて右下方向）に移動する。また、図1Bでは、金属ナノ粒子の側面のうち一方の底面の近傍のみで膨張・収縮が起こるため、モーメントが発生し、粒子の回転運動が起こる。複数の金属ナノ粒子が、液体媒体中に分散され、上述のように回転運動をすると、液体媒体に乱流が発生する。その結果、液体媒体の攪拌効果を得ることができる。

【0024】

金属ナノ粒子は、任意の種類金属からなるナノ粒子を使用することができる。金属ナノ粒子は、例えば $20 \sim 450 \text{ W/m} \cdot \text{K}$ 、好ましくは $30 \sim 430 \text{ W/m} \cdot \text{K}$ の熱伝導率（ 300 K ）を有する金属からなるナノ粒子を使用することができる。金属ナノ粒子の形状は任意であるため、金属ナノ粒子のサイズを平均円相当径で表現すると、例えば $10 \sim 1000 \text{ nm}$ 、好ましくは $20 \sim 200 \text{ nm}$ の平均円相当径を有する。本明細書において平均円相当径は、以下の方法によって得られた値を指す。

【0025】

走査電子顕微鏡（SEM）を用いて、金属ナノ粒子のSEM像を撮影する。次いで、各SEM像に写っている粒子の中から、全体が見えている粒子を無作為に50個選択し、選択した各粒子の面積を求める。これら面積と等しい面積を有している円の直径をそれぞれ算出し、更に、これら直径の算術平均を求める。この算術平均を平均円相当径とする。

【0026】

金属ナノ粒子は、かかるナノレベルのサイズを有することにより、反応混合液中に効率良く分散させることができる。

【0027】

金属ナノ粒子は、例えば $2 \sim 25 \text{ g/cm}^3$ 、好ましくは $5 \sim 20 \text{ g/cm}^3$ の比重を有する。金属ナノ粒子は、かかる比重を有することにより、液体媒体を効率良く攪拌することができる。

【0028】

金属ナノ粒子は、液体媒体に効果的に乱流を発生させることができるように、角を有する形状を有することが好ましい。あるいは、金属ナノ粒子は、液体媒体に効果的に乱流を発生させることができるように、一方向に伸びた形状、または扁平な形状を有することが好ましい。すなわち、金属ナノ粒子は、ロッド形状またはプレート形状を有することが好ましい。

【0029】

ロッド形状は、例えば、高さ方向に伸びた円柱形状、高さ方向に伸びた楕円柱形状、高さ方向に伸びた四角柱形状、高さ方向に伸びた三角柱形状などが挙げられる。これらの中では、移動したときに効果的に乱流を発生させることができるため、高さ方向に伸びた三角柱形状が好ましい。ロッド形状の場合、短軸が、例えば約 4 nm ～ 約 9 nm であり、長軸が、例えば約 10 nm ～ 約 65 nm であり、短軸の長さに対する長軸の長さの比が、例えば $2 \sim 9$ である。

【0030】

プレート形状は、扁平な円柱形状、扁平な楕円柱形状、扁平な四角柱形状、扁平な三角柱形状などが挙げられる。これらの中では、移動したときに効果的に乱流を発生させることができるため、扁平な三角柱形状が好ましい。プレート形状の場合、プレートの厚さが、例えば約 8 nm ～ 約 20 nm であり、平面の長さが、例えば約 20 nm ～ 約 110 nm であり、プレートの厚さに対する平面の長さの比が、例えば $2 \sim 11$ である。

【0031】

金属ナノ粒子の材質は、特に制限されないが、好ましくは、金ナノ粒子、銀ナノ粒子、またはバナジウムナノ粒子である。金属ナノ粒子は、異方性貴金属ナノ粒子として市販さ

10

20

30

40

50

れているものを使用することができ、例えば、銀ナノ粒子（商品名：A g - W S 6 - C ；形状：約 1 0 ～ 2 0 n m の厚さおよび約 1 1 0 n m の平面の長さを有するプレート形状、プレート形状は扁平な三角柱形状を含む；吸収ピーク波長：9 0 0 ± 3 0 n m ；大日本塗料株式会社）、金ナノ粒子（商品名：A u - W P 7 - C ；形状：約 8 n m の短軸の長さおよび約 6 5 n m の長軸の長さを有するロッド形状；吸収ピーク波長：1 2 5 0 ± 5 0 n m ）を使用することができる。

【 0 0 3 2 】

使用される金属ナノ粒子は、全てが同一の形状または同一の材質を有している必要は無く、形状の異なる金属ナノ粒子の混合物であってもよいし、材質の異なる金属ナノ粒子の混合物であってもよい。

【 0 0 3 3 】

ナノ攪拌子は、上記金属ナノ粒子に加えて、金属ナノ粒子の表面に結合した有機ポリマーを含んでいてもよい。有機ポリマーは、典型的には、疎水性を有する有機ポリマーであり、例えば、ポリエチレングリコール、グリシジルメタクリレートである。金属ナノ粒子の表面に結合した有機ポリマーは、反応混合液の液体部分（すなわち水）をはじくように水を移動させる機能を果たす。これにより反応混合液の液体部分の流動を更に引き起こすことができる。反応混合液の液体部分の流動を更に引き起こすと、親和性物質と検出対象とが接触する機会を更に増大し、これにより親和性物質と検出対象との結合反応および凝集反応を更に促進することができる。

【 0 0 3 4 】

ナノ攪拌子は、反応混合液の液体部分の全体の流動を引き起こすことができる量で反応混合液中に含まれることが好ましく、例えば、ナノ攪拌子を除く反応混合液の総量に対して 0 . 0 1 質量% 以上の量で、反応混合液中に含まれることが好ましい。ナノ攪拌子は、その存在が検出または定量に影響を及ぼす可能性を排除するため、ナノ攪拌子を除く反応混合液の総量に対して 1 0 質量% 以下の量で、反応混合液中に含まれることが好ましい。すなわち、ナノ攪拌子は、ナノ攪拌子を除く反応混合液の総量に対して 0 . 0 5 ～ 1 質量% の量で、反応混合液中に含まれることが好ましい。

【 0 0 3 5 】

「反応混合液」

反応混合液は、緩衝液を液体成分として含む。反応混合液の総量は、特に制限されないが、微量の検出対象を検出又は定量する場合には、例えば 5 0 ～ 3 0 0 0 μ L 、好ましくは 1 0 0 ～ 4 0 0 μ L とすることができる。

【 0 0 3 6 】

反応混合液は、ナノ攪拌子を含む緩衝液と、親和性材料と、検体とを容器中で混合することにより調製することができる。例えば、反応混合液は、ナノ攪拌子を含む緩衝液と検体とを混合し、得られた中間混合液に親和性材料を添加することにより調製してもよい。

【 0 0 3 7 】

1-2. 光照射

この方法では、上記反応混合液に光を照射して、反応混合液の液体部分の流動を引き起こす。

【 0 0 3 8 】

光は、複数波長の混在する光でもよいが、レーザー光が好ましい。また、光は、連続的に照射されても間歇的に照射されてもよいが、パルス光が好ましい。したがって、光は、パルスレーザー光がより好ましい。

【 0 0 3 9 】

レーザー光を照射する場合、波長は、好ましくは、金属ナノ粒子の吸収ピーク波長の付近の波長であり、例えば、金属ナノ粒子の吸収ピーク波長 ± 2 0 0 n m の範囲内の波長である。レーザー光の波長は、金属ナノ粒子の分光特性を紫外可視近赤外分光光度計で測定することにより決定してもよい。上述の銀ナノ粒子（商品名：A g - W S 6 - C ）を金属ナノ粒子として使用した場合、レーザー光の波長は、例えば 7 0 0 ～ 1 1 0 0 n m とする

10

20

30

40

50

ことができる。上述の金ナノ粒子（商品名：Au-WP7-C）を金属ナノ粒子として使用した場合、レーザー光の波長は、例えば1050～1450 nmとすることができる。

【0040】

複数波長の混在する光を照射する場合、光は、金属ナノ粒子の吸収ピーク波長の付近の波長を含んでいればよい。

【0041】

光がパルス光の場合、パルスエネルギーは、例えば50～400 mJであり、周波数は、例えば0.1～25 MHzである。パルス波形は、例えば矩形波である。光源から反応容器までの距離は、例えば5 mmとすることができる。反応容器の材質は、例えば、ガラス、ポリカーボネート、ポリスチレンとすることができる。

10

【0042】

光は、反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことができれば、必ずしも反応混合液の全体に照射する必要はない。例えば、レーザー光のビーム径は、光の進行方向に対して垂直な容器壁面の幅、約7 mmに対して、1～3 mmとすることができる。光が、反応混合液の全体に照射されない場合、照射箇所は、反応混合液の1箇所であってもよいし、反応混合液の複数箇所であってもよい。

【0043】

反応混合液に対する光のトータル照射時間は、例えば、検体との反応時間に対応する2～60分間である。

【0044】

上述のとおり、金属ナノ粒子は、反応混合液中で光照射されると、反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことができる。パルス光の場合、金属ナノ粒子は、光照射面において膨張・収縮を繰り返すため、反応混合液の液体部分の流動を効果的に引き起こすことができる。また、レーザー光の場合、金属ナノ粒子は、照射された光を効率良く利用することができるため、光照射により検体にダメージを与えるリスクを減らすことができる。したがって、パルスレーザー光の場合、反応混合液の液体部分の流動を効果的に引き起こすことができるとともに、光照射により検体にダメージを与えるリスクを減らすことができる。

20

【0045】

なお、後述の実施例に記載したとおり、反応混合液を、ナノ攪拌子を含む緩衝液と検体とを混合し、得られた中間混合液に親和性材料を添加することにより調製した場合、反応混合液への光照射に加えて、中間混合液への光照射を行ってもよい。

30

【0046】

1-3. 検出または定量

この方法では、親和性材料と検出対象とから構成される複合体に基づいて、検出対象を検出又は定量する。親和性材料と検出対象とから構成される複合体は、凝集法の場合、親和性材料と検出対象との結合反応および凝集反応により生じた凝集物である。

【0047】

検出対象の検出は、親和性物質と検出対象とから構成される複合体の有無を判定することにより行うことができる。

40

【0048】

複合体の有無の判定は、例えば目視又は濁度測定で行うことができる。濁度は、例えば、測光装置により測定された透過光強度に基づく吸光度、又は測光装置により測定された散乱光強度に基づく散乱光量から算出される。濁度が高ければ複合体が凝集されており、検出物質の存在が示唆される。ここで、使用する光の波長は、担体粒子等の粒径等に応じ所望の検出感度を得られるよう適宜設定されてよい。光の波長は、従来汎用の装置を利用できる点で、近紫外から近赤外の範囲内（例えば、340～800 nm）であることが好ましい。

【0049】

目視又は濁度測定は、一定の時点で断続的に行ってもよいし、経時的に連続して行って

50

もよい。また、ある時点における濁度測定値と、他の時点における濁度測定値との差に基づいて判定を行ってもよい。

【0050】

尚、検出又は定量方法における「濁度測定」には、濁度を直接的に測定することのみならず、濁度を反映するパラメータを測定することも包含される。かかるパラメータとしては、複数時点での濁度測定値の差異、分離された凝集物量、分離後の非凝集物の濁度等が挙げられる。

【0051】

検出対象の定量は、上記複合体に基づく濁度を測定し、検出対象の量と濁度との相関式に基づいて、検体中の検出対象の量を算出することにより行うことができる。

10

【0052】

検出対象の量と濁度との相関式は、予め作成しておく。この相関式を構成する検出対象の量と濁度との測定は、データが多い程に信頼性の高い相関式が得られる。そこでデータは、2以上の検出対象の量に関するものであればよく、3点以上の検出対象の量に関するものであることが好ましい。

【0053】

ここで、検出対象の量と濁度との相関式は、検出対象の量と濁度との直接的な相関を示す式のみならず、検出対象の量と濁度を反映するパラメータとの相関式であってもよい。

【0054】

濁度測定値を、作成した相関式に代入することによって、検体中の検出対象の量を算出できる。

20

【0055】

1-4. ラテックス凝集法

上述の方法を用いてラテックス凝集法を行った場合の反応混合液中の様子の一例を図2に模式的に示す。図2において、検出対象30は、抗原であり、親和性材料10は、ラテックス粒子11と、ラテックス粒子11に担持されかつ検出対象30に特異的に結合する抗体12とから構成され、ナノ攪拌子20は、ロッド形状を有する。

【0056】

反応混合液に光が照射されると、ナノ攪拌子20は、反応混合液の液体部分の流動を引き起こす。検体中に検出対象30が存在する場合、反応混合液の液体部分の流動により、検出対象30と、ラテックス粒子11に担持された抗体12との結合反応は促進され、ラテックス粒子11の凝集反応も促進される。

30

【0057】

1-5. 効果

上記方法によれば、金属ナノ粒子を用いて反応混合液の液体部分の流動を引き起こし、これにより、親和性物質と検出対象とが接触する機会を増大し、親和性物質と検出対象との結合反応を促進することができる。その結果、検体中の検出対象を迅速に検出又は定量することができる。とりわけ、上記方法では、反応混合液に光を照射して反応混合液の液体部分の流動を引き起こすため、液体の流動を速やかに引き起こすことができる。また、ナノ攪拌子により引き起こされる液体の流動は、穏やかな流動であるため、結合反応により一旦形成された複合体が、これら反応の逆反応により分解されることはない。

40

【0058】

従って、上記方法によれば、検出対象がごく微量であっても、検出精度を高めることができる。また、結合、凝集等の時間の短縮を図ることができる。更に、非常に狭い反応場であっても親和性物質と検出対象との結合を促進することができるので、従来のセル、ウェル等のみならず、例えば、マイクロ化学プロセス、マイクロ流路、マイクロリアクター等における反応等にも利用することができる。

【0059】

また、上記方法では、低エネルギーの光の照射によりナノ攪拌子の運動量を増大させ、これにより反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことができる。一方、担体粒子と親

50

和性物質とを含む親和性材料を光の照射により動かして凝集反応を促進した場合には、反応混合液中、親和性材料の周辺環境でキャビテーション（すなわち、液体の流れの中で圧力差により短時間に泡の発生と消滅が起きる物理現象）が起こり、泡の消滅時に衝撃波が発生し、これにより、蛋白質の変性が起こったり、結合反応および凝集反応により一旦形成された複合体が分解したりする。上記方法は、低エネルギーの光の照射によりナノ攪拌子の運動量を増大させて実施することができるため、親和性材料の周辺環境でキャビテーションが起こらず、その結果、検体に対するダメージや反応生成物の分解を抑えることができる。

【0060】

また、上記方法は、既存の分析装置に光照射部を追加することにより実施することができるため、簡便な装置構成で上記効果を達成することができる。

10

【0061】

2. 添加剤および試薬

別の側面によれば、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌するための添加剤であって、金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子を含む添加剤が提供される。

【0062】

かかる添加剤は、上述の「ナノ攪拌子」の欄で述べたナノ攪拌子を含む。添加剤は、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液に添加され、反応混合液を攪拌するために使用することができる。

【0063】

また、別の側面によれば、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を調製するための試薬であって、緩衝液と、金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子とを含む試薬が提供される。

20

【0064】

かかる試薬は、反応混合液を構成する緩衝液と、上述の「ナノ攪拌子」の欄で述べたナノ攪拌子とを含む。試薬は、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を調製するために使用することができる。かかる試薬は、上述の「親和性材料」を含む別の試薬と組み合わせて使用することができる。したがって、緩衝液とナノ攪拌子とを含む試薬は、上述の「親和性材料」を含む別の試薬と組み合わせて、キットを構成してもよい。以下の説明において、緩衝液とナノ攪拌子とを含む試薬を「第1試薬」とも呼び、親和性材料を含む試薬を「第2試薬」とも呼ぶ。

30

【0065】

3. 反応混合液を攪拌する方法および液体媒体の流動を引き起こす方法

上述の「1. 検体中の検出対象を検出又は定量する方法」の光照射工程のみを実施すると、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌することができる。したがって、別の側面によれば、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌する方法であって、上述の「1. 検体中の検出対象を検出又は定量する方法」の光照射工程を含む方法が提供される。すなわち、別の側面によれば、検体中の検出対象を検出又は定量するための反応混合液を攪拌する方法であって、

担体と、前記担体に担持されかつ前記検出対象に対して親和性を有する親和性物質とを含む親和性材料、

40

金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子、および

前記検体

を含む反応混合液に光を照射して、前記反応混合液の液体部分の流動を引き起こすことを含む方法が提供される。

【0066】

このように、上述の「1. 検体中の検出対象を検出又は定量する方法」の技術は、反応混合液を攪拌する任意の方法に適用することができる。

【0067】

また、上述の「1. 検体中の検出対象を検出又は定量する方法」の技術を利用して、ナ

50

ノ攪拌子を液体媒体中に分散させ、この分散液に光を照射して、液体媒体の流動を引き起こすことができる。すなわち、別の側面によれば、液体媒体の流動を引き起こす方法であって、

液体媒体と、

前記液体媒体中に分散され、かつ金属ナノ粒子を含むナノ攪拌子とを含む分散液に光を照射して、前記液体媒体の流動を引き起こすことを含む方法が提供される。

【0068】

このように、上述の「1. 検体中の検出対象を検出又は定量する方法」の技術は、液体媒体の流動を引き起こす任意の方法に適用することができる。

【0069】

4. 自動分析装置

別の側面によれば、検体、親和性材料、及びナノ攪拌子を含む反応混合液を、例えば光学的に測定することで、検体中の検出対象を分析する自動分析装置であって、光を照射することで反応混合液の液体部分の流動を引き起こす光照射部を備える自動分析装置が提供される。「検体中の検出対象」は、検査項目に対応して適宜選択することができる。本明細書において「分析」は、検出および定量を総称する用語として使用される。

【0070】

図3は、本実施形態に係る自動分析装置1の機能構成の例を表すブロック図である。図3に示される自動分析装置1は、分析機構2、解析回路3、駆動機構4、入力インタフェース5、出力インタフェース6、通信インタフェース7、メモリ8、および制御回路9を備える。

【0071】

分析機構2は、検体と、第1試薬と、第2試薬とを混合する。第1試薬は、反応混合液を構成する緩衝液と、上述の「ナノ攪拌子」の欄で述べたナノ攪拌子とを含む。第2試薬は、上述の「親和性材料」を含む。分析機構2は、検体、第1試薬、および第2試薬の反応混合液を測定し、例えば吸光度で表される被検データを生成する。また、分析機構2は、標準試料、第1試薬、および第2試薬の反応混合液を測定し、例えば吸光度で表される標準データを生成する。

【0072】

解析回路3は、分析機構2により生成される標準データ及び被検データを解析することで、検量データ及び分析データ等を生成するプロセッサである。解析回路3は、メモリ8から動作プログラムを読み出し、読み出した動作プログラムに従って検量データ及び分析データ等を生成する。例えば、解析回路3は、標準データに基づき、標準データと標準試料について予め設定された標準値との関係を示す検量データを生成する。また、解析回路3は、被検データと、この被検データに対応する検査項目の検量データとに基づき、濃度値、及び酵素の活性値として表される分析データを生成する。解析回路3は、生成した検量データ及び分析データ等を制御回路9へ出力する。

【0073】

駆動機構4は、制御回路9の制御に従い、分析機構2を駆動させる。駆動機構4は、例えば、ギア、ステッピングモータ、ベルトコンベア、及びリードスクリュウ等により実現される。

【0074】

入力インタフェース5は、例えば、操作者から、又は病院内ネットワークNWを介して、測定を依頼されたサンプルに係る各検査項目の分析パラメータ等の設定を受け付ける。入力インタフェース5は、例えば、マウス、キーボード、及び、操作面へ触れることで指示が入力されるタッチパッド、表示画面とタッチパッドとが一体化されたタッチスクリーン、光学センサを用いた非接触入力回路、および音声入力回路等の入力装置と接続する。入力インタフェース5は、制御回路9に接続され、操作者から入力される操作指示を電気信号へ変換し、電気信号を制御回路9へ出力する。なお、本明細書において入力インタフ

10

20

30

40

50

エース5は、マウス、およびキーボード等の物理的な操作部品と接続するものだけに限られない。例えば、自動分析装置1とは別体に設けられた外部の入力機器から入力される操作指示に対応する電気信号を受け取り、この電気信号を制御回路9へ出力する回路も入力インタフェース5の例に含まれる。

【0075】

出力インタフェース6は、制御回路9に接続され、制御回路9から供給される信号を出力する。出力インタフェース6は、例えば、ディスプレイ、印刷回路、及び音声デバイス等の出力装置に接続する。ディスプレイには、例えば、液晶ディスプレイ、有機ELディスプレイ、LEDディスプレイ、プラズマディスプレイ、およびCRTディスプレイ等が含まれる。なお、表示対象を表すデータをビデオ信号に変換し、ビデオ信号を外部へ出力する回路も出力インタフェース6に含まれる。印刷回路は、例えば、プリンタ等を含む。なお、印刷対象を表すデータを外部へ出力する回路も出力インタフェース6に含まれる。音声デバイスは、例えば、スピーカ等を含む。なお、音声信号を外部へ出力する回路も出力インタフェース6に含まれる。

【0076】

通信インタフェース7は、例えば、病院内ネットワークNWと接続する。通信インタフェース7は、病院内ネットワークNWを介してHIS（Hospital Information System）とデータ通信を行う。なお、通信インタフェース7は、病院内ネットワークNWと接続する検査部門システム（Laboratory Information System: LIS）を介してHISとデータ通信を行っても構わない。

【0077】

メモリ8は、磁氣的、若しくは光学的記録媒体、又は半導体メモリ等の、プロセッサにより読み取り可能な記録媒体等を含む。なお、メモリ8は、必ずしも単一の記憶装置により実現される必要は無い。例えば、メモリ8は、複数の記憶装置により実現されても構わない。

【0078】

メモリ8は、解析回路3で実行される動作プログラム、及び制御回路9に備わる機能を実現するための動作プログラムを記憶している。メモリ8は、解析回路3により生成される検量データを検査項目毎に記憶する。メモリ8は、解析回路3により生成される分析データを検体毎に記憶する。メモリ8は、操作者から入力された検査オーダ、又は通信インタフェース7が病院内ネットワークNWを介して受信した検査オーダを記憶する。

【0079】

制御回路9は、自動分析装置1の中核として機能するプロセッサである。制御回路9は、メモリ8に記憶されている動作プログラムを実行することで、この動作プログラムに対応する機能を実現する。なお、制御回路9は、メモリ8で記憶されているデータの少なくとも一部を記憶する記憶領域を備えても構わない。

【0080】

制御回路9は、メモリ8に記憶されている動作プログラムを実行することで、例えば、システム制御機能91を有する。なお、本実施形態では、単一のプロセッサによってシステム制御機能91が実現される場合を説明するが、これに限定されない。例えば、複数の独立したプロセッサを組み合わせることで制御回路を構成し、各プロセッサが動作プログラムを実行することによりシステム制御機能91を実現しても構わない。

【0081】

システム制御機能91は、入力インタフェース5から入力される入力情報に基づき、自動分析装置1における各部を統括して制御する機能である。

【0082】

図4は、図3に示される分析機構2の構成の一例を表す模式図である。図4に示される分析機構2は、反応ディスク201、恒温槽202、第1試薬庫204、及び第2試薬庫205を備える。

【0083】

10

20

30

40

50

反応ディスク 201 は、反応容器 2011 を所定の経路に沿って搬送する。具体的には、例えば、反応ディスク 201 は、複数の反応容器 2011 を、環状に配列させて保持する。反応ディスク 201 は、駆動機構 4 により、既定の時間間隔で回転と停止とが交互に繰り返される。

【0084】

恒温槽 202 は、所定の温度に設定された熱媒体を貯留し、貯留する熱媒体に反応容器 2011 を浸漬させることで、反応容器 2011 に収容される反応混合液を昇温する。

【0085】

第1試薬庫 204 は、第1試薬を収容する試薬容器 100 を複数保冷する。第1試薬庫 204 は、保冷、蒸発防止等のため、図4では不図示の、着脱自在な試薬カバーにより覆われている。第1試薬庫 204 内には、試薬ラックが回転自在に設けられている。試薬ラックは、複数の試薬容器 100 を円環状に配列して保持する。試薬ラックは、駆動機構 4 により回転される。

10

【0086】

第1試薬庫 204 上の所定の位置には、第1試薬吸引位置が設定されている。第1試薬吸引位置は、例えば、第1試薬分注プローブ 209 の回転軌道と、試薬ラックに円環状に配列される試薬容器 100 の開口部の移動軌道とが交差する位置に設けられる。

【0087】

第2試薬庫 205 は、第2試薬を収容する試薬容器 100 を複数保冷する。第2試薬庫 205 は、図4では不図示の、着脱自在な試薬カバーにより覆われている。第2試薬庫 205 内には、試薬ラックが回転自在に設けられている。試薬ラックは、複数の試薬容器 100 を円環状に配列して保持する。

20

【0088】

第2試薬庫 205 上の所定の位置には、第2試薬吸引位置が設定されている。第2試薬吸引位置は、例えば、第2試薬分注プローブ 211 の回転軌道と、試薬ラックに円環状に配列される試薬容器 100 の開口部の移動軌道とが交差する位置に設けられる。

【0089】

また、図4に示される分析機構 2 は、サンプル分注アーム 206、サンプル分注プローブ 207、第1試薬分注アーム 208、第1試薬分注プローブ 209、第2試薬分注アーム 210、第2試薬分注プローブ 211、攪拌ユニット 212、光照射ユニット 213、測光ユニット 214、及び洗浄ユニット 215 を備える。

30

【0090】

サンプル分注アーム 206 は、反応ディスク 201 の外周に設けられている。サンプル分注アーム 206 は、駆動機構 4 により、鉛直方向に上下動自在、かつ、水平方向に回転自在に設けられている。サンプル分注アーム 206 は、一端にサンプル分注プローブ 207 を保持する。

【0091】

サンプル分注プローブ 207 は、サンプル分注アーム 206 の回転に伴い、円弧状の回転軌道に沿って回転する。この回転軌道上には、試料ラック 2031 で保持される試料容器内に収容されるサンプルからその一部（すなわち検体）を吸引するためのサンプル吸引位置が設けられている。試料ラック 2031 は、測定を依頼されたサンプルを収容する複数の試料容器を保持可能であり、サンプル分注プローブ 207 近傍で搬送される。サンプル吸引位置は、例えば、サンプル分注プローブ 207 の回転軌道と、試料ラック 2031 で保持される試料容器の開口部の移動軌道とが交差する位置に設けられる。また、サンプル分注プローブ 207 の回転軌道上には、サンプル分注プローブ 207 が吸引した検体を反応容器 2011 へ吐出するためのサンプル吐出位置が設けられている。サンプル吐出位置は、サンプル分注プローブ 207 の回転軌道と、反応ディスク 201 に保持されている反応容器 2011 の移動軌道との交点に相当する。

40

【0092】

サンプル分注プローブ 207 は、駆動機構 4 によって駆動され、サンプル吸引位置に置

50

かれた試料容器内へ下降し、制御回路 9 の制御に従い、試料容器内に収容されるサンプルから検体を吸引する。サンプル分注プローブ 207 は、駆動機構 4 によって駆動され、サンプル吸引位置における上死点まで上昇する。また、サンプル分注プローブ 207 は、駆動機構 4 によって駆動され、サンプル吐出位置の直下に位置する反応容器 2011 内へ下降し、制御回路 9 の制御に従い、吸引した検体を反応容器 2011 へ吐出する。サンプル分注プローブ 207 は、駆動機構 4 によって駆動され、サンプル吐出位置における上死点まで上昇する。

【0093】

第 1 試薬分注アーム 208 は、反応ディスク 201 と第 1 試薬庫 204 との間に設けられている。第 1 試薬分注アーム 208 は、駆動機構 4 により、鉛直方向に上下動自在、かつ、水平方向に回転自在に設けられている。第 1 試薬分注アーム 208 は、一端に第 1 試薬分注プローブ 209 を保持する。

10

【0094】

第 1 試薬分注プローブ 209 は、第 1 試薬分注アーム 208 の回転に伴い、円弧状の回転軌道に沿って回転する。この回転軌道上には、第 1 試薬吸引位置が設けられている。また、第 1 試薬分注プローブ 209 の回転軌道上には、第 1 試薬分注プローブ 209 が吸引した試薬を反応容器 2011 へ吐出するための第 1 試薬吐出位置が設定されている。第 1 試薬吐出位置は、第 1 試薬分注プローブ 209 の回転軌道と、反応ディスク 201 に保持されている反応容器 2011 の移動軌道との交点に相当する。

20

【0095】

第 1 試薬分注プローブ 209 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 1 試薬吸引位置の直下に位置する試薬容器 100 内へ下降し、制御回路 9 の制御に従い、試薬容器 100 内から第 1 試薬を吸引する。第 1 試薬分注プローブ 209 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 1 試薬吸引位置における上死点まで上昇する。また、第 1 試薬分注プローブ 209 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 1 試薬吐出位置の直下に位置する反応容器 2011 内へ下降し、制御回路 9 の制御に従い、吸引した第 1 試薬を、反応容器 2011 へ吐出する。第 1 試薬分注プローブ 209 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 1 試薬吐出位置における上死点まで上昇する。

【0096】

第 2 試薬分注アーム 210 は、反応ディスク 201 と第 2 試薬庫 205 との間に設けられている。第 2 試薬分注アーム 210 は、駆動機構 4 により、鉛直方向に上下動自在、かつ、水平方向に回転自在に設けられている。第 2 試薬分注アーム 210 は、一端に第 2 試薬分注プローブ 211 を保持する。

30

【0097】

第 2 試薬分注プローブ 211 は、第 2 試薬分注アーム 210 の回転に伴い、円弧状の回転軌道に沿って回転する。この回転軌道上には、第 2 試薬吸引位置が設けられている。また、第 2 試薬分注プローブ 211 の回転軌道上には、第 2 試薬分注プローブ 211 が吸引した試薬を反応容器 2011 へ吐出するための第 2 試薬吐出位置が設定されている。第 2 試薬吐出位置は、第 2 試薬分注プローブ 211 の回転軌道と、反応ディスク 201 に保持されている反応容器 2011 の移動軌道との交点に相当する。

40

【0098】

第 2 試薬分注プローブ 211 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 2 試薬吸引位置の直下に位置する試薬容器 100 内へ下降し、制御回路 9 の制御に従い、試薬容器 100 内から第 2 試薬を吸引する。第 2 試薬分注プローブ 211 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 2 試薬吸引位置における上死点まで上昇する。また、第 2 試薬分注プローブ 211 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 2 試薬吐出位置の直下に位置する反応容器 2011 内へ下降し、制御回路 9 の制御に従い、吸引した第 2 試薬を、反応容器 2011 へ吐出する。第 2 試薬分注プローブ 211 は、駆動機構 4 によって駆動され、第 2 試薬吐出位置における上死点まで上昇する。

【0099】

50

攪拌ユニット２１２は、反応ディスク２０１の外周近傍に設けられている。攪拌ユニット２１２は、攪拌子を有し、攪拌子により、反応ディスク２０１上の攪拌位置に位置する反応容器２０１１内に収容されている検体及び第１試薬、又は、反応容器２０１１内に収容されている検体、第１試薬、及び第２試薬を攪拌する。

【０１００】

光照射ユニット２１３は、反応ディスク２０１の内周側の、攪拌ユニット２１２と対向する位置に設けられている。光照射ユニット２１３は、例えば、レーザー発振器２１３１を有する。レーザー発振器２１３１は、所定の波長のレーザー光（好ましくはパルスレーザー光）を発生させる、光源の一例である。レーザー光の波長は、上述のとおり、好ましくは、金属ナノ粒子の吸収ピーク波長の付近の波長である。

10

【０１０１】

なお、光照射ユニット２１３が有する光源はレーザー発振器２１３１に限定されない。光照射ユニット２１３は、複数波長の混在する光を発生させる光源を有しても構わない。このとき、光源から発生される光は、金属ナノ粒子の吸収ピーク波長の付近の波長を含んでいけばよい。

【０１０２】

図５は、図４で示されるＡ－Ａ断面の例を表す模式図である。レーザー発振器２１３１で発生されたレーザー光は、恒温槽２０２の内周側壁面に設けられる窓から恒温槽２０２内へ入射する。恒温槽２０２内へ入射されたレーザー光は、反応容器２０１１の容器壁面の所定範囲へ照射される。レーザー光が照射された範囲の反応混合液中の金属ナノ粒子は、粒子の光照射面において膨張する。パルスレーザー光の場合、金属ナノ粒子は、粒子の光照射面において膨張・収縮を繰り返す。これにより、反応混合液の液体部分の流動が効果的に引き起こされる。

20

【０１０３】

なお、図５では、レーザー光が反応容器２０１１の１箇所に照射される場合を例に説明した。しかしながら、これに限定されない。レーザー発振器２１３１は、複数のレーザー光を発生し、複数のレーザー光を反応容器２０１１へ照射しても構わない。

【０１０４】

攪拌ユニット２１２と、光照射ユニット２１３とを、反応ディスク２０１を挟んで対向する位置に設けることで、攪拌ユニット２１２の攪拌子による攪拌と、光照射ユニット２１３で発生されるレーザー光による攪拌とを同時に実施することが可能となる。これにより、攪拌の効果を高めることが可能となる。また、攪拌ユニット２１２の攪拌子による攪拌と、光照射ユニット２１３で発生されるレーザー光による攪拌とを切り替えて実施することが可能となる。これにより、反応の種類に適した攪拌を実施することが可能となる。

30

【０１０５】

なお、図４では、光照射ユニット２１３が１つのみ設けられる場合を例に説明した。しかしながら、これに限定されない。光照射ユニット２１３は、円周上に複数設けられていてもよい。これにより、１つの反応容器に対するレーザー光の照射時間を長くすることが可能となる。すなわち、攪拌時間を長くすることが可能となる。

【０１０６】

40

測光ユニット２１４は、反応容器２０１１内に吐出された検体と試薬との反応混合液における反応生成物を光学的に測定する。測光ユニット２１４は、光源、及び光検出器を有する。測光ユニット２１４は、制御回路９の制御に従い、光源から光を照射する。照射された光は、反応容器２０１１の第１側壁から入射され、第１側壁と対向する第２側壁から出射される。測光ユニット２１４は、反応容器２０１１から出射された光を、光検出器により検出する。

【０１０７】

具体的には、例えば、光検出器は、反応容器２０１１内の標準試料、第１試薬、および第２試薬の反応混合液を通過した光を検出し、検出した光の強度に基づき、吸光度等により表される標準データを生成する。また、光検出器は、反応容器２０１１内の検体、第１

50

試薬、および第2試薬の反応混合液を通過した光を検出し、検出した光の強度に基づき、吸光度等により表される被検データを生成する。測光ユニット214は、生成した標準データ、及び被検データを解析回路3へ出力する。

【0108】

洗浄ユニット215は、測光ユニット214で反応混合液の測定が終了した反応容器2011の内部を洗浄する。

【0109】

かかる自動分析装置は、ナノ攪拌子を含む反応混合液へ、所定の波長の光を照射する。上述のとおり、光が照射されたナノ攪拌子は、反応混合液の液体部分の流動を引き起こす。検体中に検出対象が存在する場合、反応混合液の液体部分の流動により、検出対象と、担体粒子に担持された親和性物質との結合反応は促進され、担体粒子の凝集反応も促進される。

10

【実施例】

【0110】

血清又は血漿中のCRP（C反応性蛋白）を定量する方法を以下のとおり実施した。

C反応性蛋白キットとして市販されている体外診断用医薬品 CRP オート「TBA」を使用した。

・測定対象

CRP標準液「TBA」 Latex用（CRP濃度：8 mg/dL）

・ナノ攪拌子

異方性貴金属ナノ粒子 Ag-WS6-C（大日本塗料製）（プレート状、厚さ：10 -20nm、平面長さ：110nm）

20

【0111】

1. 装置

ディスクリット式臨床化学自動分析装置 TBA-120FR（キャノンメディカルシステムズ株式会社）

2. アッセイパラメーター

Sample（上記CRP標準液）；3.0 μL

Reagent 1（緩衝液）；150 μL

Reagent 2（抗ヒトCRPポリクローナル抗体（ウサギ）結合ラテックス浮遊液）；150 μL

30

測光波長(572nm) 反応曲線取得

【0112】

3. 試験プロトコール

例1（ピエゾ攪拌）

サンプル分注プローブにより、Sample（上記CRP標準液）を反応容器（ガラス管）へ分注した。Sampleが分注された反応容器へ第1試薬分注プローブによりReagent 1（以下R1という）を分注し、攪拌ユニットに設けられたピエゾ攪拌子により攪拌した。攪拌ユニットによる攪拌から所定時間経過後、第2試薬分注プローブにより、混合液を収容する反応容器へReagent 2（以下R2という）を分注し、攪拌ユニットにより攪拌した。

40

【0113】

攪拌ユニットによる攪拌後、Sample、R1、およびR2の反応液が収容される反応容器へ、測光ユニットに設けられた光源から光を照射し、反応容器を透過した光を光検出器で検出した。検出は、5分間にわたって30秒毎に行った。検出した透過光の強度に基づき、吸光度を算出し、検出開始時点の吸光度に対する比を算出した。結果を図6に示す。

【0114】

例2（ナノ攪拌子の添加）

R1中に0.1質量%となるようにナノ攪拌子（Ag-WS6-C）を添加して、ナノ攪拌子を含むR1（以下、R1-AgWS6という）を調製した。

【0115】

50

サンプル分注プローブにより、Sample（上記CRP標準液）を反応容器（ガラス管）へ分注した。Sampleが分注された反応容器へ第1試薬分注プローブによりR1-AgWS6を分注し、得られた中間混合液を攪拌ユニットにより攪拌しなかった。R1-AgWS6を分注してから所定時間経過後、第2試薬分注プローブにより、中間混合液を収容する反応容器へR2を分注し、得られた反応混合液を攪拌ユニットにより攪拌しなかった。

【0116】

Sample、R1-AgWS6、およびR2からなる反応混合液が収容される反応容器へ、測光ユニットに設けられた光源から光を照射し、反応容器を透過した光を光検出器で検出した。検出は、R2分注後、5分間にわたって30秒毎に行った。検出した透過光の強度に基づき、吸光度を算出し、検出開始時点の吸光度に対する比を算出した。結果を図6に示す。

10

【0117】

例3（ナノ攪拌子の添加および光照射）

R1中に0.1質量%となるようにナノ攪拌子（Ag-WS6-C）を添加して、ナノ攪拌子を含むR1（以下、R1-AgWS6という）を調製した。

【0118】

サンプル分注プローブにより、Sample（上記CRP標準液）を反応容器（ガラス管）へ分注した。Sampleが分注された反応容器へ第1試薬分注プローブによりR1-AgWS6を分注し、得られた中間混合液を攪拌ユニットにより攪拌しなかった。R1-AgWS6を分注してから所定時間経過後、第2試薬分注プローブにより、中間混合液を収容する反応容器へR2を分注し、得られた反応混合液を攪拌ユニットにより攪拌せず、反応容器の測光ポイントよりも下の領域にパルスレーザー光（YAGレーザー、パルスエネルギー：50～400mJ、波長：1064nm、ビーム径：2mm、光源から反応容器までの距離：5mm）を5分間照射した。

20

【0119】

Sample、R1-AgWS6、およびR2からなる反応混合液が収容される反応容器へ、測光ユニットに設けられた光源から光を照射し、反応容器を透過した光を光検出器で検出した。検出は、パルスレーザー光の照射期間にわたって30秒毎に行った。但し、検出時は、パルスレーザー光の照射は停止した。検出した透過光の強度に基づき、吸光度を算出し、検出開始時点の吸光度に対する比を算出した。結果を図6に示す。

【0120】

30

4. 結果

図6に示すとおり、ナノ攪拌子の添加とパルスレーザー光の照射を行った場合、ピエゾ攪拌を行った場合やナノ攪拌子の添加のみを行った場合と比べて、明らかな反応促進効果が認められた。ナノ攪拌子の添加のみを行った場合の反応曲線は、ピエゾ攪拌を行った場合の反応曲線と比べて大きな違いは認められなかった。これらの結果は、ナノ攪拌子の添加後に光照射を行うと反応促進効果が得られることを示す。

【符号の説明】

【0121】

10…親和性材料

11…ラテックス粒子

40

12…抗体

20…ナノ攪拌子

30…検出対象

1…自動分析装置

2…分析機構

3…解析回路

4…駆動機構

5…入力インタフェース

6…出力インタフェース

7…通信インタフェース

50

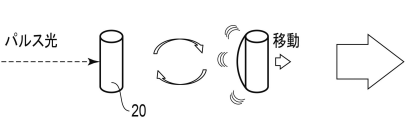
- 8 …メモリ
- 9 …制御回路
- 9 1 …システム制御機能
- 1 0 0 …試薬容器
- 2 0 1 …反応ディスク
- 2 0 1 1 …反応容器
- 2 0 2 …恒温槽
- 2 0 3 1 …試料ラック
- 2 0 4 …第 1 試薬庫
- 2 0 5 …第 2 試薬庫
- 2 0 6 …サンプル分注アーム
- 2 0 7 …サンプル分注プローブ
- 2 0 8 …第 1 試薬分注アーム
- 2 0 9 …第 1 試薬分注プローブ
- 2 1 0 …第 2 試薬分注アーム
- 2 1 1 …第 2 試薬分注プローブ
- 2 1 2 …攪拌ユニット
- 2 1 3 …光照射ユニット
- 2 1 3 1 …レーザー発振器
- 2 1 4 …測光ユニット
- 2 1 5 …洗浄ユニット

10

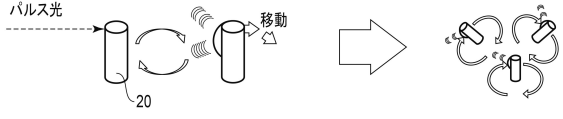
20

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】

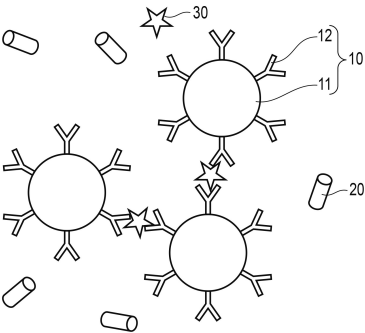


30

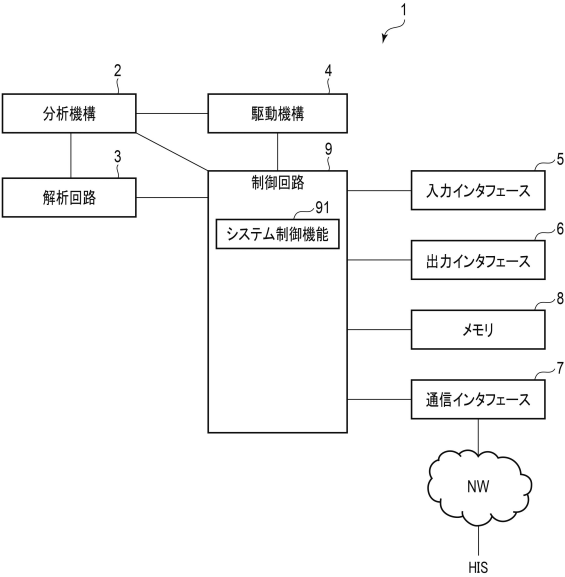
40

50

【図 2】



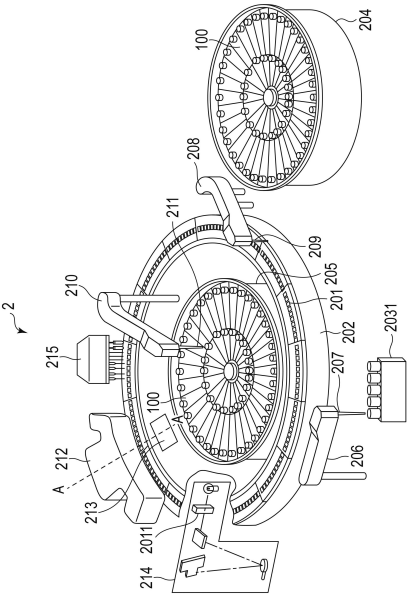
【図 3】



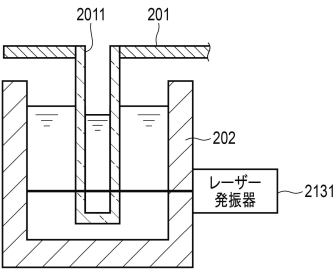
10

20

【図 4】



【図 5】

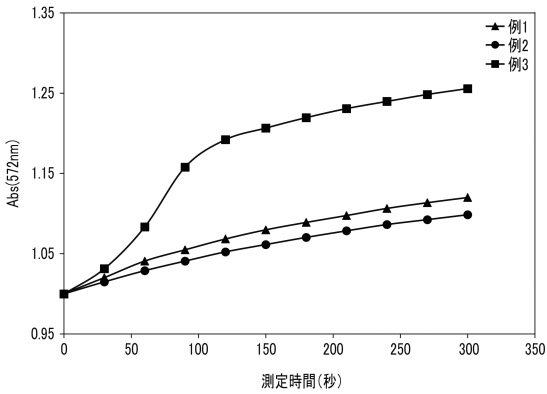


30

40

50

【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(56)参考文献

特開 2016-205993 (JP, A)

国際公開第 2006/030605 (WO, A1)

特開 2005-027495 (JP, A)

特開 2001-252897 (JP, A)

Jiunn-Woei Liaw, Rotating Au Nanorod and Nanowire Driven by Circularly Polarized Light, Optics Express, 2014年, Vol.22, No.21, pp.26005-26015, DOI: 10.1364/OE.22.026005

Ekaterina Lukianova-Hleb, Plasmonic nanobubbles as transient vapor nanobubbles generated around plasmonic nanoparticles, ACS Nano., 2010年04月27日, 4(4), pp.2109-23, doi: 10.1021/nn100022

Ekaterina Y Lukianova-Hleb, Laser pulse duration is critical for the generation of plasmonic nanobubbles, Langmuir, 2014年07月01日, 30(25), pp.7425-34, doi: 10.1021/la5015362

Vincenzo Amendola, Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: a review, J Phys Condens Matter, 2017年05月24日, 29(20)203002, pp.1-48, doi: 10.1088/1361-648X/aa60f3

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G01N 33/48~33/98

G01N 35/02