

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6332012号  
(P6332012)

(45) 発行日 平成30年5月30日 (2018.5.30)

(24) 登録日 平成30年5月11日 (2018.5.11)

(51) Int. Cl.		F I			
<b>BO1J</b>	<b>19/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>BO1J</b>	19/08	D
<b>GO1N</b>	<b>35/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>GO1N</b>	35/02	Z
<b>BO3C</b>	<b>1/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>BO3C</b>	1/12	

請求項の数 5 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2014-259012 (P2014-259012)	(73) 特許権者	000001993
(22) 出願日	平成26年12月22日 (2014.12.22)		株式会社島津製作所
(65) 公開番号	特開2016-117032 (P2016-117032A)		京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地
(43) 公開日	平成28年6月30日 (2016.6.30)	(74) 代理人	100152571
審査請求日	平成29年5月9日 (2017.5.9)		弁理士 新宅 将人
		(74) 代理人	100141852
			弁理士 吉本 力
		(72) 発明者	叶井 正樹
			京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地
			株式会社島津製作所内
		(72) 発明者	大橋 鉄雄
			京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地
			株式会社島津製作所内
		審査官	神田 和輝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性体粒子操作用装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

容器内にゲル状媒体層と液体層とが交互に重層され、さらに磁性体粒子が装填された管状デバイス内において、前記磁性体粒子を移動させるための磁性体粒子操作用装置であって、

前記容器を保持するための容器保持部と、前記容器保持部に前記容器を押圧するための容器押圧部と、磁場印加部とを備え、

前記磁場印加部は、磁力源を有し、

前記容器保持部および前記磁場印加部の少なくとも一方は、前記容器保持部に対して相対的に前記磁力源を一軸方向に移動させることが可能な移動機構を有し、

前記容器押圧部によって前記容器が前記一軸方向と直交する方向に押圧されることで、前記容器は、前記一軸方向と平行な、容器保持部の受け面上に固定され、

前記移動機構により、前記容器保持部に対して相対的に前記磁力源を前記一軸方向に移動させることで、前記容器内において前記磁性体粒子を容器の長手方向に移動させる、磁性体粒子操作用装置。

【請求項2】

前記容器は、前記容器の長手方向が前記一軸方向と平行になるように保持される、請求項1に記載の磁性体粒子操作用装置。

【請求項3】

前記容器保持部は、前記容器押圧部と前記磁場印加部との間に配置される、請求項1ま

たは 2 に記載の磁性体粒子操作用装置。

【請求項 4】

前記容器保持部は、前記磁力源に対向する部分のうち、前記磁力源の移動領域に相当する部分に空隙を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の磁性体粒子操作用装置。

【請求項 5】

前記容器保持部が非磁性体材料からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の磁性体粒子操作用装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、磁性体粒子を用いた、目的物質の分離、抽出、精製、反応等の化学操作を行うための、磁性体粒子操作用装置に関する。

【背景技術】

【0002】

医学的検査、食品安全衛生上の管理、環境保全のためのモニタリング等では、多種多様な夾雑物を含む試料から、目的物質を抽出して、検出や反応に供することが求められる。例えば、医学的検査では、動植物から分離取得される血液、血清、細胞、尿、糞便等に含まれる、核酸、タンパク質、糖、脂質、細菌、ウイルス、放射性物質等を検出、同定、定量する必要がある。これらの検査に際しては、夾雑物に起因するバックグラウンド等の悪影響を排除するために、目的物質を分離・精製することが必要となる場合がある。

20

【0003】

試料中の目的物質を分離・精製するために、粒径が  $0.5 \mu\text{m}$  ~ 十数  $\mu\text{m}$  程度の磁性体の表面に、目的物質との化学的な親和力や分子認識機能を持たせた磁性体粒子を用いる方法が開発され、実用化されている。この方法では、磁性体粒子の表面に目的物質を固定させた後、磁場操作により磁性体粒子を液相から分離・回収し、必要に応じて、回収された磁性体粒子を洗浄液等の液相に分散させ、液相から磁性体粒子を分離・回収する工程が繰り返される。その後、磁性体粒子が溶出液中に分散されることにより、磁性体粒子に固定されていた目的物質が溶出液中に遊離し、溶出液中の目的物質が回収される。磁性体粒子を用いることにより、磁石による目的物質の回収が可能となるため、化学抽出・精製の自動化に有利な特徴を持つ。

30

【0004】

目的物質を選択的に固定可能な磁性体粒子は、分離・精製キットの一部として市販されている。キットは複数の試薬が別々の容器に入れられており、使用時はユーザーがピペット等で試薬を分取、分注する。これらのピペット操作や磁場操作を自動化するための装置も市販されている（特許文献 1）。一方、ピペット操作に代えて、キャピラリー等の管状容器内に、溶解/固定液、洗浄液、溶出液等の液体層と、ゲル状媒体層とが交互に重層された管状デバイスを用い、このデバイス内で磁性体粒子を容器の長手方向に沿って移動させることにより、目的物質を分離・精製する方法が提案されている（特許文献 2）。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】 WO 97 / 44671 号国際公開パンフレット

【特許文献 2】 WO 2012 / 086243 号国際公開パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

管状デバイスを用いる場合は、密閉系で一連の操作を実施できるため、開放系で行われるピペット操作に比べて、コンタミネーションの危険性が低減される。特許文献 2 には、永久磁石や可動磁石板等の磁力源を一軸方向に移動させることにより、管状デバイス内に

50

において、磁性体粒子を容器の長手方向に沿って移動させることが記載されている。磁性体粒子は、磁場の作用によって磁力源近傍の容器内壁面に集められた後、磁場の変化に追従して容器の長手方向に沿って移動する。

【0007】

しかしながら、特許文献2に記載されているように磁力源を一軸方向に移動させる方法では、直管状の容器を用いても、移動されるべき磁性体粒子が磁場の変化に追従できず、デバイス内、特にゲル状媒体層中に磁性体粒子が残留してしまう場合があった。

【0008】

管状デバイスの外部に配置された磁力源（磁石）から磁性体粒子が受ける力は、磁力源と磁性体粒子との距離、すなわち磁力源と容器内壁面との距離に大きく影響される。この距離が大きくなるほど、磁性体粒子は磁場に引き付けられなくなるため、磁性体粒子を移動させて液体層やゲル状媒体層を通過させることが困難になる。磁力源と磁性体粒子との距離が100 μm程度でも異なると、磁力源から磁性体粒子が受ける力は大きく変わるため、上記の距離を精密に制御することが求められる。特に、管状デバイスを用いる場合には、ゲル状媒体の粘性が高く、磁性体粒子がゲル状媒体層を通過しにいため、ゲル状媒体を用いないピペット操作の場合に比べて、磁力源と磁性体粒子との距離には高い精度が求められる。

【0009】

上記に鑑み、本発明は、容器に対して相対的に磁力源を一軸方向に移動させる機構を有し、ゲル状媒体層と液体層とが交互に重層された管状デバイス内において磁性体粒子をスムーズに移動させることができる磁性体粒子操作用装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

管状デバイス内において磁性体粒子をスムーズに移動させるには、磁力源と磁性体粒子との距離を制御することが考えられるが、上記のとおり、磁力源を一軸方向に移動させるだけでは不十分であった。その原因について本発明者らが検討したところ、直管状の容器であっても、実際には反りが生じており、その結果、磁力源と磁性体粒子との距離が所定値から少しでも離れた箇所では、磁性体粒子の移動が困難となることを突き止めた。なお、容器の反りは、ポリプロピレンやポリエチレン等の樹脂材料が直管状に成形された場合に顕著であり、特に、容器の断面形状が非円形である場合、成形時にかかる応力ひずみが大きくなり、容器が反りやすくなることが判明した。もちろん、容器の成形条件および加工条件を調整することにより精密な直管状にすることも可能であるが、デバイスの生産コストが上昇するという別の問題が生じる。

【0011】

本発明者らは、容器を保持するための容器保持部と、容器保持部に容器を押圧するための容器押圧部と、磁場印加部とを備える磁性体粒子操作用装置において、容器保持部が一軸方向（容器と磁力源との相対的な移動方向）と平行な受け面を有し、容器押圧部が一軸方向と直交する方向に容器を押圧して、受け面上に容器が固定されることにより、容器の反りを解消することができ、磁力源と容器外壁面との距離を一定に保つことができることを見出した。これにより、磁力源と容器内壁面との距離および磁力源と磁性体粒子との距離を制御することができる。特に、磁力源に対向する側において容器の肉厚が一定である場合には、磁力源と磁性体粒子との距離を一定に保つことができる。その結果、磁性体粒子は、ゲル状媒体層および液体層をスムーズに移動することができ、特に、粘性の高いゲル状媒体層もスムーズに移動することができる。

【0012】

すなわち、本発明は、容器内にゲル状媒体層と液体層とが交互に重層され、さらに磁性体粒子が装填された管状デバイス内において、磁性体粒子を移動させるための磁性体粒子操作用装置に関する。本発明の磁性体粒子操作用装置は、容器を保持するための容器保持部と、容器保持部に容器を押圧するための容器押圧部と、磁場印加部とを備える。磁場印加部は磁力源を有し、磁場印加部および容器保持部の少なくとも一方は、容器保持部に対

10

20

30

40

50

して相対的に磁力源を一軸方向に移動させることが可能な移動機構を有する。容器押圧部によって容器が一軸方向と直交する方向に押圧されることで、容器は、一軸方向と平行な、容器保持部の受け面上に固定される。上記移動機構により、容器保持部に対して相対的に磁力源を一軸方向に移動させることで、容器内において磁性体粒子を容器の長手方向に移動させることができる。

【0013】

本発明において、容器は、容器の長手方向が上記一軸方向と平行になるように保持されることが好ましい。この場合、磁力源と磁性体粒子との距離をより精密に制御することができる。

【0014】

本発明において、容器保持部は、容器押圧部と磁場印加部との間に配置されることが好ましい。例えば、磁場印加部、容器押圧部および容器保持部がこの順に配置される場合、磁場印加部が有する磁力源からの磁力線を容器押圧部が阻害するおそれがある。また、容器押圧部によって容器が押圧される際に磁場印加部が妨げとなり、操作性が低下するおそれがある。一方、容器保持部が容器押圧部と磁場印加部との間に配置される場合、そのような問題は生じないため、操作性に優れる。

【0015】

本発明において、容器保持部は、磁力源に対向する部分のうち、磁力源の移動領域に相当する部分に空隙を有することが好ましい。容器保持部にスリット等の空隙が形成されることで、磁力源からの磁力線の干渉を抑制することができる。

【0016】

本発明においては、磁力源からの磁力線を阻害しないように、容器保持部が非磁性体材料からなることが好ましい。

【発明の効果】

【0017】

本発明の装置によれば、磁力源と容器外壁面との距離を一定に保つことができるため、磁力源と容器内壁面との距離および磁力源と磁性体粒子との距離を制御することができる。特に、磁力源に対向する側において容器の肉厚が一定である場合には、磁力源と磁性体粒子との距離を一定に保つことができる。その結果、ゲル状媒体層と液体層とが交互に重層された管状デバイス内において、磁性体粒子をスムーズに移動させることができる。したがって、化学操作の効率や、収率、検査精度の向上等が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】磁性体粒子操作が行われる管状デバイスの一例を示す模式的断面図である。

【図2】本発明の磁性体粒子操作装置の一形態を示す模式図である。

【図3】容器保持部の別の形態を表す模式図である。

【図4】穴を有する容器保持部の形態を表す模式図である。

【図5】容器保持部のさらに別の形態を表す模式的断面図である。

【図6】容器押圧部の別の形態を表す模式図である。

【図7】容器押圧部のさらに別の形態を表す模式的断面図である。

【図8】容器保持部および容器押圧部の別の形態を表す模式図である。

【図9】容器の別の形態を表す模式図である。

【図10】容器のさらに別の形態を表す模式的断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の磁性体粒子操作装置について説明する前に、当該装置に用いられる管状デバイスにおける磁性体粒子の操作方法について説明する。

【0020】

[磁性体粒子の操作方法]

図1A～図1Cは、磁性体粒子操作が行われる管状デバイスの一例を示す模式的断面図

10

20

30

40

50

である。図1Aに示すように、このデバイスは、管状の容器10内に、容器底面側から、液体層32, 35, 31とゲル状媒体層22, 21とが交互に重層されている。ゲル状媒体は、隣接する液体層中の液体と混和性を有さず、これらの液体に対して、不溶または難溶である。

#### 【0021】

図1Aにおいて、容器上部の液体層31には、多数の磁性体粒子70が含まれている。磁性体粒子70は、その表面または内部に、核酸や抗原等の目的物質を特異的に固定可能な粒子である。磁性体粒子70を液体層31中で分散させることにより、液体層31中に含まれる目的物質が粒子70に選択的に固定される。

#### 【0022】

磁性体粒子への目的物質の固定方法は特に限定されず、物理吸着、化学吸着等の各種公知の固定化メカニズムが適用可能である。例えば、ファンデルワールス力、水素結合、疎水相互作用、イオン間相互作用、スタッキング等の種々の分子間力により、粒子の表面あるいは内部に目的物質が固定される。

#### 【0023】

磁性体粒子の粒径は1mm以下が好ましく、 $0.1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ がより好ましい。粒子の形状は、粒径が揃った球形が望ましいが、粒子操作が可能である限りにおいて、不規則な形状で、ある程度の粒径分布を持っていてもよい。粒子の構成成分は単一物質でもよく、複数の成分からなるものでもよい。

#### 【0024】

磁性体粒子は、磁性体のみからなるものでもよいが、磁性体の表面に目的物質を特異的に固定するためのコーティングが施されたものが好ましく用いられる。磁性体としては、鉄、コバルト、ニッケル、ならびにそれらの化合物、酸化物、および合金等が挙げられる。具体的には、マグネタイト( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、ヘマタイト( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、または $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )、マグヘマイト( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )、チタノマグネタイト( $x\text{Fe}_2\text{TiO}_4 \cdot (1-x)\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、イルメノヘマタイト( $x\text{FeTiO}_3 \cdot (1-x)\text{Fe}_2\text{O}_3$ )、ピロタイト( $\text{Fe}_{1-x}\text{S}(x=0 \sim 0.13)\text{Fe}_7\text{S}_8(x \sim 0.13)$ )、グレイタイト( $\text{Fe}_3\text{S}_4$ )、ゲータイト( $\text{FeOOH}$ )、酸化クロム( $\text{CrO}_2$ )、パーマロイ、アルコニ磁石、ステンレス、サマリウム磁石、ネオジム磁石、バリウム磁石が挙げられる。

#### 【0025】

磁性体粒子に選択的に固定される目的物質としては、例えば核酸、タンパク質、糖、脂質、抗体、受容体、抗原、リガンド等の生体由来物質や細胞自身が挙げられる。目的物質が生体由来物質である場合は、分子認識等により、粒子の内部あるいは粒子表面に目的物質が固定されてもよい。例えば、目的物質が核酸である場合は、磁性体粒子70として、表面にシリカコーティングが施された磁性体粒子等が好ましく用いられる。目的物質が、抗体(例えば、標識抗体)、受容体、抗原およびリガンド等である場合、粒子表面のアミノ基、カルボキシル基、エポキシ基、アピジン、ピオチン、ジゴキシゲニン、プロテインA、プロテインG等により、目的物質を粒子表面に選択的に固定できる。特定の目的物質を選択的に固定可能な磁性体粒子として、例えば、ライフテクノロジーズから販売されているDynabeads(登録商標)や、東洋紡から販売されているMag Extractor(登録商標)等の市販品を用いることもできる。

#### 【0026】

図1Bに示すように、容器10の外壁面に、磁力源である磁石9を近付けると、目的物質が固定された磁性体粒子は、磁場の作用により、磁石9近傍の容器10の内壁面に集められる。図1Cに示すように、磁石9を、外壁面に沿って容器10の長手方向に移動させると、磁場の変化に追従して、磁性体粒子70も容器10の長手方向に沿って移動し、ゲル状媒体層21、液体層35、ゲル状媒体層22、液体層32へと順に移動する。粒子70の周囲に液滴として物理的に付着している液体の大半は、粒子が、ゲル状媒体の内部に進入する際に、粒子表面から脱離する。ゲル状媒体層21, 22内への粒子の進入および

10

20

30

40

50

移動により、ゲル状媒体が穿孔されるが、ゲルの復元力による自己修復作用により、ゲル状媒体の孔は直ちに塞がれる。そのため、粒子による貫通孔を介したゲル状媒体への液体の流入は、ほとんど生じない。

【0027】

液体層35内および液体層31内で磁性体粒子70を分散させ、磁性体粒子を液体層内の液体と接触させることにより、磁性体粒子への目的物質の固定、磁性体粒子表面に付着している夾雑物を除去するための洗浄操作、磁性体粒子に固定されている目的物質の反応、磁性体粒子に固定されている目的物質の液体中への溶出等の操作が行われる。

【0028】

例えば、シリカコーティングが施された磁性体粒子を用いて核酸の分離・抽出を行う場合、核酸抽出液と核酸を含む液体試料31中で磁性体粒子70を分散させ、磁性体粒子70の表面に核酸を固定した後、磁性体粒子70を洗浄液35中へ移動させる。洗浄液35中で磁性体粒子70を分散させ表面に付着した夾雑タンパク質等を除去した後、磁性体粒子70を核酸溶出液32中へ移動させる。核酸溶出液32中で磁性体粒子70を分散させることにより、粒子表面に固定されていた核酸を核酸溶出液32中に回収することができる。なお、図1では、容器10内に、洗浄液として1層の液体層35が装填されているが、洗浄液は2層でもよく、3層以上が用いられてもよい。また、分離の目的や、用途における不所望の阻害が生じない範囲において、洗浄液を省略することもできる。

【0029】

また、磁性体粒子に選択的に固定される物質が抗原である場合、第一の媒体層である液体層31内に含まれる抗原が、プロテインGやプロテインA等の抗原を選択的に固定化可能な分子でコーティングされた磁性体粒子70の表面に固定され、液体層35内で磁性体粒子を分散させることにより、粒子表面に付着した夾雑物を除去するための洗浄が行われ、第二の媒体層である液体層32内で磁性体粒子を分散させることにより、粒子表面に固定された抗原と液体層32内の抗体との抗原抗体反応や、液体層32内への目的物質の遊離溶出等を行うことができる。

【0030】

上記の粒子操作方法は、ピペット等により液流を発生させる必要がないため、密閉系で実施できる。容器内に液体、ゲル状媒体および磁性体粒子を密封装填すれば、外部からのコンタミネーションを防止できる。そのため、RNA等の分解しやすい目的物質を磁性体粒子に固定して操作する場合や、空気中の酸素等と反応しやすい液体を用いる場合等に、特に有用である。容器を密閉系とする場合、容器の開口部を熱融着する方法や、適宜の封止手段を用いて封止することができる。操作後の粒子や目的物質を溶出後の液体を容器外に取り出す必要がある場合は、樹脂栓等を用いて、取り外し可能に開口部を封止することが好ましい。また、図1に示すデバイスのように、液体に接してゲル層等を配置することによって、液体を密封装填してもよい。

【0031】

容器内に装填される液体は、磁性体粒子表面に固定された目的物質の、抽出、精製、反応、分離、検出、分析等の化学操作の場を提供する。液体の種類は特に限定されないが、ゲル状媒体を溶解しないものが好ましい。そのため、液体としては、水溶液や、水と有機溶媒の混合溶液等の水系液体が好ましく用いられる。液体は、これら化学操作のための単なる媒体として機能し得る他に、化学操作に直接関与するか、あるいは当該操作に関与する化合物を成分として含んでいてもよい。液体に含まれる物質としては、磁性体粒子に固定された反応性物質と反応する物質、当該反応によって磁性体粒子の表面に固定された物質と更に反応する物質、反応試薬、蛍光物質、各種の緩衝剤、界面活性剤、塩類、およびその他の各種補助剤、並びに、アルコール等の有機溶剤等を例示することができる。水系液体は、水、水溶液、水懸濁液等の任意の態様で提供され得る。

【0032】

液体試料中に含まれる目的物質を磁性体粒子の表面に固定する場合、液体中には、磁性体粒子の表面に固定されるべき目的物質の他に、多種多様な夾雑物が含まれている場合が

10

20

30

40

50

ある。液体試料中には、例えば、動植物組織、体液、排泄物等の生体試料、細胞、原虫、真菌、細菌、ウイルス等の核酸包含体等が含まれていてもよい。体液には血液、髄液、唾液、乳等が含まれ、排泄物には糞便、尿、汗等が含まれる。細胞には血液中の白血球、血小板や、口腔細胞等の粘膜細胞の剥離細胞、唾液中白血球等が含まれる。

#### 【0033】

核酸、抗原、抗体等の目的物質を含む液体試料は、例えば、細胞懸濁液、ホモジネート、細胞溶解液との混合液等の態様で調製してもよい。血液等の生体由来試料中に含まれる目的物質を粒子表面に固定する場合、液体試料は、血液等の生体由来試料と、そこから目的物質を抽出するための細胞溶解液（核酸抽出液）との混合物である。細胞溶解液は、カオトロピック物質や界面活性剤等の細胞を溶解可能な成分を含む。

10

#### 【0034】

核酸の抽出を行うために用いられる細胞溶解液（核酸抽出液）としては、カオトロピック物質、EDTA等のキレート剤、トリス塩酸等を含有する緩衝液が挙げられる。また、細胞溶解液には、Triton X-100等の界面活性剤を含めることもできる。カオトロピック物質としては、グアニジン塩酸塩、グアニジンイソチアン酸塩、ヨウ化カリウム、尿素等が挙げられる。細胞溶解液は、上記の他に、プロテアーゼK等のタンパク質分解酵素や各種の緩衝剤、塩類、およびその他の各種補助剤、並びに、アルコール等の有機溶剤等を含んでいてもよい。

#### 【0035】

洗浄液としては、核酸が粒子表面に固定された状態を保持したまま、試料中に含まれる核酸以外の成分（例えばタンパク質、糖質等）や、核酸抽出等の処理に用いられた試薬等を洗浄液中に遊離させ得るものであればよい。洗浄液としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸アンモニウム等の高塩濃度水溶液、エタノール、イソプロパノール等のアルコール水溶液等が挙げられる。

20

#### 【0036】

核酸溶出液としては、水または低濃度の塩を含む緩衝液を用いることができる。具体的には、トリス緩衝液、リン酸緩衝液、蒸留水等を用いることができ、pH7~9に調整された5~20mMトリス緩衝液を用いることが一般的である。核酸が固定された磁性体粒子を溶出液中で分散させることにより、核酸溶出液中に核酸を遊離溶出させることができる。回収された核酸は、必要に応じて濃縮や乾固等の操作を行った後、分析や反応等に供することができる。

30

#### 【0037】

容器内に装填されるゲル状媒体は、粒子操作前においてゲル状、若しくはペースト状であればよい。ゲル状媒体は、隣接する液体層の液体に不溶性または難溶性であり、化学的に不活性な物質であることが好ましい。ここで、液体に不溶性または難溶性であるとは、25における液体に対する溶解度が概ね100ppm以下であることを意味する。化学的に不活性な物質とは、液体層との接触や磁性体粒子の操作（すなわち、ゲル状媒体中で磁性体粒子を移動させる操作）において、液体層、磁性体粒子や磁性体粒子に固定された物質に、化学的な影響を及ぼさない物質を指す。

#### 【0038】

ゲル状媒体の材料や組成等は、特に限定されず、物理ゲルであってもよいし、化学ゲルであってもよい。例えば、WO2012/086243号に記載されているように、非水溶性または難水溶性の液体物質を加熱し、加熱された当該液体物質にゲル化剤を添加し、ゲル化剤を完全に溶解させた後、ゾル・ゲル転移温度以下に冷却することで、物理ゲルが形成される。

40

#### 【0039】

容器内へのゲル状媒体および液体の装填は、適宜の方法により行い得る。管状の容器が用いられる場合、装填に先立って容器の一端の開口が封止され、他端の開口部からゲル状媒体および液体が順次装填されることが好ましい。

#### 【0040】

50

容器内に装填されるゲル状媒体および液体の容量は、操作対象となる磁性体粒子の量や、操作の種類等に応じて適宜に設定され得る。容器内に複数のゲル状媒体層や液体層が設けられる場合、各層の容量は同一でも異なってもよい。各層の厚みも適宜に設定され得る。操作性等を考慮した場合、層厚みは、例えば、2 mm ~ 20 mm程度が好ましい。

#### 【0041】

[磁性体粒子操作用装置]

図2(a)は、本発明の磁性体粒子操作用装置の一形態を示す模式的正面図である。図2(b)は、容器が保持されていない状態の磁性体粒子操作用装置の模式的正面図である。図2(c)は、容器保持部170に容器10が保持され容器押圧部180により押圧された状態の磁性体粒子操作用装置のC-C線断面図である。図2(d)は、図2(c)のD-D線断面図である。

10

#### 【0042】

図2(a)~図2(d)に示す磁性体粒子操作用装置100は、容器保持部170と、容器押圧部180と、磁場印加部190とを備える。図2(a)~図2(d)に示す形態では、容器保持部170は、容器押圧部180と磁場印加部190との間に配置されている。

#### 【0043】

磁場印加部190は、支持板193に固定されたりニアガイド192と、リニアガイド192にスライド可能に取り付けられた永久磁石191とを有する。永久磁石191をスライドさせる方法は特に限定されず、モータ等の駆動手段によりスライドさせてもよいし、手動でスライドさせてもよい。永久磁石191はリニアガイド192上をスライドすることができるため、一軸方向に磁場を変化させることができる。磁性体粒子操作用装置100では、永久磁石191を一軸方向に移動させることで、容器10内において磁性体粒子70を容器10の長手方向に移動させることができる。

20

#### 【0044】

なお、図2(c)では、永久磁石191を一方向(下方向)にのみ移動させているが、二方向(上下方向)に往復移動させてもよい。

#### 【0045】

永久磁石は、上述した磁性体粒子の操作が可能であれば、その形状や大きさ、材質は特に限定されない。磁場印加部が有する磁力源としては、永久磁石を用いる以外に電磁石を用いることも可能である。また、磁場印加部は、複数の磁力源を有してもよい。

30

#### 【0046】

容器保持部170は、容器10を保持可能に構成されている。容器10内には、液体層31, 35, 32とゲル状媒体層21, 22とが交互に重層され、さらに磁性体粒子70が装填されている。容器10は、容器保持部に着脱可能に保持される。

#### 【0047】

容器保持部170による容器10の保持方法は特に限定されない。例えば、永久磁石191に対向する側において、容器保持部170の壁面に、容器10の長手方向に延在する凹部171が形成されており、この凹部171に容器10を嵌め込むことで保持する方法が挙げられる。凹部171の延在方向は、永久磁石191の移動方向(一軸方向)と平行であることが好ましい。これにより、容器10の長手方向が永久磁石191の移動方向と平行になるように容器10を保持することができる。

40

#### 【0048】

図2(a)~図2(d)では、容器10の底面部が容器保持部170の下面で固定された例を示しているが、容器10の底面部は容器保持部170の下面で固定されなくてもよく、例えば、容器10が凹部171に嵌め込まれているだけでもよい。また、容器10の上面が容器保持部によって固定されてもよい。

#### 【0049】

容器保持部170は、永久磁石191に対向する部分のうち、永久磁石191の移動領域に相当する部分にスリット172を有することが好ましい。容器保持部にスリット等の

50

空隙が形成されることで、磁力源からの磁力線の干渉を抑制することができる。このようなスリットは、永久磁石等の磁力源の移動領域に相当するすべての部分に連続して形成されていることが好ましいが、該当する部分に不連続に形成されていてもよい。空隙の種類はスリットに限定されず、円形、楕円形、多角形等の穴であってもよい。また、容器が保持される限り、磁力源の移動領域以外の部分に空隙が形成されていてもよい。

#### 【0050】

容器押圧部180は、容器10を容器保持部170に押圧可能に構成されている。図2(a)~図2(d)に示す形態では、容器押圧部180は板状であり、ヒンジ181を介して容器保持部170に回動可能に連結されている。容器押圧部の構成は特に限定されず、ヒンジ等で構成される回転軸を中心に回動可能な構成となってもよく、容器保持部と対向したまま平行に移動可能(図2(c)において左右方向に移動可能)な構成となってもよい。

10

#### 【0051】

図2(c)および図2(d)に示すように、容器10は、容器押圧部180によって永久磁石191の移動方向(一軸方向)と直交する方向に押圧され、容器保持部170の受け面(図2(c)および図2(d)のZ-Z断面)上に固定される。容器保持部170の受け面は、上記一軸方向と平行に容器保持部170に形成されているため、永久磁石191が一軸方向に移動しても、永久磁石191と容器10の外壁面との距離が一定に保たれる。したがって、永久磁石191と容器10の内壁面との距離や永久磁石191と磁性体粒子70との距離を制御することができる。

20

#### 【0052】

その結果、磁性体粒子70は、液体層31、ゲル状媒体層21、液体層35、ゲル状媒体層22、液体層32へと順に移動することができ、特に、粘性の高いゲル状媒体層21, 22もスムーズに移動することができる。

#### 【0053】

なお、容器保持部に形成される受け面とは、容器と容器保持部との接点を通り、一軸方向と平行な面をいう。したがって、上記受け面は、容器保持部に実在する面であってもよいし、仮想面であってもよい。図2(c)および図2(d)では、容器保持部170の壁面が受け面に該当する。

#### 【0054】

容器保持部は、容器を保持することができ、容器押圧部から押圧される力に耐え得るものであれば、その材質は特に限定されないが、磁力源からの磁力線を阻害しないという観点からは、容器保持部が非磁性体材料からなることが好ましい。このような非磁性体材料としては、例えば、アルミニウム、銅等の非磁性金属、樹脂、セラミック、ガラス等が挙げられる。

30

#### 【0055】

図3A~図3Eは、容器保持部の別の形態を表す模式図である。図3A~図3Eは、容器10の長手方向に直交する断面を示している。

#### 【0056】

図3Aに示す容器保持部270のように、容器保持部は、永久磁石191に対向する部分のうち、永久磁石191の移動領域に相当する部分にスリットを有していなくてもよい。容器保持部は、永久磁石191に対向する壁面で容器10を固定する必要はなく、図3Bに示す容器保持部271のように、両側面に設けられた突出部で容器10を固定してもよい。図3Aでは、容器保持部270の壁面が受け面に該当し、図3Bでは、両側面に設けられた突出部が受け面に該当する。

40

#### 【0057】

容器保持部は、受け面と平行な壁面で容器10を固定する必要はなく、図3Cに示す容器保持部272のように、受け面と平行でない平面状の壁面で容器10を固定してもよいし、図3Dに示す容器保持部273のように、曲面状の壁面で容器10を固定してもよい。それぞれの壁面には、スリットが形成されていなくてもよい。さらに、図3Eに示す容

50

器保持部 274 のように、それぞれの形状の突出部で容器 10 を固定してもよい。図 3 C ~ 図 3 E では、受け面は、容器保持部と容器との接点の集合からなる仮想面である。

【0058】

図 4 ( a ) ~ 図 4 ( c ) に示す容器保持部 370 のように、容器保持部は、容器を通すことができる穴を有していてもよい。容器保持部 370 は、上面 370 a および下面 370 c が支持部 370 b によって支持されている。上面 370 a には、容器 10 を通すことができる断面円形の穴が形成されており、下面 370 c には、容器 10 の底面部を保持することができる凹部が形成されている。上面 370 a の穴に容器 10 を通し、下面 370 c の凹部に容器の底面部を配置することで、容器 10 の長手方向を永久磁石 ( 不図示 ) の移動方向と平行に固定することができる。さらに、容器押圧部 180 によって容器 10 が押圧されることで、容器保持部 370 の支持部 370 b の受け面上に容器 10 が固定される。なお、図 4 ( a ) では、容器保持部 370 の下面 370 c が凹部を有する例を示しているが、容器保持部の下面は、凹部の代わりに穴を有していてもよく、また、凹部および穴を有していなくてもよい。

10

【0059】

図 4 ( a ) ~ 図 4 ( c ) に示す形態において、容器保持部 370 には、上面 370 a および下面 370 c の間に、上面 370 a と同様に容器を通すことができる穴を有する中間面が設けられていてもよい。中間面は 1 枚であってもよく、複数枚であってもよい。

【0060】

また、上述の上面 370 a や中間面に代えて、リング状の部材が設けられていてもよい。リングに容器 10 を通すことでも、容器 10 の長手方向を永久磁石の移動方向と平行に固定することができる。

20

【0061】

図 5 は、容器保持部のさらに別の形態を表す模式的断面図である。図 5 に示す形態では、容器保持部 470 は、容器押圧部 180 によって押圧された容器 10 の全面を固定しておらず、容器 10 の上部および下部を固定している。本発明においては、磁力源と容器外壁面との距離を一定に保つという観点から、磁力源に対向する容器の全面を容器保持部が固定することが好ましいが、図 5 に示すように容器を固定しない箇所が容器保持部にあってもよい。

【0062】

容器押圧部の材質は特に限定されないが、容器保持部と同様、非磁性材料であることが好ましい。容器押圧部の材質は、容器保持部の材質と同じであってもよく、異なってもよい。容器押圧部については、少なくとも容器を押圧する部分が、透明材料からなることが好ましい。当該部分の材質を透明材料とすることで、容器内での磁性体粒子の移動を観察することができ、容器内に磁性体粒子が残留する等の不具合を容易に発見することができる。特に、粒子の操作中あるいは操作後に光学的測定が行われる場合には、容器押圧部によって容器が押圧されたままの状態でも光学測定を行うことができる。透明材料としては、熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、光硬化性樹脂等の樹脂、ガラス等を適宜使用することができる。

30

【0063】

図 6 A ~ 図 6 C は、容器押圧部の別の形態を表す模式的断面図である。図 6 A ~ 図 6 C は、容器 10 の長手方向に直交する断面を示している。容器押圧部は、図 6 A に示す容器押圧部 280 のように、容器 10 を 2 面以上で押圧してもよいし、図 6 B に示す容器押圧部 281 のように、曲面に沿って容器 10 を押圧してもよい。さらに、図 6 C に示す容器押圧部 282 のように、容器押圧部が複数の部材から構成されていてもよい。

40

【0064】

図 7 は、容器押圧部のさらに別の形態を表す模式的断面図である。図 7 に示す形態では、容器押圧部 380 は、容器 10 の全面を押圧しておらず、容器 10 の上部および下部を押圧している。本発明においては、磁力源と容器外壁面との距離を一定に保つという観点から、容器押圧部が容器の全面を押圧することが好ましいが、図 7 に示すように容器を押

50

押し込まない箇所が容器押圧部にあってもよい。また、図5に示す容器保持部470と図7に示す容器押圧部380とが組み合わされたような構成であってもよい。

【0065】

図8は、容器保持部および容器押圧部の別の形態を表す模式図である。図8に示すように、容器保持部570に凹部が形成されず、容器押圧部に凹部が形成されていてもよい。容器保持部および容器押圧部の両方に凹部が形成されなくてもよく、容器保持部および容器押圧部の両方に凹部が形成されてもよい。容器保持部および容器押圧部の少なくとも一方に両方に凹部が形成される場合、凹部の形状は特に限定されず、例えば、容器の形状に沿った曲面状であってもよい。なお、図8に示す形態では、容器保持部570がスリットを有しているが、容器保持部はスリットを有していなくてもよい。

10

【0066】

さらに、図6Bに示した容器押圧部281のような曲面状の部材を容器保持部として使用し、2つの曲面状の部材で容器10を挟み込んでもよい。

【0067】

このように、容器押圧部によって容器が一軸方向と直交する方向に押圧されることで、一軸方向と平行な受け面上に容器が固定される限り、容器保持部および容器押圧部の形状は特に限定されるものではなく、任意に組み合わせることができる。

【0068】

上述のとおり、本発明では、管状の容器内に装填された液体中およびゲル状媒体中で、粒子操作が行われる。容器内で磁性体粒子を移動可能であり、液体及びゲル状媒体を保持できるものであれば、容器の材質は特に限定されない。容器外からの磁場操作により容器内の磁性体粒子を移動させるためには、プラスチック等の透磁性材料が好ましく、例えば、ポリプロピレンやポリエチレン等のポリオレフィン、テトラフルオロエチレン等のフッ素系樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリカーボネート、環状ポリオレフィン等の樹脂材料が挙げられる。これらの樹脂材料は柔らかく、容器が反りやすくなるが、本発明の磁性体粒子操作装置を用いることにより、磁力源と容器の外壁面との距離を一定に保つことができる。容器の材質としては、上述の素材の他、セラミック、ガラス、シリコン、非磁性金属等も用いられ得る。容器内壁面の撥水性を高めるために、フッ素系樹脂やシリコン等によるコーティングが行われてもよい。

20

【0069】

容器は管状である限り、その形状は特に限定されない。容器の断面形状としては、図2(d)等で示した容器10のような円形のほか、非円形であってもよく、例えば、図9Aに示す容器110のような直線部および曲線部を組み合わせた形、図9Bに示す容器111のような多角形、図9Cに示す容器112のような楕円形等が挙げられる。容器の材質が樹脂材料であり、さらに断面形状が非円形である場合、容器が非常に反りやすくなるが、本発明の磁性体粒子操作装置を用いることにより、磁力源と容器の外壁面との距離を一定に保つことができる。なお、容器の断面形状が直線部を有する場合、直線部を永久磁石191に対向させてもよいが、図9Aおよび図9Bに示すように、直線部を容器押圧部180に対向させることが好ましい。この場合、容器押圧部からの力が均等に容器の直線部に伝わるため、容器が押圧されやすくなる。

30

40

【0070】

容器は必ずしも直管状である必要はなく、管の長手方向に沿ってみた場合に、径の大きい部分や、径の小さい部分が存在していてもよい。例えば、図10に示す容器210のように、上部の径が大きく、下部の径が小さい形状であってもよい。このような形状の容器の場合、図4(a)~図4(c)に示した容器保持部370を用いることで、径の大きい部分と径の小さい部分との境界を支点として容器210を固定することができる。

【0071】

容器の肉厚、すなわち容器の外径と内径との差は、特に限定されない。ただし、磁力源に対向する側において容器の肉厚が一定であると、磁力源と容器内壁面との距離を一定に保つことができるため、磁力源と磁性体粒子との距離を一定に保つことができる。また、

50

磁性体粒子は、液体層よりもゲル状媒体層を通過させることが困難であるため、少なくともゲル状媒体層が装填された部分においては、磁力源と磁性体粒子との距離が一定であることが好ましい。以上を考慮すると、磁力源に対向する側において、容器の肉厚は、少なくともゲル状媒体層が装填された部分で一定であることが好ましく、すべての部分で一定であることがより好ましい。さらに、容器全体の肉厚が一定であることが特に好ましい。

【0072】

容器の形状としては、例えば内径1～2mm程度、長さ50mm～200mm程度の直管状構造体（キャピラリー）が挙げられる。管の内径や長さは、処理すべき物質の量、磁性体粒子の量等に応じて適切なものを選択すればよい。

【0073】

粒子の操作中あるいは操作後に、吸光度、蛍光、化学発光、生物発光、屈折率変化等の光学的測定が行われる場合や、光照射が行われる場合は、光透過性を有する容器が好ましく用いられる。また、容器が光透過性であれば、容器内の粒子操作の状況を目視確認できることから好ましい。一方、液体や磁性体粒子等を遮光する必要がある場合は、光透過性を有していない遮光性の容器が好ましく用いられる。使用目的等によって、光透過部分と遮光部分とを有する容器を採用することもできる。

【0074】

本発明の磁性体粒子操作装置は、上記の実施形態で説明した構成に限定されるものではなく、種々の構成を採用することができる。

【0075】

容器を保持する向きは特に限定されず、容器の長手方向を鉛直にして容器を保持するほか、例えば、容器の長手方向を水平にして容器を保持してもよいし、容器の長手方向を斜めにして容器を保持してもよい。

【0076】

容器の長手方向に沿って磁場を変化させる方法としては、図2(c)に示したような、磁場印加部場がリニアガイド等の移動機構を有し、磁力源を一軸方向に移動させる構成に限定されず、容器保持部がリニアガイド等の移動機構を有し、容器保持部を一軸方向に移動させる構成であってもよい。つまり、容器保持部および磁場印加部の一方が、容器保持部に対して相対的に磁力源を一軸方向に移動させることが可能な移動機構を有していればよい。また、磁力源および容器保持部の両方が移動するように、容器保持部および磁場印加部の両方が上記移動機構を有していてもよい。

【0077】

本発明においては、容器保持部は、容器押圧部と磁場印加部との間に配置されることが好ましいが、磁場印加部、容器押圧部および容器保持部がこの順に配置されてもよい。

【0078】

容器保持部および容器押圧部は、それぞれ装置に固定されている必要はなく、着脱可能であってもよい。

【0079】

これまでの実施形態では、1本の容器保持部が容器保持部によって保持され、容器押圧部によって受け面上に固定される例について説明した。本発明においては、複数の容器が容器保持部によって保持され、容器押圧部によって同一の受け面上に固定される構成であってもよい。その場合、磁場印加部は、それぞれの容器に対向する磁力源を有する。また、容器押圧部は、それぞれの容器を個別に押圧できるような構成であってもよいし、1つの面ですべての容器を押圧可能な構成であってもよい。さらに多数の容器を保持する場合、それぞれの受け面が平行になるように配置された複数の容器保持部を備える構成であってもよい。

【符号の説明】

【0080】

10, 110, 111, 112, 210 容器

70 磁性体粒子

10

20

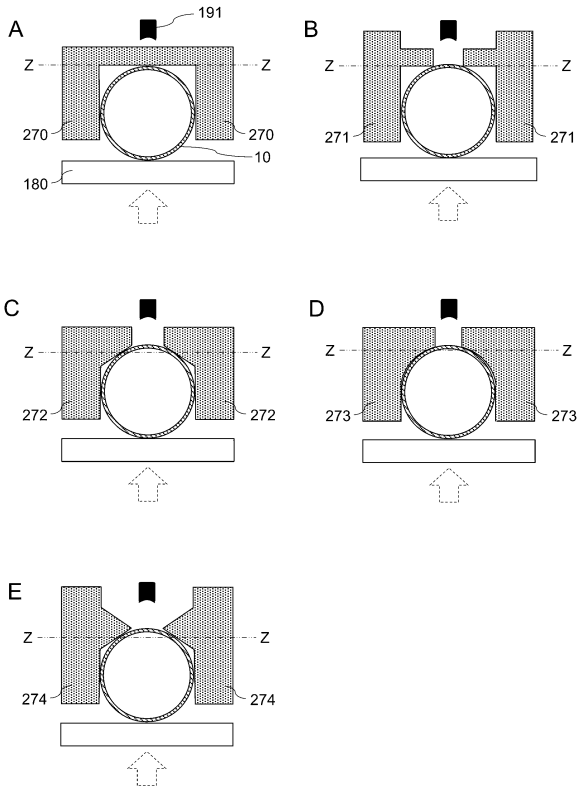
30

40

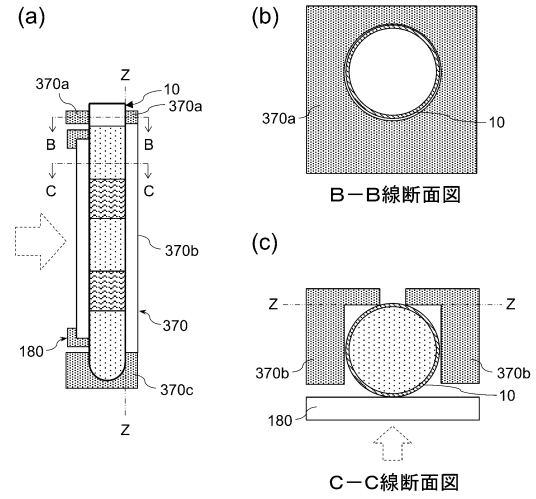
50



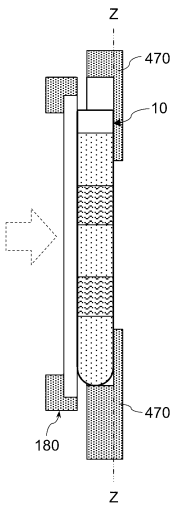
【図3】



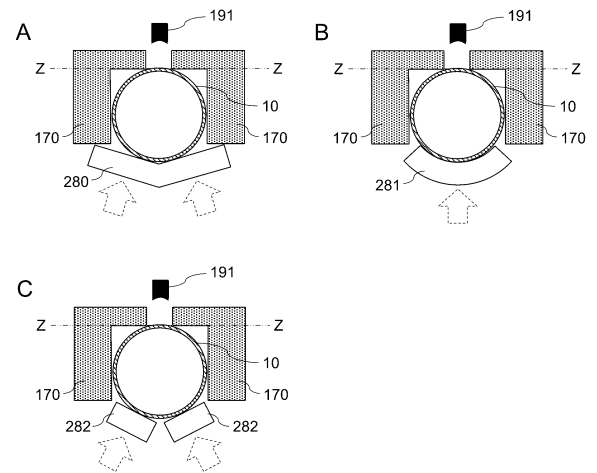
【図4】



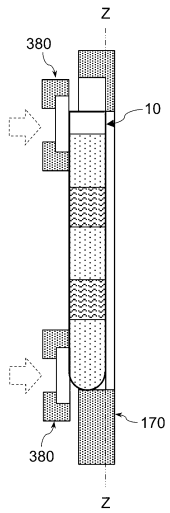
【図5】



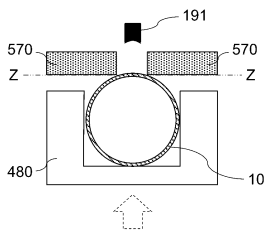
【図6】



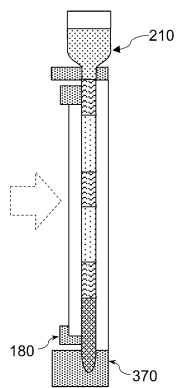
【図 7】



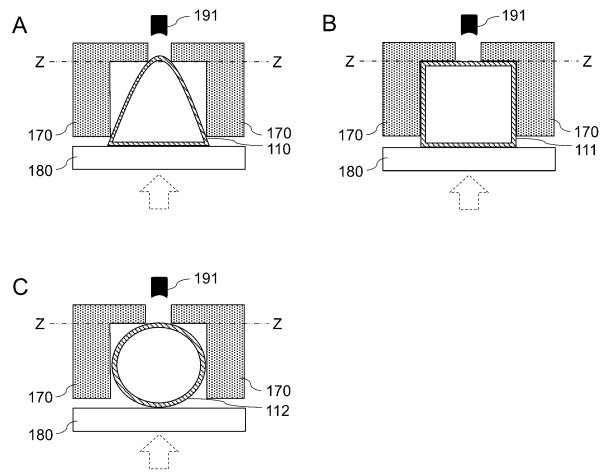
【図 8】



【図 10】



【図 9】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平09 - 015245 (JP, A)  
特開2006 - 292696 (JP, A)  
特開2013 - 130548 (JP, A)  
特開2014 - 018692 (JP, A)  
特表2004 - 535578 (JP, A)  
実開平02 - 128951 (JP, U)  
国際公開第2012 / 086243 (WO, A1)  
米国特許第06193892 (US, B1)  
米国特許出願公開第2009 / 0028759 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J 19/00 - 19/32  
B01L 1/00 - 99/00  
B03C 1/00 - 1/32  
G01N 35/00 - 37/00