

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年7月3日(03.07.2025)



(10) 国際公開番号

WO 2025/141997 A1

(51) 国際特許分類:

G01N 33/543 (2006.01) **G01N 33/553** (2006.01)
G01N 33/531 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/034624

(22) 国際出願日: 2024年9月27日(27.09.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2023-218980 2023年12月26日(26.12.2023) JP
特願 2024-166726 2024年9月25日(25.09.2024) JP

(71) 出願人: D O W A エレクトロニクス株式会社 (**DOWA ELECTRONICS MATERIALS CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 (JP).

(72) 発明者: 元女 郁美(**GANNYO Ikumi**); 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 D O W A エレクトロニクス株式会社内 (JP). 永富 晶(**NAGATOMI Akira**); 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 D O W A エレクトロニクス株式会社内 (JP). 本間 さくら(**HONMA Sakura**); 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 D O W A エレクトロニクス株式会社内 (JP).

(74) 代理人: 阿仁屋 節雄, 外 (**ANIYA Setuo et al.**); 〒1020072 東京都千代田区飯田橋四丁目6番1号 21 東和ビル3階 (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,

HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) **Title:** POLYMER-COATED MAGNETIC METAL PARTICLE AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 重合体被覆金属磁性粒子およびその製造方法

(57) **Abstract:** Polymer-coated magnetic metal particles according to the present invention each comprise: a magnetic metal particle; a coating layer that is provided on the surface of the magnetic metal particle and that is formed of silicon oxide; and a polymer layer that is provided on the surface of the coating layer and that contains a polymer formed of a structural unit represented by formula (1) and an alkoxysilane having an acrylic group or a methacrylic group.

(57) 要約: 金属磁性粒子と、金属磁性粒子の表面に設けられ、シリコン酸化物から構成される被覆層と、被覆層の表面に設けられ、式(1)で表される構造単位とアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシランとの重合体を含む重合体層と、を備える、重合体被覆金属磁性粒子である。



WO 2025/141997 A1

明 細 書

発明の名称：重合体被覆金属磁性粒子およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、重合体被覆金属磁性粒子およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 医療診断分野において、血液等の試料液から各種のタンパク質、核酸、細胞等の標的物を分離、採集して検査することがある。この検査方法として、例えば、所定の粒子の表面にそれぞれの標的物質に適した担体物質を担持させ、標的物質の捕捉後の粒子を回収して分析を行う方法がある。

[0003] 担体物質を担持させる粒子として、磁性を有する粒子が用いられることがある。磁性を有する粒子によれば、担体物質を担持させ、標的物質を捕捉した後、外部から磁場を与えることで、標的物質を回収することができる。

[0004] このような磁性を有する粒子として、例えば、コアであるポリマ粒子の表面を、ナノ磁性体およびシリコン酸化物を含む被覆層と、担体物質を結合可能な重合体層とで順次被覆した磁性ポリマ粒子が提案されている（例えば特許文献1を参照）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2021-60339号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 上述の検査用粒子には、検査精度の向上の観点から、標的物質との結合が可能な担体物質を担持できる担持量が多いことが重要である。また、検査用粒子には、飽和磁化が高く、磁場をかけたときに短時間で集まること、つまり集磁性が高いことが求められる。

[0007] この点、上述の特許文献1の粒子では、高い担持量を実現できたとしても、コアがポリマ粒子であるため飽和磁化が低い傾向にあり、所望の集磁性を

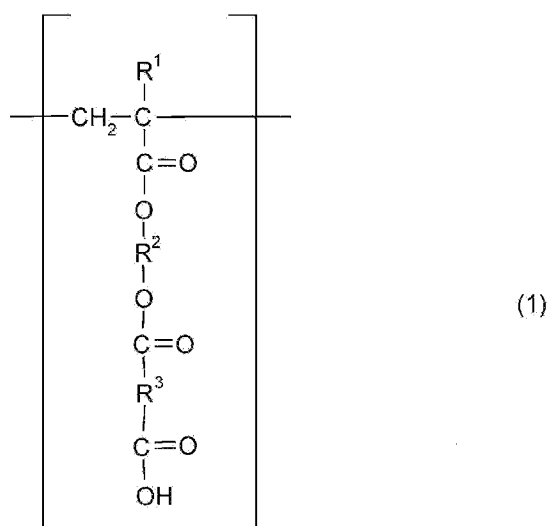
得られないことがある。

[0008] そこで、本発明は、標的物質との結合が可能な担体物質の担持量を増やし、かつ集磁性を一定以上にする技術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

[0009] 本発明の第1の態様は、
金属磁性粒子と、
前記金属磁性粒子の表面に設けられ、シリコン酸化物から構成される被覆層と、
前記被覆層の表面に設けられ、式(1)で表される構造単位とアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランとの重合体を含む重合体層と、
を備える、
重合体被覆金属磁性粒子。

[化1]

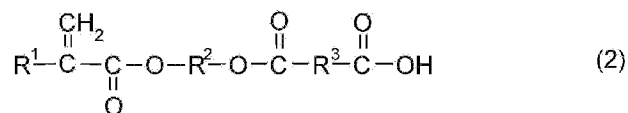


(式(1)中、 R^1 は水素原子またはメチル基を示し、 R^2 は炭素数2以上6以下の直鎖または分岐のアルキレン基を示し、 R^3 は炭素数2以上6以下のアルキレン基、シクロヘキシレン基またはフェニレン基を示す。)

[0010] 本発明の第2の態様は、第1の態様において、
前記式(1)において R^2 がエチレン基であり、 R^3 がアルキレン基、フェニレン基またはシクロヘキシレン基である。

- [0011] 本発明の第3の態様は、第2の態様において、
前記式(1)中の R^3 がフェニレン基である。
- [0012] 本発明の第4の態様は、第1～第3のいずれか1つの態様において、
前記アルコキシシランが、アクリル基またはメタクリル基と炭素数3～6
のアルキレン基とを有する。
- [0013] 本発明の第5の態様は、第4の態様において、
前記アルコキシシランがアクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有する。
- [0014] 本発明の第6の態様は、第1～第5のいずれか1つの態様において、
前記金属磁性粒子が鉄粒子または鉄基合金粒子である。
- [0015] 本発明の第7の態様は、第1～第6のいずれか1つの態様において、
飽和磁化が $100\text{ A m}^2/\text{kg}$ 以上 $210\text{ A m}^2/\text{kg}$ 以下である。
- [0016] 本発明の第8の態様は、第1～第7のいずれか1つの態様において、
レーザー回折式粒度分布測定装置により測定した体積基準の累積50%粒子径が $0.2\text{ }\mu\text{m}\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ である。
- [0017] 本発明の第9の態様は、第1～第8のいずれか1つの態様において、
C量が0.5質量%以上10質量%以下である。
- [0018] 本発明の第10の態様は、第1～第9のいずれか1つの態様において、
C量が0.1質量%以上10質量%以下である。
- [0019] 本発明の第11の態様は、
重合体被覆金属磁性粒子の製造方法であって、
金属磁性粒子の表面にシリコン酸化物から構成される被覆層を形成する工程と、
前記被覆層が形成された金属磁性粒子、水、およびアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランを混合した後に、式(2)で表される化合物を添加して重合させることにより、前記被覆層上に重合体層を形成する工程と、を有する、
重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。

[化2]



(式(2)中、 R^1 は水素原子またはメチル基を示し、 R^2 は炭素数2以上6以下の直鎖または分岐のアルキレン基を示し、 R^3 は炭素数2以上6以下のアルキレン基、シクロヘキシレン基またはフェニレン基を示す。)

[0020] 本発明の第12の態様は、第11の態様において、

前記式(2)において R^2 がエチレン基であり、 R^3 がアルキレン基、フェニレン基またはシクロヘキシレン基である。

[0021] 本発明の第13の態様は、第12の態様において、

前記式(2)中の R^3 がフェニレン基である。

[0022] 本発明の第14の態様は、第11～第13のいずれか1つの態様において

、

前記アルコキシシランが、アクリル基またはメタクリル基と炭素数3～6のアルキレン基とを有する。

[0023] 本発明の第15の態様は、第14の態様において、

前記アルコキシシランがアクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有する。

[0024] 本発明の第16の態様は、第11～第15のいずれか1つの態様において

、

前記金属磁性粒子が鉄粒子または鉄基合金粒子である。

[0025] 本発明の第17の態様は、第11～第16のいずれか1つの態様において

、

前記重合体層を形成する工程において、重合開始剤として、カルボキシル基を有する水溶性アゾ重合開始剤を用いる。

発明の効果

[0026] 検査用粒子において、標的物質との結合が可能な担体物質の担持量を増や

し、かつ集磁性を一定以上にすることができる。

発明を実施するための形態

[0027] <本発明の一実施形態>

以下に、本発明の一実施形態に係る重合体被覆金属磁性粒子およびその製造方法について説明する。なお、本明細書において「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載される数値を下限値および上限値として含む範囲を意味する。

[0028] (1) 重合体被覆金属磁性粒子

本実施形態の重合体被覆金属磁性粒子は、金属磁性粒子の表面に被覆層および重合体層がこの順に積層されて構成される。以下、重合体被覆金属磁性粒子を単に検査用粒子ともいう。

[0029] (金属磁性粒子)

金属磁性粒子は、検査用粒子のコアとなるものであり、金属または合金で構成される強磁性の粒子である。純金属で構成される金属磁性粒子としては、例えば鉄粒子、ニッケル粒子またはコバルト粒子を用いることができ、合金で構成される金属磁性粒子としては、例えば鉄基合金粒子を用いることができる。本明細書において鉄基合金とは鉄を50質量%以上含む合金を指し、鉄合金鉄基合金粒子としては、例えばFe-B系合金粒子、Fe-Si系合金粒子、Fe-N系合金粒子、Fe-Ni系合金粒子、Fe-C系合金粒子などを用いることができる。検査用粒子の優れた飽和磁化を担保する観点から、金属磁性粒子として、鉄粒子または鉄基合金粒子を用いることが好ましい。

[0030] 金属磁性粒子の粒子径は $0.2\mu\text{m}\sim 10.0\mu\text{m}$ であることが好ましい。このような金属磁性粒子を備える検査用粒子によれば、試料溶液に添加したときに、検査用粒子の自重と浮力とを均衡させ、試料溶液への適度な分散性を実現することができる。この結果、検査用粒子への担体物質の付着および担体物質への標的物質の結合をより確実に行うことができる。ここで粒子径とは、レーザー回折式粒度分布測定装置により測定した体積基準の累積5

0%粒子径を示す。以下、粒子径は同様に測定される数値を示す。

[0031] (被覆層)

被覆層は、金属磁性粒子の表面に設けられ、シリコン酸化物から構成される。被覆層は、金属磁性粒子を被覆し、重合体層を形成する際に金属磁性粒子からの金属成分の溶出を抑制するように作用する。

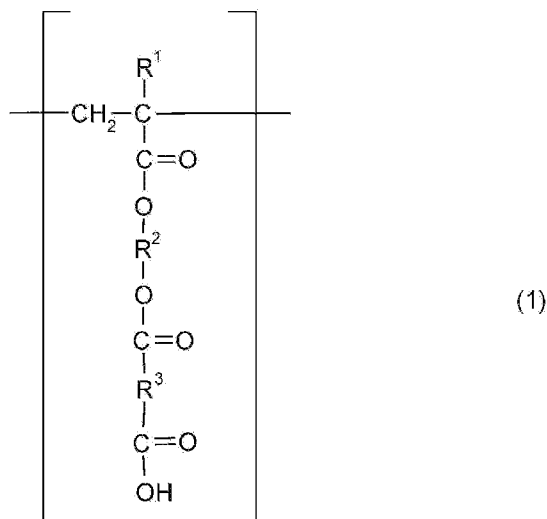
[0032] 被覆層の厚さは特に限定されないが、過度に薄くなると、金属磁性粒子の表面を一様に覆うことができないことがある。そのため、重合体層の形成の際に金属磁性粒子からの成分の溶出をより確実に抑制する観点からは、被覆層の厚さは1 nm以上であることが好ましい。一方、被覆層が過度に厚くなると検査用粒子の磁気特性、例えば飽和磁化や保磁力などが低下することがある。そのため、被覆層の厚さは、高い磁気特性を維持する観点からは80 nm以下であることが好ましい。なお、被覆層の厚さは、例えば被覆層の断面を透過型電子顕微鏡 (TEM) や走査電子顕微鏡 (SEM) などにより観察し、その平均膜厚として測定するとよい。具体的には、断面のTEM写真またはSEM写真を撮影し、任意の粒子について50の測定点の平均値から平均膜厚を求めることができる。

[0033] (重合体層)

重合体層は、被覆層の表面に設けられる。重合体層は、式(1)で表される構造単位とアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランとの重合体を含み、標的物質を捕捉する担体物質と結合できるように構成される。ここで、標的物質とは例えば血液に含まれるタンパク質、核酸、細胞などの検査対象となる物質である。担体物質は、標的物質を捕捉できれば特に限定されず、標的物質の種類に応じて適宜変更することができる。担体物質としては、例えばストレプトアビジン、プロテインA、プロテインG、抗体などを用いることができる。

[0034]

[化3]



式（１）中、 R^1 は水素原子またはメチル基を示し、 R^2 は炭素数２以上６以下の直鎖または分岐のアルキレン基を示し、 R^3 は炭素数２以上６以下のアルキレン基、シクロヘキシレン基またはフェニレン基を示す。

[0035] 重合体は、式（１）の構造単位の末端にカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ 基）を有しており、カルボキシル基により担体物質と結合する。また、重合体は、式（１）に示すように、その化学構造中に R^2 および R^3 を有し、その分子鎖が長く、かさ高い分子となる。そのため、重合体は、例えばストレプトアビジンのような分子サイズの大きな担体物質とも結合しやすい。つまり、重合体層によれば、その表面への担体物質の付着量（担持量）を増やすことができる。 R^2 および R^3 のアルキレン基について、それぞれの炭素数が１の場合は分子鎖が短くなり、担持量が少なくなる懸念があるため好ましくなく、それぞれの炭素数が７以上の場合は疎水性が高まり重合体層形成工程において重合反応をしにくくなり生産性が低下するおそれがあるため好ましくない。

[0036] 式（１）の構造単位において、 R^2 がエチレン基であり、 R^3 がアルキレン基またはフェニレン基であることが好ましい。また、 R^3 がフェニレン基であることがより好ましい。このような構造単位によれば、重合体をより安定して形成しつつ、担体物質の担持量をより確実に増やすことができる。

[0037] 重合体を形成するためのシランカップリング剤としては、式（２）の化合物と重合できるように、アクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランであれば特に限定されない。重合体層において、担体物質の担持量をより確実に増やす観点からは、シランカップリング剤は分子鎖が長く、かさ高い化学構造を有することが好ましい。具体的には、シランカップリング剤は、アクリル基またはメタクリル基と炭素数３～６のアルキレン基とを有するアルコキシシランであることが好ましい。また、式（２）の化合物との反応性を高め、重合体をより確実に重合させる観点からは、シランカップリング剤がアクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有することが好ましい。

[0038] （Ｃ量）

検査用粒子に含まれる重合体の量はＣ量として簡易的に定量評価することができる。検査用粒子のＣ量は高い磁気特性を担保する観点から０．１質量％～１０質量％であることが好ましく、０．５質量％～１０質量％としてもよい。Ｃ量が過度に少ないと、重合体層で被覆層の表面を一様に覆うことができず、担体物質の担持量を高く維持できないことがある。一方、Ｃ量が過度に多くなると、検査用粒子に占める磁性成分の比率が低くなり、磁気特性を高く維持できないことがある。この点、Ｃ量が上記範囲となることで、担体物質の担持量と磁気特性とを高い水準でバランスよく実現することができる。なお、Ｃ量は、検査用粒子（重合体被覆金属磁性粒子）１００質量部に占める、重合体層に由来する炭素の含有量を示す。Ｃ量は、例えば実施例で後述するように炭素・硫黄分析装置を用いて測定することができる。

[0039] （粒径）

検査用粒子の粒子径は、特に限定されないが、０．２μm～１０μmであることが好ましい。粒子径が小さくなると磁性粒子の体積も小さくなり、磁場を掛けた際の集磁性が得られにくくなり好ましくない。また、粒子径が大きくなりすぎると検査用粒子が溶液中に沈降しやすくなるため好ましくない。

[0040] (特性)

本実施形態の検査用粒子は、コアである金属磁性粒子の表面に被覆層および重合体層が順に積層されて構成される。これにより、検査用粒子は以下のような特性を示す。

[0041] 検査用粒子では、重合体層が式(1)で表される構造単位とアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランとの重合体を含み、標的物質を捕捉する担体物質と結合しやすい。つまり、検査用粒子は、担体物質の担持量が多くなるように構成されている。具体的には、担体物質としてストレプトアビジンを検査用粒子に担持させ、このストレプトアビジン固定化粒子50 μg にALP-ビオチン（アルカリホスファターゼ-ビオチン）および発光色素（例えばルミホスプラス）を結合させ、その発光強度を測定する。発光強度とALP-ビオチン濃度との相関を示す検量線を作成して、発光強度からALP-ビオチン濃度を算出し、ビオチン結合量とした。本実施形態の検査用粒子は、ビオチン結合量が多く担体物質の担持能力に優れる。

[0042] また、検査用粒子は、コアが金属磁性粒子であるため、例えばコアがポリマ粒子であって、その周囲に磁性粒子が付着した磁性ポリマ粒子と比較して、粒子に占める磁性成分の比率が高くなるように構成される。そのため、検査用粒子は高い飽和磁化を有する。具体的には、検査用粒子の飽和磁化は100 Am^2/kg 以上であることが好ましい。上限値は特に限定されないが、例えば210 Am^2/kg 以下であるとよい。このような飽和磁化を有する検査用粒子によれば、集磁性が高く、磁場をかけて検査用粒子を回収する際の時間を短縮することができる。なお、飽和磁化の測定方法については実施例にて詳述する。

[0043] また、検査用粒子は、コアが金属磁性粒子であるため、磁性ポリマ粒子と比較して保磁力が低くなるように構成される。具体的には、検査用粒子の保磁力 H_c が200 e以下であることが好ましい。下限値は特に限定されないが、例えば30 e以上となる。このような保磁力を有する検査用粒子によれば、粒子の分散性を高めることができる。

[0044] (2) 重合体被覆金属磁性粒子の製造方法

次に、重合体被覆金属磁性粒子の製造方法について説明する。本実施形態の製造方法は、準備工程、被覆層形成工程および重合体層形成工程を有する。以下、各工程について詳述する。

[0045] (準備工程)

まず、コアとなる金属磁性粒子を準備する。準備する金属磁性粒子の飽和磁化は $100 \text{ A m}^2 / \text{kg}$ 以上 $210 \text{ A m}^2 / \text{kg}$ 以下であることが好ましい。また、得られる検査用粒子の優れた飽和磁化を担保する観点から、金属磁性粒子として、鉄粒子または鉄基合金粒子を用いることが好ましい。

[0046] (被覆層形成工程)

続いて、金属磁性粒子の表面に、シリコン酸化物で構成される被覆層を形成する。この形成方法としては、例えばゾル-ゲル法を採用することができる。

[0047] 具体的には、まず、水を含む溶媒に金属磁性粒子を添加し、金属磁性粒子が分散するスラリーを得る。続いて、このスラリーを攪拌しつつ、その中にシリコンアルコキシドを添加する。シリコンアルコキシドは、アルコキシ基が水の作用により加水分解することで、シラノール誘導体を生成する。シリコンアルコキシドの添加量は、金属磁性粒子 100 質量部に対して、 Si 質量として 0.1 質量部～ 5.0 質量部であることが好ましい。シラノール誘導体は、金属磁性粒子の表面に付着して反応層を形成する。続いて、シリコンアルコキシドを添加して所定時間が経過した後、スラリーを含む溶媒を攪拌しつつ、加水分解触媒を添加する。これにより、シラノール誘導体に残存するアルコキシ基を加水分解させる。また加水分解触媒の添加とともに、溶媒を加熱する。加熱によりシラノール誘導体が縮合または重合することによりポリシロキサン構造を形成し、さらなる加熱によりシリカ (SiO_2) を形成する。そして、溶媒を乾燥させ、金属磁性粒子の表面に、シリコン酸化物で構成される被覆層が形成されたシリカ被覆粒子を得る。

[0048] シリコンアルコキシドとしては、従来公知のものを用いることができ、例

えば、トリメトキシシラン、テトラメトキシシラン、トリエトキシシラン、テトラエトキシシラン、トリプロポキシシラン、テトラプロポキシシラン、トリブトキシシラン、トリブトキシシラン等を使用することができる。

[0049] 加水分解触媒としては、金属磁性粒子を構成する金属成分の溶解を抑制する観点から、アルカリ触媒を用いることが好ましい。アルカリ触媒としては、例えばアンモニア水を用いることができる。

[0050] なお、シリコンアルコキシドや加水分解触媒の添加量、シリコンアルコキシドや加水分解触媒の反応時間は、被覆層の厚さに応じて適宜変更するとよい。例えば被覆層の厚さが1 nm～80 nmとなるように適宜調整するとよい。また、スラリーを含む溶媒の加熱温度は、シリコンアルコキシドの加水分解や金属磁性粒子の表面へのシラノール誘導体の付着の反応性の観点から、例えば20℃～70℃とするとよい。溶媒としては、水のみ、もしくは、水および有機溶媒を含む混合溶媒を用いることができる。

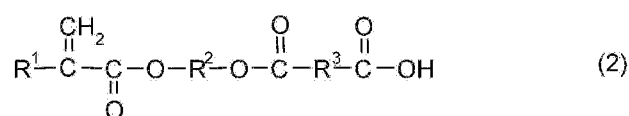
[0051] (重合体層形成工程)

続いて、シリカ被覆粒子の表面に重合体層を形成する。

[0052] 具体的には、まずシリカ被覆粒子と水を含む溶媒とを混合し、分散液を調製する。続いて、この分散液を攪拌しつつ、シランカップリング剤として、アクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランを添加して混合する。アルコキシシランは水との反応によりアルコキシ基が加水分解し、シリコン酸化物で構成される被覆層と結合すると考えられる。シランカップリング剤を添加した後、好ましくはNaOH、NH₃等のアルカリを添加して液のpHを8以上にした後で、式(2)で示される化合物を添加する。このアルカリ添加には、シランカップリング剤の反応性向上および式(2)の化合物の水に対する溶解性を向上させる効果がある。被覆層に結合したシランカップリング剤を起点として、このシランカップリング剤のアクリル基またはメタクリル基と、式(2)の化合物の化学構造中のアクリル基もしくはメタクリル基、または未結合のシランカップリング剤中のアクリル基もしくはメタクリル基とが結合することで、重合体層が形成されることが考えられる。重合体

層を構成する重合体は、上記式（１）で示される構造単位と、シランカップリング剤に由来する化学構造とを有する。

[0053] [化4]



式（２）中、 R^1 は水素原子またはメチル基を示し、 R^2 は炭素数２以上６以下の直鎖または分岐のアルキレン基を示し、 R^3 は炭素数２以上６以下のアルキレン基、シクロヘキシレン基またはフェニレン基を示す。 R^2 および R^3 のアルキレン基について、それぞれの炭素数が１の場合は分子鎖が短くなり、担体物質の担持量が少なくなる懸念があるため好ましくなく、それぞれの炭素数が７以上の場合は疎水性が高まって重合反応をしにくくなり生産性が低下するおそれがあるため好ましくない。

[0054] 式（２）の化合物としては、シランカップリング剤との反応性ととも、重合体層と担体物質との結合性を高め担持量を増やす観点からは、 R^2 がエチレン基であり、 R^3 がアルキレン基またはフェニレン基であることが好ましい。重合体層への担体物質の担持量をより増やす観点からは、後述の実施例に示すように、 R^3 がフェニレン基であることがより好ましい。

[0055] シランカップリング剤としては、式（２）の化合物と重合できるように、アクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランを使用する。重合体層において、担体物質の担持量をより確実に増やす観点から、このアルコキシシランは分子鎖が長く、かさ高い化学構造を有することが好ましく、具体的にはアクリル基またはメタクリル基と炭素数３～６のアルキレン基とを有することが好ましい。また、式（２）の化合物との反応性を高め、重合体をより確実に重合させる観点からは、このアルコキシシランがアクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有することが好ましい。

[0056] シランカップリング剤および式（２）の化合物の添加量は、重合体層を所望の厚さで形成できる範囲で調整するとよい。例えば、シランカップリング

剤の添加量は、被覆層が形成された金属磁性粒子 100 質量部に対して 0.1 質量部～40 質量部であることが好ましく、5.0 質量部～40 質量部であることがより好ましく、15 質量部～40 質量部であることがさらに好ましく、0.1 質量部～10 質量部であってもよい。シランカップリング剤の添加量を、被覆層が形成された金属磁性粒子 100 質量部に対して 15 質量部～40 質量部とすることで、金属磁性粒子の保存安定性を高めることができる。また、式(2)の化合物の添加量は、被覆層が形成された金属磁性粒子 100 質量部に対して 100 質量部～700 質量部であることが好ましく、100 質量部～500 質量部であってもよい。また、式(2)の化合物の添加量は、シランカップリング剤の添加量に対して質量として 10 倍～100 倍であることが好ましい。なお、保存安定性とは、重合体被覆金属磁性粒子に担持させた担体物質が、時間が経過した後も脱離せずに担持した状態を維持できるような安定性を示す。具体的には、保存安定性の指標となる担持量の維持率 α は、重合体被覆金属磁性粒子に担体物質を担持させたときの初期の担持量を A、所定時間が経過した後の担持量を B としたとき、 $\alpha = B / A \times 100$ [%] で算出される。保存安定性が高い場合、所定時間経過後の担持量 B が初期の担持量 A から大きく変動しないことを示す。維持率 α は特に限定されないが、例えば 30 % 以上であるとよい。

[0057] 重合体の形成に際し、式(2)の化合物を添加した後、重合開始剤を添加することが好ましい。重合開始剤の添加により、シランカップリング剤と式(2)の化合物との結合をより促進させることができる。重合開始剤としては、反応性の観点から、カルボキシル基を有する水溶性アゾ重合開始剤を用いることが好ましい。なお、重合開始剤の添加量は、被覆層が形成された金属磁性粒子 100 質量部に対して 10 質量部～100 質量部であることが好ましい。

[0058] 重合反応の終了後、被覆層の表面に重合体層が形成された検査用粒子を溶媒中から例えば磁石を用いて回収し、洗浄を行う。これにより、本実施形態の検査用粒子を得る。

[0059] 上述した検査用粒子を用いた、標的物質の測定方法は例えば以下のとおりである。まず、検査用粒子に担体物質を結合させ、担体物質固定化粒子を得る。この担体物質固定化粒子を試料溶液に添加する。続いて、担体物質固定化粒子により、試料溶液に含まれる標的物質を捕捉する。その後、試料溶液に分散する担体物質固定化粒子を磁気により集めて回収する。そして、回収した担体物質固定化粒子に捕捉される標的物質を従来公知の方法により測定する。

[0060] 以上、本発明の実施形態について具体的に説明したが、本発明は上述の実施形態に限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲で種々変更可能である。

実施例

[0061] 次に、本発明について実施例に基づき、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。本実施例では、金属磁性粒子の表面に被覆層および重合体層を形成し、重合体被覆金属磁性粒子を作製した。

[0062] <実施例 1> (1) 重合体被覆金属磁性粒子の作製

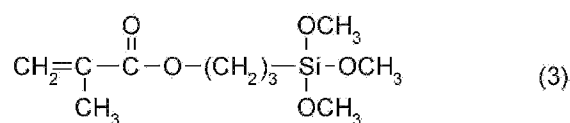
まず、金属磁性粒子として、カルボニル鉄粉（BASF社製、HSグレード D50 : 2.3 μm ）を準備した。

[0063] 続いて、カルボニル鉄粉の表面に、シリコン酸化物から構成される被覆層を形成した。具体的には、まず、10 L 反応槽にイソプロピルアルコール 5451 g、純水 820 g を添加し、窒素雰囲気中で攪拌した。この溶液にカルボニル鉄粉（以下、Fe 粒子ともいう）1650 g を投入し、40℃で攪拌した。続いて、テトラエトキシシラン（和光純薬工業社）257.4 g、イソプロピルアルコール 50 g を投入し、5分そのまま攪拌した。その後、25%質量アンモニア水 567.3 g を90分かけて添加した。アンモニア水の添加開始と同時に、送液用のポンプを稼働させて高圧ホモジナイザー（株式会社エスエムテーク製、LAB1000）に送液した。送液と同時に高圧ホモジナイザーを150 barの圧力にセットして分散処理を実施した。分散処理が終わった反応液は10 L 反応槽に戻るようセットした。アンモニ

ア水の添加後、60分そのまま撹拌した。分散処理は反応が終了するまで実施した。得られたスラリーをろ過し、ケーキは窒素中で110℃で乾燥した。これにより、カルボニル鉄粉の表面にシリコン酸化物の被覆層が形成されたシリカ被覆粒子を得た。

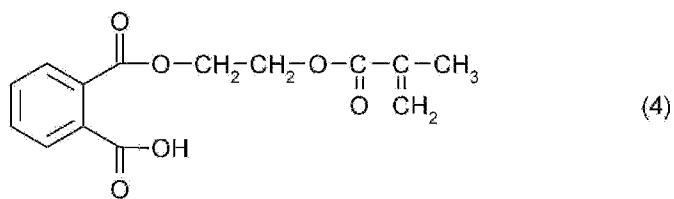
[0064] 次に、シリカ被覆粒子の表面に重合体層を形成した。具体的には、シリカ被覆粒子1.88g（シリカ含有量0.04g）と純水30gとを混合し、超音波処理を30分行った。超音波処理した懸濁液と純水204.76gを300mLセパラブルビーカーに投入し、0.1L/minの窒素ガスで30分バブリングした。窒素ガスの流路を液中へのバブリングから液の上部空間へのフローに変更し、35℃に昇温しながら撹拌した。昇温後、シランカップリング剤として、下記式（3）に示す3-メタクリルオキシプロピルトリメトキシシラン（信越化学工業社製）0.119gを投入し、30分撹拌した。さらに、式（2）で示される化合物（モノマ）として、下記式（4）に示す2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸（東京化成工業社）6.67gと、5wt%水酸化ナトリウム水溶液5mLとを加え、30分撹拌した。その後、65℃へ昇温しながらさらに30分撹拌した。2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]_n水和物（和光純薬工業社）0.994gを純水5gに溶解し、反応槽へ投入した。添加後、4時間そのまま撹拌した。重合反応終了後、磁石で粒子を回収し上澄みを除去し、これを純水50gに再分散させて、磁石で粒子を回収し上澄み除去した。この純水への再分散から上澄み除去までの洗浄操作をさらに4回繰り返し、得られた粒子を純水中に分散した。これにより、実施例1の重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーを得た。

[0065] [化5]



[0066]

[化6]



[0067] なお、実施例 1 の作製条件を下記表 1 に示す。

[0068]

[表1]

	材料			
	金属磁性粒子	シランカップリング剤 (アルコキシシラン)	磁性粒子1g当たりの カップリング剤添加量 (g)	式(2)の化合物 (モノマー)
実施例 1	Fe粒子	3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン	0.063	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸
実施例 2			0.063	2-アクリロイルオキシエチルコハク酸
実施例 3	Fe-B合金粒子	3-アクリロキシプロピルトリメトキシシラン	0.063	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸
実施例 4	Fe粒子		0.063	
実施例 5	Fe-Ni合金粒子	3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン	0.063	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸
比較例 1	Fe粒子	3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン	0.063	スチレン
比較例 2			0.063	アクリル酸2-カルボキシエチル
比較例 3			0.063	4-ビニル安息香酸
比較例 4		トリメトキシ-4-ビニルフェニルシラン	0.063	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸
比較例 5		トリエトキシビニルシラン	0.063	

[0069] (2) 評価

作製した重合体被覆金属磁性粒子について、担体物質の担持量、磁気特性として飽和磁化および保磁力、C量、そして、粒子径を以下の方法により評価した。

[0070] (担持量)

担体物質の担持量は検査用粒子の単位質量当たりのビオチンの結合量により評価した。以下において、EDCは東京化成工業社製の1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Hydrochlorideであり、MESは2-(N-morpholino)ethanesulfonic acidであり、NHSは和光純薬工業社製のN-Hydroxysuccinimideであり、PBSはリン酸緩衝生理食塩水であり、TBSはトリス緩衝生理食塩水であり、TBSTはTween 20を含むTBSである。初めに、重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーを加熱乾燥して重合体被覆金属磁性粒子を得た。得られた重合体被覆金属磁性粒子1mgに、EDC濃度5mg/mLである0.01mol/L MESバッファー溶液1mLを加え、30分間ボルテックスミキサーで攪拌した。攪拌後、磁性粒子を磁石選別し、0.01mol/L MESバッファー溶液1mLで3回洗浄した。続いて、NHS濃度0.8mg/mLである0.01mol/L MESバッファー溶液1mLを加え、30分間ボルテックスミキサーで攪拌した。攪拌後、磁石選別し、0.01mol/L MESバッファー溶液1mLで3回洗浄した。続いて、ストレプトアビジン（和光純薬工業社製）濃度0.2mg/mLである0.01mol/L PBSバッファー溶液（pH 5.7）1mLを加え、30分間ボルテックスミキサーで攪拌した。攪拌後、磁石選別し、0.01mol/L PBSバッファー溶液1mLで3回洗浄後、ストレプトアビジン固定化粒子を得た。続いて、ストレプトアビジン固定化粒子50μgにALP-Biotin（サーモフィッシャー社製）濃度0.01mg/mLである1×TBSバッファー液100μLを加え、30分、静置保持した。その後、磁石選別し、TBSTバッファー液200μLで3回洗浄した。そして、TBS50μLに懸濁し、ウェルプレートに移し、

発光色素としてLumiphos plus（和光純薬工業社製）50 μ Lを加え、5分後、マイクロプレートリーダーで発光強度を測定した。そして、発光強度とALP-ビオチン濃度との検量線を作成し、その検量線からALP-ビオチン濃度を算出して、ビオチン結合量とした。後述する比較例1の検査用粒子の単位質量当たりのビオチン結合量を100として、相対値でビオチン結合量を算出した。この相対値が130以上である場合、ビオチン結合量が多く、担体物質の担持量が多いと評価される。なお、発光強度の測定では、マイクロプレートリーダー（コロナ電気株式会社製「SH-9000 Lab」）を用いて、測定条件として、測定方式を発光、ゲート時間を1.0秒とした。

[0071]（保存安定性）

保存安定性は、上述した担持量の評価方法で得られたストレプトアビジン固定化粒子を用いて評価を行った。本実施例では、上記担持量の評価方法で得られたストレプトアビジン固定化粒子について、初期のビオチン結合量、所定時間経過後のビオチン結合量をそれぞれ求め、その維持率を算出した。

具体的には、上記担持量の評価方法で得られたストレプトアビジン固定化粒子について、算出したビオチン結合量を、初期のビオチン結合量とした。

一方、ストレプトアビジン固定化粒子を37℃の環境下で4日間、静置保持した。所定時間の保管後、ストレプトアビジン固定化粒子50 μ gにALP-Biotin（サーモフィッシャー社製）濃度0.01 mg/mLである1×TBSバッファー液100 μ Lを加え、30分、静置保持した。その後、磁石選別し、TBS Tバッファー液200 μ Lで3回洗浄した。そして、TBS 50 μ Lに懸濁し、ウェルプレートに移し、発光色素としてLumiphos plus（和光純薬工業社製）50 μ Lを加え、5分後、マイクロプレートリーダーで発光強度を測定した。そして、発光強度とALP-ビオチン濃度との検量線を作成し、その検量線からALP-ビオチン濃度を算出して、ビオチン結合量とした。このビオチン結合量を、37℃4日後のビオチン結合量とした。

そして、保存安定性を以下に示す式で算出される維持率により評価した。本実施例では、上記維持率が30%以上であれば、保存安定性に優れるものと評価した。

(維持率[%]) = (37℃4日後のビオチン結合量) / (初期のビオチン結合量) × 100

[0072] (磁気特性)

重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーを加熱乾燥して重合体被覆金属磁性粒子を得た。得られた重合体被覆金属磁性粒子は振動試料型磁力計 (VSM) (東英工業社製VSM-5) を用い、印加磁場798 kA/m (10 kOe)、M測定レンジ0.05 A・m² (50 emu)、時定数0.03秒、ウエイトタイム0.1秒で飽和磁化および保磁力の磁気特性を測定した。また、本測定には東英工業社製付属ソフト (Ver. 2.1) を使用した。本実施例では、飽和磁化が100 A・m²/kg以上であれば、磁場をかけたときに重合体被覆金属磁性粒子を短時間で集めることができ、集磁性に優れるものと判定し、保磁力が200 e以下であれば、重合体被覆金属磁性粒子を磁場から離れたときに分散するまでの時間が短く、分散性に優れるものと判定した。なお、表1には、保磁力H_cについては単位 [Oe] と [kA/m] で並記した。

[0073] (C量)

重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーを加熱乾燥して重合体被覆金属磁性粒子を得た。得られた重合体被覆金属磁性粒子の炭素含有量は、炭素・硫黄分析装置 (堀場製作所製のEMIA-920V2) を用いて測定した。

[0074] (粒子径)

重合体被覆金属磁性粒子の粒子径は、重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーの粒度分布をレーザ回折/散乱式粒子径分布測定装置 (マイクロトラック・ベル株式会社製の「SYNC」) を用いて測定し、得られた体積基準の粒度分布に基づき、累積50%径であるD₅₀ (単位: μm) を求めた。

。

[0075] (3) 評価結果

各評価結果を表2にまとめる。

[0076] [表2]

	評価						
	D50 [μm]	バイオチン 結合量	飽和磁化σs [Am ² /kg]	保磁力Hc		C量 [%]	保存安定性 維持率(%)
				[Oe]	[kA/m]		
実施例1	2.2	303	197	5	0.4	3	37
実施例2	2.9	159	183	6	0.5	4	-
実施例3	0.4	285	109	5	0.4	6	-
実施例4	2.6	216	140	6	0.5	8	-
実施例5	0.9	183	143	19	1.5	5	32
比較例1	2.6	100	182	6	0.5	3	-
比較例2	2.5	72	190	6	0.5	1	-
比較例3	2.3	50	196	5	0.4	1	-
比較例4	2.5	120	94	9	0.7	36	-
比較例5	2.4	115	86	10	0.8	47	-

[0077] 表2に示すように、実施例1の重合体被覆金属磁性粒子は、D50が2.2 μm 、ビオチン結合量が303、飽和磁化が197 $\text{A m}^2/\text{kg}$ 、保磁力Hcが50 e、C量が3%であることが確認された。つまり、実施例1では、担体物質の担持量が多いこと、飽和磁化が高く集磁性に優れること、そして、保磁力が低く磁気分離性に優れることが確認された。なお、被覆層の厚さを透過型電子顕微鏡で観察したところ、その厚さが1 nm～80 nmの範囲にあることが確認された。

[0078] 担持量を多くできたのは、アクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランと、式(2)の化合物として2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸とを用いて重合体層を形成したためである。実施例1では、重合体層を形成する重合体が、2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸に由来し、式(1)を満たす構造単位と、所定のアルコキシシランに由来する構造単位とを含むように構成される。2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸に由来する構造単位は、エチル基やメタクリル基、フェニレン基により、長い分子鎖を有する。そのため、重合体層はストレプトアビジンを結合させやすく、その担持量を増やすことができる。また、実施例1では、コアをFe粒子としたため、飽和磁化を高くして集磁性を向上させつつ、保磁力を低くして磁気分離性を向上できたものと考えられる。また、重合体層に由来するC量が0.5質量%～10質量%であって、重合体層が適度な厚さで形成されることで、担持量と磁気特性とを両立できたものと考えられる。

[0079] また、実施例1の重合体被覆金属磁性粒子は、担持量の維持率が37%と高く、保存安定性に優れることが確認された。これは、シランカップリング剤の添加量を、被覆層が形成された金属磁性粒子100質量部に対して5.0質量部～40質量部、式(2)の化合物の添加量を、被覆層が形成された金属磁性粒子100質量部に対して100質量部～500質量部とすることで、重合体層を被覆層の上に一様に形成できたため、と考えられる。

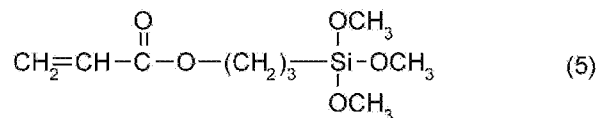
[0080] (実施例2～5)

実施例2～5では、表1に示すように、アルコキシシランや式(2)の化

合物、金属磁性粒子の種類を適宜変更した以外は、実施例 1 と同様に重合体被覆金属磁性粒子を作製した。

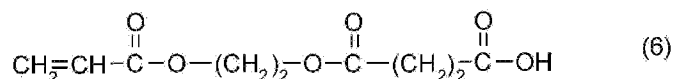
[0081] アルコキシシランとしては、下記式 (5) に示す 3-アクリロキシプロピルトリメトキシシランを用いた。

[0082] [化7]



[0083] 式 (2) の化合物として、下記式 (6) に示す 2-アクリロイルオキシエチルコハク酸を用いた。

[0084] [化8]



[0085] 金属磁性粒子としては、Fe-B 合金粒子もしくは Fe-Ni 合金粒子を用いた。

Fe-B 合金粒子は以下のように作製した。まず、500 ml のビーカーに塩化鉄 (FeCl₂) を 11.3 g、塩化アンモニウムを 15.9 g、グルコン酸ナトリウムを 62.3 g を 30℃ の水 285.7 g に溶解させた。続いて 25% アンモニア水 28.2 g を投入し、原料溶液の pH を 9 とした。続いて液温を 50℃ に調整し、300 rpm で攪拌しながら、水 214.2 g に水素化ホウ素ナトリウム 21.7 g を混合した溶液を投入し、10 分間熟成させた。生成した粒子を磁石で回収してエタノールで洗浄することで、Fe-B 合金粒子を得た。なお、ホウ素の含有量は 9.2 wt % であった。

Fe-Ni 合金粒子としては、Fe の含有量が 50%、Ni の含有量が 50% の粒子を用いた。

[0086] 実施例 2～5 の重合体被覆金属磁性粒子について実施例 1 と同様に評価を行った。その結果、表 2 に示すように、実施例 2～5 は、実施例 1 と同様にビオチン結合量が多く、飽和磁化が高く、そして保磁力が低くなることが確

認められた。また、実施例 2～5 では、被覆層の厚さや保存安定性が実施例 1 と同程度であることが確認されている。

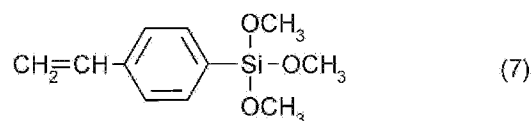
[0087] また、実施例 1～5 では、シランカップリング剤として、アクリル基またはメタクリル基と炭素数 3～6 のアルキレン基とを有するアルコキシシランを用いたため、具体的には、アクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有するアルコキシシランを用いたため、重合体被覆金属磁性粒子での担持量をより増やせることが確認できた。

[0088] また、実施例 1～5 を比較したとき、式 (2) の化合物として、 R^3 がフェニレン基である式 (4) のフタル酸を用いた実施例 1、3、4 では、 R^3 がアルキレン基である式 (6) のコハク酸を用いた実施例 2、5 よりもビオチン結合量を高くできることが確認された。このことから、重合体層において、よりかさ高い化学構造を導入することで、ストレプトアビジンの担持量を高め、その結果、ビオチンをより捕捉できることが考えられる。

[0089] (比較例 1～5)

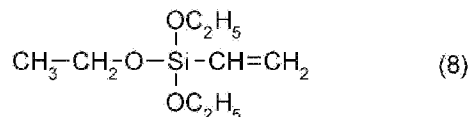
比較例 1～5 では、表 1 に示すように、アルコキシシランの種類を下記式 (7)～(8)、式 (2) の化合物の種類を下記式 (9)～(11) の化合物に適宜変更した以外は、実施例 1 と同様に重合体被覆金属磁性粒子を作製した。式 (7) はトリメトキシ-4-ビニルフェニルシランを、式 (8) はトリエトキシビニルシランをそれぞれ示す。式 (9) はスチレンを、式 (10) はアクリル酸 2-カルボキシエチルを、式 (11) は 4-ビニル安息香酸をそれぞれ示す。比較例 1～5 の重合体被覆金属磁性粒子について、実施例 1 と同様に評価を行った。その結果を表 2 に示す。

[0090] [化9]

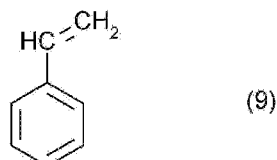


[0091]

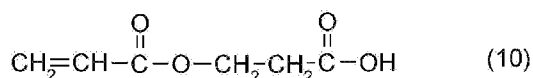
[化10]



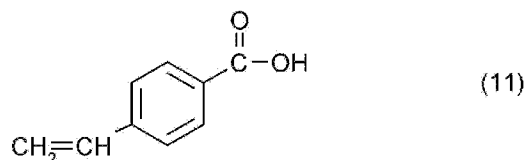
[0092] [化11]



[0093] [化12]



[0094] [化13]



[0095] 表2に示すように、比較例1～3では、飽和磁化が高く、保磁力が低くなるものの、実施例1～5と比較してビオチン結合量が低くなることが確認された。これは、重合体層の形成において、式(2)を満たす化合物を使用せずに、スチレンやアクリル酸2-カルボキシエチル、4-ビニル安息香酸を使用したためである。比較例1～3では、実施例1～5のように、重合体層に分子鎖が長く、かさ高い化学構造を導入できず、ストレプトアビジンとの結合を効率よくできなかったためと推測される。

[0096] また、比較例4、5では、表2に示すように、実施例1～5と比較して、ビオチン結合量が低く、また磁気特性も低い傾向にあることが確認された。これは、重合体層の形成において、シランカップリング剤として、アクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランを使用せず、アクリル基やメタクリル基を持たないトリメトキシ-4-ビニルフェニルシランやトリエ

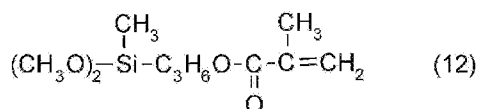
トキシビニルシランを使用したためである。比較例 4、5 では、重合体層について、ストレプトアビジンを結合しやすいように構成できず、また C 量を 0.5 質量%～10 質量%となるように構成できないためと推測される。なお、比較例 1～5 はビオチン結合量が少ないことから、保存安定性については評価を行っていない。

[0097] (実施例 6～16)

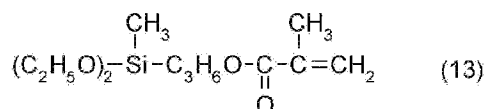
実施例 6～16 では、表 3 に示すように、アルコキシシラン（シランカップリング剤）や式（2）の化合物、金属磁性粒子の種類を適宜変更した以外は、実施例 1 と同様に重合体被覆金属磁性粒子を作製した。そして、作製した重合体被覆金属磁性粒子について実施例 1 と同様に評価を行った。実施例 6～16 についての各評価結果を表 4 にまとめる。

[0098] アルコキシシランとしては、下記式（12）に示す 3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、又は下記式（13）に示す 3-メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシランを用いた。

[0099] [化14]



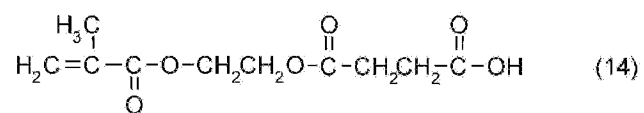
[0100] [化15]



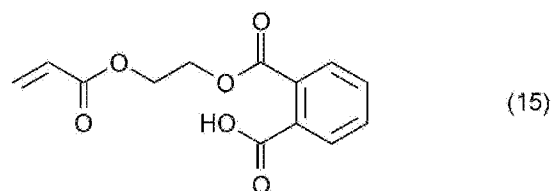
[0101] また、式（2）の化合物として、下記式（14）に示す 2-メタクリロイルオキシエチルコハク酸、下記式（15）に示す 2-アクリロイルオキシエチルフタル酸、下記式（16）に示す 2-アクリロイルオキシエチルヘキサヒドロフタル酸を用いた。

[0102]

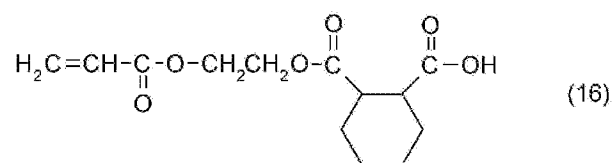
[化16]



[0103] [化17]



[0104] [化18]



[0105]

[表3]

材料				
	金属磁性粒子	シランカップリング剤 (アルコキシシラン)	磁性粒子1g当たりの	式(2)の化合物 (モノマー)
			カップリング剤添加量(g)	
実施例6	Fe-Ni合金粒子	3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン	0.20	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸
実施例7			0.20	2-アクリロイルオキシエチルコハク酸
実施例8			0.20	2-メタクリロイルオキシエチルコハク酸
実施例9			0.20	2-アクリロイルオキシエチルフタル酸
実施例10	Fe粒子		0.23	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸
実施例11			0.23	2-アクリロイルオキシエチルコハク酸
実施例12			0.23	2-メタクリロイルオキシエチルコハク酸
実施例13			0.23	2-アクリロイルオキシエチルフタル酸
実施例14			0.23	2-アクリロイルオキシエチルヘキサヒドロフタル酸
実施例15		0.26	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸	
実施例16		0.23	2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸	

[0106] 実施例6では、実施例5と同様に、Feの含有量が50%、Niの含有量が50%であるFe-Ni合金粒子の表面にシリコン酸化物の被覆層を形成し、シリカ被覆粒子を得た。続いて、シリカ被覆粒子の表面に重合体層を形成した。具体的には、シリカ被覆粒子8.00g（シリカ含有量0.16g）と純水40gとを混合し、超音波処理を10分行った。超音波処理した懸濁液と純水488.63gを1Lビーカーに投入し、0.1L/minの窒素ガスで30分バブリングした。窒素ガスの流路を液中へのバブリングから液の上部空間へのフローに変更し、35℃に昇温しながら攪拌した。昇温後、シランカップリング剤として、上記式(12)に示す3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン（信越化学工業社製）1.61gを投入し、30分攪拌した。さらに、式(2)で示される化合物（モノマ）として、上記式(15)に示す2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸（東京化成工業社）44.94gを純水150gと10wt%水酸化ナトリウム水溶液70gに溶解し、反応槽へ投入し30分攪拌した。その後、65℃へ昇温しながらさらに30分攪拌した。2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]_n水和物（和光純薬工業社）6.69gを純水30gに溶解し、反応槽へ投入した。添加後、4時間そのまま攪拌した。重合反応終了後、磁石で粒子を回収し上澄みを除去し、これを純水200gに再分散させて、磁石で粒子を回収し上澄み除去した。この純水への再分散から上澄み除去までの洗浄操作をさらに4回繰り返し、得られた粒子を純水中に分散した。これにより、実施例6の重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーを得た。

[0107] 実施例7～9では、表3に示すように、式(2)で示される化合物（モノマ）の種類を適宜変更した以外は実施例6と同様に、重合体被覆金属磁性粒子を作製した。

[0108] 実施例10では、実施例1と同様にして作製したシリカ被覆粒子の表面に重合体層を形成した。具体的には、シリカ被覆粒子8.00g（シリカ含有量0.16g）と純水40gとを混合し、超音波処理を10分行った。超音

波処理した懸濁液と純水 517.94 g を 1 L ビーカーに投入し、0.1 L /min の窒素ガスで 30 分バブリングした。窒素ガスの流路を液中へのバブリングから液の上部空間へのフローに変更し、35℃に昇温しながら撹拌した。昇温後、シランカップリング剤として、上記式(12)に示す 3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン（信越化学工業社製）1.84 g を投入し、30 分撹拌した。さらに、式(2)で示される化合物（モノマ）として、上記式(15)に示す 2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸（東京化成工業社）30.8 g を純水 150 g と 10 wt % 水酸化ナトリウム水溶液 55 g に溶解し、反応槽へ投入し 30 分撹拌した。その後、65℃へ昇温しながらさらに 30 分撹拌した。2, 2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]_n水和物（和光純薬工業社）4.59 g を純水 20 g に溶解し、反応槽へ投入した。添加後、4 時間そのまま撹拌した。重合反応終了後、磁石で粒子を回収し上澄みを除去し、これを純水 200 g に再分散させて、磁石で粒子を回収し上澄み除去した。この純水への再分散から上澄み除去までの洗浄操作をさらに 4 回繰り返し、得られた粒子を純水中に分散した。これにより、実施例 10 の重合体被覆金属磁性粒子が分散するスラリーを得た。

[0109] 実施例 11～14 では、表 3 に示すように、式(2)で示される化合物（モノマ）の種類を適宜変更した以外は実施例 10 と同様に、重合体被覆金属磁性粒子を作製した。

[0110] 実施例 15 では、表 3 に示すように、重合体層を形成する際に、シランカップリング剤として、上記式(13)に示す 3-メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン 2.05 g に変更した以外は、実施例 10 と同様に重合体被覆金属磁性粒子を作製した。

[0111] 実施例 16 では、表 3 に示すように、重合体層を形成する際に、シランカップリング剤として、上記式(5)に示す 3-アクリロキシプロピルトリメトキシシラン 1.85 g に変更した以外は、実施例 10 と同様に重合体被覆金属磁性粒子を作製した。

[0112] [表4]

	評価					
	D50 [μm]	ビオチン 結合量	飽和磁化 σ_s [Am^2/kg]	保磁力 H_c		C量 [%]
				[Oe]	[kA/m]	
実施例6	1.1	258	134	19	1.5	0.2
実施例7	1.2	292	132	18	1.4	0.2
実施例8	1.2	292	131	18	1.4	0.2
実施例9	1.1	258	132	19	1.5	0.2
実施例10	2.3	217	188	5	0.4	1.0
実施例11	2.7	250	193	5	0.4	0.6
実施例12	2.5	267	196	5	0.4	0.6
実施例13	2.4	275	193	5	0.4	0.7
実施例14	2.5	250	194	5	0.4	0.6
実施例15	2.3	225	190	5	0.4	0.9
実施例16	2.2	250	189	5	0.4	0.9
						保存安定性 維持率(%)
						84
						89
						89
						77
						69
						60
						63
						61
						53
						48
						47

[0113] 表4に示すように、実施例6～9では、実施例5と同様にビオチン結合量が多く、飽和磁化が高く、そして保磁力が低くなることが確認された。また実施例10～16では、実施例1と同様にビオチン結合量が多く、飽和磁化

が高く、そして保磁力が低くなることが確認された。なお、実施例 6～16 では、被覆層の厚さが実施例 1 と同等であることが確認されている。

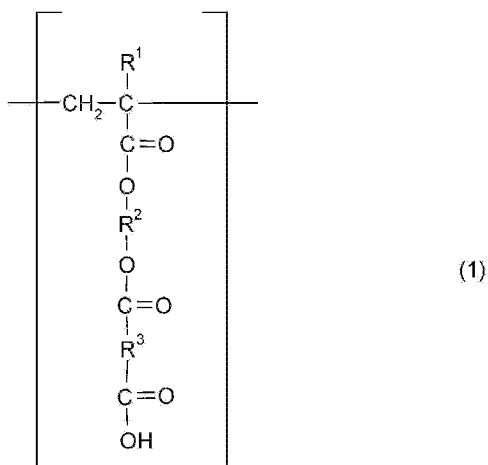
[0114] また、実施例 6～16 では、実施例 1～5 と比較して担持量の維持率が高く、保存安定性に優れることが確認された。実施例 6 などでは、シランカップリング剤の添加量を実施例 1 よりも多くしており、被覆層上に重合体層を厚く、また一様に形成できたため、と推測される。

[0115] 以上のように、重合体被覆金属磁性粒子において、重合体層を、式 (1) で表される構造単位と、アクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランとの重合体を含むように構成することで、検査対象となる標的物質を捕捉できる担体物質、例えばストレプトアビジンを結合させやすく、その担持量を高くすることができる。また、コアを金属磁性粒子とすることで、重合体被覆金属磁性粒子に占める磁性金属の比率を高め、その集磁性や磁気分離性を向上させることができる。

請求の範囲

- [請求項1] 金属磁性粒子と、
前記金属磁性粒子の表面に設けられ、シリコン酸化物から構成される被覆層と、
前記被覆層の表面に設けられ、式（1）で表される構造単位とアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランとの重合体を含む重合体層と、を備える、
重合体被覆金属磁性粒子。

[化1]



（式（1）中、 R^1 は水素原子またはメチル基を示し、 R^2 は炭素数2以上6以下の直鎖または分岐のアルキレン基を示し、 R^3 は炭素数2以上6以下のアルキレン基、シクロヘキシレン基またはフェニレン基を示す。）

- [請求項2] 前記式（1）において R^2 がエチレン基であり、 R^3 がアルキレン基、フェニレン基またはシクロヘキシレン基である、
請求項1に記載の重合体被覆金属磁性粒子。
- [請求項3] 前記式（1）中の R^3 がフェニレン基である、
請求項2に記載の重合体被覆金属磁性粒子。
- [請求項4] 前記アルコキシシランが、アクリル基またはメタクリル基と炭素数3～6のアルキレン基とを有する、

請求項 1 又は請求項 2 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

[請求項5] 前記アルコキシシランがアクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有する、

請求項 4 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

[請求項6] 前記金属磁性粒子が鉄粒子または鉄基合金粒子である、

請求項 1 または 2 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

[請求項7] 飽和磁化が $100 \text{ A m}^2 / \text{kg}$ 以上 $210 \text{ A m}^2 / \text{kg}$ 以下である

、

請求項 1 または 2 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

[請求項8] レーザー回折式粒度分布測定装置により測定した体積基準の累積 50% 粒子径が $0.2 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ である、

請求項 1 または 2 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

[請求項9] C 量が 0.5 質量%以上 10 質量%以下である、請求項 1 または 2 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

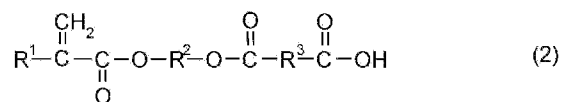
[請求項10] C 量が 0.1 質量%以上 10 質量%以下である、請求項 1 または 2 に記載の重合体被覆金属磁性粒子。

[請求項11] 重合体被覆金属磁性粒子の製造方法であって、
金属磁性粒子の表面にシリコン酸化物から構成される被覆層を形成する工程と、

前記被覆層が形成された金属磁性粒子、水、およびアクリル基またはメタクリル基を有するアルコキシシランを混合した後に、式 (2) で表される化合物を添加して重合させることにより、前記被覆層上に重合体層を形成する工程と、を有する、

重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。

[化2]



(式 (2) 中、 R^1 は水素原子またはメチル基を示し、 R^2 は炭素数

2以上6以下の直鎖または分岐のアルキレン基を示し、 R^3 は炭素数2以上6以下のアルキレン基、シクロヘキシレン基またはフェニレン基を示す。)

- [請求項12] 前記式(2)において R^2 がエチレン基であり、 R^3 がアルキレン基、フェニレン基またはシクロヘキシレン基である、
請求項11に記載の重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。
- [請求項13] 前記式(2)中の R^3 がフェニレン基である、
請求項12に記載の重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。
- [請求項14] 前記アルコキシシランが、アクリル基またはメタクリル基と炭素数3～6のアルキレン基とを有する、
請求項11または請求項12に記載の重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。
- [請求項15] 前記アルコキシシランがアクリロキシプロピル基またはメタクリロキシプロピル基を有する、
請求項14に記載の重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。
- [請求項16] 前記金属磁性粒子が鉄粒子または鉄基合金粒子である、
請求項11または請求項12に記載の重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。
- [請求項17] 前記重合体層を形成する工程において、重合開始剤として、カルボキシル基を有する水溶性アゾ重合開始剤を用いる、
請求項11または請求項12に記載の重合体被覆金属磁性粒子の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/034624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/543 (2006.01)i; G01N 33/531 (2006.01)i; G01N 33/553 (2006.01)i FI: G01N33/543 591; G01N33/553; G01N33/531 Z According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N33/543; G01N33/531; G01N33/553 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2013-167528 A (HITACHI MAXELL LTD.) 29 August 2013 (2013-08-29) paragraphs [0023], [0067], [0088], [0140]-[0143]	1-2, 4-7, 9-12, 14-17
X	JP 2019-82356 A (JSR CORPORATION) 30 May 2019 (2019-05-30) claims 1, 4, 6, 7, 12, paragraphs [0066], [0068]-[0070], [0072]-[0073]	1-6, 8, 9-16
Y	claims 1, 4, 6, 7, 12, paragraphs [0066], [0068]-[0070], [0072]-[0073]	7
Y	WO 2018/043633 A1 (TOHOKU UNIVERSITY) 08 March 2018 (2018-03-08) claim 5, paragraph [0026]	7
A	WO 2021/039828 A1 (DOWA ELECTRONICS MATERIALS CO., LTD.) 04 March 2021 (2021-03-04) paragraphs [0020], [0024], [0026]	1-17
A	JP 2021-60339 A (TOSOH CORP.) 15 April 2021 (2021-04-15) claim 1, paragraphs [0020], [0023], [0026]	1-17
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 October 2024		Date of mailing of the international search report 17 December 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/034624

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2013-167528	A	29 August 2013	(Family: none)	
JP	2019-82356	A	30 May 2019	(Family: none)	
WO	2018/043633	A1	08 March 2018	US 2019/0271694 A1	
				claim 5, paragraphs [0038]-[0039]	
				EP 3508850 A1	
				CN 109661579 A	
WO	2021/039828	A1	04 March 2021	US 2022/0262551 A1	
				paragraphs [0025], [0029], [0031]	
				CN 114365242 A	
				KR 10-2022-0054382 A	
				JP 2021-40132 A	
JP	2021-60339	A	15 April 2021	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

G01N 33/543(2006.01)i; G01N 33/531(2006.01)i; G01N 33/553(2006.01)i
FI: G01N33/543 591; G01N33/553; G01N33/531 Z

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
G01N33/543; G01N33/531; G01N33/553

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報

1922-1996年

日本国公開実用新案公報

1971-2024年

日本国実用新案登録公報

1996-2024年

日本国登録実用新案公報

1994-2024年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2013-167528 A（日立マクセル株式会社）29.08.2013（2013 - 08 - 29） 段落[0023]、[0067]、[0088]、[0140]～[0143]	1-2, 4-7, 9-12, 14-17
X	JP 2019-82356 A（JSR株式会社）30.05.2019（2019 - 05 - 30） 請求項1、4、6、7、12、段落[0066]、[0068]～[0070]、[0072]～[0073]	1-6, 8, 9-16
Y	請求項1、4、6、7、12、段落[0066]、[0068]～[0070]、[0072]～[0073]	7
Y	WO 2018/043633 A1（国立大学法人東北大学）08.03.2018（2018 - 03 - 08） 請求項5、段落[0026]	7
A	WO 2021/039828 A1（DOWAエレクトロニクス株式会社）04.03.2021（2021 - 03 - 04） 段落[0020]、[0024]、[0026]	1-17
A	JP 2021-60339 A（東ソー株式会社）15.04.2021（2021 - 04 - 15） 請求項1、段落[0020]、[0023]、[0026]	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 10. 2024

国際調査報告の発送日

17. 12. 2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

海野 佳子 2J 3906

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/034624

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2013-167528	A	29.08.2013	(ファミリーなし)	
JP	2019-82356	A	30.05.2019	(ファミリーなし)	
WO	2018/043633	A1	08.03.2018	US 2019/0271694 A1	
				請求項 5、段落[0038]-[0039]	
				EP 3508850 A1	
				CN 109661579 A	
WO	2021/039828	A1	04.03.2021	US 2022/0262551 A1	
				段落[0025]、[0029]、[0031]	
				CN 114365242 A	
				KR 10-2022-0054382 A	
				JP 2021-40132 A	
JP	2021-60339	A	15.04.2021	(ファミリーなし)	