

(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
2022年7月28日(28.07.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/158505 A1

(51) 国際特許分類:

C12N 7/02 (2006.01) *C12Q 1/70* (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01) *G01N 33/543* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) *G01N 33/569* (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/001883

(22) 国際出願日: 2022年1月20日(20.01.2022)

(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:

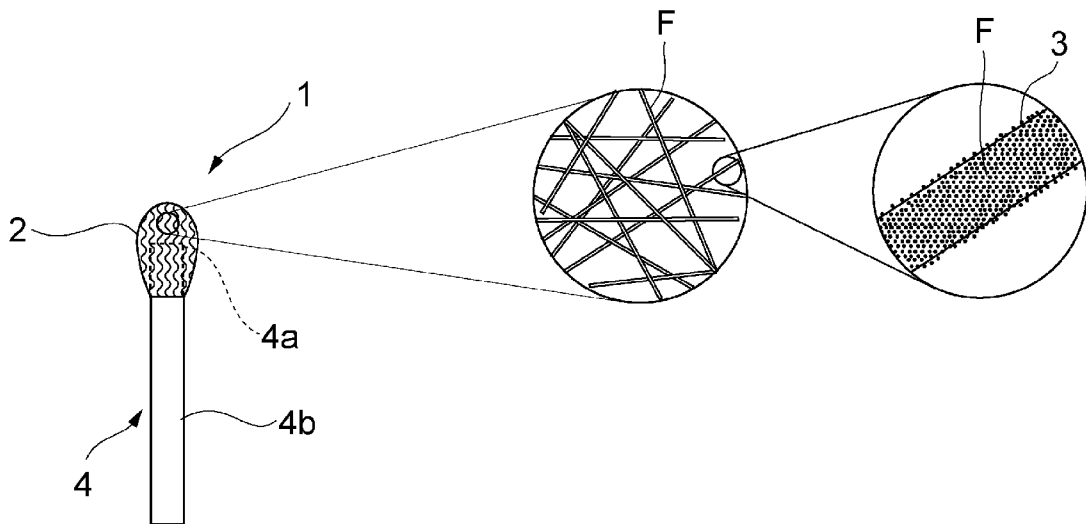
特願 2021-009175 2021年1月22日(22.01.2021) JP
特願 2021-142114 2021年9月1日(01.09.2021) JP

(71) 出願人: 花王株式会社(KAO CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場
町一丁目14番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 長見 篤(NAGAMI, Atsushi); 〒3213497
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式
会社研究所内 Tochigi (JP). 椎葉 諒太(SHIIBA,
Ryota); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2
606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP).
植松 武彦(UEMATSU, Takehiko); 〒3213497 栃
木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内 Tochigi (JP). 熊谷 啓(KUMAGAI,
Akira); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2
606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP). 松
村 佑太(MATSUMURA, Yuta); 〒3213497 栃木
県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研
究所内 Tochigi (JP). 東條 卓人(TOJO, Takuto);

(54) Title: MATERIAL FOR VIRUS CONCENTRATION

(54) 発明の名称: ウイルス濃縮用材料



(57) Abstract: This material for virus concentration comprises: a fiber aggregate that has fibers; and an antibody that is against a target virus and is supported on the surface of the fibers. The median fiber diameter of the fibers is less than 20 μm . The surface of the fibers is modified by at least one polymer, which is anionic or cationic and is amphipathic.

(57) 要約: 本発明の一形態に係るウイルス濃縮用材料は、繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された、標的ウイルスに対する抗体と、を備える。前記繊維のメジアン繊維径は、20 μm 未満である。前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている。

[続葉有]

〒6408580 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内 Wakayama (JP). 中村 水都(**NAKAMURA, Minato**); 〒6408580 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内 Wakayama (JP). 三宅 里佳(**MIYAKE, Rika**); 〒6408580 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内 Wakayama (JP). 濱田 義人(**HAMADA, Yoshihito**); 〒6408580 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内 Wakayama (JP). 佐藤 治之(**SATO, Haruyuki**); 〒6408580 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会社研究所内 Wakayama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人南青山国際特許事務所 (**MINAMI AOYAMA PATENT AND TRADEMARK ATTORNEYS**); 〒1070052 東京都港区赤坂 7 - 5 - 4 7 U & M 赤坂ビル 2 F Tokyo (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

明 細 書

発明の名称： ウイルス濃縮用材料

技術分野

[0001] 本発明は、検査対象液中のウイルスを濃縮することが可能なウイルス濃縮用材料、その製造方法、それを用いたウイルス濃縮キット、ウイルス検査キット、ウイルス濃縮方法及びウイルス検査方法に関する。

背景技術

[0002] ウイルスによる感染症の診断及び治療を行うために、患者から検体を採取してウイルス検査が行われる。感染の有無を判断可能なウイルス検査としては、検体からウイルスの遺伝子（核酸）を検出する遺伝子検査、検体からウイルスに特異的な抗体を用いてウイルスに特異的な蛋白質を検出する抗原検査等が挙げられる。

[0003] 一方で、各検査方法は検出限界を有しており、当該検出限界以下の少量のウイルスは検出が困難となる。ウイルス検査の検出感度を高める方法として、検体中のウイルスを濃縮する試みがなされている。例えば、特許文献１（特開２００２－７８４８５号公報）には、表面に標的ウイルスに対する抗体を有するウイルス濃縮用材料が記載されている。

発明の概要

[0004] 本発明の一形態に係るウイルス濃縮用材料は、
繊維を有する繊維集合体と、
前記繊維の表面に担持された、標的ウイルスに対する抗体と、
を備える。
前記繊維のメジアン繊維径は、 $20\mu\text{m}$ 未満である。
前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の
１種以上によって改質されている。
本発明の他の特徴は、特許請求の範囲及び以下の説明から明らかになるであらう。

図面の簡単な説明

[0005] [図1]本発明の一実施形態に係るウイルス濃縮用材料を示す模式的な正面図及びその一部を拡大する拡大図である。

[図2]本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料を示す図であり、（A）～（D）は当該ウイルス濃縮用材料の製造過程を示す図、（E）は当該ウイルス濃縮用材料を示す正面図及びその一部を拡大する拡大図である。

[図3]本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料を示す図であり、（A）及び（B）は当該ウイルス濃縮用材料の製造過程を示す図、（C）は当該ウイルス濃縮用材料を示す正面図及びその一部を拡大する拡大図である。

[図4]（A）は、本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料を示す模式的な正面図及びその一部を拡大する拡大図であり、（B）は上記ウイルス濃縮用材料の保持部材の側面図である。

[図5]本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料を示す模式的な斜視図及びその一部を拡大する拡大図である。

[図6]本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料を示す模式的な正面図及びその一部を拡大する拡大図である。

[図7]本発明のウイルス濃縮用材料を用いたウイルスの濃縮原理を説明するための模式的な図である。

[図8]（A）は、本発明の一実施形態に係るウイルス濃縮用材料の製造方法を示すフロー図であり、（B）は、他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料の製造方法を示すフロー図である。

[図9]（A）及び（B）は、それぞれ、本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料の製造方法を示すフロー図である。

[図10]（A）～（D）は、それぞれ、本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料の製造方法を示すフロー図である。

[図11]本発明の一実施形態に係るウイルス濃縮用材料の製造に用いられる繊維製造装置を示す模式的な図である。

[図12]本発明の一実施形態に係るウイルス濃縮用材料を含むウイルス濃縮キ

ット及びウイルス検査キットを示す模式的な図である。

[図13]本発明の他の実施形態に係るウイルス濃縮用材料を含むウイルス濃縮キット及びウイルス検査キットを示す模式的な図である。

[図14] (A) は、本発明の一実施形態に係るウイルス濃縮方法を示すフロー図であり、(B) 及び (C) は、それぞれ他の実施形態に係るウイルス濃縮方法を示すフロー図である。

[図15] (A) は、本発明の一実施形態に係るウイルス検査方法を示すフロー図であり、(B) は他の実施形態に係るウイルス検査方法を示すフロー図である。

[図16]本発明の試験例1に係る結果を示すグラフであり、サンプルi~ivに接触させたSARS-CoV-2のS1タンパク質分散液の上清中におけるS1タンパク質量を、ELISAによって検出した結果を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸は吸光度を示す。

[図17]本発明の試験例2に係る結果を示すグラフであり、各VHH抗体を担持した繊維集合体サンプルに吸着したSARS-CoV-2のS1タンパク質量をELISAによって検出した結果を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸は吸光度を示す。

[図18]本発明の試験例3に係る結果を示すグラフであり、各繊維集合体サンプルの1gあたりに担持されたVHH抗体の量をSDS-PAGEによって測定し、バンド強度を数値化した結果を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸はバンド強度を示す。

[図19]本発明の試験例4で作製した抗体担持繊維集合体のサンプル1~4の製造工程を示すフロー図及び各工程で用いた材料を示す図である。

[図20]本発明の試験例6に係る結果を示すグラフであり、ウイルス濃縮用材料の接触前後のSARS-CoV-2シュードウイルスの量をddPCRによって定量した結果を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸はSARS-CoV-2シュードウイルス内の遺伝子コピー数を示す。

[図21]本発明の試験例7に係る結果を示すグラフであり、各試験条件のウイルス濃縮用材料へのSARS-CoV-2シュードウイルスの吸着率を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸はSARS-CoV-2シュードウイルスの吸着率を示す。

[図22]本発明の試験例8に係る結果を示すグラフであり、ウェスタンブロッティングにより得られた組み換えNタンパク質のバンド強度値と組み換えNタンパク質量とをプロットしたグラフである。同グラフにおいて、横軸はNタンパク質量、縦軸はバンド強度値を示し、グラフ中の数式は、3点の線形近似曲線を示す。

[図23]本発明の試験例8に係る結果を示すグラフであり、ウイルス濃縮用材料接触前後の新型コロナウイルス由来のNタンパク質量をウェスタンブロッティングによって検出した結果を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸はNタンパク質量を示す。

[図24]本発明の試験例9に係る結果を示すグラフであり、各EDTA濃度の唾液サンプル中のSARS-CoV-2シュードウイルスのウイルス濃縮用材料への吸着率を示すグラフである。同グラフにおいて、横軸は各サンプル、縦軸はSARS-CoV-2シュードウイルスの吸着率を示す。

発明の詳細な説明

[0006] 近年、COVID-19等のウイルスによる感染症の拡大の防止が急務となっている。これに伴い、感染初期や無症状の患者の検体を含む多くの検体から、高い感度でウイルスを検出したいという要請が高まっている。このため、特許文献1に記載のウイルス濃縮用材料よりも高い濃縮率で、簡便かつ迅速にウイルスを濃縮し、ウイルスの検出感度を高めるための技術が望まれている。

[0007] 本発明は、ウイルスを簡便に濃縮し、検出感度を高めることが可能なウイルス濃縮用材料、その製造方法、それを用いたウイルス濃縮キット、ウイルス検査キット、ウイルス濃縮方法、及びウイルス検査方法の提供に関する。

[0008] 本明細書において、数値の限界値や範囲が記載されている場合には、その

端点を含む。また、数値的な限界又は範囲に含まれる全ての値及びサブレンジは、明示的に書き出す場合と同様に、具体的に記載しているものとする。

本明細書において、単数で記載されている名詞は、「1つ以上」の意味を包含するものとする。

本発明の多数の修正および変形は、明らかに、以下の教示に照らして可能である。したがって、添付の特許請求の範囲の範囲内で、本発明は、本明細書に具体的に記載されている以外の方法で実施され得ることが理解される。

本明細書に記載の全ての特許文献及び参考文献は、長々と記載されている場合と同様に、この参照により本明細書に完全に組み込まれる。

[0009] [ウイルス濃縮用材料]

本発明のウイルス濃縮用材料は、ウイルス検査のための検査対象液中の標的ウイルスを簡便に濃縮し、かつ、検出感度を高めることが可能な材料である。

本発明のウイルス検査は、抗原検査及び遺伝子検査を含む。抗原検査は、ウイルスの有するタンパク質あるいはタンパク質の断片を検出する検査である。遺伝子検査は、ウイルスの遺伝子（核酸）を検出する検査である。

なお、本明細書において、「ウイルス検査」を単に「検査」とも称する。

また、本明細書において、「標的ウイルス」を単に「ウイルス」とも称する。

本発明の「検査対象液」とは、ウイルス検査の対象となる液であり、検査対象から採取された液状の検体又は検体を含む液を意味する。

本発明において「濃縮」とは、検査対象液からウイルス濃度のより高いウイルス含有液を生成するための操作であり、具体的には、本発明のウイルス濃縮用材料に検査対象液中のウイルスを集合及び吸着させる操作を意味する。

本発明において「濃縮率」とは、検査対象液中のウイルス濃度に対する、濃縮後のウイルス含有液のウイルス濃度の比率を意味する。

[0010] 本発明の一実施形態において、ウイルス濃縮用材料1は、繊維Fを有する

繊維集合体 2 と、繊維 F の表面に担持された、標的ウイルスに対する抗体 3 と、を備える。この例は図 1 に示される。図 1 の拡大図に示すように、抗体 3 は繊維 F の表面に密に配置されていることが好ましい。

図 1 では、ウイルス濃縮用材料 1 が綿棒状の構成を有する例を示すが、後述するようにこれに限定されない。

[0011] (繊維集合体)

繊維集合体 2 は、繊維 F の集合体であって、一定の形状を保持することが可能なものである。繊維集合体 2 は、成形を容易にする観点から、繊維 F が塊状となった綿状、又はシート状であることが好ましい。

繊維集合体 2 が綿状の場合、繊維集合体 2 は、例えば、球体、楕円体若しくはこれらに類する形状、多面体若しくはこれに類する形状、錐体若しくはこれに類する形状、又はその他の形状から選択される任意の形状を有する。繊維集合体 2 は、これらのうち 2 以上の形状の構造体が組み合わされた構成を有していてもよい。

繊維集合体 2 がシート状の場合は、例えば、不織布、織布、編み地又はそれらの積層体で構成され、後述する繊維集合体 2 の比表面積を高める観点から、好ましくは不織布又はその積層体で構成される。シート状の繊維集合体 2 は、例えば、円形、楕円形若しくはこれらに類する形状、多角形状若しくはこれに類する形状、又はその他の形状から選択される任意の平面形状を有する。シート状の繊維集合体 2 は、広げた状態で用いられてもよく、あるいは、折り曲げ等によって変形された状態で用いられてもよい。

繊維集合体 2 のサイズは、検査対象液の量や検査対象液を収容する容器の容量等を鑑みて適宜設定できる。例えば、繊維集合体 2 が綿状の場合、繊維集合体 2 の最も長い部分の長さは、好ましくは 1 mm 以上、より好ましくは 3 mm 以上であり、好ましくは 20 mm 以下、より好ましくは 30 mm 以下である。繊維集合体 2 がシート状の場合、繊維集合体 2 の最も長い部分の長さは、好ましくは 1 mm 以上、より好ましくは 5 mm 以上であり、好ましくは 30 mm 以下、より好ましくは 20 mm 以下である。繊維集合体 2 の質量

は、好ましくは0.1 mg以上、より好ましくは1 mg以上であり、好ましくは30 mg以下、より好ましくは10 mg以下である。

[0012] 繊維集合体2は、繊維Fの表面に多くの抗体3を担持し、多くのウイルスを吸着可能とする観点から、繊維径が極めて細い繊維Fにより形成される。具体的に、繊維Fのメジアン繊維径は、20 μ m未満である。これにより、後述する繊維集合体2の比表面積が高められ、単位質量あたりの繊維集合体2に担持可能な抗体3の量が向上する。

より詳細に、繊維Fのメジアン繊維径は、十分な比表面積を得て少ない繊維集合体量でより多くのウイルスを吸着できるようにする観点から、好ましくは2 μ m以下、より好ましくは1 μ m以下、さらに好ましくは0.8 μ m以下である。

繊維Fのメジアン繊維径は、繊維集合体2の強度を高め、繊維集合体2の構造を維持することで、繊維集合体2の細孔構造の容積・表面積を高く維持し、より多くのウイルスと吸着しやすくする観点から、好ましくは0.01 μ m以上、より好ましくは0.05 μ m以上、さらに好ましくは0.1 μ m以上である。

本発明の「繊維径」とは、円相当直径を意味し、「メジアン繊維径」とは、以下の方法で算出した繊維径を意味する。

[0013] 繊維の繊維径は、例えば走査型電子顕微鏡（SEM）の観察による二次元画像から繊維の塊、繊維の交差部分、ポリマー液滴といった欠陥を除いた繊維を任意に500本選び出し、繊維の長手方向に直交する線を引いたときの長さを繊維径として直接読み取ることで測定することができる。測定した500本の繊維径の分布からメジアン繊維径を求めることができる。

[0014] 本発明の繊維Fは、確実に比表面積を高める観点から、均一性の高い繊維径を有することが好ましい。このような観点から、繊維集合体2に含まれる繊維Fの繊維径の分散値は、好ましくは0.5以上、より好ましくは1以上であり、好ましくは2.5以下、より好ましくは2以下である。

本発明の繊維径の分散値は、上述のように500本の繊維の繊維径を測定

し、これらの測定値から以下の式（１）に基づいて算出することができる。

分散値＝ $\left| \text{累積頻度 } 90\% \text{ 径} - \text{累積頻度 } 10\% \text{ 径} \right| \div \text{メジアン径（累積頻度 } 50\% \text{ 径）}$

…（１）

[0015] 繊維Fの比表面積は、表面により多くの抗体3を担持可能とする観点から、好ましくは $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上、好ましくは $1.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上、より好ましくは $2 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上である。

繊維Fの比表面積は、抗体3を表面に担持しやすい構成を得る観点から、好ましくは $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下、好ましくは $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下、より好ましくは $10 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下である。

繊維Fの比表面積とは、細孔径 $0.1 \mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$ における細孔容量から算出される繊維集合体2の単位質量あたりの表面積を意味する。

繊維Fの比表面積を高めることで、単位質量あたりの繊維Fの表面、つまり抗体3の担持可能な領域が大きくなる。これにより、単位質量あたりの繊維集合体2に、より多くの抗体3が担持され、繊維集合体2のウイルスの吸着量が向上すると考えられる。したがって、繊維集合体2を用いて検査対象液を濃縮することで、より多くのウイルスが繊維集合体2に集められ、後述するようにウイルスの濃縮率が向上する。

[0016] 繊維Fの比表面積は、JIS R 1655に規定される水銀圧入法に準じて、以下の方法で測定することができる。詳細には、測定対象から 0.02 g の繊維集合体を測定サンプルとして切り出す。該測定サンプルを入れた測定セルを水銀ポロシメーター（オートポアⅠV9500、マイクロメリティックス社製）にセットし、測定環境 22°C 、 $65\% \text{ RH}$ 、水銀の表面張力 γ ： 480 dyne/cm 、接触角 θ ： 140° 、水銀注入圧力Pの測定範囲： 0 psia （ 0 MPa ）以上 60000 psia （ 413.685 MPa ）以下の条件で、水銀注入圧力Pを所定の範囲内で上昇させていったときの該測定サンプルの累積細孔容積V（ mL/g ）を測定する。次いで、下記の式

(2) に従って換算した換算細孔径 D (μm) を横軸に、 $\log$ 微分細孔容積 ($dV/d(\log D)$; mL/g) との関係縦軸にプロットし、細孔容積分布を得る。つまり、換算細孔径 D を横軸にとり、累積細孔容積 V を細孔径 D の対数値で微分した細孔容積を縦軸にとって、細孔容積分布を得る。

$$D = 4 \gamma \cos \theta / P \quad \dots (2)$$

(γ : 水銀の表面張力、 θ : 接触角、 P : 水銀注入圧力)

ここで得られた換算細孔径と該換算細孔径における細孔容量から該換算細孔径における細孔形状を円柱近似して表面積を求め、各換算細孔径ごとの表面積の積分値を測定サンプル重量で除した値を比表面積とする。

[0017] (繊維の基本組成)

繊維集合体 2 は、繊維 F の基材として、繊維 F を形成可能な樹脂、又はセルロース等の天然繊維を含むことが好ましく、樹脂を含むことがより好ましく、さらに、製造上の観点から合成樹脂であることが一層好ましい。

当該合成樹脂は、熱可塑性樹脂又はその他の樹脂から選ばれる 1 種又は 2 種以上を含む。

熱可塑性樹脂としては、ポリオレフィン系樹脂、ポリエステル系樹脂、ポリアミド系樹脂、ビニル系樹脂、アクリル系樹脂、ポリイミド系樹脂、芳香族ポリエーテルケトン系樹脂、ポリカーボネート樹脂等が挙げられる。これらの樹脂は一種を単独で、又は二種以上を組み合わせ用いることができる。

ポリオレフィン系樹脂としては、ポリプロピレン、ポリエチレン、エチレン- α -オレフィンコポリマー、エチレン-プロピレンコポリマー等が挙げられる。

ポリエステル系樹脂としては、ポリエチレンテフタレート、ポリテトラメチレンテフタレート、ポリブチレンテフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレート、ポリヒドロキシ酪酸、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリカプロラクトン、ポリブチレンサクシネート、ポリ乳酸及び乳酸-ヒドロキシカルボン酸コポリマー等のポリ乳酸系樹脂、ポリブチレ

ンナフタレート、液晶ポリマー等が挙げられる。

ポリアミド系樹脂としては、ナイロン6及びナイロン66、アラミド等が挙げられる。

ビニル系樹脂としては、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリ塩化ビニリデン樹脂、酢酸ビニル樹脂、塩化ビニリデン樹脂、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、ポリビニルブチラール等が挙げられる。

アクリル系樹脂としては、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸樹脂、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸及びポリメタクリル酸エステル等が挙げられる。

ポリイミド系樹脂としては、ポリイミド樹脂、ポリアミドイミド樹脂、ポリエーテルイミド樹脂等が挙げられる。

芳香族ポリエーテルケトン系樹脂としては、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトンケトン等が挙げられる。

ニトリル系樹脂としては、ポリアクリロニトリル樹脂等が挙げられる。

上記材料の他、繊維集合体2は、特開2020-90097号公報の段落0040～0042に挙げられている繊維を形成可能な高分子化合物を含んでいてもよい。

繊維集合体2が熱可塑性樹脂を含むことで、熱融着によりバインダー等を使うことなく接着、賦形が可能となる等の効果を有する。

[0018] 繊維集合体2は、天然繊維よりも容易に繊維Fを細径化する観点から、繊維Fの基材として、熱可塑性樹脂を含むことが好ましい。さらに、熱可塑性樹脂を用いて溶融電界紡糸法で繊維集合体2を形成すると、更に細径化させることができ、好ましい。

溶融電界紡糸法とは、高電圧が印加されている状態で繊維の原料となる樹脂を含む溶融液を電界中へ吐出することによって、吐出された溶融液が細長く引き伸ばされ、繊維径が細い繊維を形成することができる方法である。溶融電界紡糸法の詳細については後述する。

繊維集合体2の原料として熱可塑性樹脂を用いることで、加熱によって上記樹脂を含む熔融液が生成され、熔融電界紡糸法を用いて細径化した繊維Fが形成され得る。

＜樹脂組成物中の熱可塑性樹脂の含有量の測定方法＞

樹脂組成物中の熱可塑性樹脂の含有量は、以下の方法で測定することができる。具体的には、樹脂組成物をNMR（核磁気共鳴）分析、IR（赤外分光）分析等の各種分析に供して、これらの分析によって得られる各シグナル、スペクトルの位置に基づいて、分子骨格の構造及び分子構造の末端の官能基構造を同定する。これによって、含有する樹脂の種類を同定し、各種熱可塑性樹脂に相当する分子構造を示す測定値の強度から各種樹脂組成部中に含まれる熱可塑性樹脂の量を算出する。そして、該算出値を合計することにより樹脂組成物に含まれる熱可塑性樹脂の含有量を測定することができる。

[0019] 繊維集合体2が熱可塑性樹脂を含む場合、熔融電界紡糸法を安定的に実施する観点から、繊維集合体2の総質量に対する熱可塑性樹脂の含有量は、好ましくは80質量%以上、より好ましくは90質量%以上、さらに好ましくは93質量%以上である。

また、後述する添加剤等を添加してより細径化及び／又は安定化した繊維Fを形成する観点から、繊維集合体2の総質量に対する熱可塑性樹脂の含有量は、好ましくは100質量%以下、より好ましくは99質量%以下、さらに好ましくは97質量%以下である。

[0020] さらに、繊維集合体2は、熔融電界紡糸法において安定した繊維形成性を得る観点から、繊維Fの基材として、融点を有する樹脂を含むことが好ましく、ポリオレフィン樹脂を含むことがより好ましい。ポリオレフィン樹脂は、融点を有する樹脂である。「融点を有する」樹脂とは、示差走査熱量測定法（DSC法）において、測定対象の樹脂を加熱していったときに、該樹脂が熱分解する前に、固体から液体へ相変化することに起因する吸熱ピークを示す樹脂のことである。

ポリオレフィン樹脂の重量平均分子量は、好ましくは1万以上、さらに好

ましくは4万以上、また、好ましくは15万以下、さらに好ましくは10万以下である。重量平均分子量は、例えば特開2014-129614号公報に記載の高温サイズ排除型クロマトグラフィー（高温SEC）法又は高温ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（高温GPC）法を用い、重量平均分子量が既知であり且つ重量平均分子量がそれぞれ異なるポリスチレン標準試料（例えば、東ソー株式会社製の単分散ポリスチレン（型番：F450、F288、F128、F80、F40、F20、F10、F4、F1、A5000、A2500、A1000、A500及びA300））を前記高温SEC法又は高温GPC法に供して分子量校正曲線を予め作成し、該校正曲線と測定試料の結果とを比較することによって測定することができる。なお、ポリオレフィン樹脂の重量平均分子量の測定には、ポリオレフィン樹脂の溶解液にオルソジクロロベンゼンを用い、溶解温度を140～150℃として溶解したポリプロピレン樹脂の溶解液を用いて測定を行う。

[0021] ポリオレフィン樹脂としては、例えばポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、エチレン- α -オレフィンコポリマー樹脂、エチレン-プロピレンコポリマー等が挙げられる。これらの樹脂は一種を単独で、又は二種以上を組み合わせて用いることができる。

特に、繊維集合体2は、繊維Fの基材として、ポリプロピレン樹脂を含むことがより好ましい。これにより、溶融電界紡糸法による繊維Fの形成を効率よく行うことができる。

[0022] 上記熱可塑性樹脂に加えて、繊維集合体2は、繊維Fの添加剤として、下記成分（D）及び下記成分（E）から選ばれる1種又は2種以上を含むことが好ましい。これにより、詳細を後述するように、例えば、溶融電界紡糸法を用いてより細径化した繊維Fを形成することができる。

なお、本明細書において、「繊維Fの添加剤」とは、繊維Fの表面を改質する材料ではなく、繊維Fの原料である樹脂組成物に添加される添加剤を意味する。

（D）アニオン性界面活性剤

(E) 成分 (D) 以外の可塑剤、ポリオレフィンワックス及び石油ワックスから選ばれる 1 種又は 2 種以上

上記添加剤の好ましい組み合わせとして、繊維集合体 2 は、下記成分 (D) 及び下記成分 (E) を含む。これにより、成分 (D) 及び成分 (E) のそれぞれが協働し、より細径化及び均一化した繊維 F が形成され得る。

[0023] 成分 (D) は、一般的に疎水性であるポリオレフィン樹脂等の熱可塑性樹脂を改質して、電場中で高い帯電量を発現させて細径の繊維を電界紡糸可能にするために用いられる。熱可塑性樹脂の帯電量をより向上させて紡糸性を高める観点から、成分 (D) は、その融点が、併用される熱可塑性樹脂の融点以下であることが好ましい。

[0024] 本発明に用いられる成分 (D) の中では、硫酸エステル塩やスルホン酸塩が特に好ましい。硫酸エステル塩とは、分子構造中の末端にアルキル基を有し、且つ分子構造中の任意の位置に硫酸基を有する有機化合物の塩を意味する。このような硫酸エステル塩としては、例えば、高級アルコール硫酸エステル塩 ($R-O-SO_3M$) 等のアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩 ($R-O-(CH_2CH_2O)_n-SO_3M$) 等のアルキルエーテル硫酸塩等が挙げられる。これらは単独で又は二種以上を組み合わせ用いることができる。

[0025] スルホン酸塩とは、分子構造の任意の位置にスルホン酸基を有する塩を意味する。

本発明におけるスルホン酸塩は、有機スルホン酸塩であることが好ましい。有機スルホン酸塩とは、分子構造中の末端にアルキル基又は芳香環の少なくともいずれか 1 つを有する、及び／又は、分子構造中の一部にアルキレン基を有するスルホン酸塩である。

さらに、有機スルホン酸塩は、分子構造中の末端にアルキル基を有する、及び／又は、分子構造中の一部にアルキレン基を有することが好ましい。加えて、有機スルホン酸塩は、分子構造中に塩構造をもったスルホン酸基を有することがより好ましい。

[0026] 本発明に用いられる有機スルホン酸塩としては、例えば、アルキルスルホン酸塩 ($R-SO_3M$)、アルキルベンゼンスルホン酸塩 ($R-Ph-SO_3M$)、アルキルナフタレンスルホン酸塩 ($R-Np-SO_3M$)、オレフィンスルホン酸塩 ($R-CH=CH-(CH_2)_n-SO_3M$ 及び $R-CH(OH)(CH_2)_n-SO_3M$)、アルキルスルホコハク酸塩 ($R-OOC-CH_2-CH(SO_3M)-COOM$)、ジアルキルスルホコハク酸塩 ($R-OOC-CH_2-CH(SO_3M)-COO-R$)、 α -スルホ脂肪酸エステル塩 ($R-CH(SO_3M)-COO-CH_3$)、アシルイセチオン酸塩 ($R-CO-O-(CH_2CH_2)-SO_3M$)、アシルタウリン塩 ($R-CO-NH-(CH_2)_2-SO_3M$)、アシルアルキルタウリン塩 ($R-CO-N(R')-(CH_2)_2-SO_3M$) 等の N -アルキル- N -アシルアミノアルキルスルホン酸塩、 β -ナフタレンスルホン酸塩ホルマリン縮合物 ($M-O_3S-Np-(CH_2-Np(SO_3M))_n-H$) 等が挙げられる。これらは単独で又は二種以上を組み合わせる用いることができる。

[0027] 上述した硫酸エステル塩及びスルホン酸塩において、 R は、直鎖又は分枝鎖のアルキル基を表し、その炭素数は好ましくは8以上、より好ましくは10以上、さらに好ましくは12以上であり、好ましくは22以下、より好ましくは20以下、さらに好ましくは18以下である。 R' は、直鎖又は分枝鎖のアルキル基を表し、その炭素数は好ましくは5以下である。 Ph は、置換されていてもよいフェニル基を表す。 Np は、置換されていてもよいナフチル基を表す。 M は一価の陽イオンを表し、好ましくは金属イオンであり、さらに好ましくはナトリウムイオンである。 n は、好ましくは6以上、より好ましくは8以上、さらに好ましくは10以上の数であり、好ましくは24以下、より好ましくは22以下、さらに好ましくは20以下の数を表す。これらの硫酸エステル塩及びスルホン酸塩は、これらのうち一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせた混合物として用いてもよい。

[0028] これらの硫酸エステル塩及びスルホン酸塩のうち、アルキル硫酸塩、アルキルエーテル硫酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸

塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、オレフィンスルホン酸塩、及びN - アルキル - N - アシルアミノアルキルスルホン酸塩のうち少なくとも一種を用いることが好ましく、アシルアルキルタウリン塩を用いることがさらに好ましい。成分(D)としてこのような成分を用いることによって、細い繊維径を有する繊維Fを一層効率よく熔融電界紡糸することができるとともに、紡糸された繊維Fの表面に親水性が付与されたものとなる。加えて、繊維径が均一化され、繊維集合体2の比表面積がより効果的に向上する。

[0029] 成分(D)として有機スルホン酸塩を用いる場合、有機スルホン酸塩の繊維集合体2の総質量に対する含有量は、樹脂を改質して、電場中で高い帯電量を発現させて細径の繊維Fを電界紡糸可能にするとともに、紡糸された繊維Fの表面物性を親水化することが可能となる観点から、好ましくは0質量%超、より好ましくは3質量%以上、さらに好ましくは4質量%以上である。

また、細径の繊維Fの形成を可能とする観点から、好ましくは15質量%以下、より好ましくは10質量%以下、さらに好ましくは8質量%以下である。

[0030] 成分(D)以外の可塑剤、ポリオレフィンワックス及び石油ワックスから選ばれる1種又は2種以上である成分(E)は、上記熱可塑性樹脂を熔融して電界紡糸に供するときに、熔融した熱可塑性樹脂の流動性を高めて、より細径の繊維を製造可能にするために用いられるものである。

成分(E)は、その重量平均分子量がポリオレフィン樹脂等の熱可塑性樹脂よりも小さいものであることが好ましく、特に成分(E)としてポリオレフィンワックスを用いる場合には、好ましくは600以上、より好ましくは1000以上、さらに好ましくは1000超、一層好ましくは2000以上、また、好ましくは20000以下、より好ましくは10000以下、さらに好ましくは9000以下、一層好ましくは8000以下のものである。重量平均分子量は、ポリオレフィンワックスについては例えば上述したポリオレフィン樹脂と同様の方法で測定することができる。

石油ワックスの重量平均分子量も、ポリオレフィン樹脂等の熱可塑性樹脂よりも小さいものであり、好ましくは100以上、より好ましくは200以上、更に好ましくは250以上、一層好ましくは300以上、また、好ましくは1000以下、より好ましくは1000未満、更に好ましくは900以下、一層好ましくは800以下のものである。石油ワックスの重量平均分子量は、例えばガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法（GC-MS装置、日本電子株式会社製、型番：JMS-T100GC）で測定することができる。

[0031] 可塑剤とは、高分子や合成樹脂に流動性を与え成形しやすくしたり、成形品に柔軟性を与えたりするために添加される物質を言い、嵩高い側鎖を有し、極性部と非極性部を有する化合物が用いられる。本発明に用いられる可塑剤は、例えば脂肪酸エステル、アルキルグリセリド、フタル酸エステル、トリメリット酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、エポキシ化植物油、低分子ポリエステルから選ばれる1種又は2種以上を含むことが好ましい。中でも脂肪酸エステル、アルキルグリセリド、クエン酸エステルから選ばれる1種又は2種以上を含むことがより好ましい。このうち脂肪酸エステルは炭素数14から22までの飽和脂肪酸のいずれかと炭素数14から22までを有するアルコールのいずれかで形成されるものを含むことが更に好ましい。アルキルグリセリドは炭素数14から22までの飽和脂肪酸のいずれかとのトリグリセリドを含むことが更に好ましい。クエン酸エステルは炭素数14から22までを有するアルコールとのトリエステルを含むことが更に好ましい。

[0032] 本発明に用いられるポリオレフィンワックスは、直鎖若しくは分枝鎖又は環式若しくは非環式の脂肪族飽和炭化水素の一種以上からなる合成物を指すものであり、好ましくは直鎖又は分枝鎖であり且つ非環式のアルカンである。ポリオレフィンワックスとしては、例えば、 $H-(CH_2-CH_2)_q-H$ で表されるポリエチレンワックス、 $H-(CH_2-CH(CH_3))_q-H$ で表されるポリプロピレンワックス、 $H-(CH_2-CH_2)_r-(CH_2-CH(C$

$\text{H}_3))_s - \text{H}$ 、 $\text{H} - (\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3))_s - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2)_r - \text{H}$ 及び $\text{H} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3))_t - \text{H}$ で表されるエチレン-プロピレン共重合ワックス等が挙げられる。これらは単独で又は二種以上を組み合わせ用いることができる。

[0033] 上述したポリオレフィンワックスの各化学式において、 q は、好ましくは24以上、より好ましくは48以上、さらに好ましくは100以上の数であり、また好ましくは500以下、より好ましくは250以下、さらに好ましくは220以下の数を表す。 r 及び s は、それぞれ正の数であり、 r 及び s の総和として、好ましくは24以上、より好ましくは48以上、さらに好ましくは100以上の数であり、また好ましくは500以下、より好ましくは250以下、さらに好ましくは220以下の数を表す。 t は、好ましくは12以上、より好ましくは24以上、さらに好ましくは50以上の数であり、また好ましくは250以下、より好ましくは125以下、さらに好ましくは110以下の数を表す。

[0034] 本発明に用いられる石油ワックスは、常温で固体の炭化水素であり、好ましくは直鎖若しくは分枝鎖又は環式若しくは非環式の脂肪族飽和炭化水素の一種以上から構成されおり、例えば、JIS K2235-1991で規定される石油ワックス等が挙げられる。その中でも、直鎖の脂肪族飽和炭化水素を主として含むパラフィンワックス、直鎖、分枝鎖及び環式の脂肪族飽和炭化水素をそれぞれ含むマイクロクリスタリンワックス等から選ばれる一又は複数を含むことが好ましい。これらは単独で又は二種以上を組み合わせ用いることができる。

[0035] これらのポリオレフィンワックス及び石油ワックスのうち、ポリエチレンワックス、ポリプロピレンワックス、エチレン-プロピレン共重合ワックス、エチレンワックス、パラフィンワックスのうち少なくとも一種を用いることが好ましく、ポリプロピレンワックス又はエチレン-プロピレン共重合ワックス、の少なくとも一種を用いることがさらに好ましい。成分(E)としてこのような成分を用いることによって、繊維Fの原料を溶融して溶融電界

紡糸に用いるときに、熔融液の流動性を高めて吐出及び延伸を効率よく行うことができ、その結果、より細径化かつ均一化された繊維を高い生産効率で製造することができる。

[0036] 上記添加剤に替えて又は上記添加剤に加えて、繊維集合体 2 は、繊維 F の添加剤として、ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物を含んでいることが好ましい。ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物は、光安定剤として、製造後の繊維 F の品質の安定化に寄与する。

ヒンダードアミン系化合物は、2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジンを基本骨格とする化合物であり、熱や光に安定で、高分子化合物を着色しないという利点を有する。ヒンダードアミン系化合物としては、テトラキス(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチル-4-ピペリジル)ブタン-1, 2, 3, 4-テトラカルボキシレート等が挙げられる。

トリアジン系化合物は、複素環式化合物の一種で、3 個の窒素を含む不飽和の 6 員環構造を有する化合物である。トリアジン系化合物としては、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン等が挙げられる。

[0037] ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物の繊維集合体 2 の総質量に対する含有量は、製造後の繊維 F の品質の安定化を実現できる観点から、好ましくは 0 質量%超、より好ましくは 3 質量%以上、さらに好ましくは 5 質量%以上である。

また、細径の繊維 F を形成可能とする観点から、好ましくは 1.5 質量%以下、より好ましくは 1.0 質量%以下、さらに好ましくは 0.8 質量%以下である。

[0038] 繊維集合体 2 は、上記以外の添加剤をさらに含んでもよい。当該添加剤としては、例えば酸化防止剤、上記以外の光安定剤、紫外線吸収剤、及び金属不活性剤などが挙げられる。酸化防止剤としては、フェノール系酸化防止剤、フォスファイト系酸化防止剤及びチオ系酸化防止剤などが例示できる。

。光安定剤及び紫外線吸収剤としては、ニッケル錯化合物、ベンゾトリアゾール類、ベンゾフェノン類などが例示できる。金属不活性剤としては、フォスホン類、エポキシ類、トリアゾール類、ヒドラジド類、オキサミド類等が挙げられる。これらの添加剤は、単独で又は二種以上を組み合わせる用いることができる。繊維集合体2がこれらの添加剤を含む場合、繊維集合体2に含まれる上記添加剤の含有量は、0.01質量%以上であることが好ましく、0.05質量%以上であることがより好ましく、また、10質量%以下であることが好ましく、1質量%以下であることがより好ましい。

なお、繊維Fが含む樹脂や添加剤の含有量や分子構造は、NMR、各種クロマトグラフィー、IR分析等の公知の技術やその組み合わせによって分子構造を特定し同定することができる。また、添加物の含有量は、上記の測定手段によって、上記の分子構造を示す部分の測定値の強度で測定することができる。

また添加剤は、測定対象となる繊維から添加剤を各種溶剤でソックスレー抽出・濃縮し、該濃縮液を熱分解ガスクロマトグラフ（GC-MS）分析を行うこともできる。ここで得られたマススペクトルより化合物を同定するとともに、含有量を算出することもできる。

[0039] （繊維の表面改質）

本発明において、繊維Fの表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（A）の1種以上によって改質されている。本明細書において、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（A）とは、アニオン性又はカチオン性の重合体であって、親水基と疎水基とを有するものを意味する。本明細書にいうアニオン性又はカチオン性の重合体とは、常にアニオン性又はカチオン性を帯びた重合体のみならず、pHの変化によりイオン性を帯びることがある重合体も含む。

本明細書において、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（A）を、「両親媒性重合体（A）」とも称する。

両親媒性重合体（A）によって繊維Fの表面を改質することで、繊維Fの

表面に両親媒性重合体（A）が良好に付着し、繊維Fの表面が親水性の高い状態に改質される。抗体3は、後述するように、例えば、水又は水溶性の液状の媒体に含有された抗体含有液の状態で、繊維Fに付与される。繊維Fの表面が親水性の高い状態に改質されることで、抗体3と繊維Fとの親和性が高まり、多くの抗体3が繊維Fの表面に担持される。したがって、ウイルス濃縮用材料1における標的ウイルスの吸着量が向上し得る。

[0040] 本発明の両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（A）は、具体的には、溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下で非イオン性のモノマーの1種以上に由来する構成単位と、アニオン性又はカチオン性モノマーの1種以上に由来する構成単位とを有する共重合体（A1）の1種以上を含むことが好ましい。共重合体（A1）は、2種以上を使用してもよい。

[0041] 本明細書にいう溶解パラメーター δ とは、POLYMER HANDBOOK (J. Brandrup and E. H. Immergut, third edition) のV11/519に記載される方法で計算された値である。すなわち、溶解パラメーター δ は、以下の式（3）で表される。

$$\delta = \left((H - R \times 298.15) / V \right)^{1/2} \quad \left[\text{単位: (cal/m}^3)^{1/2} \text{又は} \times 2.046 \text{ (MPa)}^{1/2} \right] \quad \dots (3)$$

H: 蒸発エンタルピー [単位: (cal/mol) 又は ($\times 4.186 \text{ J/mol}$)]

R: 気体定数 [単位: ($1.98719 \text{ cal/K} \cdot \text{mol}$) 又は ($1.98719 \times 4.186 \text{ J/K} \cdot \text{mol}$)]

V: mol体積 (cm^3/mol)

なお、本明細書においては、Hは、以下の式（4）で経験的にあらわされることを利用して、標準沸点 T_b より求めた。

$$H = -2950 + 23.7 T_b + 0.020 T_b^2 \quad \left[\text{単位: (cal/mol) 又は} (\times 4.186 \text{ J/mol}) \right] \quad \dots (4)$$

T_b : 標準沸点 [単位: K]

モノマーの標準沸点 T_b はAldrich (2000-2001: JAPA

N) 試薬カタログ記載の値を使用し、沸点が減圧下で記載されている場合は同書の付表の圧力-温度計算表より常圧での沸点を求めた。また同書に記載ないモノマーおよび沸点の記載がないモノマーについてはGroup Contribution法を用い、式(5)により25℃での溶解パラメーター δ を求めた。

$$\delta = \Sigma F_i / V \quad \dots (5)$$

F: モル吸引定数 [単位: $(\text{cal}/\text{m}^3)^{1/2} \text{cm}^3/\text{mol}$ 又は $\times 2.046 (\text{MPa})^{1/2} \text{cm}^3/\text{mol}$]

なお、本明細書においてFはHoyの値を用い求めた。以下に、モノマーの溶解パラメーター δ の計算例を示す。

[0042] <計算例-1>

モノマー: アクリルアミド 分子量: 71.08 T_b : 235℃ 比重: 1.12

$$H = -2950 + 23.7 \times 508.15 + 0.020 \times (508.15)^2 \\ = 14257.9$$

$$V = 71.08 / 1.12 = 63.4$$

$$\delta = ((H - 1.98719 \times 298.15) / V)^{1/2} \\ = 14.7 (\text{cal}/\text{m}^3)^{1/2} = 30.1 (\text{MPa})^{1/2}$$

[0043] <計算例-2>

モノマー: ラウリルメタクリレート 分子量: 254.4 比重: 0.868)

[表1]

溶解パラメーター δ の計算に用いたF値

基	数	F [単位: $(\text{cal}/\text{m}^3)^{1/2} \text{cm}^3/\text{mol}$]
-CH ₃	2	148.3
-CH ₂ -	11	131.5
>C<	1	32.03
H ₂ C=	1	126.54
-COO-	1	326.58
Basic Value		135.1

[0044] $\delta = (148.3 \times 2 + 131.5 \times 11 + 32.03 + 126.54 +$

$$326.58 + 135.1) / (254.4 / 0.868) = 8.1 \text{ (cal / m}^3)^{1/2} = 16.6 \text{ (MPa)}^{1/2}$$

- [0045] 本明細書にいう非イオン性のモノマーとは、pHの変化によりアニオン性又はカチオン性を帯びることがないモノマーである。また、本明細書にいうアニオン性又はカチオン性モノマーとは、常にアニオン性又はカチオン性を帯びたモノマーのみならず、pHの変化によりイオン性を帯びることがあるモノマーも含む。
- [0046] 共重合体（A1）の重合に使用される非イオン性モノマーの溶解パラメーターは、好ましくは20.5 (MPa)^{1/2}以下、より好ましくは20.0 (MPa)^{1/2}以下、特に好ましくは18.0 (MPa)^{1/2}以下、更に好ましくは17.0 (MPa)^{1/2}以下である。
- [0047] 溶解パラメーターが20.5 (MPa)^{1/2}以下である非イオン性モノマーは、不飽和モノマーが好ましく、（メタ）アクリル酸の炭素数1～40、好ましくは炭素数2～24のアルキルエステル；炭素数1～40、好ましくは炭素数2～24の脂肪酸のアルケニルエステル（好ましくはビニルエステル）；炭素数2～40、好ましくは3～24のアルキル変性（メタ）アクリルアミド；炭素数2～40、好ましくは3～24のアルコキシ変性（メタ）アクリルアミド；マレイン酸の炭素数1～40のモノ又はジアルキルエステル；フマル酸の炭素数1～40のモノ又はジアルキルエステル；スチレン、ビニルトルエン、 α -メチルスチレン、エチレン、プロピレン、ブタジエン、イソブチレン、ジイソブチレン、ポリアルキレングリコール（メタ）アクリレート、アルコキシポリアルキレングリコール（メタ）アクリレート、ポリアルキレングリコールアルケニルエーテル、アルコキシポリアルキレングリコールアルケニルエーテル等が挙げられる。
- [0048] カチオン性モノマーは不飽和モノマーが好ましく、ジメチルアミノエチル（メタ）アクリレート、ジエチルアミノエチル（メタ）アクリレート、ジメチルアミノプロピル（メタ）アクリルアミド、ジエチルアミノプロピル（メタ）アクリルアミド、アリルアミン、ジアリルアミン及びトリアリルアミン

や、これらの塩類及び四級アンモニウム塩が好ましい。これらの塩類として塩酸、硫酸、酢酸、燐酸等の無機酸及び有機酸の塩類が挙げられる。これらの四級アンモニウム塩としてメチルハライド（クロライド、ブロマイド等）、エチルハライド（クロライド、ブロマイド等）、ベンジルハライド（クロライド、ブロマイド等）、ジアルキル（メチル、エチル等）硫酸、ジアルキル（メチル、エチル等）炭酸、エピクロロヒドリン等の四級化剤との反応により得られる四級アンモニウム塩が挙げられる。

[0049] なお、ジメチルアミノエチル（メタ）アクリレート、ジエチルアミノエチル（メタ）アクリレート、ジメチルアミノプロピル（メタ）アクリルアミド、ジエチルアミノプロピル（メタ）アクリルアミド、アリルアミン、ジアリルアミン、トリアリルアミンは共重合した後、塩酸、硫酸、酢酸、燐酸等の無機酸、有機酸の塩類で処理したものも用いることができる。

[0050] 共重合体（A1）の重合には、上記した溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下である非イオン性モノマー及びアニオン性又はカチオン性モノマーと共に、前記の各モノマーに属さないモノマーを用いることができる。これらのモノマーの割合は、全モノマーに対して0～50モル%が好ましく、0～30モル%がより好ましく、0～10モル%が特に好ましい。また、必要に応じて架橋性モノマーを用いることができる。架橋性モノマーは、前記の各モノマーに属するものであってもよく、属さない他のモノマーであってもよい。

[0051] 共重合体（A1）が、溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下である非イオン性モノマー単位とカチオン性モノマー単位からなる場合、各構成単位の割合（原料を基準とした割合）は、次のとおりである。

溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下である非イオン性モノマー単位は、溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下である非イオン性モノマーとアニオン性又はカチオン性モノマーの合計に対して、好ましくは0.5～60モル%、より好ましくは5～50モル%、より好ましくは7～40モル%、更に好ましくは10～30モル%である。この範囲は、上記非イ

オン性モノマー単位が炭素数12のラウリルメタクリレート、ジイソブチレン、スチレンである場合に特に好ましい。

[0052] カチオン性またはアニオン性モノマー単位は、溶解パラメーターが20.5 (MPa)^{1/2}以下である非イオン性モノマーとアニオン性又はカチオン性モノマーの合計に対して、好ましくは50～99.5モル%、より好ましくは50～95モル%、より好ましくは60～93モル%、更に好ましくは70～90モル%である。この範囲は、上記非イオン性モノマー単位が炭素数12のラウリルメタクリレートの場合に特に好ましい。

[0053] 共重合体(A1)の重量平均分子量は、1000～100万が好ましく、3000～50万がより好ましく、1万～20万が特に好ましい。

共重合体(A1)の重量平均分子量は、下記の条件でゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)にて測定したものである。換算分子量には、ポリエチレングリコール(GPC用の標準試料)を用いることができる。

<測定条件>

カラム： α -M $\times$ 2 (東ソー)

溶離液：50mM LiBr、1%酢酸／エタノール＝70／30 (体積比)

流速：1mL/min

カラム温度：40℃

検出器：RI

試料濃度：4mg/mL

注入量：100 μ L

[0054] 共重合体(A1)の重合方法は特に限定されず、溶媒、重合開始剤を用いての溶液重合や塊状重合等の公知の重合方法を適用し、回分式又は連続式で行うことができる。

[0055] 共重合体(A1)の重合に用いる溶媒としては、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタン等の芳香族又は脂肪族炭化水素類；酢酸エ

チル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、フェニルグリコール類等のグリコール系溶剤等が挙げられる。これらの中でも、各モノマー及び生成する共重合体（A 1）の溶解性が良いことから、グリコール系溶剤、水及び炭素数 1～4 の低級アルコールから選ばれる 1 種又は 2 種以上が好ましい。

[0056] 共重合体（A 1）の重合に用いる重合開始剤としては、過硫酸アンモニウム、過硫酸ナトリウム、過硫酸カリウム等の過硫酸塩；過酸化水素；アゾビス-2-メチルプロピオンアミジン塩酸塩、アゾイソブチロニトリル等のアゾ化合物；ベンゾイルパーオキシド、ラウロイルパーオキシド、クメンヒドロパーオキシド等のパーオキシド等が挙げられる。これらは 1 種又は 2 種以上を用いることができる。

この際、促進剤として、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、モール塩、ピロ重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドナトリウムスルホキシレート、アスコルビン酸等の還元剤、エチレンジアミン、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、グリシン等のアミン化合物から選ばれる 1 種又は 2 種以上を併用することもできる。

[0057] また、重合反応時には、必要に応じて連鎖移動剤を用いることができる。連鎖移動剤としては、メルカプトエタノール、メルカプトグリセリン、メルカプトコハク酸、メルカプトプロピオン酸、メルカプトプロピオン酸 2-エチルヘキシルエステル、オクタン酸 2-メルカプトエチルエステル、1, 8-ジメルカプト-3, 6-ジオキサオクタン、デカントリチオール、ドデシルメルカプタン、ヘキサデカンチオール、デカンチオール、四塩化炭素、四臭化炭素、 α -メチルスチレンダイマー、ターピノレン、 α -テルピネン、 γ -テルピネン、ジペンテン、2-アミノプロパン-1-オール等が挙げられる。これらは 1 種又は 2 種以上を用いることができる。

[0058] 重合温度は、重合方法、溶媒、重合開始剤、連鎖移動剤の種類に応じて決められるが、通常、0～150℃の範囲内である。重合反応終了後、減圧乾

燥、粉碎等の公知の精製処理をすることができる。

[0059] 繊維Fの表面は、上記両親媒性重合体(A)の1種以上に加えて、両親媒性重合体(A)上に積層された、両親媒性重合体(A)以外の1種以上の重合体(B)によって、さらに改質されていてもよい。

[0060] 重合体(B)は、例えば、カチオン性モノマーの一種以上に由来する構成単位を有していてもよい。当該カチオン性モノマーは、飽和モノマーが好ましく、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート、ジエチルアミノエチル(メタ)アクリレート、ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド、ジエチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド、アリルアミン、ジアリルアミン及びトリアリルアミンや、これらの塩類及び四級アンモニウム塩が好ましい。これらの塩類として塩酸、硫酸、酢酸、燐酸等の無機酸及び有機酸の塩類が挙げられる。これらの四級アンモニウム塩として、メチルハライド(クロライド、ブロマイド等)、エチルハライド(クロライド、ブロマイド等)、ベンジルハライド(クロライド、ブロマイド等)、ジアルキル(メチル、エチル等)硫酸、ジアルキル(メチル、エチル等)炭酸、エピクロロヒドリン等の四級化剤との反応により得られる四級アンモニウム塩が挙げられる。より具体的には塩化ジメチルジアリルアンモニウムのホモポリマーなどが好ましい。

なお、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート、ジエチルアミノエチル(メタ)アクリレート、ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド、ジエチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド、アリルアミン、ジアリルアミン、トリアリルアミンは、共重合した後、塩酸、硫酸、酢酸、燐酸等の無機酸、有機酸等の塩類で処理したものも用いることができる。

[0061] 重合体(B)は、例えば、アニオン性モノマーの一種以上に由来する構成単位を有していてもよい。当該アニオン性モノマーは、不飽和モノマーが好ましく、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、イタコン酸、クロトン酸、フマル酸、スルホン酸3-アリルオキシ-2-ヒドロキシプロパン、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、スチレンスルホン酸およびそれらの

塩からなる群より選択される少なくとも一種のモノマー10～100質量%を重合して得られる重合体（B）であることが好ましい。より具体的にはアクリル酸／マレイン酸の共重合体の軽金属塩が好ましい。

[0062] 重合体（B）の重合には、上記アニオン性又はカチオン性モノマーと共に、前記の各モノマーに属さないモノマーを用いることができる。これらのモノマーの割合は、全モノマーに対して0～80モル%が好ましく、0～50モル%がより好ましく、0～20モル%が特に好ましい。また、必要に応じて架橋性モノマーを用いることができる。架橋性モノマーは、前記の各モノマーに属するものであってもよく、属さない他のモノマーであってもよい。

[0063] 重合体（B）の重量平均分子量は、1000～100万が好ましく、3000～50万がより好ましく、1万～30万が特に好ましい。

重合体（B）の重量平均分子量は、共重合体（A1）と同様に、GPCにて測定することができる。換算分子量には、ポリエチレングリコール（GPC用の標準試料）を用いることができる。

[0064] 本発明の改質された繊維Fの表面には、抗体3の繊維Fの表面に対する配向性を制御する観点から、Dブロック元素（C）イオンが固定されていることが好ましい。より具体的に、Dブロック元素（C）イオンは、上記両親媒性重合体（A）、又は上記両親媒性重合体（A）及び重合体（B）によって改質された繊維Fの表面に固定されていることが好ましい。

Dブロック元素（C）イオンは、Hisタグ等の特定のタグペプチドと結合されやすい。このため、抗体3の一部（例えばC末端）に上記タグペプチドを導入することにより、Dブロック元素（C）イオンが固定された繊維Fの表面に、抗体3を所望の配向で担持させやすくなる。これにより、繊維Fの表面における抗体3の配向が、標的ウイルスと結合可能な配向に制御され、抗体3の標的ウイルスに対する結合活性がより高められると考えられる。

[0065] Dブロック元素（C）としては、以下の元素が挙げられる。

第4周期に属する元素としては、スカンジウム（Sc）、チタン（Ti）、バナジウム（V）、クロム（Cr）、マンガン（Mn）、鉄（Fe）、コ

バルト (C o)、ニッケル (N i)、銅 (C u)、亜鉛 (Z n) が挙げられる。

第5周期に属する元素としては、イットリウム (Y)、ジルコニウム (Z r)、ニオブ (N b)、モリブデン (M o)、テクネチウム (T c)、ルテニウム (R u)、ロジウム (R h)、パラジウム (P d)、銀 (A g)、カドミウム (C d) が挙げられる。

第6周期に属する元素としては、ランタン (L a)、ルテチウム (L u)、ハフニウム (H f)、タンタル (T a)、タングステン (W)、レニウム (R e)、オスミウム (O s)、イリジウム (I r)、白金 (P t)、金 (A u)、水銀 (H g) が挙げられる。

第7周期に属する元素としては、アクチニウム (A c)、ローレンシウム (L r)、ラザホージウム (R f)、ドブニウム (D b)、シーボーギウム (S g)、ボーリウム (B h)、ハッシウム (H s)、マイトネリウム (M t)、ダームスタチウム (D s)、レントゲニウム (R g)、コペルニシウム (C n) が挙げられる。

Dブロック元素 (C) としては、上記の中から選ばれる1種又は2種以上を用いることができる。

[0066] このうち、Dブロック元素 (C) としては、抗体3の配向性をより確実に制御する観点から、第4周期に属する元素が好ましく、鉄 (F e)、コバルト (C o)、ニッケル (N i)、銅 (C u)、亜鉛 (Z n) のの中から選ばれる1種以上を使用することが好ましく、ニッケル (N i) を使用することがさらに好ましい。

[0067] 改質された繊維Fの表面にDブロック元素 (C) のイオンを処理する際の溶媒は、水が好ましく、水溶性の塩化物、硫酸化物、硝酸化物などのDブロック元素 (C) の塩で供給することが好ましい。Dブロック元素 (C) の塩の処理溶液濃度は、0.01%～30質量%が好ましく、0.1～5質量%の範囲がより好ましい。

[0068] (繊維集合体の具体的な構成例)

本発明の繊維Fは、繊維集合体2において、互いに融着し、及び／又は絡み合っていることが好ましい。

「融着」とは、繊維F同士が溶融して接着した状態を意味する。

「絡み合い」とは、繊維F同士が互いに絡んだ状態を意味する。

さらに、繊維集合体2が、繊維Fの表面又は繊維F間に接着剤を含んでおらず、融着及び又は絡み合いによって形状を保持していることが好ましい。本発明の繊維Fは、非常に細い径を有するため、特に融着や絡み合いが起きやすい。したがって、繊維集合体2は、接着剤を含まずとも良好に形状を保持することが可能となる。

これにより、繊維Fの表面に接着剤が存在しない状態となり、抗体3のウイルス結合活性が維持される。したがって、繊維集合体2による高いウイルス吸着量が維持され、ウイルスの濃縮率がより確実に向上する。また、接着剤を用いないことでウイルス検査をより精度よく実施することができ、ウイルス濃縮用材料1が医療用の材料としてより適したものとなる。

[0069] (ウイルス濃縮用材料の具体的な構成例)

本発明のウイルス濃縮用材料1は、繊維集合体2を検査対象液に接触可能とする観点から、種々の構成を採り得る。

ウイルス濃縮用材料1は、繊維集合体2と、抗体3と、に加えて、繊維集合体2を保持する一端部4aと、一端部4aから延びる延在部4bと、を含む保持部材4をさらに備えていてもよい。その例は図1～図4に示されている。

延在部4bは、一端部4aから1又は複数の方向に延びる長い形状を有し、好ましくは一端部4aから一方向に延びる形状を有する。延在部4bは、全体として長く延びていればよく、一部が湾曲若しくは屈曲している形状、一部が太くなっている形状、一部にスリットや突起等の構造を有する形状、及び分岐している形状等を有していてもよい。

延在部4bは、ヒトが指でつまめる大きさであることが好ましい。

保持部材4は、具体的には、剛体又は弾性部材等で構成された棒、不織布

等のシート材等で構成されることが好ましい。

「一端部 4 a が繊維集合体 2 を保持する」とは、一端部 4 a が、少なくとも濃縮処理の間、繊維集合体 2 と接続された状態を維持できることを意味する。

保持部材 4 は、ウイルス濃縮用材料 1 の使用時において、例えば一端部 4 a 側で繊維集合体 2 を保持しつつ、延在部 4 b をユーザに把持される。これにより、保持部材 4 を把持した当該ユーザが、検査対象液に、繊維集合体 2 を衛生的に接触させることができる。

[0070] 保持部材 4 を備えたウイルス濃縮用材料 1 は、繊維集合体 2 と保持部材 4 とが一体に接続されていてもよい。

本明細書において、「保持部材 4 が繊維集合体 2 に接続される」とは、保持部材 4 と繊維集合体 2 が分離不可能に一体化することを意味する。

一実施形態において、ウイルス濃縮用材料 1 が綿棒状に構成される。この例において、繊維集合体 2 は綿状であり、保持部材 4 は紙、木材又はプラスチック等で形成された棒であり得る。一端部 4 a は、繊維集合体 2 に覆われた状態となる。その例は図 1 に示されている。

「棒」とは、全体として細長い構造物を意味する。棒状の延在部 4 b は、長手方向に直交する断面が一樣な棒に限定されず、一部が太くなっている形態、一部にスリットや突起等の構造を有する形態、一部が湾曲若しくは屈曲している形態、及び分岐している形態等を含む。

繊維集合体 2 と保持部材 4 との接続方法は限定されないが、保持部材 4 は、接着剤を介さずに繊維集合体 2 を保持することが好ましく、保持部材 4 表面に繊維集合体 2 が直接接して保持されていることが好ましい。この場合、繊維集合体 2 は、一端部 4 a に繊維 F が絡み付くことによって保持部材 4 に接続される。繊維集合体 2 では、繊維 F の繊維径が細いため、繊維 F が保持部材 4 の周りに絡み付きやすく、接着剤を含まずとも保持部材 4 との接続状態を維持することが可能となる。これにより、接着剤による繊維集合体 2 のウイルス吸着量の低下が抑制されるとともに、ウイルス濃縮用材料 1 が医療

用の材料としてより適したものとなる。

[0071] 繊維集合体 2 と保持部材 4 とが一体に接続されたウイルス濃縮用材料 1 は、他の実施形態として、積層構造を有するシート状の繊維集合体 2 を備えていてもよい。繊維集合体 2 は、好ましくは、保持部材 4 の一端部 4 a の表裏を覆うように積層されている。繊維集合体 2 は、積層構造を維持するとともに、後述する貫通孔 4 d を介して保持部材 4 に接続される観点から、貫通孔 4 d を挟んで対向する繊維集合体 2 同士が貫通孔 4 d を介して接合された接合部 4 e を含むことが好ましい。この例は、図 2 (E) に示されている。

図 2 (E) に示す構成を実現するため、ウイルス濃縮用材料 1 は、図 2 (A) に示すように、一端部 4 a に貫通孔 4 d を含む棒状の保持部材 4 を備えることが好ましい。貫通孔 4 d の平面形状は特に限定されず、図 2 (A) に示すような矩形状の他、円形状、楕円形状等の任意の形状を採り得る。

図 2 (E) に示すウイルス濃縮用材料 1 の作製方法の一例について説明する。

まず、図 2 (A) に示すような棒状の保持部材 4 を準備する。この保持部材 4 は、プラスチック、紙、又は木材等で構成され得るが、成形性の観点から、プラスチックで構成されることが好ましい。

そして、図 2 (B) 及び (C) に示すように、この保持部材 4 の貫通孔 4 d を覆うように、シート状の繊維集合体 2 が折り畳まれて配置される。

そして、図 2 (D) に示すように、貫通孔 4 d を挟んで対向する繊維集合体 2 同士が、貫通孔 4 d を介して接合され、接合部 4 e が形成される。接合部 4 e は、熱シール又は超音波シール等による融着によって形成されることが好ましい。これにより、保持部材 4 と繊維集合体 2 とが接続される。

そして、図 2 (D) の繊維集合体 2 の周縁部を切除することにより、図 2 (E) の構成のウイルス濃縮用材料 1 が作製される。

[0072] さらに他の実施形態として、ウイルス濃縮用材料 1 は、シート材を有する延在部 4 b を含む保持部材 4 を備えていてもよい。延在部 4 b は、典型的には細長い形状の 1 又は 2 以上のシート材を含み、好ましくはシート材の積層

構造を有する。当該シート材は、不織布、織布、又は紙等で構成され得るが、後述する接合部 4 j を容易に形成する観点から、不織布で構成されることが好ましい。なお、延在部 4 b に用いられる「不織布」は、本発明の繊維集合体 2 とは異なる構成を有する不織布である。

この実施形態において、繊維集合体 2 は、典型的にはシート状であって、好ましくは積層構造を有する。この例は、図 3 (C) に示されている。

図 3 (C) に示すウイルス濃縮用材料 1 の作製方法の一例について説明する。

図 3 (A) に示すように、延在部 4 b に用いられるシート材 4 f と、シート状の繊維集合体 2 とが積層され、積層体 4 g が形成される。シート状の繊維集合体 2 の一部は、シート材 4 f の一端部 4 h と重なるように配置される。

続いて、図 3 (B) に示すように、シート材 4 f と繊維集合体 2 とを接合する接合部 4 j が形成される。接合部 4 j は、熱シール又は超音波シール等による融着によって形成されることが好ましい。接合部 4 j は、上記一方向に沿って、シート材 4 f から繊維集合体 2 まで延びることが好ましい。

接合部 4 j に沿って、積層体 4 g の上記一方向の全長にわたって切断することで、図 3 (C) に示すウイルス濃縮用材料 1 が作製される。

上記製造方法により、図 3 (C) に示すウイルス濃縮用材料 1 は、延在部 4 b から繊維集合体 2 まで延びる接合部 4 j を含む。この接合部 4 j は、好ましくはウイルス濃縮用材料 1 の側縁部に沿って配置される。この例では、接合部 4 j により、保持部材 4 と繊維集合体 2 とが接続される。

[0073] さらに他の実施形態として、保持部材 4 は、一端部 4 a に形成された、繊維集合体 2 の取り付けが可能な取付部 4 c を含んでいてもよい。

本明細書において、「保持部材 4 が繊維集合体 2 に取り付けられる」とは、保持部材 4 が、分離可能な状態で繊維集合体 2 に取り付けられることを意味する。

一実施形態において、取付部 4 c は、繊維集合体 2 を挟むことが可能なス

リットで構成される。繊維集合体 2 は、例えば、取付部 4 c のスリットに挟まれることが可能なシート状に構成される。その例は図 4 に示されている。

取付部 4 c は、スリットに限定されず、繊維集合体 2 を取り付けることが可能な種々の形態を採り得る。例えば取付部 4 c は、繊維集合体 2 の一部に挿入可能な突起を含んでいてもよい。あるいは、取付部 4 c は、繊維集合体 2 を挟むことが可能なクリップ状構造を含んでいてもよい。取付部 4 c は、繊維を挟むことが可能なクリップ状構造を含んでいてもよい。

保持部材 4 は、取付部 4 c を容易に成形する観点から、プラスチックで形成されることが好ましい。

この例において、ウイルス濃縮用材料 1 は、繊維集合体 2 と保持部材 4 とが分離された状態で製造、流通及び保存され、使用時に、ユーザによって保持部材 4 が繊維集合体 2 に取り付けられる。これによっても、繊維集合体 2 が接着剤を介さずに保持部材 4 に取り付けられるため、接着剤による繊維集合体 2 のウイルス吸着量の低下が抑制されるとともに、ウイルス濃縮用材料 1 が医療用の材料としてより適したものとなる。さらに、ウイルス濃縮用材料 1 の製造過程において保持部材 4 と繊維集合体 2 とを接続する工程が不要となり、製造効率が高められる。

[0074] さらに他の実施形態として、ウイルス濃縮用材料 1 は、保持部材 4 を備えず、繊維集合体 2 と、抗体 3 と、で構成されてもよい。図 5 に示す例では、繊維集合体 2 がシート状に構成され、図 6 に示す例では、繊維集合体 2 が綿状に構成される。これらの構成のウイルス濃縮用材料 1 でも、繊維集合体 2 をピンセット等の器具で摘まんで、検査対象液と接触させることができる。このような構成のウイルス濃縮用材料 1 により、製造コストを低減できるとともに、製造効率がより高められる。

[0075] (抗体)

本発明の抗体 3 は、繊維 F の表面に担持される。抗体 3 により、検査対象液中のウイルスが繊維集合体 2 に吸着し、繊維集合体 2 がウイルスに対する吸着能を発揮できる。この繊維集合体 2 のウイルス吸着能によって、検査対

象液中のウイルスが繊維集合体 2 上に吸着し、ウイルスが濃縮される。以下、抗体 3 の構成について説明する。

[0076] 本発明の抗体 3 は、典型的には、標的ウイルスのタンパク質の一部と特異的に結合することが可能な C D R を含む構造ドメインを有する。C D R (C o m p l e m e n t a r i t y D e t e r m i n i n g R e g i o n ; 相補性決定領域)とは、配列可変な抗原認識部位又はランダム配列領域を含み、超可変領域とも言われる。C D R のアミノ酸配列等により、標的ウイルスへの結合性が制御される。

抗体 3 が認識可能なタンパク質としては、例えば、標的ウイルスのスパイクタンパク質 (S タンパク質)、ヌクレオチドタンパク質 (N タンパク質)、エンベロープタンパク質 (E タンパク質)、マトリックスタンパク質等が挙げられる。ウイルスそのものを吸着させるためには、抗体 3 は、ウイルスの表面に存在しているスパイクタンパク質に結合することが好ましく、スパイクタンパク質の S 1 タンパク質に結合することがより好ましい。

[0077] 「抗体 3 が繊維 F の表面に担持される」とは、ウイルス濃縮用材料 1 の保存及び流通時、及び検査対象液への繊維集合体 2 の接触時に、多くの抗体 3 が繊維 F から脱離しないで繊維 F の表面に固定されている状態を意味する。ウイルス結合活性を有する多くの抗体 3 を繊維 F の表面に担持する観点から、抗体 3 は、抗体 3 の分子と繊維 F に含まれる分子との親和性を利用して繊維 F に担持されることが好ましい。当該親和性を利用した抗体 3 と繊維 F との担持方法としては、例えば、共有結合、疎水結合、水素結合、静電結合、その他の分子間力 (ファン・デル・ワールス力) による結合が挙げられる。

[0078] 抗体 3 は、ウイルスの繊維 F への吸着率を向上させる観点から、標的ウイルスへの結合活性が高い状態で繊維 F の表面に担持されることが好ましい。このような観点から、抗体 3 は、C D R がウイルスと結合可能な配向で繊維 F の表面に担持されることが好ましい。このため、抗体 3 は、C D R から立体構造上離れている C 末端側で繊維 F に担持されることがより好ましい。

抗体 3 の繊維 F の表面に対する配向性を制御する観点から、抗体 3 は、タ

グペプチドを介して繊維Fの表面に配置されていることが好ましい。当該タグペプチドは、抗体3のアフィニティタグとして機能し、繊維Fと親和性の高いアミノ酸配列を有する。当該タグペプチドは、抗体3をより好ましい配向に制御する観点から、抗体3のC末端に結合していることがより好ましい。これにより、抗体3のC末端側がタグペプチドを介して繊維Fの表面に担持され、CDRが外側を向き、抗体3が標的ウイルスと結合しやすい配向となる。

より具体的に、当該タグペプチドは、配列番号1～16で示されるアミノ酸配列から選ばれる1種又は2種以上のアミノ酸配列を含んでいることが好ましい。配列番号1～15で示されるアミノ酸配列を有するタグペプチドは、特にポリプロピレンとの親和性が高いため、繊維Fがポリプロピレンを有する場合に、抗体3の配向性がより確実に制御される。配列番号16で示されるアミノ酸配列を有するタグペプチドは、特にニッケルやコバルト、銅などの金属イオンとの親和性が高いため、繊維Fがニッケルやコバルト、銅などの金属イオンを有する場合に、抗体3の配向性がより確実に制御される。

ここで、配列番号1で示されるアミノ酸配列はTSDIKSRSPHHRである。配列番号2で示されるアミノ酸配列はMPAVMSSAQVPRである。配列番号3で示されるアミノ酸配列はSMKYSHSTAPALである。配列番号4で示されるアミノ酸配列はLYARDVSRYWHVである。配列番号5で示されるアミノ酸配列はHTQNMRYEPWFである。配列番号6で示されるアミノ酸配列はLPPGSLAである。配列番号7で示されるアミノ酸配列はNQSFLPLDFPFRである。配列番号8で示されるアミノ酸配列はSILSTMSPHGATである。配列番号9で示されるアミノ酸配列はSCTLERCMYRNGである。配列番号10で示されるアミノ酸配列はNFLGAVAKGAIHである。配列番号11で示されるアミノ酸配列はHVSTTDLLGPRRである。配列番号12で示されるアミノ酸配列はDYHDPSLPTLRKである。配列番号13で示されるアミノ酸配列はGNNPLHVHHDKRである。配列番号14で示さ

れるアミノ酸配列はV C S P C G P V P P A Kである。配列番号15で示されるアミノ酸配列はR F F D S E F D V A F Hである。配列番号16で示されるアミノ酸配列はH H H H H Hである。

抗体3をより好ましい配向に制御する観点から、タグペプチドはヒンジペプチドを介して抗体3のC末端に結合していることが好ましい。より具体的に、当該ヒンジペプチドは、配列番号17～19で示されるアミノ酸配列から選ばれる1種又は2種以上のアミノ酸配列を含んでいることが好ましい。ここで、配列番号17で示されるアミノ酸配列はE P K T P K P Q Sである。配列番号18で示されるアミノ酸配列はG G Gである。配列番号19で示されるアミノ酸配列はG G G Sである。

[0079] ウイルス濃縮用材料1によってウイルスの濃縮率を向上させる観点からは、多くの抗体3が繊維集合体2に担持されていることが好ましい。このような観点から、抗体3が担持された繊維集合体2の1g当たりにおける抗体3の含有量は、好ましくは1mg/g以上、より好ましくは1.5mg/g以上、さらに好ましくは3mg/g以上である。また、繊維Fの表面における抗体3の密度を適切に制御し、抗体3のウイルスとの結合活性を確保する観点や製造コストの観点から、抗体3が担持された繊維集合体2の1g当たりにおける抗体3の含有量は、好ましくは60mg/g以下、より好ましくは30mg/g以下、さらに好ましくは15mg/g以下である。

なお、「抗体3が担持された繊維集合体2の1g当たりにおける抗体3の含有量」とは、抗体3及びそれが担持された繊維集合体2全体の1g当たりにおける抗体3の含有量を意味するものとする。

抗体3の含有量は、以下のように測定することができる。繊維集合体2から抗体3を界面活性剤溶液等の公知のタンパク質溶出液で溶出し、溶出された抗体溶液中の抗体濃度を測定することで求めることができる。抗体濃度は、公知のタンパク質濃度測定法で求めることができるが、抗体特異的な測定法である、抗体測定用ELISAキットや電気泳動後にタンパク質染色液で染色後、抗体3のバンドの量を定量することで求めることが好ましい。

[0080] 抗体3は、具体的には、IgG抗体、重鎖抗体、及びフラグメント抗体から選ばれる1種又は2種以上であることが好ましい。

IgG抗体は、重鎖（VH）及び軽鎖（LH）からなり、重鎖及び軽鎖がそれぞれCDR1、CDR2、CDR3の3つのCDRを有する。

重鎖抗体は、重鎖のみからなり、CDR1、CDR2、CDR3の3つのCDRを有する。

フラグメント抗体は、酵素や遺伝子工学的な手法を用いて断片化された抗体であり、Fab、F(ab')₂、Fv、VHH抗体等を含む。

特に、抗体3としてフラグメント抗体を用いることで、IgG抗体よりも抗体3の分子量を小さくことができ、より多くの抗体3を繊維Fの表面に担持することができる。したがって、繊維集合体2のウイルス吸着量が向上し、ウイルスの濃縮率がより確実に向上する。

[0081] さらに、抗体3は、フラグメント抗体の中でもVHH抗体であることがより好ましい。VHH抗体は、重鎖抗体のフラグメント抗体であって、ラクダ科動物の血清中から見出されたシングルドメイン抗体である。VHH抗体は、CDR1、CDR2、CDR3の3つのCDRを含む構造ドメインを有する。当該構造ドメインにおいて、3つのCDRは、例えば、N末端側からCDR1、CDR2、CDR3の順で存在する。

また、IgG抗体は動物培養細胞を用いて生産する必要があるが、VHH抗体は大腸菌や酵母で生産できる。また、VHH抗体は、遺伝子工学的に改変が容易であり、上述のタグ（ペプチド）の導入等が容易である。さらに、VHH抗体は、熱などに対しても耐性が高く、安定した結合活性を維持できる。これらの特徴から、抗体3としてVHH抗体を用いることで、安定した濃縮能を有するウイルス濃縮用材料1を高い生産性で得ることができる。

[0082] 抗体3の標的ウイルスは、ヒト及び家畜への感染が報告されている病原性のウイルスであり、ウイルス検査の必要性が高い、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、及びサポウイルスから選ばれる1種又は2種以上であることが好ましい。

特に、抗体3の標的ウイルスは、コロナウイルスに属するSARS-CoV-2であることがより好ましい。SARS-CoV-2は、急性呼吸器疾患（COVID-19）の原因となるウイルスである。本発明によって検査対象液中のSARS-CoV-2を簡便かつ高い濃縮率で濃縮することで、ウイルス検査におけるSARS-CoV-2の検出感度が向上する。これにより、感染初期の患者や無症状の患者に対してもCOVID-19が診断される可能性が高まる。さらに、後述するように、本発明では非常に迅速かつ簡便に標的ウイルスの濃縮が可能となり、検査効率が高められる。したがって、本発明により、SARS-CoV-2の感染防止策が適切に講じられ、COVID-19の拡大防止に貢献できる。

[0083] 抗体3の標的ウイルスがSARS-CoV-2である場合、抗体3は、CDR1、CDR2及びCDR3を含む下記1）、2）又は3）の構造ドメインを1つ以上有することが好ましい。

1）の構造ドメインは、配列番号20で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR1と、

配列番号21で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR2と、

配列番号22で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR3と、を含む。

ここで、配列番号20で示されるアミノ酸配列はGSTFS DYVMAであり、配列番号21で示されるアミノ酸配列はTISRNGGT TTであり、配列番号22で示されるアミノ酸配列はVG DGDSである。これらのCDR配列を有する抗体としてはCoVHH1（配列番号23）がある。

2）の構造ドメインは、配列番号24で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR1と、

配列番号 25 で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において 1 個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなる CDR 2 と、

配列番号 26 で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において 1 個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなる CDR 3 と、を含む。

ここで、配列番号 24 で示されるアミノ酸配列は D Q I F D N Y N M A であり、配列番号 25 で示されるアミノ酸配列は A L S W G D S N T G であり、配列番号 26 で示されるアミノ酸配列は V T W L R G D Y である。これら CDR を有する抗体としては C o V H H - E 5 (配列番号 27) がある。

3) の構造ドメインは、配列番号 28 で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において 1 個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなる CDR 1 と、

配列番号 29 で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において 1 個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなる CDR 2 と、

配列番号 30 で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において 1 個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなる CDR 3 と、を含む。

ここで、配列番号 28 で示されるアミノ酸配列は G T I F S T N A M S であり、配列番号 29 で示されるアミノ酸配列は A I T S G G N T N であり、配列番号 30 に示されるアミノ酸配列は P G V V T G S Y D V R N Y である。これら CDR を有する抗体としては C o V H H - E 9 (配列番号 31) がある。

[0084] 上記配列番号 20～22、配列番号 24～26、及び配列番号 28～30 で示される各アミノ酸配列において 1 個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなる CDR は、配列番号 20～22、配列番号 24～26、及び配列番号 28～30 で示されるアミノ酸配列からなる CDR に変異が導入された CDR を意味する。また、CDR 1、CDR 2、CDR 3 に変異が導入されていても、SARS-CoV-2 に対する結合能を有してい

る限り、本発明の抗体のCDRに包含される。

ここで、好ましい置換として、極性や大きさが類似のアミノ酸への置換が挙げられる。上記好ましい置換の例としては、スレオニン残基のアスパラギン残基、イソロイシン残基またはメチオニン残基への置換、フェニルアラニン残基のイソロイシン残基への置換、セリン残基のアルギニン残基またはアスパラギン残基への置換、アラニン残基のスレオニン残基への置換、アルギニン残基のセリン残基への置換、アスパラギン残基のチロシン残基への置換、グリシン残基のセリン残基への置換、バリン残基のフェニルアラニン残基またはイソロイシン残基への置換、アスパラギン酸残基のグリシン残基またはバリン残基への置換、が挙げられる。

置換されるアミノ酸の位置及び置換後のアミノ酸の種類は、特に限定されないが、以下に好ましい例を挙げる。

1) の構造ドメインにおいて、アミノ酸が置換される好ましい位置として、CDR 1 においては3、4、5又は10番目が挙げられ、CDR 2 においては3、4、5、6、7、8、9又は10番目が挙げられ、CDR 3 においては1、2、3又は4番目が挙げられる。

1) の構造ドメインにおいて、置換されるアミノ酸の位置及び置換後のアミノ酸の種類は、特に以下の組み合わせが好ましい。

CDR 1 においては、3番目のスレオニン残基のアスパラギン残基への置換、4番目のフェニルアラニン残基のイソロイシン残基への置換、5番目のセリン残基のアルギニン残基への置換、10番目のアラニン残基のスレオニン残基への置換、が好ましい。

CDR 2 においては、3番目のセリン残基のアスパラギン残基への置換、4番目のアルギニン残基のセリン残基への置換、5番目のアスパラギン残基のチロシン残基への置換、6番目のグリシン残基のセリン残基への置換、7番目のグリシン残基のセリン残基への置換、8番目のスレオニン残基のメチオニン残基への置換、9番目のスレオニン残基のイソロイシン残基への置換、10番目のスレオニン残基のメチオニン残基への置換、が好ましい。

CDR3においては、1番目のバリン残基のフェニルアラニン残基またはイソロイシン残基への置換、2番目のグリシン残基のアルギニン残基への置換、3番目のグリシン残基のバリン残基への置換、4番目のアスパラギン酸残基のグリシン残基またはバリン残基への置換、が好ましい。

[0085] さらに、抗体3は、上記アミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む構造ドメインを有するVHH抗体であることがより好ましい。これにより、SARS-CoV-2に対する特異的な結合活性を有しつつ、VHH抗体の上記利点を有する抗体3が得られる。したがって、SARS-CoV-2に対して吸着能を有するウイルス濃縮用材料1を、高い生産効率で得ることができる。

[0086] (ウイルス濃縮用材料を用いた濃縮原理及び作用効果)

図7を用いて、以上の構成を有するウイルス濃縮用材料1の、ウイルス検査における濃縮原理及び典型的な作用効果について説明する。

図7(A)は、検査対象液L中にウイルスVが分散している状態を示す。検査対象液Lは、容器等に採取された状態でもよいし、検査対象の表面に付着した状態でもよい。

図7(B)では、繊維集合体2を検査対象液Lと接触させる。図7(B)では、説明のため、繊維集合体2の一部の繊維Fを示している。繊維集合体2には、抗体(図7において図示せず)が担持されているため、当該抗体を介して検査対象液L中のウイルスVが繊維Fの表面に選択的に吸着する。これにより、検査対象液L中のウイルスVが繊維集合体2上に集合した状態となる。つまり、検査対象液L中のウイルスVが繊維集合体2によって濃縮される。

そして、図7(C)に示すように、繊維集合体2を検査対象液Lから分離する。これにより、濃縮されたウイルスVが検査対象液Lから分離され、濃縮処理が完了する。

[0087] 繊維集合体2に吸着したウイルスVは、例えば、ウイルス抽出液等によって繊維集合体2から分離され、ウイルス検査の試料として利用される。

繊維集合体 2 がウイルス V を選択的に吸着して濃縮することで、ウイルス抽出液等の濃縮後のウイルス含有液におけるウイルス V の濃度が高められる。

[0088] ウイルス V の濃縮率を高める観点から、本発明のウイルス濃縮用材料 1 では、繊維集合体 2 が非常に細い径の繊維 F を有し、かつ、繊維 F の表面が両親媒性重合体 (A) によって親水性に改質されることが好ましい。これにより、繊維集合体 2 の単位質量あたりに担持される抗体 3 の量が多くなり、繊維集合体 2 の単位質量あたりに吸着するウイルス V の量が高められる。

また、例えば、質量 (サイズ) が一定であっても、単位質量あたりに吸着可能なウイルス V の量がより高い繊維集合体 2 を形成することができる。この結果、一定量のウイルス抽出液を用いる場合でも、検査対象液 L からより多くのウイルス V を当該ウイルス抽出液に移動させることができ、当該ウイルス抽出液におけるウイルス V の濃度が高められる。これにより、ウイルス V の高濃度化が実現する。

さらに、例えば、繊維集合体 2 の単位質量あたりに吸着可能なウイルス V の量を維持しつつ、質量 (サイズ) の小さい繊維集合体 2 を形成することもできる。これにより、繊維集合体 2 が浸漬可能なウイルス抽出液の容積を低減させることができる。仮に、同一量のウイルス V を抽出するためのウイルス抽出液の容積が 10 倍少なければ、濃縮率は 10 倍となる。したがって、このような観点からも、ウイルス V の高濃度化が可能となる。

[0089] ウイルス V の濃度を高めることで、ウイルス検査の検出感度が高められ、ウイルス検査の信頼性が高められる。さらに、ウイルスの保持量の少ない、感染初期の患者や無症状の患者の検体からもウイルスを検出できる可能性がある。これにより、検査結果に基づいて、感染防止策がより適切に講じられ、ウイルス感染症の拡大が防止される。

[0090] 本発明のウイルス濃縮用材料 1 を用いることで、繊維集合体 2 を検査対象液 L に接触させることを主体とする簡単なステップでウイルス V の濃縮ができる。これにより、ウイルス V の濃縮のための特殊な装置や技術が不要とな

り、多様な場所において、かつ多様な作業（ユーザ）によって、ウイルスVの濃縮処理が可能となる。さらに、ウイルスVの濃縮が短時間で完了する。したがって、本発明のウイルス濃縮用材料1によれば、迅速かつ大量に、適切なウイルス検査の結果が得られ、ウイルス検査の効率化に大きく寄与できる。この結果、感染防止策がより適切に講じられ、ウイルス感染症の拡大が防止される。

[0091] [ウイルス濃縮用材料の製造方法]

本発明のウイルス濃縮用材料は、一実施形態において、以下のように製造される。

本発明のウイルス濃縮用材料の製造方法は、

繊維を有する繊維集合体を形成する工程（S11）と、

繊維の表面を、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（両親媒性重合体）（A）の1種以上によって改質する工程（S12）と、

標的ウイルスの抗体に繊維集合体を接触させることで、繊維の表面に抗体を担持させる工程（S13）と、

を含む。この製造方法の例は、図8（A）に示されている。

他の実施形態として、本発明のウイルス濃縮用材料の製造方法は、上記工程S11～S13に加えて、両親媒性重合体（A）によって改質された繊維の表面を、さらに、両親媒性重合体以外の重合体（B）の1種以上によって改質する工程（S14）を含んでいてもよい。この製造方法の例は、図8（B）に示されている。

他の実施形態として、本発明のウイルス濃縮用材料の製造方法は、上記工程S11～S13、又は上記工程S11～S14に加えて、改質された繊維の表面に、Dブロック元素（C）イオンを固定する工程（Dブロック元素（C）イオンによる表面改質処理工程）（S15）を含んでいてもよい。この製造方法の例は、図9（A）及び（B）に示されている。

他の実施形態として、本発明のウイルス濃縮用材料の製造方法は、上記各工程に加えて、保持部材を繊維集合体に接続する工程（S16）を含んでい

てもよい。この製造方法の例は、図 10 (A) ~ (D) に示されている。

[0092] (繊維集合体の形成工程 (S 11))

繊維集合体 2 の繊維 F は、細径の繊維を形成するための公知の紡糸法によって形成され、例えば、電界紡糸法 (エレクトロスピニング) 又は溶融電界紡糸法によって形成されることが好ましい。繊維 F は、細径の繊維をより生産性高く、且つ安定的に形成する観点から、溶融電界紡糸法によって形成されることがより好ましい。溶融電界紡糸法は、繊維の原料となる樹脂の溶融液を電場中に吐出して電界紡糸法により紡糸する方法であり、例えば特開 2020-105458 号公報の段落 0048~0058 に記載の方法を適用することができる。

[0093] 以下、溶融電界紡糸法によって繊維 F を形成する例について説明する。

図 11 に模式的に示すように、繊維製造装置 10 は、例えば、原料供給部 10A と、電極部 10B と、流体噴射部 10C と、捕集部 10D と、を備える。同図には、相互に直交する X 軸及び Y 軸が記載されている。

原料供給部 10A と電極部 10B とは、X 軸方向に相互に対向して配置される。原料供給部 10A と電極部 10B との間の領域は、電場が発生する電場発生領域となる。

流体噴射部 10C と捕集部 10D とは、電場発生領域を挟んで Y 軸方向に相互に対向して配置される。

[0094] 原料供給部 10A は、熱可塑性樹脂等を含む原料組成物を供給するホッパー 19 と、ホッパー 19 に接続された溶融液生成部 11 と、生成された溶融液を吐出する吐出ノズル 12 と、を有する。

なお、溶融電界紡糸法による原料組成物の変質は実質的にないので、原料である原料組成物の組成と、製造物である繊維 F の組成とは実質的に同一である。つまり、原料組成物の組成は、上述の繊維 F 又は繊維集合体 2 の組成と同一の組成を有していればよい。

溶融液生成部 11 は、ホッパー 19 から供給された原料組成物を加熱溶融して、原料組成物の溶融液 R を生成する。溶融液 R は、スクリー等によっ

て吐出ノズル 1 2 に供給される。

吐出ノズル 1 2 は、熔融液 R を電場中に吐出する部材であり、ノズルベース 1 3 と吐出ノズル先端部 1 4 とを有する。ノズルベース 1 3 と吐出ノズル先端部 1 4 は、例えば金属などの導電性材料によって構成され得るが、熔融液生成部 1 1 への電圧の印加を防止するため、図示しない絶縁性部材によって電氣的に絶縁されていてもよい。吐出ノズル先端部 1 4 は、接地されている。吐出ノズル先端部 1 4 は、熔融液 R の流動性を維持するために、ヒータ（図示せず）等によって加熱されていてもよい。

[0095] 電極部 1 0 B は、吐出ノズル 1 2 と X 軸方向に対向して配置された帯電電極 2 1 と、これに接続された高電圧発生装置 2 2 と、を含む。

高電圧発生装置 2 2 によって帯電電極 2 1 に高電圧が印加されると、電極部 1 0 B と吐出ノズル 1 2 との間に電場が発生する。これにより、この電場中に吐出された熔融液 R が帯電し得る。

[0096] 流体噴射部 1 0 C は、電場に対して Y 軸方向に空気流 A を噴射することが可能な流体噴射装置 2 3 を有する。空気流 A は、例えば所定の温度以上に加熱されていてもよい。

[0097] 捕集部 1 0 D は、空気流 A によって搬送され引き伸ばされた繊維 F を捕集することが可能に構成される。捕集部 1 0 D は、流体噴射装置 2 3 と Y 軸方向に対向して配置された捕集シート 2 4 と、捕集シート 2 4 に接続された捕集電極 2 7 と、捕集電極 2 7 に接続された高電圧発生装置 2 6 と、捕集シート 2 4 を搬送する搬送コンベア 2 5 と、を有している。

高電圧発生装置 2 6 は、捕集電極 2 7 に対して高電圧を印加する。これにより、捕集電極 2 7 が負に帯電する。なお、捕集部 1 0 D は、高電圧発生装置 2 6 を有さず、捕集電極 2 7 が接地されていてもよい。

捕集シート 2 4 は、捕集電極 2 7 に引き寄せされた繊維 F を表面に堆積させる。捕集シート 2 4 は、例えば長尺の樹脂製シートであり、原反ロール 2 4 a から繰り出されて搬送コンベア 2 5 に搬送される。

[0098] 以上の構成の繊維製造装置 1 0 を用いた繊維 F の形成方法について説明す

る。

まず、ホッパー 19 に充填された原料組成物が熔融液生成部 11 において熔融し、熔融液 R が生成される。生成された熔融液 R は、吐出ノズル 12 から電場に向けて吐出される。

[0099] 電極部 10B には高電圧が印加され、吐出ノズル 12 が接地されていることで、電極部 10B と吐出ノズル 12 との間に電場が発生する。電場に熔融液 R が吐出されることで、熔融液 R が帯電する。帯電した熔融液 R は、熔融液 R 自体に発生した自己反発力によって延伸されるとともに、帯電電極 21 に向けて電氣的引力によって引き寄せされる。その際に、熔融液 R は、引力と自己反発力とによる延伸を繰り返して細い径の繊維状となり得る。

[0100] さらに流体噴射部 10C の流体噴射装置 23 が、電場に吐出された熔融液 R に向けて Y 軸方向に空気流 A を吹き付ける。これにより、電場に吐出された熔融液 R がさらに延伸され、さらに細い径の繊維を形成しながら Y 軸方向に搬送される。この過程で引き伸ばされた繊維状の熔融液 R が固化し、繊維 F が形成される。形成された繊維 F は、捕集部 10D の捕集シート 24 に捕集される。

[0101] 以上のような方法により、非常に細い径の繊維を形成することができる。なお、熔融電界紡糸法による繊維製造装置 10 は、図 11 に示す例に限定されず、例えば、特開 2019-49078 号公報の図 2、特開 2016-204816 号公報の図 1～6 等に記載の構成を有していてもよい。

[0102] 本発明では、上述のように、繊維 F の原料組成物が熱可塑性樹脂、好ましくはポリオレフィン樹脂、より好ましくはポリプロピレン樹脂を含むことで、熔融電界紡糸法の適用に適した熔融液 R が生成されやすくなり、繊維 F がより細径化される。

また、原料組成物が硫酸エステル塩及び／又はスルホン酸塩等のアニオン性界面活性剤（成分（D））を含むことで、電場中に吐出された熔融液 R の帯電量が高められ、電界紡糸によって繊維 F がより一層細径化される。

また、原料組成物が成分（D）以外の可塑剤、ポリオレフィンワックス及

び石油ワックスから選ばれる1種又は2種以上（成分（E））を含むことで、熔融液Rの流動性が高められ、繊維Fがより一層細径化される。

また、原料組成物がヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物を含むことで、製造後の繊維Fの光安定性が高められる。

[0103] 捕集部10Dによって捕集された繊維Fは、捕集シート24等に堆積された堆積物の状態で、綿状又はシート状の繊維集合体2として用いられてもよい。あるいは、繊維Fの堆積物は、加熱、プレス又は積層の少なくとも1つの方法によって、綿状又はシート状に成形され、繊維集合体2が形成されてもよい。また、繊維Fを用いて公知の方法により織布や不織布を形成することで、シート状の繊維集合体2が成形されてもよい。

なお、繊維集合体2の成形は、後述するように、保持部材4の接続時に行われてもよい。

[0104] （両親媒性重合体（A）による繊維の表面改質処理工程（S12））

続いて、形成された繊維Fの表面を、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（両親媒性重合体）（A）の1種以上によって改質する。これにより、繊維Fの表面が親水性の高い状態に改質される。

上述のように、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体（A）は、具体的には、溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下で非イオン性のモノマーの1種以上に由来する構成単位と、アニオン性又はカチオン性モノマーの1種以上に由来する構成単位とを有する共重合体（A1）の1種以上を含むことが好ましい。共重合体（A1）は、2種以上を使用してもよい。

[0105] 本工程では、例えば、形成された繊維集合体2を、両親媒性重合体（A）の溶液に接触させる。接触方法としては、繊維集合体2を両親媒性重合体（A）溶液に浸漬させることが好ましく、あるいは、繊維集合体2に両親媒性重合体（A）溶液を噴霧等してもよい。

なお、両親媒性重合体（A）の2種以上を用いる場合には、各両親媒性重合体（A）の処理後に繊維集合体2を脱イオン水等で洗浄することが好まし

い。

[0106] 両親媒性重合体（A）溶液は、水、又は水溶性の液状の媒体に両親媒性重合体（A）を溶解させた液であり、例えば脱イオン水等の精製水又は緩衝液に両親媒性重合体（A）を溶解させた液とすることができる。

両親媒性重合体（A）溶液における両親媒性重合体（A）の濃度は、繊維F上に十分な量の両親媒性重合体（A）を付与する観点から、好ましくは0.1質量%以上、より好ましくは0.3質量%以上である。

また、コストを抑える観点から、当該濃度は、好ましくは10質量%以下、より好ましくは5質量%以下である。

[0107] 両親媒性重合体（A）溶液に繊維集合体2を浸漬させる場合の浸漬時間は、繊維F上に十分な量の両親媒性重合体（A）を付与する観点から、好ましくは1分間以上、より好ましくは3分間以上である。

また、生産性を高める観点から、当該浸漬時間は、好ましくは10時間以下、より好ましくは3時間以下である。

本工程における両親媒性重合体（A）溶液の温度は、繊維Fに対して両親媒性重合体（A）を効率よく付与するとともに、繊維Fの変性を防止する観点から、好ましくは4℃以上40℃以下である。

[0108] （重合体（B）による繊維の表面改質処理工程（S14））

さらに、両親媒性重合体（A）の1種以上によって表面改質された繊維Fに対し、重合体（B）の1種以上による表面改質処理を行ってもよい。この場合、本工程の表面改質処理前に、繊維集合体2を脱イオン水等で洗浄することが好ましい。重合体（B）は、両親媒性重合体（A）以外の重合体である。本工程において、重合体（B）は、2種以上を使用してもよい。

[0109] 本工程では、例えば、両親媒性重合体（A）により表面改質された繊維集合体2を、重合体（B）の溶液に接触させる。接触方法としては、繊維集合体2を重合体（B）溶液に浸漬させることが好ましく、あるいは、繊維集合体2に重合体（B）溶液を噴霧等してもよい。

なお、重合体（B）の2種以上を用いる場合には、各重合体（B）の処理

後に繊維集合体2を脱イオン水等で洗浄することが好ましい。

[0110] 重合体(B)溶液は、水、又は水溶性の液状の媒体に重合体(B)を溶解させた液であり、例えば脱イオン水等の精製水又は緩衝液に重合体(B)を溶解させた液とすることができる。

重合体(B)溶液における重合体(B)の濃度は、繊維F上に十分な量の重合体(B)を付与する観点から、好ましくは0.1質量%以上、より好ましくは0.3質量%以上である。

また、コストを抑える観点から、当該濃度は、好ましくは10質量%以下、より好ましくは5質量%以下である。

[0111] 重合体(B)溶液に繊維集合体2を浸漬させる場合の浸漬時間は、繊維F上に十分な量の重合体(B)を付与する観点から、好ましくは1分間以上、より好ましくは3分間以上である。

また、生産性を高める観点から、当該浸漬時間は、好ましくは10時間以下、より好ましくは3時間以下である。

本工程における重合体(B)溶液の温度は、繊維Fに対して重合体(B)を効率よく付与するとともに、繊維Fの変性を防止する観点から、好ましくは4℃以上40℃以下である。

[0112] (Dブロック元素(C)イオンによる繊維の表面改質処理工程(S15))

さらに、両親媒性重合体(A)による表面改質処理工程(S12)の後、又は重合体(B)による表面改質処理工程(S14)の後、改質された繊維Fの表面にDブロック元素(C)イオンを固定することで、Dブロック元素(C)イオンによる繊維Fの表面改質処理を行ってもよい。この場合、本工程の表面改質処理前に、繊維集合体2を脱イオン水等で洗浄することが好ましい。

Dブロック元素(C)イオン溶液は、水、又は水溶性の液状の媒体にDブロック元素(C)イオンを溶解させた液であり、例えば脱イオン水等の精製水又は緩衝液にDブロック元素(C)イオンを溶解させた液とすることができる。

きる。

Dブロック元素（C）イオン溶液におけるDブロック元素（C）イオンの濃度は、繊維F上に十分な量のDブロック元素（C）イオンを固定させる観点から、好ましくは0.1質量%以上、より好ましくは0.3質量%以上である。

また、コストを抑える観点から、当該濃度は、好ましくは10質量%以下、より好ましくは5質量%以下である。

[0113] Dブロック元素（C）イオン溶液に繊維集合体2を浸漬させる場合の浸漬時間は、繊維F上に十分な量のDブロック元素（C）イオンを固定させる観点から、好ましくは1分間以上、より好ましくは3分間以上である。

また、生産性を高める観点から、当該浸漬時間は、好ましくは10時間以下、より好ましくは3時間以下である。

本工程におけるDブロック元素（C）イオン溶液の温度は、繊維Fに対してDブロック元素（C）イオンを効率よく固定させるとともに、繊維Fの変性を防止する観点から、好ましくは4℃以上40℃以下である。

[0114] （抗体と繊維集合体との接触工程（S13））

続いて、表面改質された繊維集合体2を、抗体3に接触させる。これにより、繊維Fの表面に抗体3が担持される。

繊維集合体2は、抗体を含有する抗体含有液に浸漬させてもよい。あるいは、繊維集合体2に抗体含有液を噴霧等することで、繊維集合体2を抗体と接触させてもよい。

[0115] 抗体含有液は、好ましくは、水、又は水溶性の液状の媒体と抗体3とを含む液であり、例えば緩衝液に抗体3を分散させた液とすることができる。

抗体3は、例えば、共有結合、疎水結合、水素結合、静電結合、その他の分子間力（ファン・デル・ワールス力）による結合等によって、繊維F上に担持される。上述のように、抗体3は、配向性を制御する観点から、繊維Fと親和性の高いペプチド（アフィニティタグ）を介して繊維Fの表面に担持されることがより好ましい。

抗体含有液は、繊維Fの親疎水性を制御して抗体3と繊維Fとの親和性を高める観点から、抗体3の他、界面活性剤、エタノール、緩衝液から選ばれる1種又は2種以上を含んでいてもよい。界面活性剤としては、抗体機能を低下させない観点から、非イオン界面活性剤が好ましく、アルキルグリコシドやポリオキシエチレンアルキルエーテル等が挙げられる。

抗体含有液における抗体3の濃度は、繊維F上に十分な量の抗体3を担持させる観点から、好ましくは0.01mg/L以上、より好ましくは0.1mg/L以上である。

また、コストを抑える観点から、当該濃度は、好ましくは10mg/L以下、より好ましくは1mg/L以下である。

[0116] 抗体含有液中に繊維集合体2を浸漬させる場合の浸漬時間は、繊維F上に十分な量の抗体3を担持させる観点から、好ましくは15分間以上、より好ましくは1時間以上、更に好ましくは3時間以上、より一層好ましくは6時間以上である。

また、生産性を高める観点から、当該浸漬時間は、好ましくは36時間以下、より好ましくは24時間以下、更に好ましくは18時間以下、より一層好ましくは12時間以下である。

本工程における抗体含有液の温度は、繊維Fに対して抗体3を効率よく担持させるとともに、抗体3及び繊維Fの変性を防止する観点から、好ましくは4℃以上40℃以下である。

[0117] 標的ウイルスに対する抗体3は、市販品であってもよく、あるいは公知の方法により作製されてもよい。例えば、VHH抗体の作製方法としては、ペプチド固相合成法とネイティブ・ケミカル・リグーション(Native Chemical Ligation; NCL)法を組み合わせることで作製することや遺伝子工学的に作製することができるが、本発明の抗体3をコードする核酸を適当なベクターに組み込んで、これを宿主細胞に導入し、組換え抗体として産生させる方法が好ましい。

[0118] 組換え抗体として産生において使用される宿主細胞としては、例えば、大

腸菌、枯草菌、カビ、動物細胞、植物細胞、バキュロウイルス／昆虫細胞または酵母細胞等が挙げられる。抗体を発現させるための発現ベクターは、各種宿主細胞に適したベクターを用いることができる。発現ベクターとしては、例えば、pBR322、pBR325、pUC12、pUC13等の大腸菌由来のベクター；pUB110、pTP5、pC194等の枯草菌由来のベクター；pHY300PLK等の大腸菌と枯草菌で共用することができるシャトルベクター；pSH19、pSH15等の酵母由来ベクター；λファージ等のバクテリオファージ；アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス等のウイルス；及びこれらを改変したベクター等を用いることができる。

これらの発現ベクターは、各々のベクターに適した、複製開始点、選択マーカー及びプロモーターを有しており、必要に応じて、エンハンサー、転写集結配列（ターミネーター）、リボソーム結合部位及びポリアデニル化シグナル等を有していてもよい。

さらに、発現ベクターには、上述の繊維Fと親和性の高いタグペプチド（アフィニティタグ）を発現させるための塩基配列が挿入されていてもよい。

また、発現ベクターには、発現したポリペプチドの精製を容易にするため、FLAGタグ、Hisタグ、HAタグ及びGSTタグなどを融合させて発現させるための塩基配列が挿入されていてもよい。なお、上述のように、Hisタグは、アフィニティタグとして用いられてもよい。

さらに、発現ベクターには、タグペプチドを抗体3のC末端に結合されるためのヒンジペプチド（例えば、配列番号17～19）を発現させるための塩基配列が挿入されていてもよい。

[0119] 発現させた本発明の抗体3を培養菌体または培養細胞から抽出する際には、培養後、公知の方法で菌体または培養細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチーム及び／または凍結融解などによって菌体または細胞を破壊したのち、遠心分離や濾過により、可溶性抽出液を取得する。得られた抽出液から、公知の分離・精製法を適切に組み合わせて目的の抗体を

取得することができる。また抗体3を細胞外へ分泌生産する宿主を用いた場合は、培養液より遠心分離や濾過により培養上清を取得する。得られた培養上清から公知の分離・精製法を適切に組み合わせて目的の抗体を取得することができる。

公知の分離、精製法としては、塩析や溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、SDS-PAGE等の主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの電荷の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的親和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法または等電点電気泳動法などの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

[0120] なお、抗体含有液に接触させた繊維集合体2は、必要に応じて、乾燥又は脱水されてもよい。乾燥方法としては、例えば、風乾、加熱による乾燥、自然乾燥等から選ばれる1又は2以上の公知の乾燥方法を用いることができる。このうち、抗体3及び繊維Fの変性を防止しつつ、生産性を高める観点から、風乾が好ましく用いられる。乾燥温度は、抗体3及び繊維Fの変性を防止する観点から、好ましくは4℃以上40℃以下である。

[0121] （保持部材の接続工程（S16））

本発明のウイルス濃縮用材料の製造方法は、保持部材4を繊維集合体2に接続する工程を含んでいてもよい。

本工程は、繊維集合体2の形成工程後に行われる。本工程は、抗体3と繊維集合体2との接触工程（S13）の前に行われることが好ましい。

本工程は、両親媒性重合体（A）による表面改質処理工程（S12）の後に行われてもよい。この例は、図10（A）に示されている。

あるいは、本工程は、重合体（B）による表面改質処理工程（S14）の後に行われてもよい。この例は、図10（B）に示されている。

あるいは、本工程は、Dブロック元素（C）イオンによる表面改質処理工程（S15）の後に行われてもよい。この例は、図10（C）に示されてい

る。

あるいは、本工程は、両親媒性重合体（A）による表面改質処理工程（S12）の前に行われてもよい。この例は、図10（D）に示されている。

[0122] 本工程では、一例として、棒状の保持部材4の一端部4aに解繊された繊維集合体2を巻き付ける。この際、保持部材4は、接着剤を介して、又は接着剤を介さずに、繊維集合体2に接続される。本工程では、抗体3の標的ウイルスに対する結合活性を維持する観点から、保持部材4が、接着剤を介さずに繊維集合体2に接続されることが好ましい。本発明の繊維Fは、上述のように非常に細い径を有するため、繊維Fの絡み合いによって良好に保持部材4に巻き付けられる。

保持部材4の一端部4aに巻き付けられた繊維集合体2は、加熱及び／又はプレス等の方法によって所望の形状に成形されてもよい。この際も、繊維集合体2は、糊等の接着剤を用いずに成形されることが好ましい。

他の例としては、図2において説明したように、保持部材4の一端部4aに位置する貫通孔4dを挟んでシート状の繊維集合体2を積層し、積層された繊維集合体2を、貫通孔4dを介して接合することによって、保持部材4を繊維集合体2に接続してもよい。

また他の例としては、図3において説明したように、保持部材4を形成するシート材4fと繊維集合体2とを、重ねた状態で接合することで、保持部材4を繊維集合体2に接続してもよい。

[0123] [ウイルス濃縮キット]

本発明のウイルス濃縮用材料は、ウイルス検査において検査対象液中のウイルスを濃縮するためのウイルス濃縮キットに用いられてもよい。

本発明のウイルス濃縮キット5は、ウイルス濃縮用材料1と、容器6と、を備えることが好ましい。

[0124] ウイルス濃縮用材料1は、上述の「ウイルス濃縮用材料」の項において説明した構成を有し、具体的には、繊維Fを有する繊維集合体2と、繊維Fの表面に担持された標的ウイルスに対する抗体3と、を有する。

さらに、ウイルス濃縮用材料 1 は、繊維集合体 2 を保持する保持部材 4 を有していてもよい。これにより、ウイルス濃縮キット 5 のユーザが、保持部材 4 を把持して繊維集合体 2 を検査対象液に接触させることができ、衛生的かつ簡便に濃縮処理を行うことができる。

ウイルス濃縮キット 5 において、保持部材 4 は、繊維集合体 2 に接続された状態でセットされていてもよい。その例は、図 12 に示されている。

また、繊維集合体 2 とは分離した状態でセットされていてもよい。この例では、ウイルス濃縮キット 5 のユーザが、濃縮処理の前に、保持部材 4 の取付部 4c に繊維集合体 2 を取り付けすることで、保持部材 4 が繊維集合体 2 を保持可能となる。その例は、図 13 に示されている。

なお、ウイルス濃縮キット 5 のウイルス濃縮用材料 1 は、保持部材 4 を有さなくてもよい。

[0125] 容器 6 は、標的ウイルスの検査のための検査対象液を収容可能な容器であり、好ましくは滅菌された容器である。容器 6 は、例えば、唾液等の検査対象液を採取するための検体採取容器、又は検体採取具によって採取された検体が処理された検体処理液を収容可能な容器であり、検体採取容器であることが好ましい。

容器 6 は、滅菌可能な材料で構成されていればよく、例えばプラスチック、ガラス等で構成される。

容器 6 は、繊維集合体 2 の挿入及び取り出しが可能なサイズで構成され、その容量は、好ましくは 1 mL 以上、より好ましくは 5 mL 以上であり、現実的には 50 mL 以下、又は 15 mL 以下である。容器 6 は、具体的には、遠沈管、コップ等で構成される。容器 6 において、「繊維集合体 2 の挿入及び取り出しが可能である」とは、繊維集合体 2 が、ウイルスに対する濃縮能を損なうことなく、容器 6 の内部まで挿入可能であり、かつ、容器 6 の内部から取り出されることを意味する。

[0126] 上記構成のウイルス濃縮キット 5 によれば、ウイルス濃縮用材料 1 と容器 6 とが提供される。これにより、ウイルスの濃縮処理がより簡便に行われる

とともに、当該濃縮処理におけるウイルスの濃縮率が高められる。

[0127] [ウイルス検査キット]

本発明のウイルス濃縮用材料は、ウイルス検査のためのウイルス検査キットに用いられてもよい。

本発明のウイルス検査キット 7 は、ウイルス濃縮用材料 1 と、容器 6 と、検査試薬 8 と、を備えることが好ましい。この例は、図 1 2 及び図 1 3 に示されている。

ウイルス濃縮用材料 1 及び容器 6 は、「ウイルス濃縮用材料」及び「ウイルス濃縮キット」の項で説明した構成を有するため、説明を省略する。

[0128] 本発明のウイルス検査キット 7 は、ウイルスを検出可能なウイルス検査を行うためのキットである。本発明のウイルス検査キット 7 の対象となるウイルス検査としては、抗原検査及び遺伝子検査が挙げられる。

抗原検査は、E L I S A 法、イムノクロマト法等の抗原抗体反応を利用した方法が挙げられる。

遺伝子検査としては、P C R 法、リアルタイム P C R 法、L A M P 法等が挙げられる。

[0129] 検査試薬 8 は、繊維集合体 2 に付着した検査対象液を用いて標的ウイルスを検出するための検査試薬であり、1 又は複数の検査試薬を含んでいてもよい。

検査試薬 8 は、例えば、抗体 3 に結合されたウイルスを抗体 3 から分離するためのウイルス抽出液を含んでいてもよい。ウイルス抽出液は、例えば、界面活性剤、緩衝液等を含む。ウイルス抽出液によって繊維集合体 2 からウイルスが分離されることで、濃縮されたウイルスを用いてウイルス検査の試料を容易に調製することができる。

例えば、E L I S A 法を対象とする検査試薬 8 は、上記ウイルス抽出液、酵素標識抗体含有液、基質液、洗浄液、希釈液等から選択された 1 又は 2 以上の試薬を含んでいてもよい。

例えば、イムノクロマト法を対象とする検査試薬 8 は、上記ウイルス抽出

液を含んでいてもよい。

遺伝子検査を対象とする検査試薬 8 は、例えば、上記ウイルス抽出液、ウイルスから核酸を抽出する核酸抽出液、核酸増幅用試薬等から選択された 1 又は 2 以上の試薬を含んでいてもよい。

[0130] さらに、本発明のウイルス検査キット 7 は、必要に応じて、ウイルス検査に用いられる検査器具を含んでいてもよい。当該検査器具としては、イムノクロマト法に用いられる抗体等を含むセルロース膜、検査試料滴下用のチップ、検査用プレート等が挙げられる。

[0131] [ウイルス濃縮方法]

本発明のウイルス濃縮方法は、本発明のウイルス濃縮用材料 1 を準備する工程（S 2 0）と、繊維集合体 2 を検査対象液と接触させることで、検査対象液中の標的ウイルスを濃縮する工程（S 2 1）と、を含む。この例は、図 1 4（A）に示されている。

本発明のウイルス濃縮方法において、検査対象液は、生体由来の採取物を検体として含んでいてもよく、あるいは非生体由来の検体を含んでいてもよい。非生体由来の検体の例については、後述する。

上記生体由来の採取物としては、例えば、気管スワブ、鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔洗浄液、鼻腔吸引液、鼻汁鼻かみ液、唾液、痰、血液、血清、尿、糞便、組織、細胞、組織又は細胞の破砕物等が挙げられる。

採取物が固形物を含む場合は、検査対象液は、当該固形物を適当な検体処理液によって懸濁させた液体であってもよい。

検査対象液は、気管スワブ、鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔洗浄液、鼻腔吸引液、鼻汁鼻かみ液、唾液、痰、血液、血清、尿等から選ばれる 1 又は 2 以上の生体の体液を含んでいるのが好ましく、詳細を後述するように、唾液を含んでいるのがより好ましい。なお、この場合、検査対象液中のウイルスの濃度をより高める観点から、検査対象液が唾液そのものであることがより一層好ましい。

[0132] 本発明のウイルス濃縮方法は、好ましくは、

(1) 容器に採取された検査対象液中のウイルスを繊維集合体2により濃縮する方法、

(2) 検査対象を繊維集合体2により拭い、検査対象液中のウイルスを濃縮する方法、

の少なくとも一方を含む。以下、(1)を実施形態1、(2)を実施形態2として、それぞれ説明する。

[0133] (1) 実施形態1

本実施形態のウイルス濃縮方法は、例えば、本発明のウイルス濃縮用材料1を準備する工程(S20)と、容器に検査対象液を採取する工程(S22)と、濃縮工程(S21)と、を含む。この例は、図14(B)に示されている。

[0134] (検体採取工程(S22))

本工程では、公知の方法により容器に検査対象液を採取する。

容器は、十分な量の検査対象液を収容可能であり、かつ、繊維集合体の挿入及び取り出しが可能なサイズを有する。容器の容量は、好ましくは1 mL以上、より好ましくは5 mL以上であり、好ましくは50 mL以下、より好ましくは15 mL以下である。容器は、具体的には、遠沈管、コップ等で構成される。容器としては、好ましくは、本発明のウイルス濃縮キットに含まれる容器を用いることができる。

検査対象液の採取方法は、検体の種類により適切な方法を選択することができる。

例えば、検査対象液が唾液、痰等の体液を含む場合は、容器に直接体液を採取してもよい。

あるいは、綿棒、スワブ又はシリンジ等の検体採取具を用いて採取した採取物を容器に入れてもよい。この場合、採取物が液体の場合は、当該採取物を検査対象液として用いてもよいし、当該採取物に適当な処理液を加えて検査対象液を調製してもよい。

[0135] 本実施形態において、検査対象液は、生体の体液として唾液を含むことが

より好ましい。これにより、検査対象が苦痛を伴うことなく検体を採取することができる。また、検査対象である被験者自身で検体を採取することが可能となり、検体採取時における医療従事者への感染が抑制される。さらに、検体の採取時に飛沫が飛ぶ可能性が低減され、これによっても周囲への感染が抑制される。

本実施形態では、検査対象液が唾液を含む場合であっても、後述する濃縮工程によって十分にウイルスが濃縮されるため、検出感度の良好なウイルス検査を行うことができる。

[0136] さらに、検査対象液が唾液等の生体の体液を含んでいる場合、濃縮工程（S21）前に、検査対象液にキレート剤を添加することが好ましい。これにより、濃縮工程における濃縮率を安定的に高めることができる。キレート剤としては特に限定されず、例えば、EDTA、NTA、DTPA、HEDTA、GEDTA、TTHA、HIDA、DHEG、クエン酸、MGDA、GLDA等から選択される1種又は2種以上を用いることができる。例えば、キレート剤は、アミノカルボン酸系のキレート剤が好ましく、EDTAがより好ましい。

検査対象液に対するキレート剤の濃度は、上記作用効果を十分に得る観点から、好ましくは 0.0005 mol/L 以上、より好ましくは 0.005 mol/L 以上であり、さらに好ましくは 0.05 mol/L 以上である。また、当該濃度の上限値については特に限定されないが、好ましくは 1 mol/L 以下、より好ましくは 0.5 mol/L 以下である。

[0137] （濃縮工程（S21））

本実施形態の濃縮工程では、容器に採取された検査対象液に繊維集合体2を浸すことで、検査対象液中の標的ウイルスを濃縮する。

本工程では、例えば、ウイルス濃縮用材料1のユーザが、繊維集合体2に接続された保持部材4を把持して、検査対象液に繊維集合体2を浸してもよい。繊維集合体2と保持部材4が分離されている場合は、濃縮工程の前に、保持部材4を繊維集合体2に取り付ける工程が行われてもよい。あるいは、

当該ユーザが、保持部材 4 を有さない繊維集合体 2 をピンセット等で把持して、検査対象液に繊維集合体 2 を浸してもよい。

検査対象液に繊維集合体 2 を浸すことで、図 7 を用いて説明したように、繊維集合体 2 の表面に担持された抗体 3 に、検査対象液中のウイルスが結合する。これにより、検査対象液中のウイルスが繊維集合体 2 上に集められ、当該ウイルスが濃縮される。

濃縮率を高める観点から、繊維集合体 2 は、検査対象液中で攪拌されてもよい。これにより、検査対象液中におけるウイルスと繊維集合体 2 との接触機会が高められ、繊維集合体 2 上により多くのウイルスが吸着され得る。

浸漬時間は、繊維集合体 2 と検査対象液中のウイルスとを十分に接触させるとともに、濃縮工程を効率よく行う観点から、好ましくは 60 秒以上、より好ましくは 300 秒以上であり、好ましくは 900 秒以下、より好ましくは 600 秒以下である。

繊維集合体 2 の浸漬後、繊維集合体 2 を検査対象液から分離する。これにより、繊維集合体 2 上に集められたウイルスも検査対象液から分離され、検査試料として利用可能となる。

[0138] 上記実施形態のウイルス濃縮方法では、本発明のウイルス濃縮用材料 1 を用いることで、繊維集合体 2 の単位質量あたりに吸着するウイルス量が非常に多くなり、ウイルスの濃縮率が向上する。したがって、上記濃縮工程によって濃縮されたウイルスをウイルス検査に用いることで、検査試料におけるウイルス濃度が向上し、ウイルス検査の検出感度が向上する。

また、上記ウイルス濃縮方法では、繊維集合体 2 を検査対象液に浸すといった非常に簡便な操作でウイルスの濃縮が行われる。これにより、迅速かつ大量に、適切なウイルス検査の結果が得られ、ウイルス検査の効率化に大きく寄与できる。この結果、感染防止策がより適切に講じられ、ウイルス感染症の拡大が防止される。

[0139] (2) 実施形態 2

本実施形態の濃縮工程では、検査対象液が付着した検査対象を繊維集合体

2で拭うことで、検査対象液中の標的ウイルスを濃縮する（S 2 1）。この例は、図 1 4（A）及び（C）に示されている。

「検査対象」とは、検査の対象となる検体の採取元を意味し、ヒト（被験者）及び家畜等の生体の一部、並びに非生体を含む。

本工程では、例えば、ウイルス濃縮用材料 1 のユーザが、繊維集合体 2 に取り付けられた保持部材 4 を把持して、検査対象を繊維集合体 2 で拭ってもよい。繊維集合体 2 と保持部材 4 が分離された状態の場合は、濃縮工程の前に、保持部材 4 を繊維集合体 2 に取り付ける工程が行われてもよい。あるいは、当該ユーザが、保持部材 4 を有さない繊維集合体 2 をピンセット等で把持して、検査対象を繊維集合体 2 で拭ってもよい。

検査対象が生体の場合には、例えば、検査対象液である体液が付着した検査対象を上記繊維集合体 2 で拭う。当該体液が付着した検査対象としては、鼻腔、咽頭等が挙げられる。これにより、体液中のウイルスが繊維集合体 2 に吸着し、ウイルスが濃縮される。

[0140] 一方、本実施形態では、検査対象が非生体の固体であってもよい。非生体の固体としては、例えば、ドアノブ、机、便器、キーボード等の操作盤、マウス等の入力装置、スイッチ、床、壁等が挙げられる。

この場合は、濃縮工程の前に、繊維集合体 2 又は固体の表面を、検査対象液の媒体で濡らす工程（S 2 3）をさらに含み、濃縮工程では、当該固体の表面を繊維集合体 2 で拭ってもよい。この例は、図 1 4（C）に示されている。

検査対象液の媒体は、検査対象液に含まれる液体であって、検査対象上のウイルスと繊維集合体 2 に担持された抗体 3 との結合を可能とする液体である。当該媒体は、例えば、PBS（Phosphate-buffered saline）等の緩衝液や Tween 20、Tween 80 等の界面活性剤、あるいはエタノール等の有機溶媒から選ばれる 1 種又は 2 種以上の成分を含む。

繊維集合体 2 を媒体で濡らす方法としては、例えば、上記媒体に繊維集合

体 2 を浸漬させる方法、上記媒体を繊維集合体 2 に噴霧する方法等が挙げられる。

上記固体の表面を媒体で濡らす方法としては、例えば、上記媒体を上記固体の表面に噴霧する方法、上記媒体を上記固体の表面に注ぐ方法等が挙げられる。

繊維集合体 2 又は固体の表面を上記媒体で濡らした後に、固体の表面を繊維集合体 2 で拭うことで、媒体で濡れた状態の繊維集合体 2 にウイルスが吸着し得る。この繊維集合体 2 に付着したウイルス及び媒体を含む液体が、検査対象液として扱われる。

[0141] 本実施形態のウイルス濃縮方法では、本発明のウイルス濃縮用材料 1 の繊維集合体 2 によって検査対象を拭うことで、従来用いられていた検体採取方法と比較して、より多くのウイルスを採取することができる。これにより、ウイルスが効率よく濃縮され、ウイルス検査の検出感度が高められる。

さらに、多くの人が接触する可能性のあるドアノブ、机、操作盤等の非生体の固体に対しても、容易に、かつ高い感度でウイルス検査を行うことができる。したがって、本発明は感染源の特定等の疫学的調査にも有用であり、感染拡大の防止に大きく貢献できる。

[0142] [ウイルス検査方法]

本発明は、さらに、ウイルス検査方法を提供する。

本発明のウイルス検査方法は、本発明のウイルス濃縮用材料 1 を準備する工程（S 2 0）と、繊維集合体 2 を検査対象液と接触させることで、検査対象液中の標的ウイルスを濃縮する工程（S 2 1）と、濃縮された標的ウイルスを検出する工程（S 3 1）と、を含む。この例は、図 1 5（A）に示されている。

さらに、本発明のウイルス検査方法は、上記検出工程の前に、検査対象液と接触させた繊維集合体 2 から標的ウイルスを抽出する工程（S 3 2）を含んでもよい。この例は、図 1 5（B）に示されている。

上記ウイルスの濃縮工程は、上述の「ウイルス濃縮方法」の項において説

明した濃縮工程と同様であるため、説明を省略する。

[0143] (抽出工程 (S 3 2))

本工程では、濃縮工程後の繊維集合体 2 から、公知のウイルス抽出方法を用いてウイルスを抽出することができる。

例えば、濃縮工程後の繊維集合体 2 を、公知のウイルス抽出液に浸すことで、ウイルスが繊維集合体 2 から分離され、抽出される。当該ウイルス抽出液は、例えば、界面活性剤、緩衝液等を含む。本工程では、必要に応じて、ウイルス抽出液中における繊維集合体 2 の攪拌、ウイルス抽出液の加熱等が行われてもよい。

抽出工程後のウイルス抽出液は、そのままウイルスの検出工程に用いられてもよいし、さらに希釈液等によって調製されてもよい。

本発明のウイルス検査方法が上記抽出工程を含むことで、濃縮後のウイルスが繊維集合体 2 から分離され、検出工程において取り扱いやすくなる。

[0144] (検出工程 (S 3 1))

本工程では、濃縮工程後の繊維集合体から、公知のウイルス検出方法を用いてウイルスを検出することができる。

本工程におけるウイルス検出方法は、抗原検査によるウイルスタンパク質の検出方法、又は遺伝子検査による核酸の検出方法を含む。

抗原検査は、E L I S A 法、イムノクロマト法等の抗原抗体反応を利用した方法が挙げられる。

遺伝子検査としては、P C R 法、リアルタイム P C R 法、L A M P 法等が挙げられる。

抗原検査によってウイルスタンパク質を検出する場合には、例えば、濃縮後のウイルス抽出液に対して、当該ウイルスのタンパク質に結合可能な抗体を反応させ、ウイルスを検出することができる。

遺伝子検査によってウイルスを検出する場合には、例えば、濃縮後のウイルス抽出液又はウイルスが吸着された繊維集合体に対して核酸抽出処理を行い、当該抽出された核酸を用いて核酸増幅処理を行い、当該ウイルスの核酸

を検出することができる。

[0145] 本発明のウイルス検査方法では、本発明のウイルス濃縮用材料 1 を用いることで、上述のようにウイルスの濃縮率が向上し、ウイルス検査の感度が高められる。さらに、簡便な操作で迅速にウイルスが濃縮されることで、大量の検体のウイルス検査が可能となり、感染防止策がより適切に講じられる。したがって、本発明は、感染防止の拡大に大きく貢献できる。

[0146] 以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明は上述の実施形態にのみ限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内において種々変更を加え得ることは勿論である。

例えば、繊維集合体 2 の形状は、図 1 ～ 6 に示すものに限定されず、種々の形状を採り得る。例えば、繊維集合体 2 は、表面に視認可能な凹凸を有していてもよい。

また、保持部材 4 の構成も図 1 ～ 4 に示すものに限定されず、繊維集合体 2 の保持及びユーザによる把持が可能な種々の形状を採り得る。

また、ウイルス濃縮キット 5 及びウイルス検査キット 7 は、図 1 2 及び図 1 3 に示した例に限定されず、本発明に包含される種々の形態のウイルス濃縮用材料 1 を備えていてもよい。

[0147] なお、本発明は、以下のような構成も採り得る。

< 1 >

繊維を有する繊維集合体と、

前記繊維の表面に担持された、標的ウイルスに対する抗体と、

を備え、

前記繊維のメジアン繊維径は、 $20\mu\text{m}$ 未満であり、

前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の 1 種以上によって改質されている

ウイルス濃縮用材料。

< 2 >

前記繊維のメジアン繊維径は、 $2\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\mu\text{m}$ 以下、より

好ましくは $0.8\ \mu\text{m}$ 以下である

<1>に記載のウイルス濃縮用材料。

<3>

前記繊維のメジアン繊維径は、 $0.01\ \mu\text{m}$ 以上、好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $0.1\ \mu\text{m}$ 以上である

<2>に記載のウイルス濃縮用材料。

<4>

前記繊維集合体の比表面積は、 $1\ \text{m}^2/\text{g}$ 以上、好ましくは $1.5\ \text{m}^2/\text{g}$ 以上、より好ましくは $2\ \text{m}^2/\text{g}$ 以上である

<1>から<3>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<5>

前記繊維集合体の比表面積は、 $50\ \text{m}^2/\text{g}$ 以下、好ましくは $30\ \text{m}^2/\text{g}$ 以下、より好ましくは $10\ \text{m}^2/\text{g}$ 以下である

<4>に記載のウイルス濃縮用材料。

<6>

前記繊維集合体は、前記繊維の基材として、熱可塑性樹脂を含み、好ましくはポリオレフィン樹脂を含み、より好ましくはポリプロピレンを含む

<1>から<5>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<7>

前記繊維集合体は、前記繊維の基材として、熱可塑性樹脂を含み、

前記繊維集合体の総質量に対する前記熱可塑性樹脂の含有量が80質量%以上、好ましくは90質量%以上、より好ましくは93質量%以上である

<1>から<6>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<8>

前記繊維集合体は、前記繊維の基材として、熱可塑性樹脂を含み、

前記繊維集合体の総質量に対する前記熱可塑性樹脂の含有量が100質量%以下、好ましくは99質量%以下、より好ましくは97質量%以下である

<1>から<7>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

< 9 >

前記繊維集合体は、前記繊維の添加剤として、下記成分（D）及び下記成分（E）から選ばれる１種又は２種以上を含み、好ましくは下記成分（D）及び下記成分（E）を含み、より好ましくは下記成分（D）及び石油ワックスを含む

< 6 >から< 8 >のいずれか１つに記載のウイルス濃縮用材料。

（D）アニオン性界面活性剤

（E）成分（D）以外の可塑剤、ポリオレフィンワックス及び石油ワックスから選ばれる１種又は２種以上

< 10 >

前記成分（D）は、硫酸エステル塩及び／又はスルホン酸塩を含む

前記< 9 >に記載のウイルス濃縮用材料。

< 11 >

前記スルホン酸塩は有機スルホン酸塩であり、

該有機スルホン酸塩の前記繊維集合体の総質量に対する含有量は、好ましくは１５質量％以下、より好ましくは１０質量％以下、さらに好ましくは８質量％以下である

前記< 10 >に記載のウイルス濃縮用材料。

< 12 >

前記スルホン酸塩は有機スルホン酸塩であり、

該有機スルホン酸塩の前記繊維集合体の総質量に対する含有量は、好ましくは０質量％超、より好ましくは３質量％以上、さらに好ましくは５質量％以上である

< 10 >又は< 11 >に記載のウイルス濃縮用材料。

< 13 >

前記有機スルホン酸塩は、分子構造中の末端にアルキル基を有する、及び／又は、分子構造中の一部にアルキレン基を有し、好ましくは分子構造中に塩構造をもったスルホン酸基を有する

< 1 1 >又は< 1 2 >に記載のウイルス濃縮用材料。

< 1 4 >

前記有機スルホン酸塩は、アシルアルキルタウリン塩である

前記< 1 3 >に記載のウイルス濃縮用材料。

< 1 5 >

前記繊維集合体は、前記繊維の添加剤として、ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物を含み、

ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物の前記繊維集合体の総質量に対する含有量は、好ましくは15質量%以下、より好ましくは10質量%以下、さらに好ましくは8質量%以下である

< 6 >から< 1 4 >のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

< 1 6 >

前記繊維集合体は、前記繊維の添加剤として、ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物を含み、

ヒンダードアミン系化合物及び／又はトリアジン系化合物の前記繊維集合体の総質量に対する含有量は、好ましくは0質量%超、より好ましくは3質量%以上、さらに好ましくは5質量%以上である

< 6 >から< 1 5 >のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

< 1 7 >

前記両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体は、

溶解パラメーターが $20.5 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下で非イオン性のモノマーの1種以上に由来する構成単位と、アニオン性又はカチオン性モノマーの1種以上に由来する構成単位とを有する共重合体の1種以上を含む

< 1 >から< 1 6 >のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

< 1 8 >

前記繊維の表面は、前記両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体上に積層された、前記両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体以外の1種以上の重合体によって、さらに改質されている

<1>から<17>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<19>

改質された前記繊維の表面には、Dブロック元素イオンが固定されている

<1>から<18>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<20>

前記繊維集合体において、前記繊維は互いに融着し、及び／又は絡み合っており、好ましくは、前記繊維集合体が、前記繊維の表面又は前記繊維間に接着剤を含んでいない

<1>から<19>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<21>

前記ウイルス濃縮用材料は、

前記繊維集合体を保持する一端部と、前記一端部から延びる延在部と、を有する保持部材をさらに備える

<1>から<20>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<22>

前記抗体は、タグペプチドを介して前記繊維の表面に配置されており、好ましくは、前記タグペプチドは前記抗体のC末端に結合しており、より好ましくは、前記タグペプチドは、配列番号1～16で示されるアミノ酸配列から選ばれる1種又は2種以上のアミノ酸配列を含む

<1>から<21>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<23>

前記抗体が担持された前記繊維集合体の1g当たりにおける前記抗体の含有量は、1mg/g以上、好ましくは1.5mg/g以上、より好ましくは3mg/g以上である

<1>から<22>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<24>

前記抗体が担持された前記繊維集合体の1g当たりにおける前記抗体の含有量は、60mg/g以下、好ましくは30mg/g以下、より好ましくは

15 mg / g 以下である

<23>に記載のウイルス濃縮用材料。

<25>

前記抗体は、IgG抗体、重鎖抗体、及びフラグメント抗体から選ばれる1種又は2種以上であり、好ましくはVHH抗体である

<1>から<24>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<26>

前記抗体は、下記1)、2)又は3)の構造ドメインを1つ以上有する

<25>に記載のウイルス濃縮用材料。

1) 配列番号20で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR1と、配列番号21で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR2と、配列番号22で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR3と、を含む、構造ドメイン

2) 配列番号24で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR1と、配列番号25で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR2と、配列番号26で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR3と、を含む、構造ドメイン

3) 配列番号28で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR1と、配列番号29で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR2と、配列番号30で示されるアミノ酸配列又は当該アミノ酸配列において1個

のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたアミノ酸配列からなるCDR3と、を含む、構造ドメイン

<27>

前記標的ウイルスは、ヒト及び家畜への感染が報告されている病原性のウイルスであり、好ましくはコロナウイルス、インフルエンザウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、及びサポウイルスから選ばれる1種又は2種以上であり、より好ましくはSARS-CoV-2である

<1>から<26>のいずれか1つに記載のウイルス濃縮用材料。

<28>

メジアン繊維径が20 μm 未満である繊維を有する繊維集合体を形成し、前記繊維の表面を、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質し、

標的ウイルスに対する抗体に前記繊維集合体を接触させることで、前記繊維の表面に前記抗体を担持する

ウイルス濃縮用材料の製造方法。

<29>

繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有するウイルス濃縮用材料と、

前記標的ウイルスの検査のための検査対象液を収容可能であり、前記繊維集合体の挿入及び取り出しが可能な容器と、

を備え、

前記繊維のメジアン繊維径は、20 μm 未満であり、

前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている

ウイルス濃縮キット。

<30>

前記ウイルス濃縮用材料は、

前記繊維集合体を保持する一端部と、前記一端部から延びる延在部と、を

有する保持部材をさらに有する

＜29＞に記載のウイルス濃縮キット。

＜31＞

繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有するウイルス濃縮用材料と、

前記標的ウイルスの検査のための検査対象液を収容可能であり、前記繊維集合体の挿入及び取り出しが可能な容器と、

前記繊維集合体に付着した前記検査対象液を用いて前記標的ウイルスを検出するための検査試薬と、

を備え、

前記繊維のメジアン繊維径は、 $20\mu\text{m}$ 未満であり、

前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている

ウイルス検査キット。

＜32＞

繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有し、前記繊維のメジアン繊維径が $20\mu\text{m}$ 未満であり、かつ、前記繊維の表面が、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている、ウイルス濃縮用材料を準備し、

前記繊維集合体を、前記標的ウイルスの検査のための検査対象液と接触させることで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮する

ウイルス濃縮方法。

＜33＞

前記ウイルス濃縮方法は、

前記濃縮工程前に、容器に前記検査対象液を採取する工程をさらに含み、

前記濃縮工程では、

前記容器に採取された前記検査対象液に前記繊維集合体を浸すことで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮する

< 3 2 >に記載のウイルス濃縮方法。

< 3 4 >

前記検査対象液が、生体の体液を含む

< 3 2 >又は< 3 3 >に記載のウイルス濃縮方法。

< 3 5 >

前記検査対象液が、唾液を含む

< 3 4 >に記載のウイルス濃縮方法。

< 3 6 >

前記濃縮工程前に、前記検査対象液にキレート剤を添加する

< 3 4 >又は< 3 5 >に記載のウイルス濃縮方法。

< 3 7 >

前記濃縮工程では、

前記検査対象液が付着した前記標的ウイルスの検査対象を前記繊維集合体で拭うことで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮する

< 3 2 >に記載のウイルス濃縮方法。

< 3 8 >

前記検査対象は、非生体の固体であり、

前記濃縮工程の前に、

前記繊維集合体又は前記固体の表面を、前記検査対象液の媒体で濡らす工程をさらに含み、

前記濃縮工程では、前記固体の表面を前記繊維集合体で拭う

< 3 7 >に記載のウイルス濃縮方法。

< 3 9 >

繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有し、前記繊維のメジアン繊維径が $20\mu\text{m}$ 未満であり、かつ、前記繊維の表面が、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている、ウイルス濃縮用材料を準備し、

前記繊維集合体を、前記標的ウイルスの検査のための検査対象液と接触さ

せることで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮し、
濃縮された前記標的ウイルスを検出する
ウイルス検査方法。

<40>

前記ウイルス検査方法は、
前記濃縮工程前に、容器に前記検査対象液を採取する工程をさらに含み、
前記濃縮工程では、
前記容器に採取された前記検査対象液に前記繊維集合体を浸すことで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮する
<39>に記載のウイルス検査方法。

<41>

前記ウイルス検査方法は、
前記検出工程の前に、前記検査対象液と接触させた前記繊維集合体から前記標的ウイルスを抽出する工程を含む
<39>又は<40>に記載のウイルス検査方法。

実施例

[0148] <試験例1：抗体担持繊維集合体の濃縮能の検討>

試験例1として、標的ウイルスに対する抗体を担持した繊維集合体を用いて、当該ウイルスのタンパク質の濃縮が可能か否か、検討した。

[0149] [繊維集合体の作製]

(繊維集合体サンプルa)

図11に示す繊維製造装置10を用いて、原料の熱可塑性樹脂として、95質量%のポリプロピレン(PP; PolyMirae社製、MF650Y)と、5質量%のアシルアルキルタウリン塩(N-ステアロイル-N-メチルタウリンナトリウム(NSMT); 日光ケミカルズ株式会社製、ニッコールSMT)とを熔融液生成部11内に供給し、これらを熔融液生成部11内で加熱熔融混練した後、繊維を製造した。製造条件は以下のとおりとした。

[0150] ・製造環境：27℃、50%RH

- ・ 溶融液生成部 11 内の加熱温度：220℃
- ・ 溶融液 R の吐出量：1 g/min
- ・ 吐出ノズル先端部 14（ステンレス製）への印加電圧：0 kV（アースに接地されている。）
- ・ 帯電電極 21（80 mm×80 mm、厚さ 10 mm、ステンレス製）への印加電圧：-40 kV
- ・ 吐出ノズル先端部 14 と捕集部 10D との間の距離：600 mm
- ・ 流体噴射部 10C から噴出される空気流の温度：350℃
- ・ 流体噴射部 10C から噴出される空気流の流量：320 L/min

[0151] 捕集された繊維は、210 mm×297 mm（JIS A4 サイズ）に回収した。回収した繊維を、ハンドプレス機を用いて常温で 10 MPa、10 秒間プレスすることで、不織布シート状の繊維集合体サンプル a を作製した。

[0152] （繊維集合体サンプル b）

市販のポリプロピレンスパンボンド不織布（旭化成株式会社製エルタス P3015、坪量 15 g/m²）を繊維集合体サンプル b とした。

[0153] [メジアン繊維径の測定]

繊維集合体サンプル a 及び b のメジアン繊維径を以下のように測定した。

走査型電子顕微鏡（株式会社日立ハイテック製 S-4300 SE/N）を用いて各繊維集合体サンプルを観察し、繊維の塊、繊維の交差部分といった欠陥を除いた繊維を任意に 500 本選び出した。画像処理ソフト（三谷商事株式会社製 WinROOF 2013）を用いて各繊維の長手方向に直交する線を引いたときの長さを繊維径として測定した。測定した 500 本の繊維径の分布から、平均繊維径（メジアン繊維径）を算出した。

その結果、繊維集合体サンプル a のメジアン繊維径は、0.5 μm であった。

繊維集合体サンプル b のメジアン繊維径は、20 μm であった。

[0154] [抗体の作製]

抗SARS-CoV-2抗体であるVHH抗体を作製した。VHH抗体は、標的分子として、SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Spike Protein (S1 Subunit, His Tag) (Hisタグ付きS1タンパク質、Sino Biological) を用い、cDNAディスプレイを用いてスクリーニングされたものである。

作製されたVHH抗体は、CoVHH1、CoVHH-E5、CoVHH-E9である。

[0155] (遺伝子人工合成)

Hisタグ付きCoVHH1をコードする塩基を人工合成した。合成されるCoVHH1のアミノ酸配列は、配列番号23のC末端側に配列番号17のヒンジ配列を介したHisタグ配列(配列番号16)が付与された配列番号32となる。そのため、Hisタグ付きCoVHH1発現用の人工合成遺伝子は、配列番号32をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号33となる。さらに、Hisタグ付きCoVHH1発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するための配列として、配列番号33に対して、GCAGCTCTTGCAGCA(配列番号34)が5'末端に、TCTATTAACTAGTT(配列番号35)が3'末端に付加されたものをユーロフィン社で人工合成し、実験に供した。

Hisタグ付きCoVHH-E5をコードする塩基を人工合成した。合成されるCoVHH-E5のアミノ酸配列は、配列番号27のC末端側に配列番号19のヒンジ配列を介したHisタグ配列(配列番号16)が付与された配列番号36となる。そのため、CoVHH-E5発現用の人工合成遺伝子は、配列番号36をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号37となる。さらに、CoVHH-E5発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するための配列として、配列番号37に対して、GCAGCTCTTGCAGCA(配列番号34)が5'末端に、TCTATTAACTAGTT(配列番号35)が3'末端に付加されたものをユーロフィン社で人工合成し、実験に供した。

H i s タグ付きC o V H H - E 9 をコードする塩基を人工合成した。合成されるC o V H H - E 9 のアミノ酸配列は、配列番号31のC末端側に配列番号19のヒンジ配列を介したH i s タグ配列（配列番号16）が付与された配列番号9となる。そのため、C o V H H - E 9 発現用の人工合成遺伝子は、配列番号38をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号39となる。さらに、C o V H H - E 9 発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するための配列として、配列番号39に対して、GCAGCTCTTGCAGCA（配列番号34）が5'末端に、TCTATTAACTAGTT（配列番号35）が3'末端に付加されたものをユーロフィン社で人工合成し、実験に供した。

[0156] （H i s タグ付きV H H 発現用プラスミドの構築）

p H Y 3 0 0 P L K をベースとして作製された組換えプラスミドp H Y - S 2 3 7 （特開2014-158430）をテンプレートとし、5'-GATCCCGGGAATTCTGTTATAAAAAAAGG-3'（配列番号40）と5'-ATGATGTTAAGAAAGAAAACAAAGCAG-3'（配列番号41）のプライマーセットとP r i m e S T A R M a x DNAポリメラーゼ（T a K a R a）を用いたPCRによりプラスミド配列を増幅した。168株のゲノムをテンプレートとし、5'-GAATTCCCGGGGATCTAAGAAAAGTGATTCTGGGAGAG-3'（配列番号42）と5'-CTTTCTTAACATCATAGTAGTTTCACCACCTTTTCCC-3'（配列番号43）のプライマーセットを用いたPCRによりs p o V G 遺伝子由来のプロモーターDNAを増幅した。得られたプロモーターDNAを、I n - F u s i o n H D C l o n i n g K i t （T a k a r a）を用いてプラスミド配列に組み込み、s p o V G プロモーターと連結されたV H H 発現用プラスミドを構築した。5'-TGCTGCAAGAGCTGCCGGAATAAA-3'（配列番号44）及び5'-TCTATTAACTAGTTATAGGG-3'（配列番号45）のプライマーセットとP r i m e S T A R M a x DNAポリメラーゼ（T

a K a R a) を用いた P C R によりプラスミド配列を増幅した。得られた P C R 断片に、上記人工合成遺伝子を含む DNA を In-Fusion HD Cloning Kit (Takara) を用いて組み込み、人工合成 V H H 遺伝子を含む V H H 発現用プラスミドを構築した。この H i s タグ付き C o V H H 発現用プラスミドをそれぞれ C o V H H 1-H i s-p H Y、C o V H H-E 5-H i s-p H Y、C o V H H-E 9-H i s-p H Y と呼ぶ。

[0157] (組換え枯草菌の作製)

B a c i l l u s s u b t i l i s 158 株から、特開 2006-174707 号公報の段落 0043 から 0048 に記載されている方法に従って、細胞外プロテアーゼ遺伝子 (e p r、w p r A、m p r、n p r B、b p r、n p r E、v p r 及び a p r E) を欠損させ、さらに特許第 4336082 の段落 0026 から 0029 に記載されている方法に従い、孢子形成に関与する s i g F 遺伝子を欠損させた。得られた細胞外プロテアーゼ多重欠損株を D p r 8 Δ s i g F と記載する。枯草菌株 D p r 8 Δ s i g F へのプラスミド導入は以下に示すプロトプラスト法によって行った。1 mL の L B 液体培地にグリセロールストックした枯草菌を植菌し、30℃、210 rpm で一晩振とう培養した。翌日、新たな 1 mL の L B 液体培地にこの培養液を 10 μL 植菌し、37℃、210 rpm で約 2 時間振とう培養した。この培養液を 1.5 mL チューブに回収し、1,2000 rpm で 5 分間遠心し、上清を除去したペレットを L y s o z y m e (S I G M A) 4 m g / m L を含む S M M P 500 μL に懸濁し、37℃で 1 時間インキュベートした。次いで、3,500 rpm で 10 分間遠心し、上清を除去したペレットを S M M P 400 μL に懸濁した。この懸濁液 33 μL をプラスミドと混合し、さらに 40% P E G を 100 μL 添加してボルテックスした。この液に S M M P を 350 μL 加えて転倒混和し、30℃、210 rpm で 1 時間振とうした後、DM3 寒天培地プレートに全量塗布し、30℃で 2~3 日間インキュベートした。

[0158] (VHH産生)

作製した組換え枯草菌を1 mLの50 ppmテトラサイクリンを含むLB培地に植菌し、32℃で一晩往復振とうし、前培養液とした。Dpr8ΔsigFは、前培養液をひだ付き三角フラスコに入れた20 mLの2×L-mal培地に1%接種し、30℃で72時間振とう培養した。培養終了時の培養液をマイクロチューブにて4℃、15,000 rpm、5分間遠心し、上清を回収した。VHHについてはNi-NTAアガロースビーズ（富士フィルム和光純薬）を用い、キットのプロトコルに従って精製した。溶出液にはPBS（30 mM イミダゾール）を用いた。また、SDS-PAGEにより目的タンパク質を検出した。

その結果、CoVHH1、CoVHH-E5及びCoVHH-E9が合成されていることが確認された。

[0159] [抗体の担持処理]

作製された繊維集合体サンプルa及びbに対して、産生されたVHH抗体を担持させた。

PBSにCoVHH1溶液を加え、100 µg/mLの濃度のCoVHH1含有液を調製した。なお、抗体濃度の定量は、バイオラッドプロテインアッセイキット（BIO-RAD）を用いて測定を行った。1枚の直径6 mmの円形状に切断した繊維集合体サンプルa及びb当たり0.1 mLのCoVHH1含有液を加え、4℃で一晩静置した。

これにより、抗体担持繊維集合体サンプルが作製された。

繊維集合体サンプルaにHisタグ付きCoVHH1を担持させたサンプルを、サンプルiとした。

繊維集合体サンプルbにHisタグ付きCoVHH1を担持させたサンプルを、サンプルiiとした。

なお、CoVHH1を担持させなかった繊維集合体サンプルaを、サンプルiiiとした。

CoVHH1を担持させなかった繊維集合体サンプルbを、サンプルivと

した。

[0160] [ウイルスS1タンパク質分散液への繊維集合体の浸漬]

Nunc-Immuno (商標) Plate II (Thermo Fisher Scientific) の各ウェルに200 μ LのBlocking Reagent (コスモバイオ) を添加し、4℃で一晩静置した後、200 μ LのPBSTで3回洗浄した。S1タンパク質 (SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Spike S1-Fc Recombinant Protein、Sino Biological) にPBSを添加し、500ng/mLの濃度のS1タンパク質分散液を調製した。当該S1タンパク質分散液は、ブロッキングした各ウェルに100 μ Lずつ添加した。

サンプルi~ivを、S1タンパク質分散液が添加された各ウェルに加え、室温において1時間インキュベートした。その後、各サンプルを各ウェルから取り出した。

なお、ネガティブコントロールとして、S1タンパク質を含んでいない100 μ LのPBSが添加されたウェルを準備し、当該ウェルにもサンプルi~ivを加え、室温において1時間静置した後、これらのサンプルを取り出した。

[0161] [ELISA]

各サンプルが取り出されたS1タンパク質分散液中の上清におけるS1タンパク質量を測定するため、ELISAを行った。

PBSで10 μ g/mLに調製したHisタグ付きCoVHH1溶液を、100 μ LずつNunc-Immuno (商標) Plate II (Thermo Fisher Scientific) の各ウェルに添加し、シーリング後、4℃で一晩静置した。ピペットを用いてウェルに吸着しなかったHisタグ付きCoVHH1を取り除いた後、200 μ Lの5%スキムミルク/PBST (0.05% Tween 20含有PBS) を添加し、室温で1時間インキュベートした。ピペットを用いて丁寧にスキムミルクを取り除いた後、200 μ LのPBST (0.05% Tween 20含有PBS)

を添加し、ピペットを用いて丁寧に除去した。この洗浄操作は3回行った。Hisタグ付きCoVHH1を固相化した各ウェルに対して、S1タンパク質分散液中の上清を添加し、室温で1時間インキュベートした。ピペットを用いて丁寧にS1タンパク質分散液中の上清を除去した後、200 μ LのPBST (0.05% Tween 20含有PBS) を添加し、ピペットを用いて丁寧に除去した。この洗浄操作は3回行った。続いて、上清中のS1タンパク質の検出には、標識抗体 (Goat Anti-Human IgG Fc (HRP)、Abcam) を用いた。PBSTにより標識抗体溶液を1/5000に希釈し、各ウェルに100 μ Lずつ添加した後、室温で1時間インキュベートした。ピペットを用いて丁寧に標識抗体溶液を除去した後、200 μ LのPBST (0.05% Tween 20含有PBS) を添加し、ピペットを用いて丁寧に除去した。この洗浄操作は4回行った。発色基質はOPD Substrate Tablets (Thermo Fisher Scientific) 1錠を9mLの脱イオン水で溶解させ、ウェルへ添加する直前に1mLのStable Peroxide Substrate Buffer (10X) (Thermo Fisher Scientific) と混合し調製した。各ウェルに100 μ Lの発色基質を添加し、遮光下で30分間インキュベートした後、直ちにMicroplate Reader Infinite M1000 PRO (TECAN) を用いて吸光度450nmを測定した。S1タンパク質のサンプルへの吸着率は、各サンプルの吸光度値をサンプルなしウェル（ネガティブコントロール）の吸光度値で割った値により算出した。

[0162] その結果、図16に示すように、サンプルiに接触させたS1タンパク質分散液の上清中における吸光度が、サンプルii~ivと比較して大きく低下していることが確認された。この結果は、サンプルiがサンプルii~ivよりも多くのS1タンパク質を吸着したことを示しており、繊維経が小さい繊維集合体にHisタグ付きCoVHH1を固相化することで、S1タンパク質の吸着率が大幅に向上することがわかった。

[0163] <試験例2：親和性ペプチドを用いた抗体の配向制御の検討>

続いて、VHH抗体（CoVHH1、CoVHH-E5、CoVHH-E9）のC末端に異なる配列の親和性ペプチド（アフィニティタグ）Pep1～Pep3を付与し、当該親和性ペプチドによって抗体が配向制御され、S1タンパク質に対する結合能が維持されるか否かについて検討した。

[0164] [抗体の作製]

（ペプチドPep1付きCoVHH1の作製）

ペプチドPep1付きCoVHH1の作製は、試験例1の「抗体の作製」に準じて行った。

合成されるCoVHH1のアミノ酸配列は、配列番号23のC末端側に配列番号18のヒンジ配列を介してタグペプチド（配列番号2）が付与された配列番号46となる。このタグペプチドを、ペプチドPep1又はPep1タグと呼ぶ。そのため、ペプチドPep1付きCoVHH1発現用の人工合成遺伝子は、配列番号46をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号47となる。

さらに、ペプチドPep1付きCoVHH1発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するため、CoVHH1-His-pHYをテンプレートとし、配列番号48（5'-GCAGCTCTTGCAGCAGCTGAAGTGCAACTGGTTGAG-3'）及び配列番号49（5'-AACTAGTTTAAATAGATTATCTCGGAACCTTGTGCTGATGACATAACTGCAGGCATGCCTCCACCTGAACCTCACGGTTACCTGAG-3'）のプライマーセットとPrimeSTAR Max DNAポリメラーゼ（Takara）を用いたPCRによりプラスミド配列を増幅した。得られたPCR断片を、試験例1にて構築したVHH発現用プラスミドのPCR断片にIn-Fusion HD Cloning Kit（Takara）を用いて組み込み、人工合成VHH遺伝子を含むVHH発現用プラスミドを構築した。

枯草菌株へのプラスミド導入は、試験例1の「組換え枯草菌の作製」と同

様に行った。

組換え枯草菌によるVHH抗体は、以下のように作製された。試験例1と同様の培養に供した後、培養液を7500rpmで5分間遠心して培養上清を得た。得られた培養上清をヴィスキングチューブ（分画分子量3500）（アズワン株式会社）に入れ、イミダゾールを30mM含むPBS中で透析を行い、目的タンパク質を含む溶液を得た。また、SDS-PAGEにより目的タンパク質を検出した。

その結果、ペプチドPep1付きCoVHH1が合成されていることが確認された。

[0165] （ペプチドPep2付きCoVHH-E5の作製）

ペプチドPep2付きCoVHH-E5は以下の通りに作製された。

合成されるCoVHH-E5のアミノ酸配列は、配列番号27のC末端側に配列番号18のヒンジ配列を介したタグペプチド（配列番号1）が付与された配列番号50となる。このタグペプチドを、ペプチドPep2又はPep2タグと呼ぶ。そのため、ペプチドPep2付きCoVHH-E5発現用の人工合成遺伝子は、配列番号50をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号51となる。

さらに、ペプチドPep2付きCoVHH-E5発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するため、CoVHH-E5-His-pHYをテンプレートとし、配列番号52（5'-GCAGCTCTTGCAGCAGCAGAAGTTCAACTGGTTG-3'）及び配列番号53（5'-AACTAGTTTAAATAGATTAAACGATGATGCGGTGATCTTGATTTGATATCGCTCGTGCCCTCCACCAGATGAACTGTAAC TTGTG-3'）のプライマーセットとPrimeSTAR Max DNAポリメラーゼ（Takara）を用いたPCRによりプラスミド配列を増幅した。得られたPCR断片を、試験例1にて構築したVHH発現用プラスミドのPCR断片にIn-Fusion HD Cloning Kit（Takara）を用いて組み込み、人工合成VHH

遺伝子を含むVHH発現用プラスミドを構築した。

枯草菌株へのプラスミド導入は、試験例1の「組換え枯草菌の作製」と同様に行った。

組換え枯草菌によるVHH抗体は、以下のように作製された。試験例1と同様の培養に供した後、培養液を7500rpmで5分間遠心して培養上清を得た。得られた培養上清をヴィスキングチューブ（分画分子量3500）（アズワン株式会社）に入れ、イミダゾールを30mM含むPBS中で透析を行い、目的タンパク質を含む溶液を得た。また、SDS-PAGEにより目的タンパク質を検出した。

その結果、ペプチドPep2付きCoVHH1が合成されていることが確認された。

[0166] （ペプチドPep1付きCoVHH-E9の作製）

ペプチドPep1付きCoVHH-E9は以下の通りに作製された。

合成されるCoVHH-E9のアミノ酸配列は、配列番号31のC末端側に配列番号18のヒンジ配列を介したタグペプチド（配列番号2）が付与された配列番号54となる。そのため、ペプチドPep1付きCoVHH-E9発現用の人工合成遺伝子は、配列番号54をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号55となる。

さらに、ペプチドPep1付きCoVHH-E9発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するため、CoVHH-E9-His-pHYをテンプレートとし、配列番号52（5' - GCAGCTCTTGCAGCAGCAGAAGTTCAACTGGTTG - 3'）及び配列番号56（5' - AACTAGTTTAAATAGATTATCTCGGAACCTTGTGCTGATGACATAACTGCAGGCATGCCTCCACCAGATGAACTGTAACCTTGTG - 3'）のプライマーセットとPrimeSTAR Max DNAポリメラーゼ（Takara）を用いたPCRによりPep2付きCoVHH9遺伝子断片を増幅した。得られたPCR断片を、試験例1にて構築したVHH発現用プラスミドのPCR断片にIn-F

usion HD Cloning Kit (Takara) を用いて組み込み、Pep1付きCoVHH-E9発現用プラスミドを構築した。

枯草菌株へのプラスミド導入は、試験例1の「組換え枯草菌の作製」と同様に行った。

組換え枯草菌によるVHH抗体は、以下のように作製された。試験例1と同様の培養に供した後、培養液を7500rpmで5分間遠心して培養上清を得た。得られた培養上清をヴィスキングチューブ（分画分子量3500）（アズワン）に入れ、イミダゾールを30mM含むPBS中で透析を行い、目的タンパク質を含む溶液を得た。SDS-PAGEにより目的タンパク質を確認した。

[0167] （ペプチドPep3付きCoVHH-E9の作製）

ペプチドPep3付きCoVHH-E9は以下の通りに作製された。

合成されるCoVHH-E9のアミノ酸配列は、配列番号31のC末端側に配列番号18のヒンジ配列を介したタグペプチド（配列番号4）が付与された配列番号57となる。このタグペプチドを、ペプチドPep3又はPep3タグと呼ぶ。そのため、ペプチドPep3付きCoVHH-E9発現用の人工合成遺伝子は、配列番号57をコードする塩基配列の3'末端に終止コドンが付与された配列番号58となる。

さらに、ペプチドPep3付きCoVHH-E9発現用の人工合成遺伝子をプラスミドベクターに挿入するため、CoVHH-E9-His-pHYをテンプレートとし、配列番号52（5' - GCAGCTCTTGCAGCAGCAGAAGTTCAACTGGTTG-3'）及び配列番号59（5' - AACTAGTTTAAATAGATTAAACATGCCAATATCTTGAAACATCTCTTGCATACAGGCCTCCTCCAGATGAACTGTAACCTTGTG-3'）のプライマーセットとPrimeSTAR Max DNAポリメラーゼ（Takara）を用いたPCRによりPep3付きCoVHH9遺伝子断片を増幅した。得られたPCR断片を、試験例1にて構築したVHH発現用プラスミドのPCR断片にIn-F

usion HD Cloning Kit (Takara) を用いて組み込み、Pep3付きCoVHH-E9発現用プラスミドを構築した。

枯草菌株へのプラスミド導入は、試験例1の「組換え枯草菌の作製」と同様に行った。

組換え枯草菌によるVHH抗体は、以下のように作製された。試験例1と同様の培養に供した後、培養液を7500rpmで5分間遠心して培養上清を得た。得られた培養上清をヴィスキングチューブ（分画分子量3500）（アズワン）に入れ、イミダゾールを30mM含むPBS中で透析を行い、目的タンパク質を含む溶液を得た。SDS-PAGEにより目的タンパク質を確認した。

[0168] [抗体の担持処理]

Hisタグ付きCoVHH1、Pep1タグ付きCoVHH1、Hisタグ付きCoVHH-E5、Pep2タグ付きCoVHH-E5、Hisタグ付きCoVHH-E9、Pep1タグ付きCoVHH1、Pep3タグ付きCoVHH-E9を用いた。PBSで100μg/mLの各抗体サンプル溶液を調製した。直径6mmの円形状に切断した繊維集合体サンプルaを、繊維集合体サンプル1枚当たり0.1mLの抗体サンプル溶液に浸漬させ、4℃で一晩静置した。これにより、抗体担持繊維集合体サンプルを得た。

[0169] [抗体の結合活性の評価]

イムノプレート (Thermo Fisher Scientific) の各ウェルに200μLのBlocking Reagent (コスモバイオ) を添加し、4℃で一晩静置した。これにより、各ウェルをブロッキングした。ブロッキングした各ウェルに、抗体担持繊維集合体サンプルを1つずつ入れた後、200μLのBlocking Reagent (コスモバイオ) を添加し、室温で1時間静置し、200μLのPBSTで3回洗浄した。

S1タンパク質 (SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Spike S1-Fc Recombinant Protein, Sino

Biological) にPBSTを添加し、500 ng/mLの濃度のS1タンパク質分散液を調製した。ネガティブコントロールとして、PBSTを用いた。当該S1タンパク質分散液またはPBSTをブロッキング済みの抗体担持繊維集合体サンプルの入った各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした後、200 μ LのPBSTで3回洗浄した。

Goat Anti-Human IgG Fc (HRP) (アブカム) をBlocking Reagentを用いて、10000分の1になるように調整した。100 μ Lの希釈済み抗体溶液を添加し、室温で1時間インキュベートした後、200 μ LのPBSTで4回洗浄した。発色基質はOPDタブレット (Thermo Fisher Scientific) をStable Peroxide Substrate Buffer (Thermo Fisher Scientific) で溶解し調製した。各ウェルに100 μ Lの発色基質を添加し、遮光下で20分間インキュベートした後、直ちにMicroplate Reader Infinite M1000 PRO (TECAN) を用いて吸光度450 nmを測定した。

その結果、図17に示すように、Hisタグ付きの各種VHHと比較して、Pep1付きCoVHH1、Pep2付きCoVHH-E5、Pep1付きCoVHH-E9またはPep3付きCoVHH-E9の方が、繊維集合体サンプル上におけるS1タンパク質に対する吸着能が向上することが確認された。そのため、ポリプロピレンとの親和性の高いペプチドタグをVHHに付与することで、繊維上におけるVHHの配向性が制御され、VHHの結合性能が向上することがわかった。

[0170] <試験例3：繊維集合体への抗体の担持量の検討>

異なる複数の繊維集合体サンプルに対する、抗体の担持量について検討した。

[0171] [サンプルの準備]

試験例1で用いたサンプルi~ivに加え、以下の抗体担持繊維集合体のサンプルv及びviを準備した。

繊維集合体サンプルaに、ペプチドP e p 1付きC o V H H 1を担持したサンプルを、サンプルvとする。

表面改質処理を行っていない繊維集合体サンプルbに、ペプチドP e p 1付きC o V H H 1を担持したサンプルを、サンプルviとする。

抗体の担持処理は、試験例2と同様に行った。

[0172] [抗体の含有量の測定]

抗体含有量の測定は、上記サンプルi~viからタンパク質を抽出し、S D S - P A G E による分析を行った後、得られたV H H のバンド強度を I m a g e J によって数値化することで行った。

(繊維集合体からの担持化抗体の抽出)

6 mm 径に裁断した上記サンプルi~viの各2枚を50 μ L の抽出液 (N u P A G E L D S S a m p l e B u f f e r - I n v i t r o g e n 、 N u P A G E S a m p l e R e d u c i n g A g e n t - I n v i t r o g e n) に浸漬し、70℃10分間の加熱処理によって繊維集合体に担持された抗体を抽出した。得られた抽出液に対して、S D S - P A G E による解析を行った。

(S D S - P A G E)

20 μ L の抽出液を泳動用ゲル (N u P A G E 10% B i s - T r i s g e l - I n v i t r o g e n) の各ウェルにアプライし、P o w e r E a s e 90 W - I n v i t r o g e n を用いて電気泳動を行った (泳動条件: 200 V 35分間、泳動用緩衝液: N u P A G E M E S S D S R u n n i n g B u f f e r - I n v i t r o g e n) 。その後、ゲルを G e l C o d e B l u e S t a i n R e a g e n t (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) を用いて染色し、目的タンパク質のバンドを確認した。

(I m a g e J によるバンド強度の数値化)

S D S - P A G E の結果は画像処理ソフト I m a g e J を用いて解析を行った。一定の範囲内の画像強度の平均値を算出する機能を用いて、バンド

強度の数値化を行った。その結果を、図18に示す。

[0173] この結果、 $0.5\mu\text{m}$ のメジアン繊維径を有するサンプルi及びviは、 $20\mu\text{m}$ のメジアン繊維径を有するサンプルii及びviと比較して、多くの抗体が担持化されていることがわかった。

[0174] <試験例4：抗体担持繊維集合体における抗体の担持率の検討>

複数の抗体担持繊維集合体を含むサンプルを作製し、これらの抗体の担持率について評価した。

[0175] [共重合体(A1)の準備]

両親媒性重合体(A)として、共重合体(A-1)及び共重合体(A-2)を準備した。

[0176] (共重合体(A-1))

共重合体(A-1)として、 $90\text{mol}\%$ のジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート(DMEMA)と、 $10\text{mol}\%$ のラウリルメタクリレート(LMA)とを構成単位とする、共重合体の塩酸塩を合成した。

共重合体(A-1)の合成方法は、次の方法に準じて行った。

温度計、攪拌機、滴下ロート、窒素導入管、及び還流冷却器を備えたガラス製反応容器に、溶媒として718質量部のジエチレングリコールモノメチルエーテル(MDG)を仕込み、反応容器内を窒素置換した。その後窒素雰囲気下で反応容器内を 75°C まで昇温した。第1滴下ロートに、2119質量部のDMEMAと381質量部のLMAを混合し仕込んだ。第2滴下ロートに2, 2'-Azobis(2, 4-dimethylvaleronitrile)(V-65)を488質量部のMDGで溶解し仕込んだ。第1滴下ロート及び第2滴下ロートを6時間かけて反応容器に滴下し、 75°C にて滴下重合を行った。滴下終了後に 78°C に昇温し6時間熟成反応を行った。その後787質量部のMDGを添加し、室温まで冷却した。1024質量部の 0.1M 塩酸を添加し混合後、共重合体有効分36.5%の共重合体(A-1)を得た。

共重合体(A-1)の分子量は約15000、非イオン性モノマーの溶解

パラメーター δ は、 $16.6 \text{ (MPa)}^{1/2}$ であった。

[0177] (共重合体(A-2))

共重合体(A-2)として、ジイソブチレン/マレイン酸=50/50 mol %の共重合体のNa塩を準備した。共重合体(A-2)の分子量は約20000、非イオン性モノマーの溶解パラメーター δ は、 $14.8 \text{ (MPa)}^{1/2}$ であった。

[0178] [重合体(B)の準備]

両親媒性重合体(A)以外の重合体(B)として、重合体(B-3)を準備した。

[0179] (重合体(B-3))

重合体(B-3)として、アクリル酸/マレイン酸=50/50 mol %の共重合体のNa塩を準備した。重合体(B-3)の分子量は、約20000であった。重合体(B-3)は、非イオン性モノマー由来の構成単位を有していなかった。

[0180] [抗体担持繊維集合体の作製]

表2及び図19に示すように、繊維集合体サンプルaを、5 cm角の正方形形状に切断したのに対し、異なる表面改質処理を行い、表面改質処理後にCoVHH1を担持した、抗体担持繊維集合体のサンプル1~3を作製した。なお、サンプル4は、後述するように、表面改質処理を行わない抗体担持繊維集合体とした。

サンプル1~3は、本発明の実施例に相当する。

サンプル4は、本発明の比較例に相当する。

[0181] (サンプル1)

表2及び図19に示すように、繊維集合体サンプルaに対し、共重合体(A-1)による表面改質処理Aを行った。

繊維集合体サンプルaを1%の共重合体(A-1)水溶液(脱イオン水で調整)に浸漬し、室温で60分間攪拌した。処理後の繊維集合体を脱イオン水で洗浄後、キムタオルで脱水した。

続いて、Hisタグ付きCoVHH1を表面改質後の繊維集合体の表面に担持させた。

PBSで0.28 mg/mL又は0.5 mg/mLのHisタグ付きCoVHH1溶液を調製した。繊維集合体サンプルaをHisタグ付きCoVHH1溶液に浸漬し、4℃で一晩静置した。その後、Hisタグ付きCoVHH1溶液から繊維集合体を取り出し、抗体担持繊維集合体のサンプル1を作製した。各溶液から各繊維集合体サンプルを取り出し、100 µLの3%BSA/PBS溶液に浸漬し、室温で2時間インキュベートした。0.28 mg/mL又は0.5 mg/mLのHisタグ付きCoVHH1を含む3%BSA/PBS溶液に各繊維集合体サンプルを浸漬させ、その後、溶液から各サンプルを取り出した。

なお、担持率の評価実験（試験例4）では0.28 mg/mLのHisタグ付きCoVHH1溶液を用い、ウイルスの吸着率の実験（試験例5）では0.5 mg/mLのHisタグ付きCoVHH1溶液を用いた。

[0182] （サンプル2）

表2及び図19に示すように、サンプル1とは異なる表面改質処理を行った以外は、サンプル1と同様に抗体担持繊維集合体のサンプル2を作製した。

表2及び図19に示すように、共重合体（A-2）による表面改質処理Aを行った。

繊維集合体サンプルaを1%共重合体（A-2）水溶液に浸漬し、室温で60分間攪拌した。1%共重合体（A-2）水溶液は、緩衝液（PB：47.35 mMリン酸水素二ナトリウム+2.65 mMリン酸水素二ナトリウム）によってpH8に調製されたものとした。処理後の繊維集合体サンプルを脱イオン水で洗浄後、キムタオルで脱水した。

続いて、表2及び図19に示すように、塩化ニッケル（II）による表面改質処理Cを行った。

表面改質処理A後の繊維集合体サンプルを100 mMの塩化ニッケル（II）

1) 水溶液に浸漬し、室温で10分間攪拌した。この処理後の繊維集合体サンプルを脱イオン水で洗浄後、キムタオルで脱水した。

続いて、サンプル1と同様に、Hisタグ付きCoVHH1を表面改質後の繊維集合体の表面に担持させ、抗体担持繊維集合体のサンプル2を得た。

得られた抗体担持繊維集合体のサンプル2では、ニッケルイオンとHisタグの結合により、Hisタグ付きCoVHH1が繊維集合体の表面に担持されていると考えられる。

[0183] (サンプル3)

表2及び図19に示すように、サンプル1とは異なる表面改質処理を行った以外は、サンプル1と同様に抗体担持繊維集合体のサンプル3を作製した。

表2及び図19に示すように、サンプル1と同様に、共重合体(A-1)による表面改質処理Aを行った。

続いて、表2及び図19に示すように、重合体(B-3)による表面改質処理Bを行った。

表面改質処理A後の繊維集合体サンプルを、1%重合体(B-3)水溶液に浸漬し、室温で10分間攪拌した。1%重合体(B-3)水溶液は、緩衝液(PB: 47.35 mMリン酸水素二ナトリウム+2.65 mMリン酸水素二ナトリウム)によってpH8に調製されたものとした。この処理後の繊維集合体サンプルを脱イオン水で洗浄後、キムタオルで脱水した。

続いて、表2及び図19に示すように、サンプル2と同様に、塩化ニッケル(II)による表面改質処理Cを行った。

続いて、サンプル1と同様に、Hisタグ付きCoVHH1を表面改質後の繊維集合体の表面に担持させ、抗体担持繊維集合体のサンプル3を得た。

得られた抗体担持繊維集合体のサンプル3では、ニッケルイオンとHisタグの結合により、Hisタグ付きCoVHH1が繊維集合体の表面に担持されていると考えられる。

[0184] (サンプル4)

表2及び図19に示すように、表面改質処理A、B、Cのいずれも行っていない繊維集合体サンプルaの表面にHisタグ付きCoVHH1を担持させ、抗体担持繊維集合体のサンプル4を得た。抗体の担持は、サンプル1と同様に行った。

[0185] [抗体担持繊維集合体における抗体の担持率の評価]

紫外吸光光度法を用い、繊維集合体サンプルaとの接触前後のCoVHH1溶液中のCoVHH1のタンパク質濃度を定量することにより、各サンプルにおける繊維集合体サンプルaへのCoVHH1の担持率を算出した。

紫外吸光光度法により、280nmにおけるCoVHH1の検量線を作製した。繊維集合体サンプルaを加える前と、繊維集合体サンプルaをインキュベートして取り出した後の、CoVHH1溶液の280nmにおける吸光度をそれぞれ測定した。繊維集合体サンプルaを加える前の吸光度から加えた後の吸光度を減じた値から、繊維集合体サンプルaに担持されたCoVHH1の量を算出した。算出されたCoVHH1の担持量に基づいて、CoVHH1の理論飽和担持量を100%として、CoVHH1の担持率を算出した。各サンプルに対するCoVHH1の担持率の結果を表2に示す。

なお、表2において、「CoVHH1の担持率(%)」における記号「ND」は、担持率が5%未満であることを表す。

理論飽和担持量(Langmuir型)は、30mg/g(CoVHH1/繊維集合体サンプルa)であった。

理論飽和担持量は、以下の式により算出した。

$$\text{理論飽和担持量} = (SB - 1) / S_{VHH} \times \rho \cdot V_{VHH}$$

比表面積(SB-1)：繊維集合体サンプルaの比表面積(7.2m²/g)

S_{VHH}：シリンダー近似した場合のCoVHH1の分子占有面積(4.9nm²)

V_{VHH}：シリンダー近似した場合のCoVHH1の分子占有体積(19.7nm³)

[0186] [表2]

サンプル	実施例			比較例
	1	2	3	4
繊維集合体	a	a	a	a
表面改質処理A	A-1	A-2	A-1	-
表面改質処理B	-	-	B-3	-
表面改質処理C	-	NiCl ₂	NiCl ₂	-
V H H 抗体	CoVHH1	CoVHH1	CoVHH1	CoVHH1
V H H 抗体担持率(%)	45	81	100	4

[0187] 表2に示すように、共重合体（A-1）又は（A-2）による表面改質処理Aを行ったサンプル1～3は、表面改質処理Aを行っていないサンプル4と比較して、多くのCoVHH1が担持されていることがわかった。

[0188] <試験例5：抗体担持繊維集合体におけるウイルスの吸着率の検討>

[吸着率の評価]

サンプル1～4を用いて、以下のようにSARS-CoV-2シュードウイルスの吸着率を測定した。

[0189] （ウイルス含有溶液への繊維集合体の浸漬）

シリンジ内部にサンプル1～3を入れ、圧縮することで余分な溶液を脱水したのち、各サンプル4枚を1.5mLチューブ（Protein LoBind tube、Eppendorf）に入れ、PBSで10000倍に希釈したSARS-CoV-2シュードウイルス（SARS-CoV-2__Spseudotyped lentivirus（Luciferase）、 5.68×10^8 TU/mL、Vector Builder製）溶液を500μL加え、室温でインキュベートした。サンプル4については、サンプル8枚に対して1mLのSARS-CoV-2シュードウイルス溶液を加えた。その後、SARS-CoV-2シュードウイルス溶液を加えてから10分後の溶液の上清を回収した。

[0190] (吸着率の測定)

各サンプルとの接触前後の溶液中のSARS-CoV-2シュードウイルス量を定量することにより、各サンプルのSARS-CoV-2シュードウイルスに対する吸着率を求めた。各溶液中のSARS-CoV-2シュードウイルス量を測定するため、Droplet Digital PCR (ddPCR) を用いて、SARS-CoV-2シュードウイルス内の遺伝子コピー数の定量を行った。ddPCRにはQX200 AutoDG Droplet Digital PCR system (Bio-Rad) を用いた。まず、ドロップレットを作成した。1サンプルあたり11 μ LのddPCR EvaGreen Supermix (x2) (Bio-Rad)、0.3 μ Lの10 μ M Forward primer、0.3 μ Lの10 μ M Reverse primer、9.3 μ LのNuclease free water、1.1 μ LのSARS-CoV-2シュードウイルス溶液を混合し、ドロップレット反応液を調製した。プライマーはLuci1F (5'-CGACAAGGATATGGGCTCAC-3' : 配列番号60) とLuci1R (5'-TTCGCCTCTCTGATTAAACGC-3' : 配列番号61) を用いた。Buffer Controlは、11 μ LのddPCR Buffer Control Kit for EvaGreen (x2) (Bio-Rad)、そして11 μ LのNuclease free waterを混合し調製した。反応液を22 μ Lずつ96wellプレートに添加後、PX1 PCR Plate Sealer (Bio-Rad) を用いて180℃、5秒間の設定でホイルヒートシールによりシーリングし、AutoDG (Bio-Rad) を用いてドロップレットを作製した。全ドロップレットの作製が完了後、30分以内にドロップレットプレートにホイルヒートシールでシーリングした。次のPCRサイクリングは、シーリング後30分以内に実施した。PCRは、ProFlex PCR System (Life technologies) を用いて、95℃で5分間の後、95℃で30秒間と58℃で1分間を40サイクル、その

後 4℃で 5 分間、90℃で 5 分間、4℃でインキュベートの条件で行った。Ramp rate は 2℃/秒に設定した。PCR 後、ドロップレットプレート をプレートホルダーにセットし、Droplet Reader (Bio-Rad) を用いて陽性および陰性ドロップレットをカウントした。データ解析には QuantaSoft (Bio-Rad) を用いた。Threshold は 5,000 に設定した。

得られた定量値から求められた各サンプルの吸着率は、表 3 に示す結果となった。この結果から、繊維表面を改質したサンプル 1～3 のウイルスの吸着率は、未改質のサンプル 4 に比べて大幅に向上することがわかった。

[0191] [表3]

サンプル	1	2	3	4
繊維集合体	a	a	a	a
表面改質処理 A	A-1	A-2	A-1	-
表面改質処理 B	-	-	B-3	-
表面改質処理 C	-	NiCl ₂	NiCl ₂	-
VHH 抗体	CoVHH1	CoVHH1	CoVHH1	CoVHH1
タグペプチド	His タグ	His タグ	His タグ	His タグ
シュードウイルス 吸着率(%)	80.1	97.2	99.6	26.7

[0192] <試験例 6：ウイルス濃縮用材料のウイルス濃縮能の検討>

[綿棒状ウイルス濃縮用材料の作製]

ポリプロピレン製からなる棒状の保持部材の一端部に、幅 1 cm×長さ 2 cm のシート状の繊維集合体 2 が保持されたウイルス濃縮用材料 a を作製した。繊維集合体 2 は、保持部材の一端部の表裏を覆うように積層されていた。

[0193] [ウイルス濃縮用材料の改質処理]

ウイルス濃縮用材料 a に対し、共重合体 (A-1) による表面改質処理 A

を行った。ウイルス濃縮用材料 a を 1 % (w/w) の共重合体 (A-1) 水溶液 (脱イオン水で調整) に浸漬し、室温で 60 分間攪拌した。処理後の繊維集合体を脱イオン水で洗浄後、キムタオルで脱水した。

表面改質処理 A を行ったウイルス濃縮用材料 a を「ウイルス濃縮用材料 b」と称する。

[抗体の担持処理]

1 mg/mL に調製された CoVHH-E9 溶液にウイルス濃縮用材料 b の繊維集合体 2 部分を浸漬し、4℃で 30 分静置した。ウイルス濃縮用材料 b を取り出し、イオン交換水に浸漬し、室温で 10 分間静置することで、余分な抗体を洗浄した。

続いて、抗体担持ウイルス濃縮用材料の濡れ性を向上させるため、10% (w/w) DPG (DPG-RF、ADEKA) 水溶液に浸漬し、室温で 10 分間静置した。10% DPG 水溶液からウイルス濃縮用材料 b を取り出し、33℃恒温槽で 1 時間風乾させ、抗体担持ウイルス濃縮用材料を作製した。

抗体担持処理を行ったウイルス濃縮用材料 b を「ウイルス濃縮用材料 c」と称する。

[0194] [シュードウイルス吸着試験]

PBS を用いて SARS-CoV-2 シュードウイルス溶液を 1000 倍希釈し、5 mL チューブ (Protein LoBind tube、Eppendorf) に 1.5 mL 添加した。

SARS-CoV-2 シュードウイルス溶液が添加されたチューブにウイルス濃縮用材料 c を 1 本入れ、濃縮用材料を上下左右に動かすことで溶液を攪拌し、ウイルスを吸着させた。

攪拌を開始してから、5 分後の上清を回収した。

[0195] [吸着率の評価]

SARS-CoV-2 シュードウイルスの吸着率は、上清中の SARS-CoV-2 シュードウイルス量をもとに、以下の計算式「(初発のウイルス

含有溶液中のコピー数－濃縮用材料との接触後の上清中のコピー数）／初発のウイルス含有溶液中のコピー数×100」により算出した。なお、「初発のウイルス含有溶液」とは、ウイルス濃縮用材料サンプルとの接触前のウイルス含有溶液を意味する。

SARS-CoV-2 シュードウイルス溶液中の上清における SARS-CoV-2 シュードウイルス量を測定するため、ddPCRを行った。

ddPCRは、試験例5と同様の手順で実施した。

初発サンプルと接触後の上清中のシュードウイルス量の定量値は、図20に示す結果となった。定量値から算出された吸着率は、97.4%となり、綿棒状ウイルス濃縮用材料においても十分なウイルス吸着性能を示すことが分かった。

[0196] <試験例7：ウイルス濃縮用材料の唾液サンプル中の濃縮能の検討>

[綿棒状ウイルス濃縮用材料の作製]

ポリプロピレン製からなる棒状の保持部材の一端部に、幅1cm×長さ2cmのシート状の繊維集合体2が保持されたウイルス濃縮用材料aを作製した。繊維集合体2は、保持部材の一端部の表裏を覆うように積層されていた。

[0197] [ウイルス濃縮用材料の改質処理]

ウイルス濃縮用材料aに対し、試験例6と同様に共重合体(A-1)による表面改質処理Aと抗体担持処理を行い、ウイルス濃縮用材料cを調製した。

[0198] [シュードウイルス吸着試験]

採取した唾液に0.5M EDTA pH8.0（株式会社ニッポンジーオン製）を1/10量添加し、終濃度50mMのEDTAを含む唾液溶液を調製した。EDTAを添加しない唾液溶液には、イオン交換水を同量添加した。

EDTAを添加した条件を条件1、EDTAを添加していない条件を条件2とした。

調製した唾液溶液を用いてSARS-CoV-2シュードウイルス溶液を1000倍希釈し、15mL遠沈管（Protein LoBind tube、Eppendorf）に1.5mL添加した。SARS-CoV-2シュードウイルス溶液が添加された遠沈管にウイルス濃縮用材料cを1本入れ、濃縮用材料を上下左右に動かすことで溶液を攪拌し、ウイルスを吸着させた。

攪拌を開始してから、1分後、5分後、10分後の上清を回収した。

[吸着率の評価]

SARS-CoV-2シュードウイルスの吸着率は、上清中のSARS-CoV-2シュードウイルス量をもとに、以下の計算式「（初発のウイルス含有溶液中のコピー数－濃縮用材料との接触後の上清中のコピー数）／初発のウイルス含有溶液中のコピー数×100」により算出した。

唾液懸濁SARS-CoV-2シュードウイルス溶液中の上清におけるSARS-CoV-2シュードウイルス量を測定するため、ddPCRを行った。ddPCRは、試験例5と同様の手順で実施した。

得られた定量値をもとに算出されたウイルス濃縮用材料の吸着率は、図21に示すとおりになった。

EDTAを添加していない条件2では、ウイルス濃縮用材料を接触させてから10分後においてもウイルスの濃縮がほとんど確認されなかったのに対し、EDTAを添加した条件1では10分の接触後に50%以上の高い吸着率を示し、EDTAの添加により唾液中のウイルス濃縮能が大幅に向上することが分かった。

[0199] <試験例8：ウイルス濃縮用材料の唾液サンプル中の新型コロナウイルス濃縮能の検討>

ウイルス濃縮用材料を作製し、唾液サンプル中のSARS-CoV-2ウイルスに対する濃縮能について評価した。

[0200] [綿棒状ウイルス濃縮用材料の改質処理]

試験例6と同様に、0.5mm幅の棒（ポリプロピレン製）からなる

保持部材の一端部に、幅1cm×長さ2cmのシート状の繊維集合体2が保持されたウイルス濃縮用材料aを作製し、表面改質処理及び抗体担持処理を行うことで、ウイルス濃縮用材料cを作製した。

[0201] [新型コロナウイルス濃縮試験]

採取した唾液に0.5M EDTA pH8.0（株式会社ニッポンジーン製）を1/10量添加し、終濃度50mMのEDTAを含む唾液溶液を調製した。

唾液溶液3465 μ Lに北里大学より提供を受けたSARS-CoV-2溶液（KUHO03株、 2.33×10^{10} RNA copies/mL）35 μ Lを加え、 2.33×10^8 copies/mLの唾液懸濁SARS-CoV-2溶液を調製した。

唾液懸濁SARS-CoV-2溶液1.5mLを15mL遠沈管（Protein LoBind tube、Eppendorf）に添加し、ウイルス濃縮用材料cを入れて上下左右に動かすことで溶液を攪拌し、ウイルスと接触させた。攪拌を開始してから10分後にウイルス濃縮用材料cを引き上げ、上清を回収した。

[0202] [吸着率の評価]

（ウエスタンブロッティング）

上清中のSARS-CoV-2のNタンパク質の量を測定するため、抗Nタンパク質抗体を用いたウエスタンブロッティングを実施した。

回収した上清130 μ Lと、10×Sample Reducing Agent（Invitrogen）20 μ Lと、4×LDS Sample Buffer（Invitrogen）50 μ Lとを混合し、100℃で5分間加熱した。

標準コントロールとして、組み換えNタンパク質（SARS-CoV Nucleoprotein/NP Protein（His Tag）、Sino Biological）を用いた。組み換えNタンパク質は、サンプル10 μ Lあたりにそれぞれ40ng、20ng、10ngが含まれるよ

うに調製し、100℃で5分間加熱した。加熱処理したサンプル10μLを10%, Bis-Tris, 1.0mm, Mini Protein Gel (Invitrogen) にアプライし、200Vで40分間電気泳動した。電気泳動終了後、ゲルを取り出し、iBlot2 (Invitrogen) を用いて、PVDFメンブレンへタンパク質転写した。続いて、メンブレンを取り出し、iBind (Invitrogen) を用いて、抗原抗体反応を行った。操作は付属のプロトコールに従った。1次抗体には1000倍希釈したSARS-CoV-2 Nucleocapsid Antibody Rabbit Mab (SinoBiological, 40143-R019) を用い、2次抗体には1000倍希釈したAnti-Rabbit IgG HRP-linked Antibody (CST, 7074S) を使用した。

抗原抗体反応終了後、メンブレンをイオン交換水で2回洗浄し、2mLのECL Prime Western Blotting Detection Reagent (Cytiva) をメンブレンに滴下して、室温で5分間インキュベートした。メンブレンから余計な溶液を除去し、CCDカメラ付きイメージャー (Light capture II, ATTO) で化学発光を検出した。

(バンド強度の解析)

取得した画像から、画像解析ソフトウェア (Image Analysis Software CS Analyzer 4, ATTO) を用いて、各サンプルのNタンパク質のバンド強度を数値化した。各サンプルのバンド強度値は、表4に示すとおりになった。

[0203] (吸着率の算出)

SARS-CoV-2ウイルスの吸着率は、バンド強度から求めた上清サンプル中のNタンパク質量をもとに、以下の計算式「(初発のウイルス含有溶液中のNタンパク質量-濃縮用材料との接触後の上清中のNタンパク質量) / 初発のウイルス含有溶液中のNタンパク質量×100」により算出した。

。

バンド強度値と組み換えNタンパク質量をプロットしたグラフから、検量線を作成した。プロット図及び検量線を図22に示す。

得られた検量線を用いて、ウイルス濃縮用材料接触前と接触後の上清サンプルのNタンパク質量を算出すると、図23に示す通り、ウイルス濃縮用材料接触前後で39.0 ngから22.1 ngに減少したことが分かった。この値をもとに算出した吸着率は43.3%であり、ウイルス濃縮用材料cは唾液中に含まれるSARS-CoV-2ウイルス粒子を濃縮可能であることが分かった。

[0204] [表4]

	バンド強度値
標準Nタンパク質_40ng	682813
標準Nタンパク質_20ng	230505
標準Nタンパク質_10ng	37771
接触前ウイルス液上清	657353
接触後ウイルス液上清	290901

[0205] <試験例9：唾液サンプル中のウイルス濃縮能に対するキレート剤添加効果の検討>

抗体担持繊維集合体サンプルを作製し、唾液サンプル中のSARS-CoV-2シュードウイルスに対する濃縮能について評価した。

[0206] [繊維集合体の改質処理]

繊維集合体2に対し、共重合体(A-1)による表面改質処理Aを行った。繊維集合体2を1%の共重合体(A-1)水溶液(脱イオン水で調整)に浸漬し、室温で60分間攪拌した。処理後の繊維集合体2を脱イオン水で洗

浄後、キムタオルで脱水した。

この表面改質処理Aを行った繊維集合体2を「繊維集合体サンプルe」と称する。

[抗体の担持処理]

繊維集合体サンプルeを、1cm×2cm角の長方形状に切断したのに対し、以下の抗体担持処理を行い、抗体担持繊維集合体サンプル5を作製した。

1mg/mLに調製されたCoVHH-E9溶液400μLに、繊維集合体サンプルeを浸漬し、4℃で一晩静置した。繊維集合体サンプルeを取り出し、イオン交換水に浸漬し、室温で10分間静置することで、余分な抗体を洗浄した。続いて、抗体担持繊維集合体の濡れ性を向上させるため、10% (w/w) DPG (ADEKA製、DPG-RF) 水溶液に浸漬し、室温で10分間静置した。10%DPG水溶液から繊維集合体サンプルeを取り出し、33℃恒温槽で1時間風乾させ、抗体担持繊維集合体サンプル5を作製した。

[0207] [シュードウイルス吸着試験]

採取した唾液に0.5M EDTA pH8.0 (ニッポンジーン) とSARS-CoV-2シュードウイルスを混合し、唾液懸濁SARS-CoV-2シュードウイルス溶液を調製した。EDTAの終濃度が50mMのものを条件3、5mMのものを条件4、0.5mMのものを条件5とした。ネガティブコントロールとして、イオン交換水を条件3と同量添加したものを用意し、条件6とした。

繊維集合体サンプル5を2mLチューブ (Protein LoBind tube、Eppendorf) に入れた。繊維集合体サンプル5が入った2mLチューブに各唾液懸濁SARS-CoV-2シュードウイルス溶液1.5mLを加え、インテリミキサー (TOHO) を用いて室温で転倒混和した。その後、唾液懸濁SARS-CoV-2シュードウイルス溶液を加えてから10分後の溶液の上清を回収した。

[0208] [吸着率の評価]

SARS-CoV-2 シュードウイルスの吸着率は、試験例 5 と同様に ddPCR により定量した SARS-CoV-2 シュードウイルス量を用いて算出した。

得られた定量値をもとに算出されたウイルス濃縮用材料の吸着率は、図 24 に示すとおりになった。

EDTA の濃度依存的な SARS-CoV-2 シュードウイルスの吸着率の増加が確認され、唾液サンプルに対し EDTA を 0.5 mM 以上となるように添加することにより、唾液中ウイルスの濃縮能が向上することがわかった。

符号の説明

- [0209] 1…ウイルス濃縮用材料
2…繊維集合体
3…抗体
F…繊維

産業上の利用可能性

- [0210] 本発明のウイルス濃縮用材料等によれば、ウイルスを簡便に濃縮し、検出感度を高めることが可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 繊維を有する繊維集合体と、
前記繊維の表面に担持された、標的ウイルスに対する抗体と、
を備え、
前記繊維のメジアン繊維径は、 $20\text{ }\mu\text{m}$ 未満であり、
前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている
ウイルス濃縮用材料。
- [請求項2] 前記繊維のメジアン繊維径は、 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下である
請求項1に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項3] 前記繊維集合体の比表面積は、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以上である
請求項1又は2に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項4] 前記繊維集合体は、前記繊維の基材として、熱可塑性樹脂を含む
請求項1から3のいずれか一項に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項5] 前記熱可塑性樹脂は、ポリオレフィン樹脂を含む
請求項4に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項6] 前記熱可塑性樹脂は、ポリプロピレンを含む
請求項5に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項7] 前記抗体は、タグペプチドを介して前記繊維の表面に配置されている
請求項1から6のいずれか一項に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項8] 前記タグペプチドは、前記抗体のC末端に結合している
請求項7に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項9] 前記タグペプチドは、配列番号1～16で示されるアミノ酸配列から選ばれる1種又は2種以上のアミノ酸配列を含む
請求項8に記載のウイルス濃縮用材料。
- [請求項10] 前記抗体が担持された前記繊維集合体の1g当たりにおける前記抗体の含有量は、 1 mg/g 以上である

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のウイルス濃縮用材料。

[請求項11] 前記抗体は、IgG抗体、重鎖抗体、及びフラグメント抗体から選ばれる 1 種又は 2 種以上である

請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のウイルス濃縮用材料。

[請求項12] 前記抗体は、VHH抗体である

請求項 11 に記載のウイルス濃縮用材料。

[請求項13] 前記標的ウイルスは、ヒト及び家畜への感染が報告されている病原性のウイルスである

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のウイルス濃縮用材料。

[請求項14] 繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有するウイルス濃縮用材料と、

前記標的ウイルスの検査のための検査対象液を収容可能であり、前記繊維集合体の挿入及び取り出しが可能な容器と、

を備え、

前記繊維のメジアン繊維径は、20 μ m未満であり、

前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の 1 種以上によって改質されている

ウイルス濃縮キット。

[請求項15] 繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有するウイルス濃縮用材料と、

前記標的ウイルスの検査のための検査対象液を収容可能であり、前記繊維集合体の挿入及び取り出しが可能な容器と、

前記繊維集合体に付着した前記検査対象液を用いて前記標的ウイルスを検出するための検査試薬と、

を備え、

前記繊維のメジアン繊維径は、20 μ m未満であり、

前記繊維の表面は、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の 1 種以上によって改質されている

ウイルス検査キット。

[請求項16] 繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有し、前記繊維のメジアン繊維径が $20\mu\text{m}$ 未満であり、かつ、前記繊維の表面が、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている、ウイルス濃縮用材料を準備し、

前記繊維集合体を、前記標的ウイルスの検査のための検査対象液と接触させることで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮するウイルス濃縮方法。

[請求項17] 前記検査対象液が、唾液を含む

請求項16に記載のウイルス濃縮方法。

[請求項18] 前記濃縮工程前に、前記検査対象液にキレート剤を添加する

請求項17に記載のウイルス濃縮方法。

[請求項19] 繊維を有する繊維集合体と、前記繊維の表面に担持された標的ウイルスに対する抗体と、を有し、前記繊維のメジアン繊維径が $20\mu\text{m}$ 未満であり、かつ、前記繊維の表面が、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質されている、ウイルス濃縮用材料を準備し、

前記繊維集合体を、前記標的ウイルスの検査のための検査対象液と接触させることで、前記検査対象液中の前記標的ウイルスを濃縮し、

濃縮された前記標的ウイルスを検出する

ウイルス検査方法。

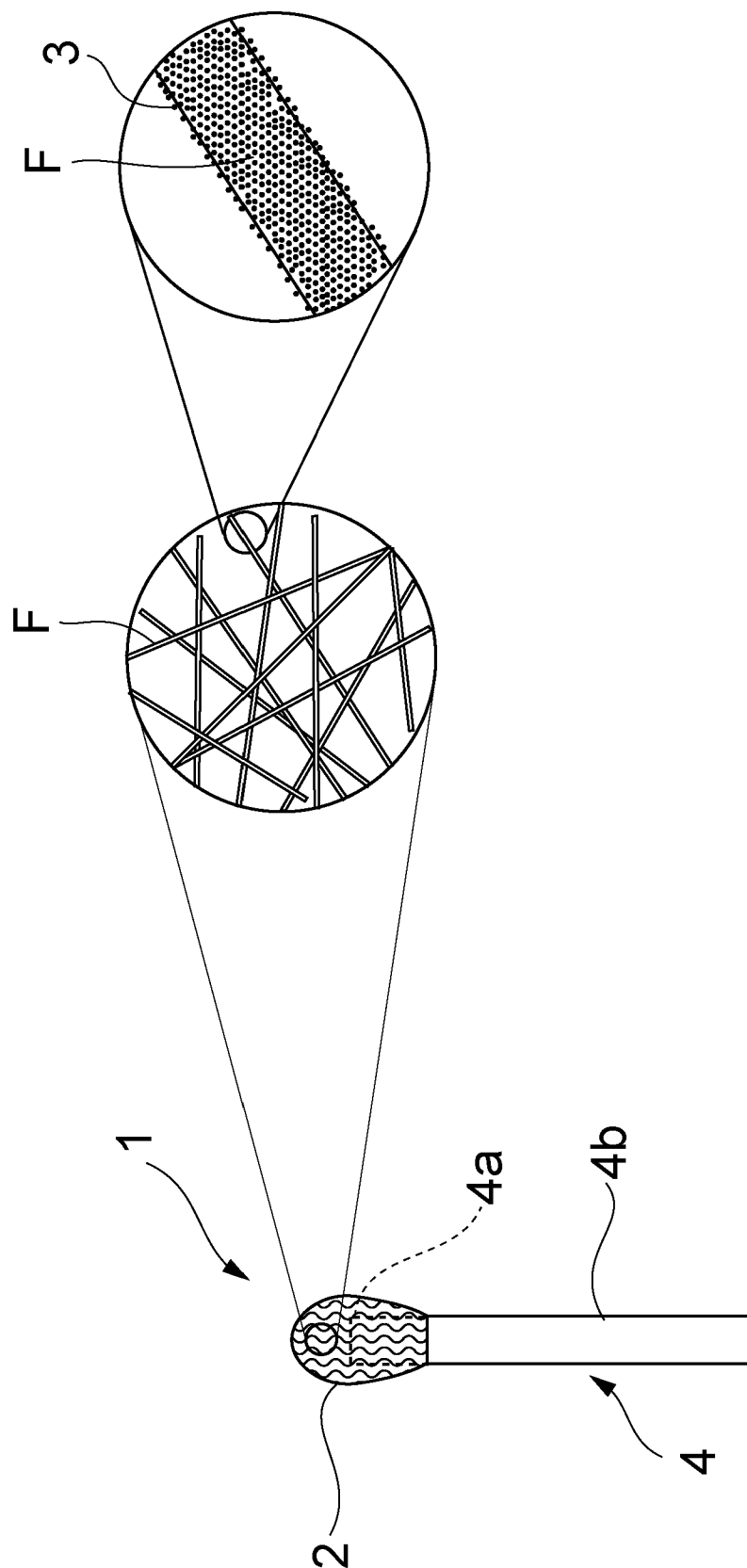
[請求項20] メジアン繊維径が $20\mu\text{m}$ 未満である繊維を有する繊維集合体を形成し、

前記繊維の表面を、両親媒性を有するアニオン性又はカチオン性重合体の1種以上によって改質し、

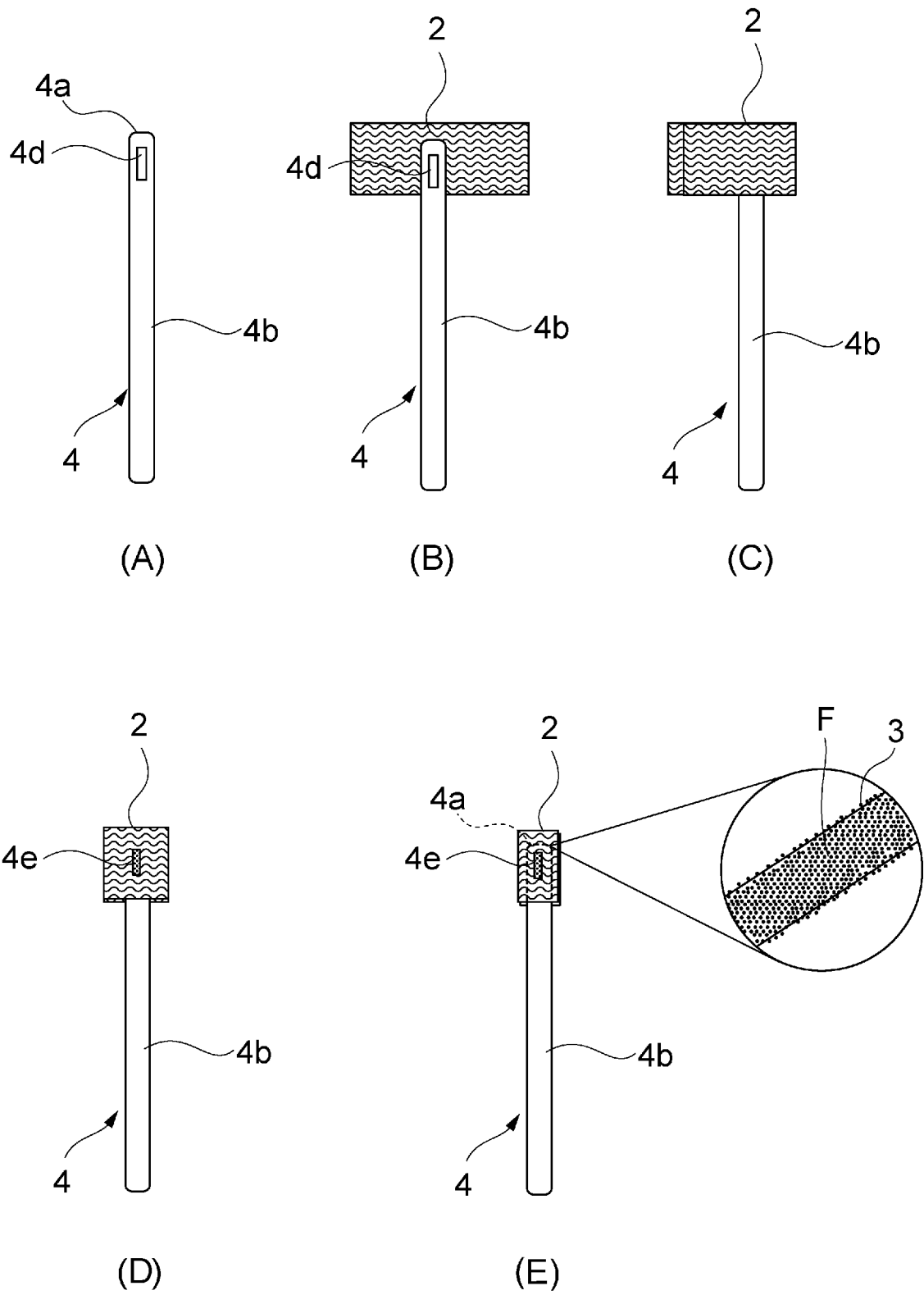
標的ウイルスに対する抗体に、前記繊維集合体を接触させることで、前記繊維の表面に前記抗体を担持させる

ウイルス濃縮用材料の製造方法。

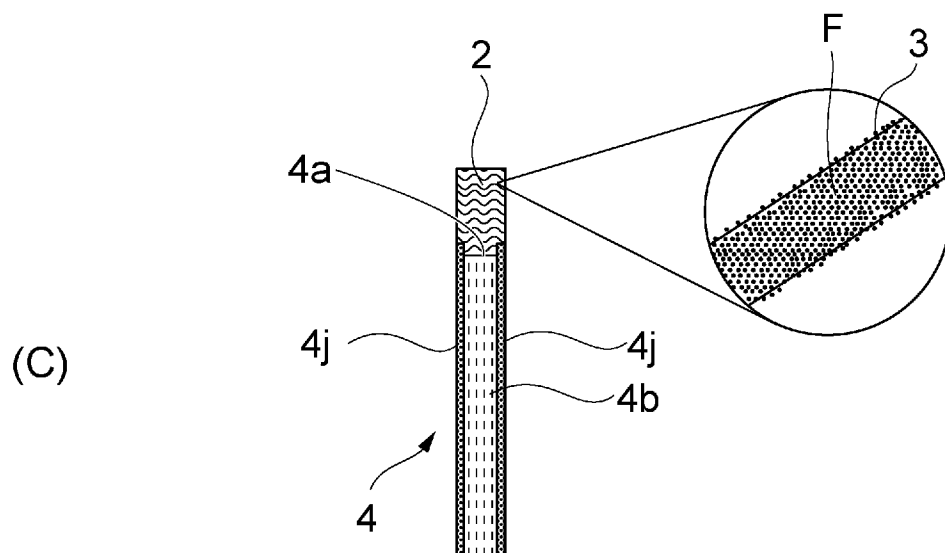
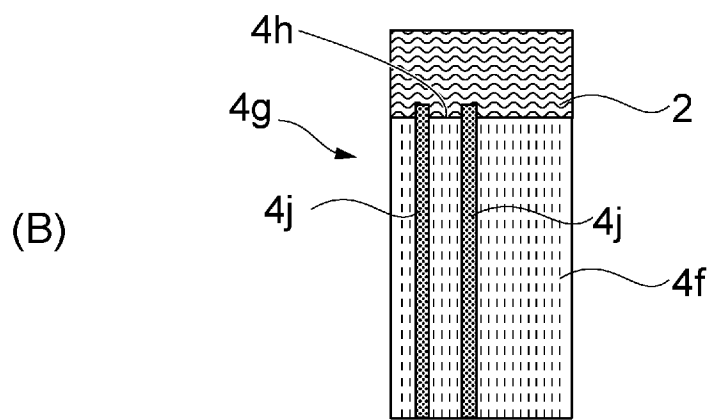
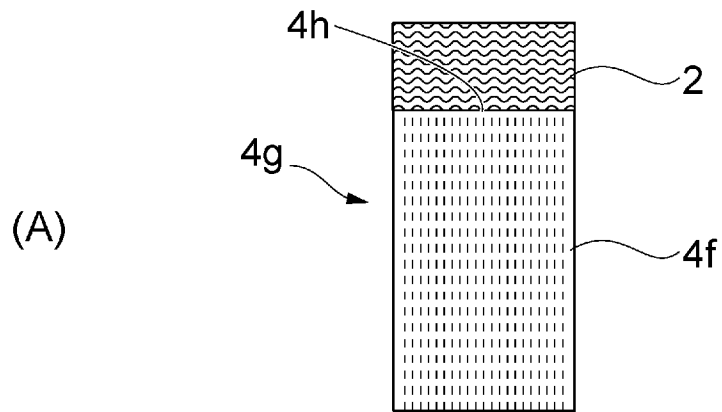
[図1]



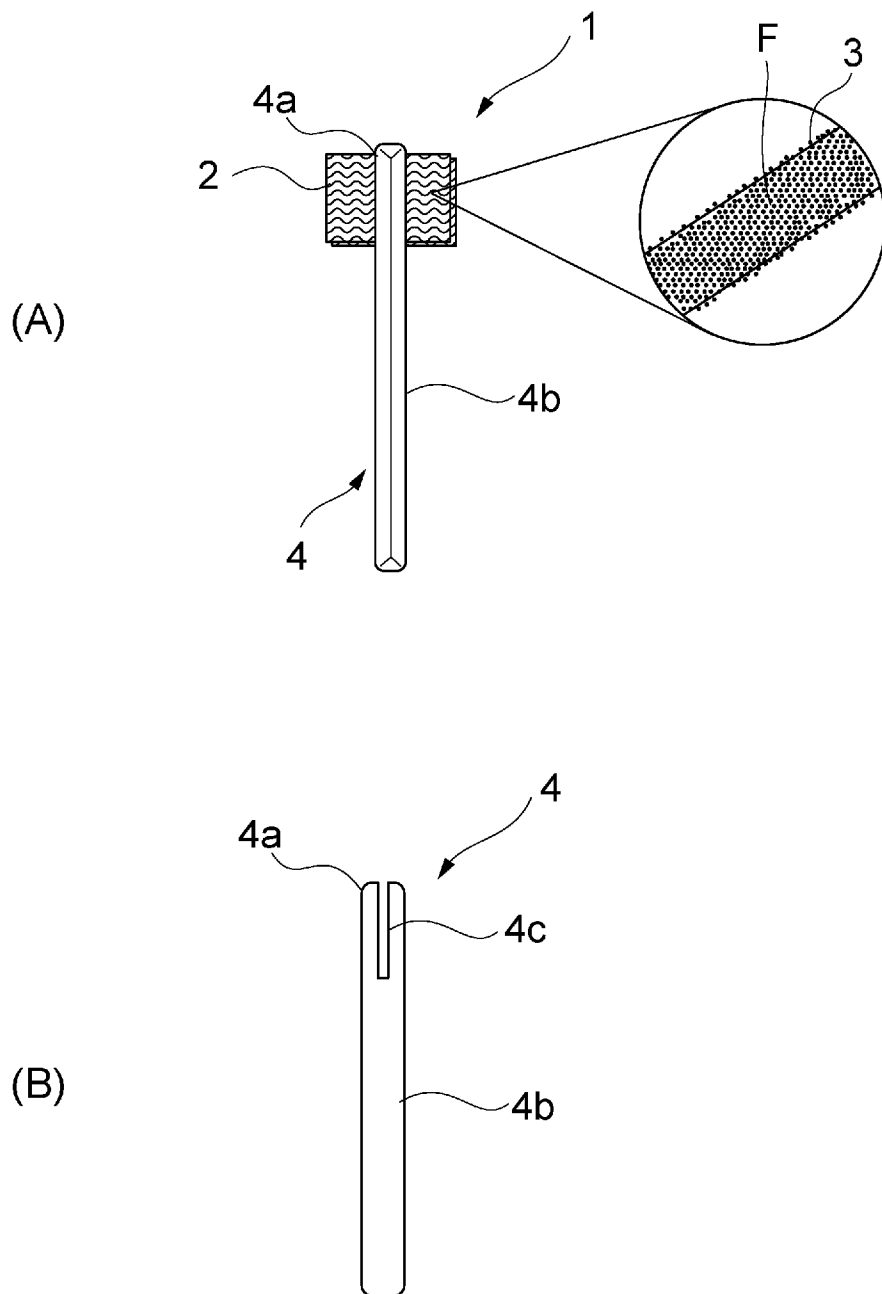
[図2]



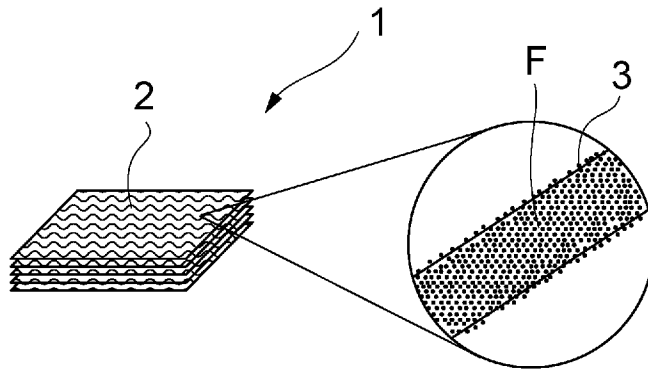
[図3]



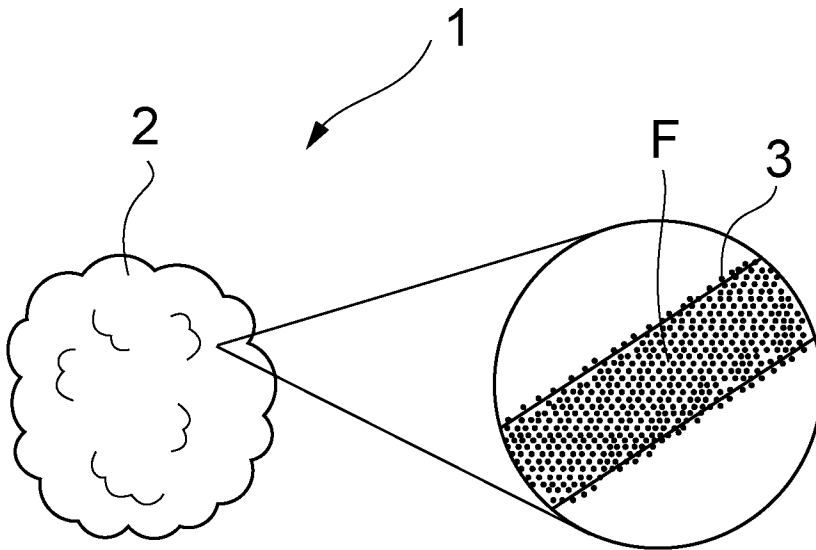
[図4]



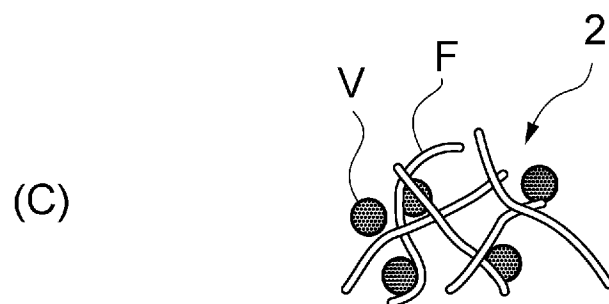
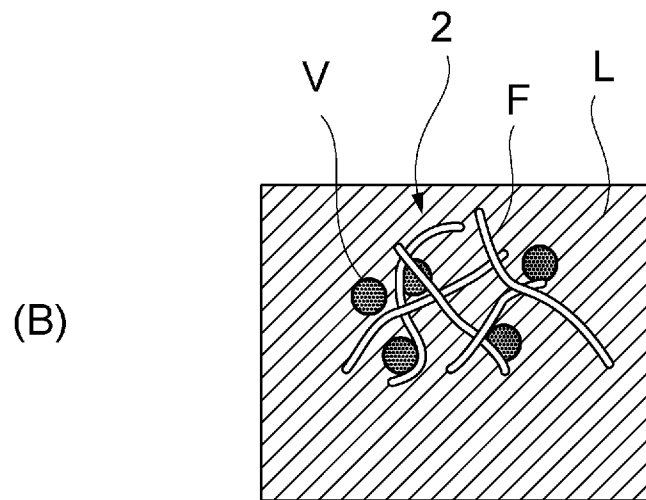
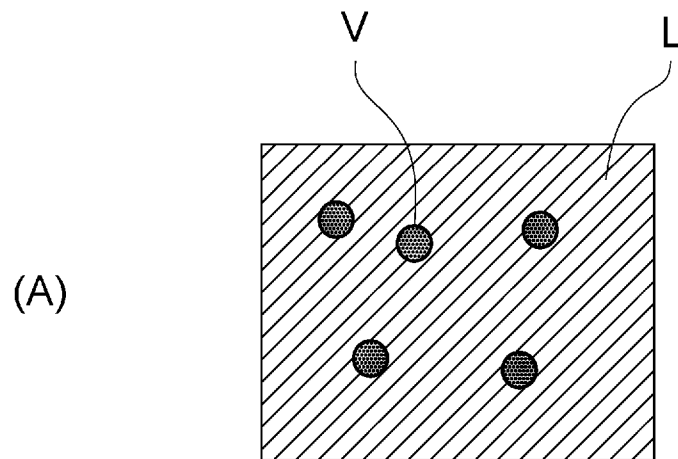
[図5]



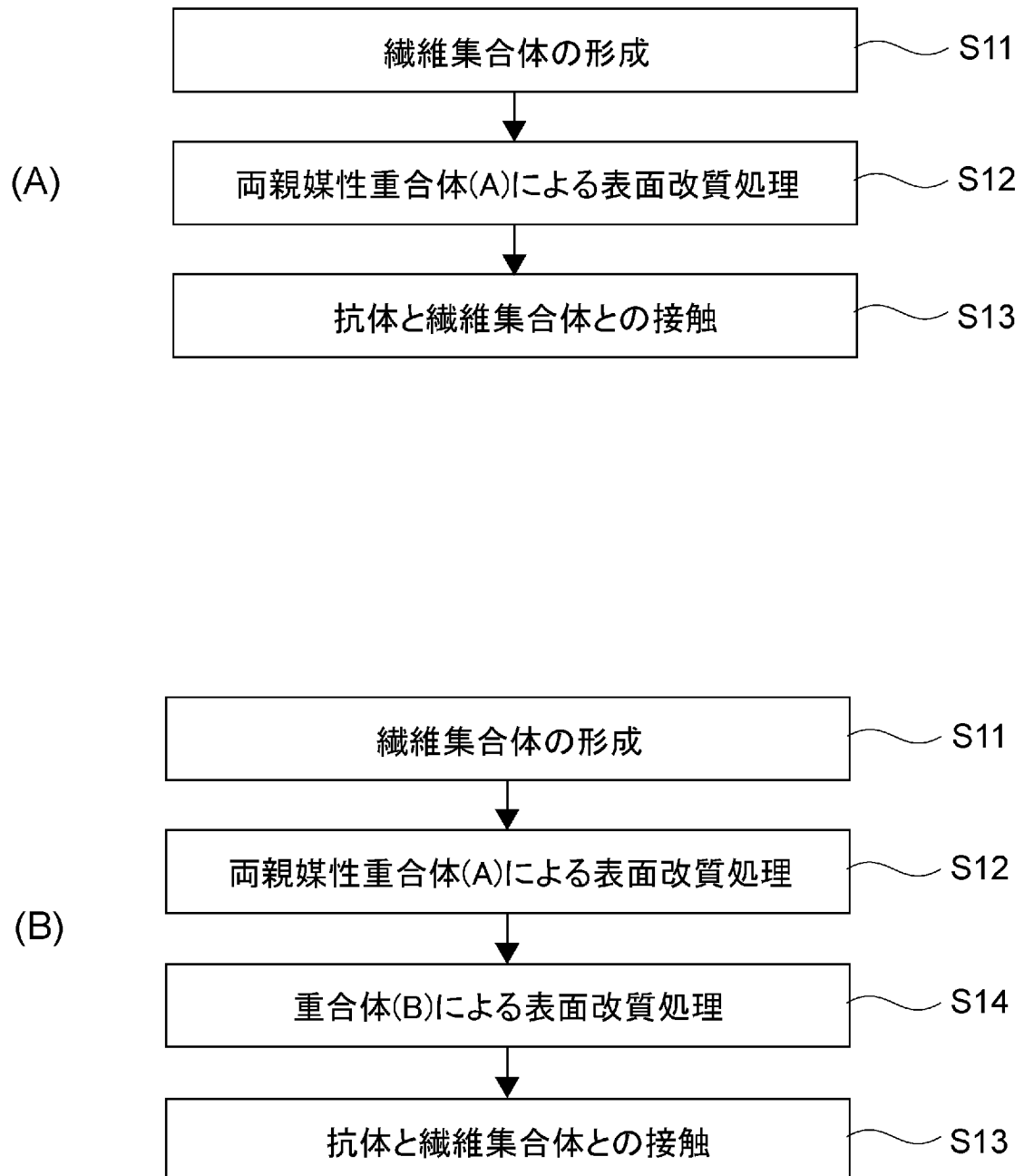
[図6]



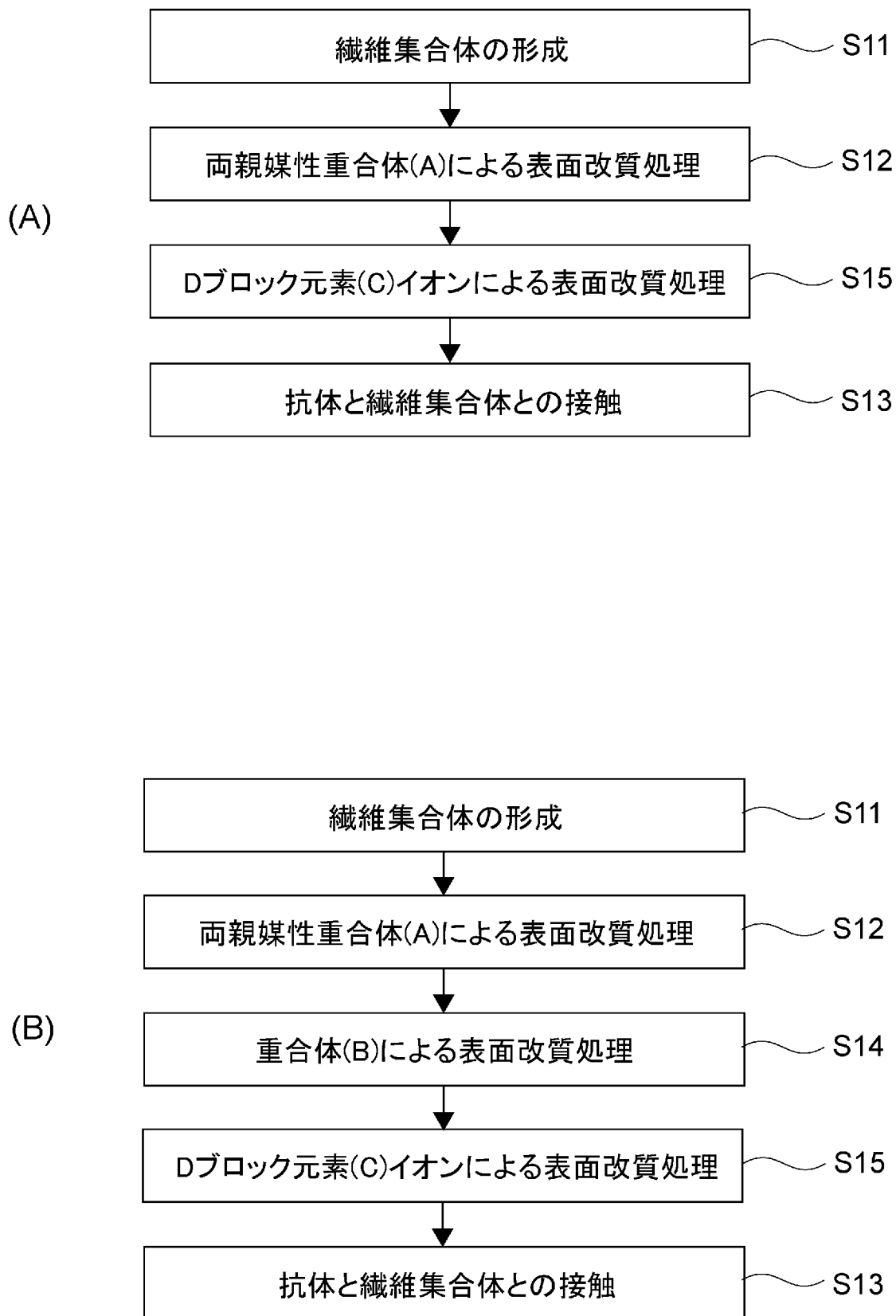
[図7]



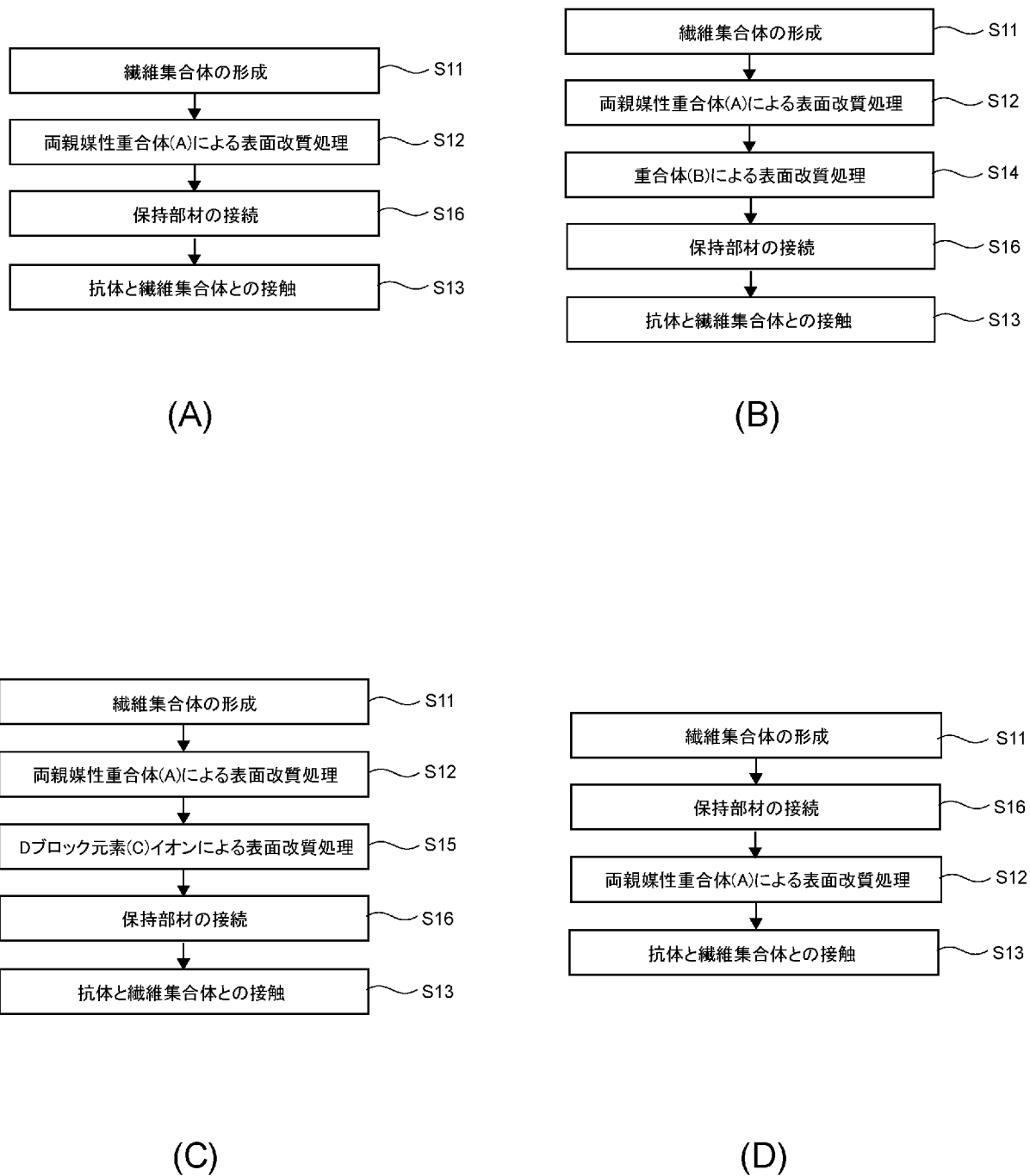
[図8]



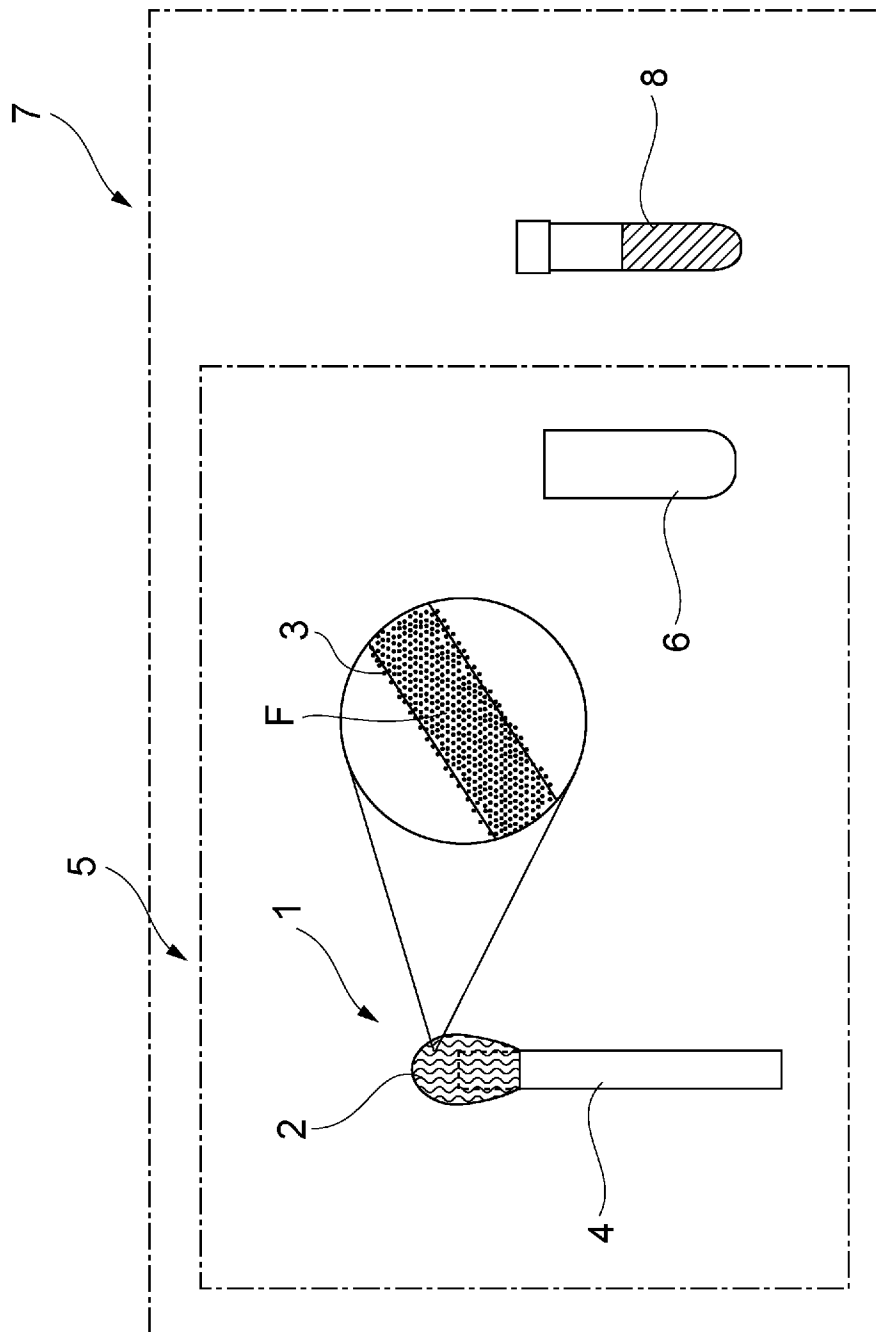
[図9]



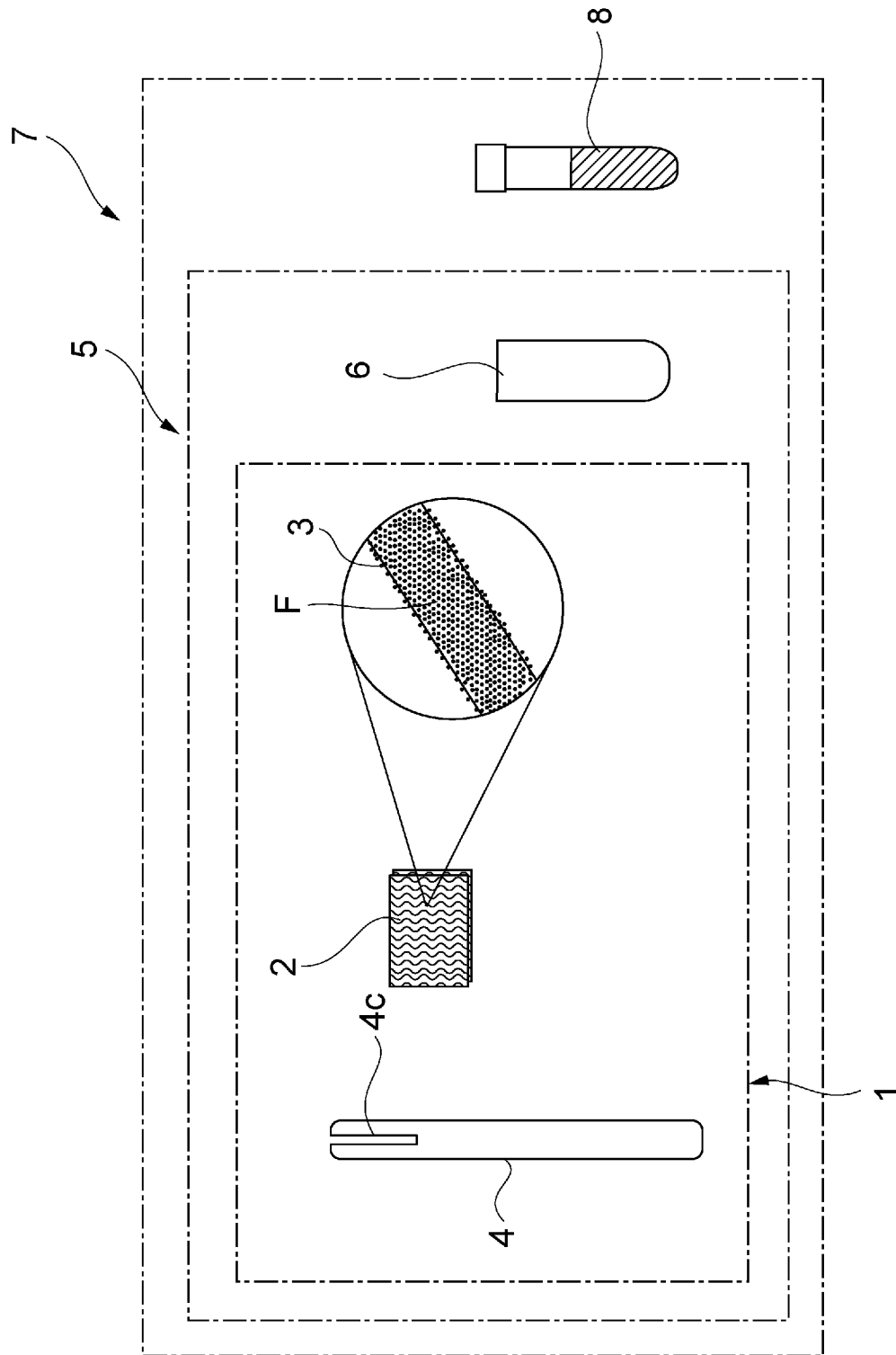
[図10]



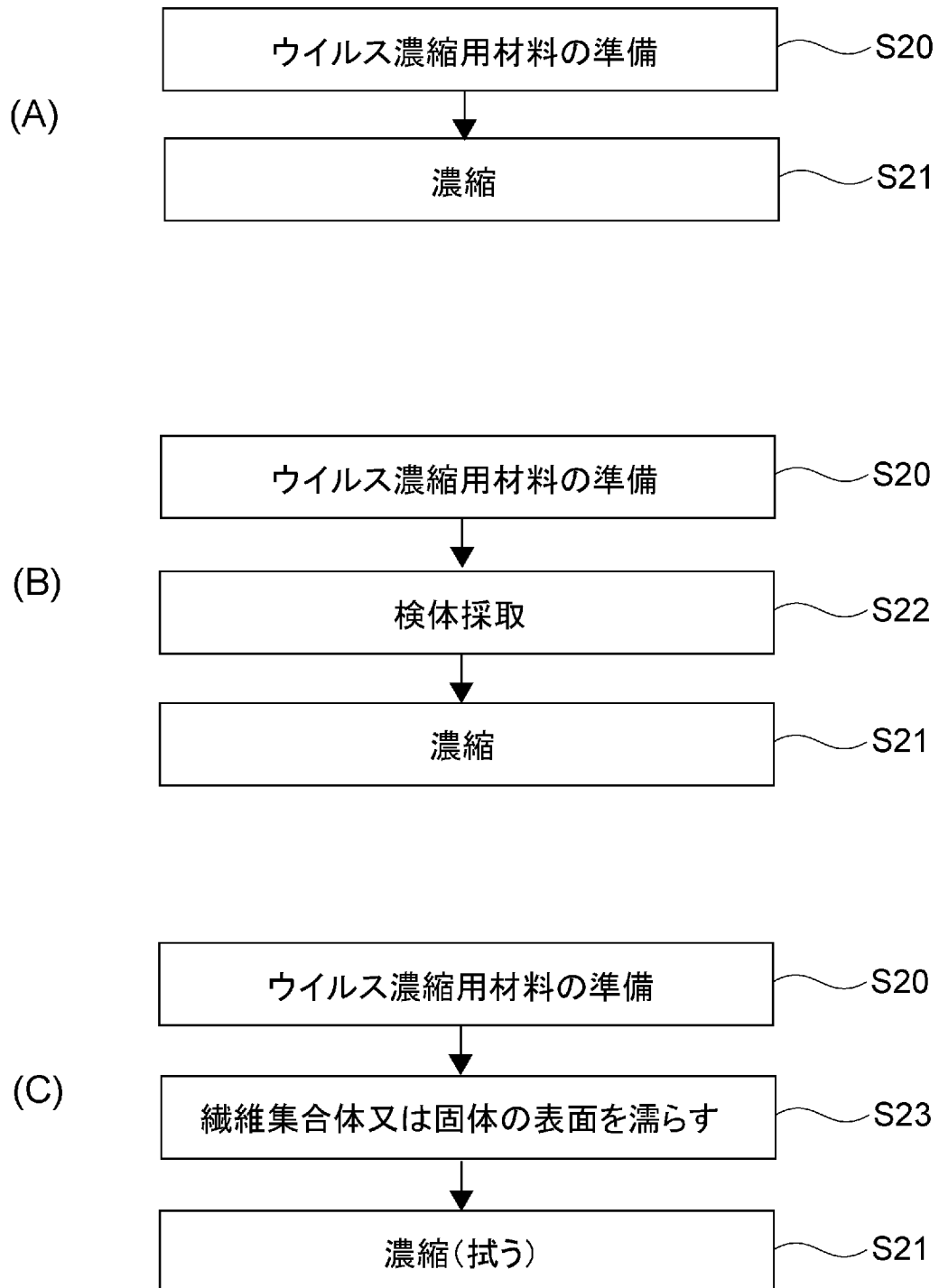
[図12]



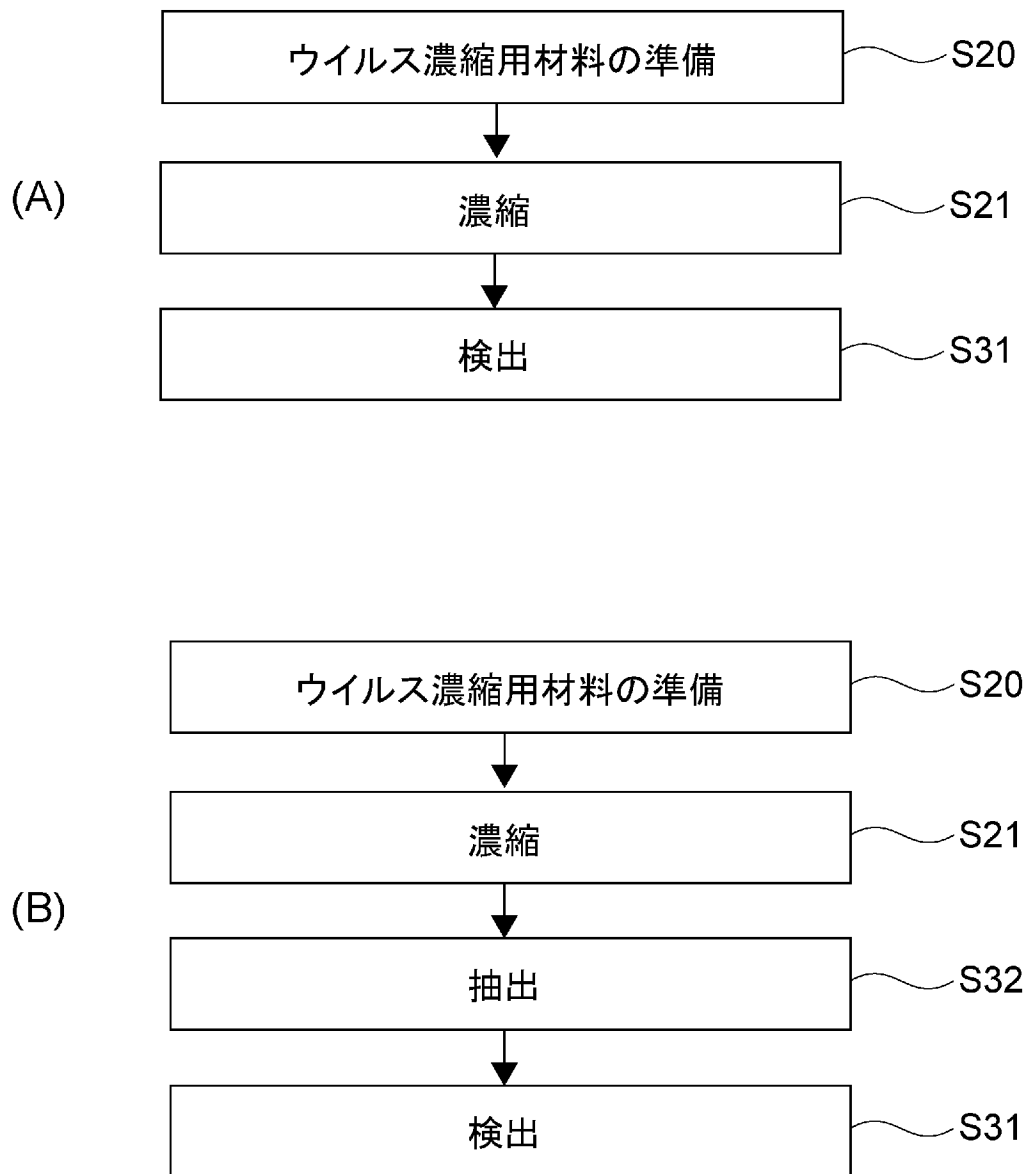
[図13]



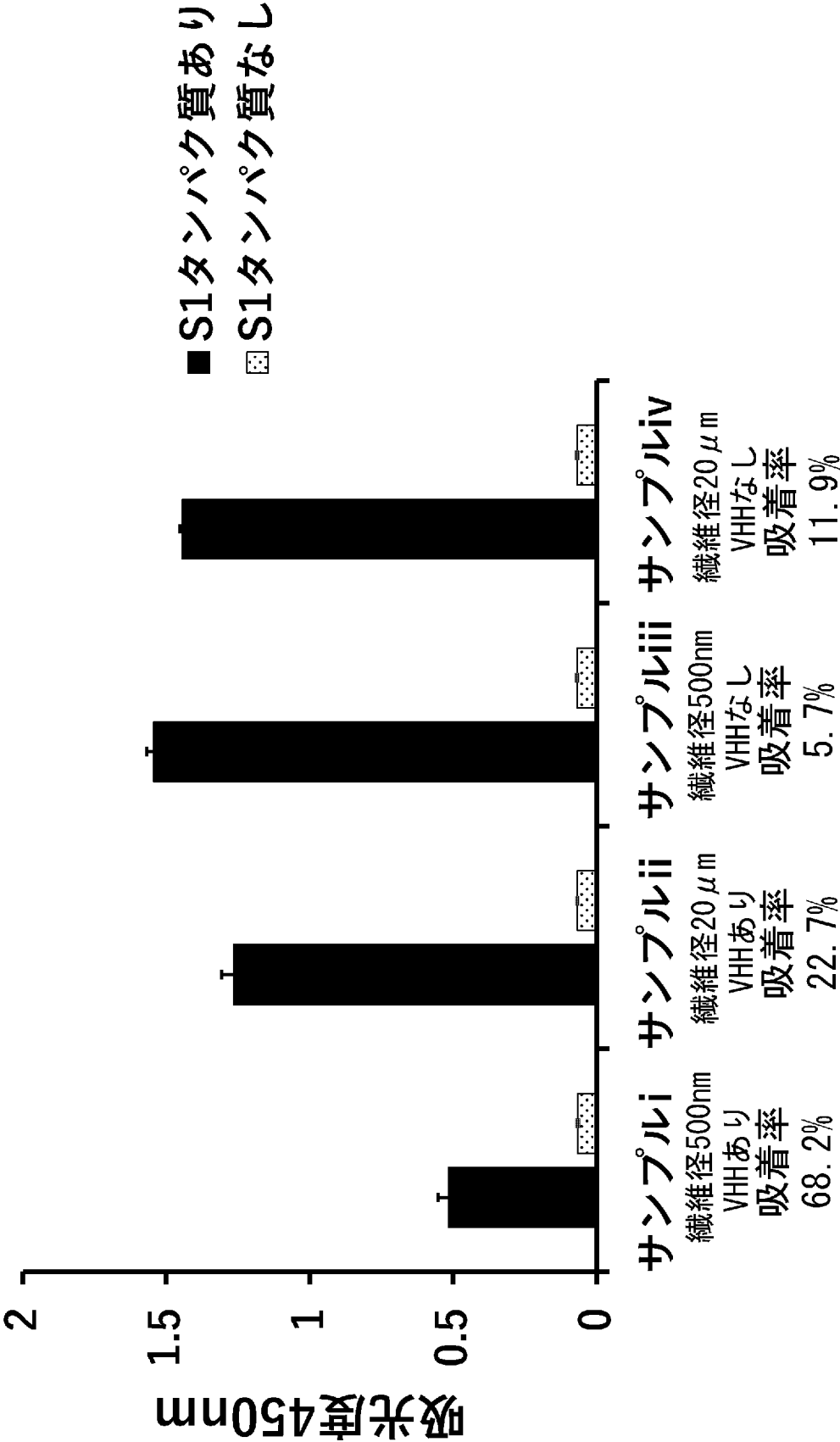
[図14]



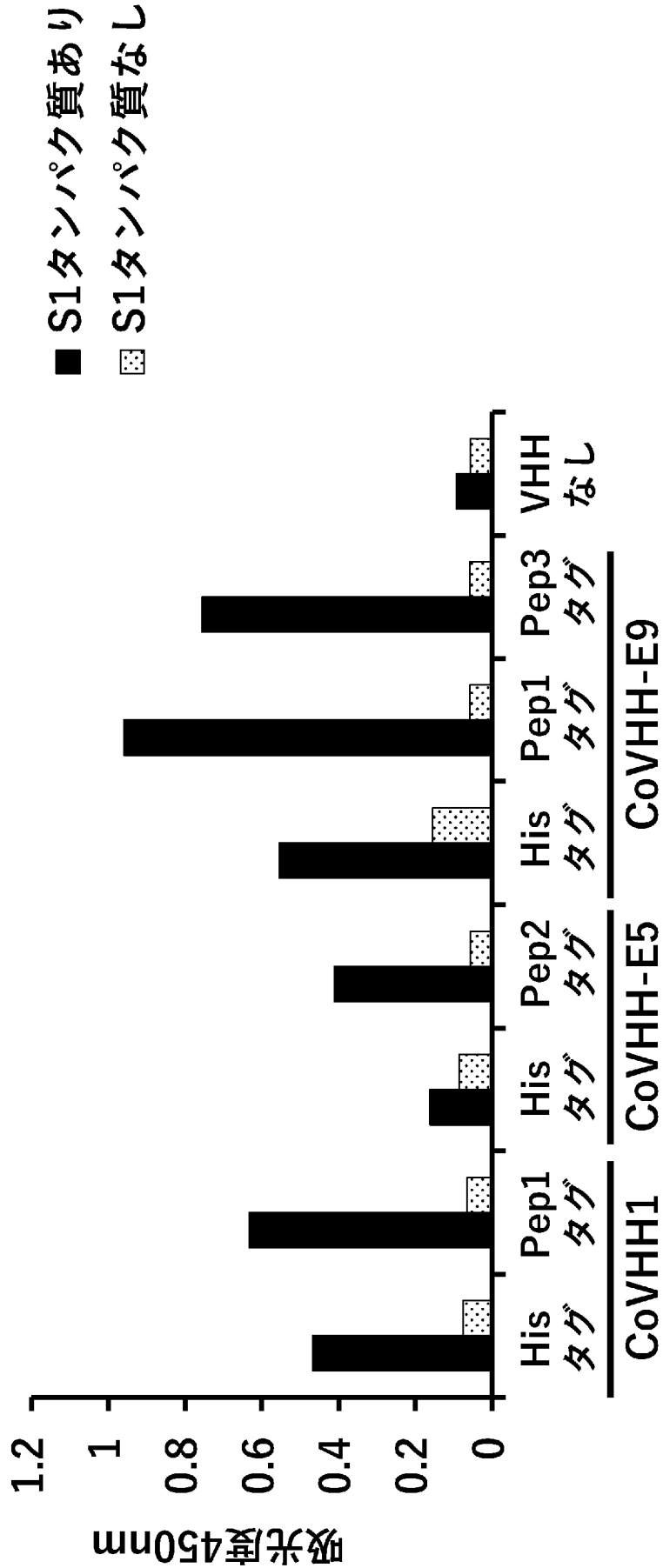
[図15]



[図16]

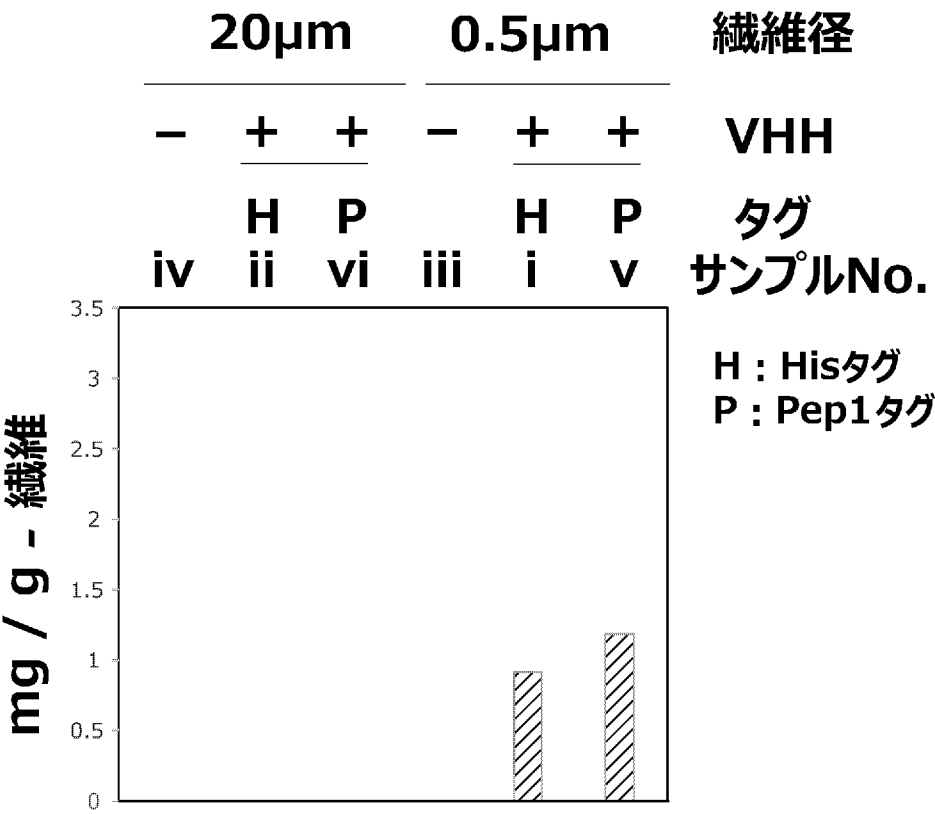


[図17]



繊維集合体サンプルに担持させたVHHの種類

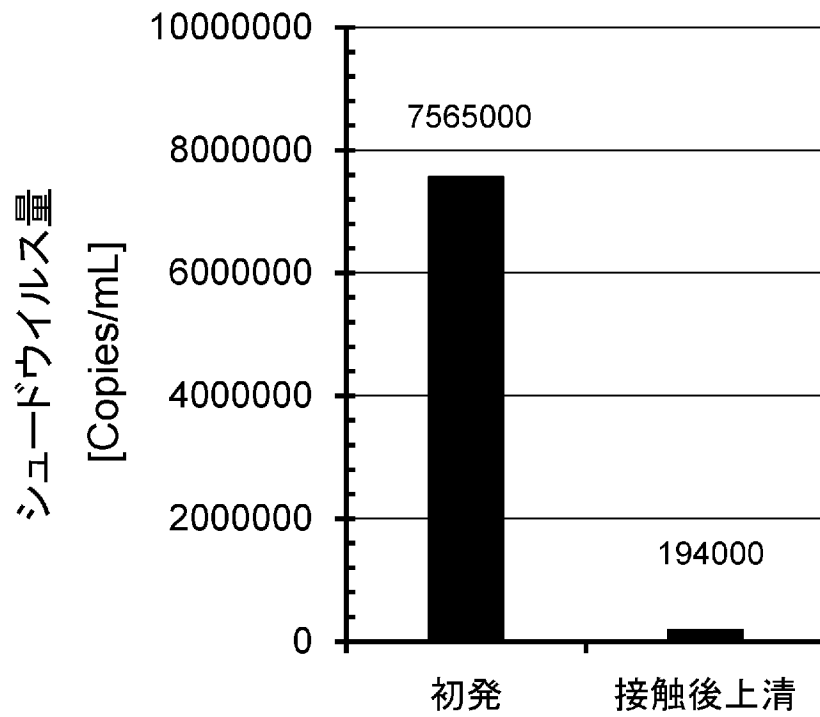
[図18]



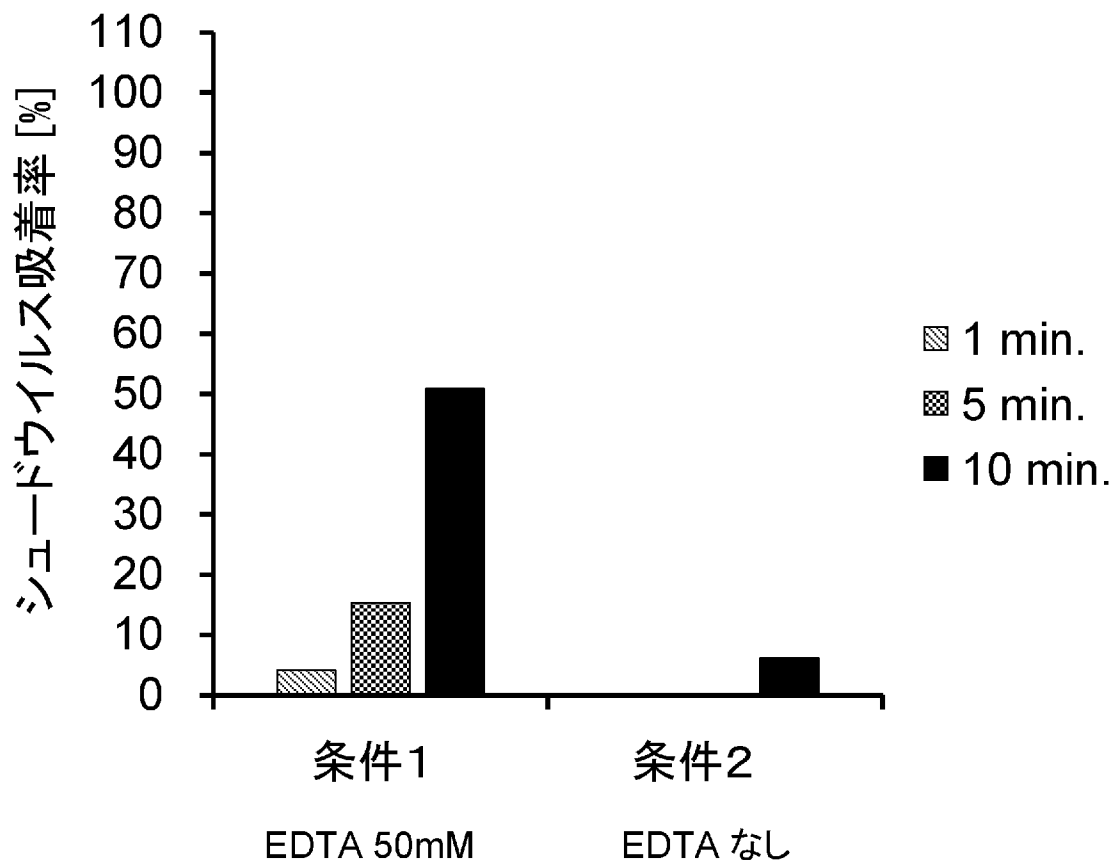
[図19]

繊維集合体の形成	繊維集合体	使用材料			
		繊維集合体 a	繊維集合体 a	繊維集合体 a	繊維集合体 a
表面改質処理 A	共重合体 (A)	共重合体 (A-1)	共重合体 (A-2)	共重合体 (A-1)	-
表面改質処理 B	重合体 (B)	-	-	重合体 (B-3)	-
表面改質処理 C	Dブロック元素(C)イオン	-	NiCl ₂	NiCl ₂	-
抗体担持処理	VHH抗体	CoVHH1	CoVHH1	CoVHH1	CoVHH1
抗体担持 繊維集合体サンプル	サンプルNo.	1	2	3	4

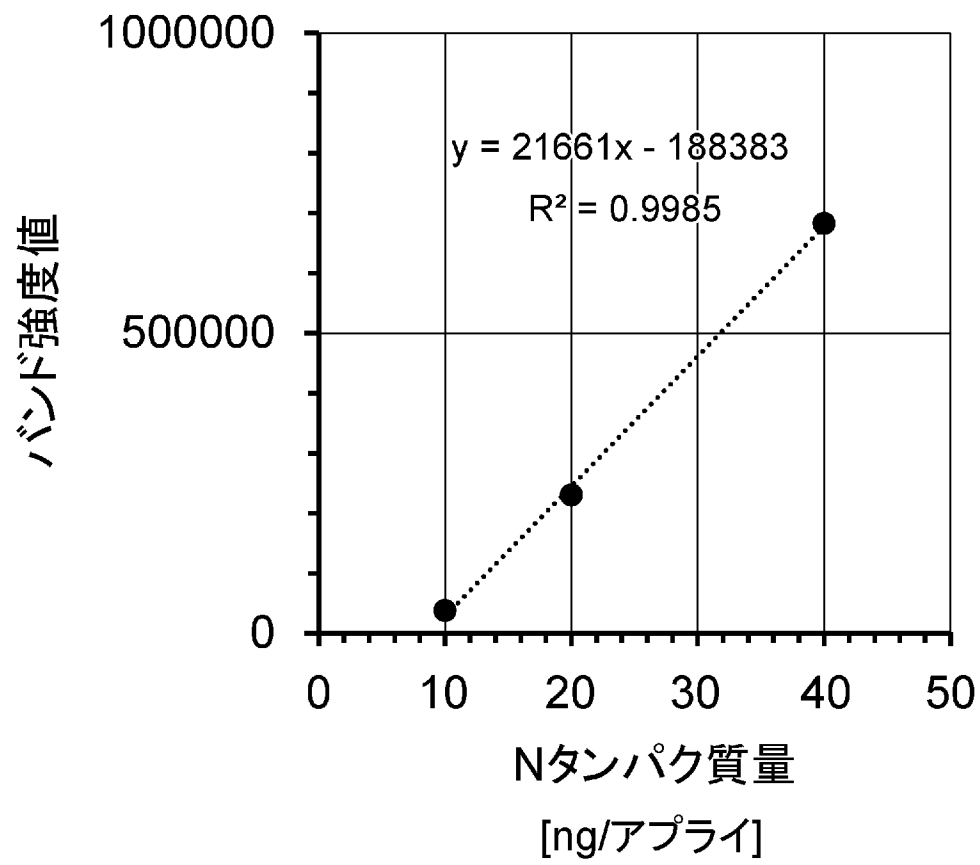
[図20]



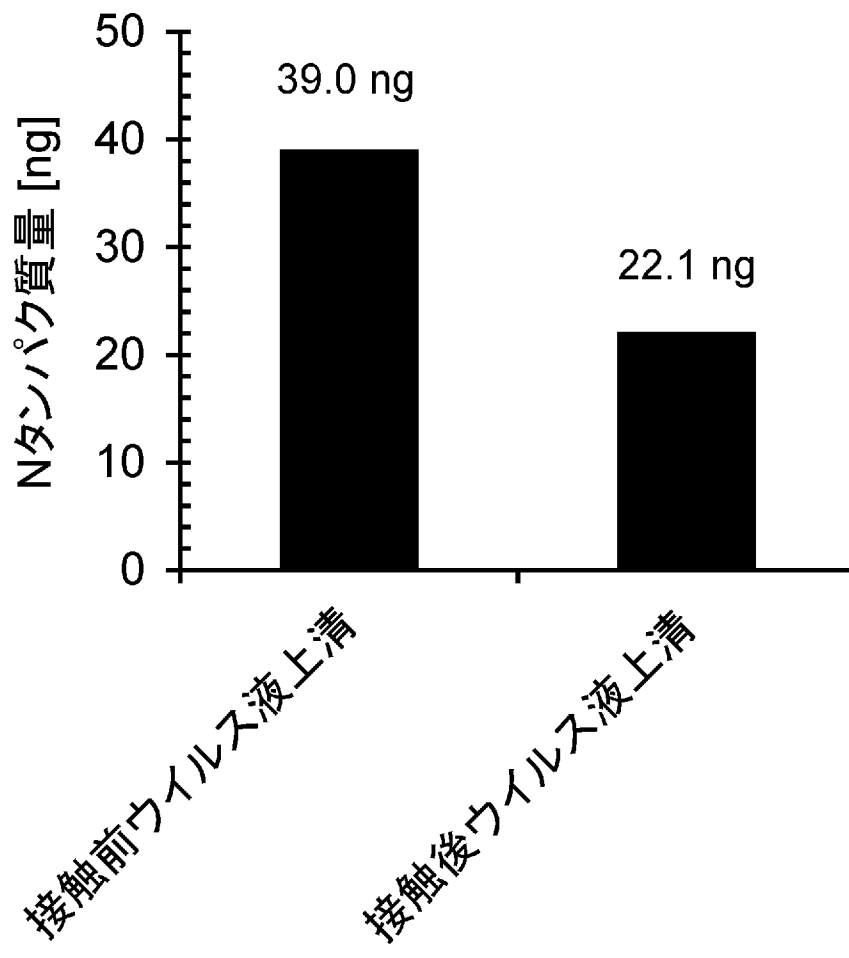
[図21]



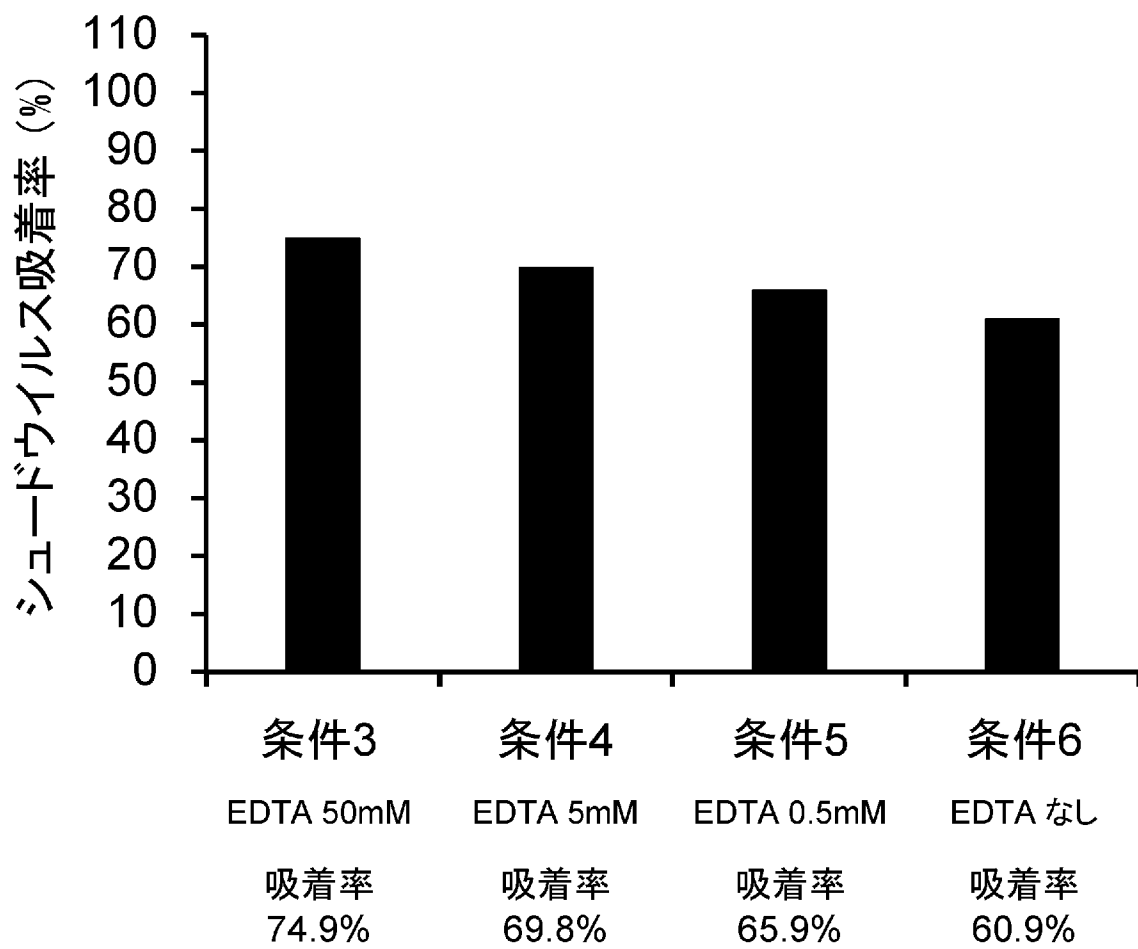
[図22]



[図23]



[図24]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/001883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 7/02(2006.01)i; **C07K 16/08**(2006.01)i; **C07K 19/00**(2006.01)i; **C12N 15/09**(2006.01)i; **C12Q 1/70**(2006.01)i;
G01N 33/543(2006.01)i; **G01N 33/569**(2006.01)i
 FI: C12N7/02 ZNA; G01N33/569 G; C12Q1/70; G01N33/543 555M; C07K19/00; C12N15/09 Z; C07K16/08 ZNA

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)

C12N7/00-7/08; C07K16/00-19/00; C12N15/09; C12Q1/70; G01N33/543; G01N33/569

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 1971-2022
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KONDO, T. et al. Antibody-like proteins that capture and neutralize SARS-CoV-2. SCIENCE ADVANCES. 14 October 2020, vol. 6, no. 42, eabd3916, pp. 1-12	1-17, 19, 20
A	abstract, etc.	18
Y	WO 2017/188346 A1 (UNIV TOKYO) 02 November 2017 (2017-11-02)	1-17, 19, 20
A	claims 1, 2, 4, 7-9, paragraph [0028], fig. 1	18
Y	JP 2009-545642 A (CIBA HOLDING INC) 24 December 2009 (2009-12-24)	1-17, 19, 20
A	claims 1, 10, paragraphs [0001], [0054]-[0056], etc.	18
Y	JP 2002-105434 A (LION CORP) 10 April 2002 (2002-04-10)	1-17, 19, 20
A	claims 1, 3, paragraph [0011], etc.	18

☒ 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
 “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

29 March 2022

Date of mailing of the international search report

05 April 2022

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.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2014-133784 A (KAO CORP) 24 July 2014 (2014-07-24) claims 1-3, paragraph [0031], etc.	1-17, 19, 20 18
Y A	HOY, C. F. O. et al. Rapid multiplex microfiber-based immunoassay for anti-MERS-CoV antibody detection. SENSING AND BIO-SENSING RESEARCH. 14 October 2019, vol. 26, 100304, pp. 1-7 in particular, "5. Discussion"	1-17, 19, 20 18
Y A	JP 2020-105458 A (KAO CORP) 09 July 2020 (2020-07-09) abstract, claim 3, paragraph [0059], etc.	5, 6, 9 18
Y A	US 2007/0264720 A1 (CUNNINGHAM, S. D. et al.) 15 November 2007 (2007-11-15) in particular, SEQ ID NO: 1-7	9 18
Y A	JUDS, C. et al. Combining Phage Display and Next-Generation Sequencing for Materials Sciences: A Case Study on Probing Polypropylene Surfaces. JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. 28 May 2020, vol. 142, pp. 10624-10628 fig. 1-3	9 18
Y A	学校法人北里研究所, 北里大学, 北里大学大村智記念研究所片山和彦教授らの研究グループが新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対して感染抑制能 (中和能) を有するVHH抗体の取得に成功, プレスリリース [オンライン], 07 May 2020 [retrieval date 29 March 2022], Internet: <URL: https://www.kitasato-u.ac.jp/jp/albums/abm.php?f=abm00026718.pdf&n=20200507_%E6%96%B0%E5%9E%8B%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9%E3%82%BC%88SARS-CoV-2%E3%89%E3%81%AB%E5%AF%BE%E3%81%97%E3%81%A6%E6%84%9F%E6%9F%93%E6%8A%91%E5%88%B6%E8%83%BD%E3%82%BC%88%E4%B8%AD%E5%92%8C%E8%83%BD%E3%82%92%E6%9C%89%E3%81%99%E3%82%8BVHH%E6%8A%97%E4%BD%93%E3%81%AE%E5%8F%96%E5%BE%97%E3%81%AB%E6%88%90%E5%8A%9F.pdf > in particular, "summary", (THE KITASATO INSTITUTE. KITASATO UNIVERSITY. A research group led by Prof. Kazuhiko Katayama at the Ōmura Satoshi Memorial Institute of Kitasato University has discovered SARS-Coronavirus-2 neutralizing VHH antibodies with therapeutic potential against COVID-19. Press Release [online].)	12 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/001883

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/001883

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2017/188346	A1	02 November 2017	(Family: none)	
JP	2009-545642	A	24 December 2009	US 2008/0033106 A1 claims 1, 9, paragraphs [0002], [0055]-[0057], etc. WO 2008/015138 A2 EP 2046932 A2 CN 101501172 A	
JP	2002-105434	A	10 April 2002	(Family: none)	
JP	2014-133784	A	24 July 2014	(Family: none)	
JP	2020-105458	A	09 July 2020	(Family: none)	
US	2007/0264720	A1	15 November 2007	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12N 7/02(2006.01)i; C07K 16/08(2006.01)i; C07K 19/00(2006.01)i; C12N 15/09(2006.01)i; C12Q 1/70(2006.01)i; G01N 33/543(2006.01)i; G01N 33/569(2006.01)i FI: C12N7/02 ZNA; G01N33/569 G; C12Q1/70; G01N33/543 555M; C07K19/00; C12N15/09 Z; C07K16/08 ZNA		
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）） C12N7/00-7/08; C07K16/00-19/00; C12N15/09; C12Q1/70; G01N33/543; G01N33/569		
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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で利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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/Biosis (STN)		
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
Y A	KONDO T., et al., Antibody-like proteins that capture and neutralize SARS-CoV-2, SCIENCE ADVANCES, 2020.10.14, Vol. 6, No. 42, eabd3916, pp. 1-12 Abstract等	1-17, 19, 20 18
Y A	WO 2017/188346 A1 (国立大学法人 東京大学) 02.11.2017 (2017-11-02) 請求項1, 2, 4及び7-9, [0028], 図1	1-17, 19, 20 18
Y A	JP 2009-545642 A (チバ ホールディング インコーポレーテッド) 24.12.2009 (2009-12-24) 請求項1及び10, [0001], [0054] - [0056]等	1-17, 19, 20 18
Y A	JP 2002-105434 A (ライオン株式会社) 10.04.2002 (2002-04-10) 請求項1及び3, [0011]等	1-17, 19, 20 18
☒ 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、一般的な技術水準を示すもの “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 29.03.2022		国際調査報告の発送日 05.04.2022
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） 鈴木 崇之 4N 4152 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

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
Y A	JP 2014-133784 A (花王株式会社) 24.07.2014 (2014 - 07 - 24) 請求項 1 - 3, [0031] 等	1-17, 19, 20 18
Y A	HOY C. F. O., et al., Rapid multiplex microfiber-based immunoassay for anti-MERS-CoV antibody detection, SENSING AND BIO-SENSING RESEARCH, 2019.10.14, Vol. 26, 100304, pp. 1-7 特に, 「5. Conclusion」	1-17, 19, 20 18
Y A	JP 2020-105458 A (花王株式会社) 09.07.2020 (2020 - 07 - 09) 要約, 請求項 3, [0059]等	5, 6, 9 18
Y A	US 2007/0264720 A1 (CUNNINGHAM S. D., et al.) 15.11.2007 (2007 - 11 - 15) 特に, SEQ ID N0s 1-7	9 18
Y A	JUDS C., et al., Combining Phage Display and Next-Generation Sequencing for Materials Sciences: A Case Study on Probing Polypropylene Surfaces, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2020.05.28, Vol. 142, pp. 10624-10628 Figs. 1-3	9 18
Y A	学校法人北里研究所, 北里大学, 北里大学大村智記念研究所片山和彦教授らの研究グループが新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対して感染抑制能 (中和能) を有するVHH抗体の取得に成功, プレスリリース [オンライン], 2020.05.07 [検索日 2022.03.29], インターネット: <URL: https://www.kitasato-u.ac.jp/jp/albums/abm.php?f=abm00026718.pdf&n=20200507_%E6%96%B0%E5%9E%8B%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9%E3%83%88SARS-CoV-2%E3%83%89%E3%81%AB%E5%AF%BE%E3%81%97%E3%81%A6%E6%84%9F%E6%9F%93%E6%8A%91%E5%88%B6%E8%83%BD%E3%83%88%E4%B8%AD%E5%92%8C%E8%83%BD%E3%89%E3%82%92%E6%9C%89%E3%81%99%E3%82%8B%E6%8A%97%E4%BD%93%E3%81%AE%E5%8F%96%E5%BE%97%E3%81%AB%E6%88%90%E5%8A%9F.pdf > 特に, 「概要」	12 18

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

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/JP2022/001883

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2017/188346	A1	02.11.2017	(ファミリーなし)	
JP	2009-545642	A	24.12.2009	US 2008/0033106 A1	
				Claims 1 and 9, [0002],	
				[0055]-[0057], etc.	
				WO 2008/015138 A2	
				EP 2046932 A2	
				CN 101501172 A	
JP	2002-105434	A	10.04.2002	(ファミリーなし)	
JP	2014-133784	A	24.07.2014	(ファミリーなし)	
JP	2020-105458	A	09.07.2020	(ファミリーなし)	
US	2007/0264720	A1	15.11.2007	(ファミリーなし)	