

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-257425

(P2005-257425A)

(43) 公開日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int. Cl.⁷

GO 1 N 33/53

GO 1 N 33/553

F I

GO 1 N 33/53

GO 1 N 33/553

テーマコード (参考)

T

審査請求 有 請求項の数 23 O L (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2004-68645 (P2004-68645)

(22) 出願日 平成16年3月11日 (2004.3.11)

(出願人による申告) 国等の委託研究の成果に係る特許出願 (平成15年度経済産業省委託研究、産業活力再生特別措置法第30条の適用を受けるもの)

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所
東京都千代田区丸の内一丁目6番6号

(74) 代理人 100068504

弁理士 小川 勝男

(74) 代理人 100086656

弁理士 田中 恭助

(74) 代理人 100094352

弁理士 佐々木 孝

(72) 発明者 関 悠介

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 塚本 晃

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株
株式会社日立製作所基礎研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫検査装置及び免疫検査方法

(57) 【要約】

【課題】

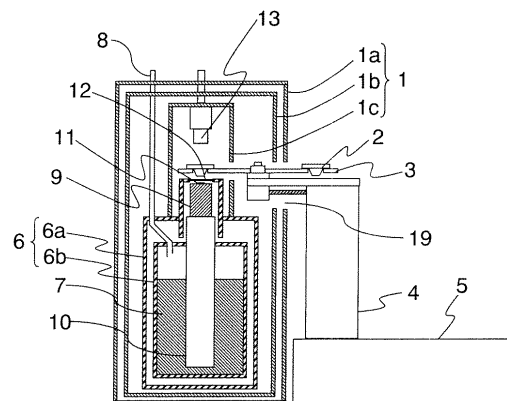
磁気微粒子とSQUID磁気センサを用いて、抗原抗体反応を磁気的方法により高感度に効率的に検出可能な免疫検査技術を提供する。

【解決手段】

磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器2を円周上に保持する円盤型試料ホルダー3と、ホルダー3をその中心軸の回りに回転させる回転手段4と、標識化検体を磁気シールド1の外部で磁化する磁化手段と、磁化された標識化検体から発生する磁場を磁気シールドの内部で検出する磁気センサ11とを有する。ホルダー2の回転により、異なる試料容器を保持する領域が順次磁気シールドの内部に挿入され、第1の試料容器に収納される標識化検体の磁化と、第2の試料容器に収納される標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行される。

【選択図】 図4

図4



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を円周上に保持する円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を検出する磁気センサと、前記磁気センサを囲む磁気シールドとを有し、前記複数の試料容器は前記円盤型試料ホルダーの回転により順次前記磁気シールドの外部から内部に挿入されるよう構成され、かつ、前記磁化手段は前記標準化検体を前記磁気シールドの外部で磁化し、前記磁気センサは磁化された前記標準化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出し、前記磁場の検出と前記磁化とが並行して実行されるよう構成したことを特徴とする免疫検査装置。 10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記磁気センサは、検出コイルと S Q U I D を具備することを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で、前記磁気センサの出力が収集されることを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を表示する表示手段を有することを特徴とする免疫検査装置。 20

【請求項 5】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を、複数回の前記円盤型試料ホルダーの回転毎に加算する加算手段と、前記加算手段による加算結果を表示する表示手段とを有することを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記回転手段は、超音波モーターを具備することを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記円盤型試料ホルダーの回転位置を検出する位置検出用のマーカーを、前記円盤型試料ホルダーの周辺部に具備することを特徴とする免疫検査装置。 30

【請求項 8】

請求項 7 に記載の免疫検査装置において、前記円盤型試料ホルダーの前記周辺部に照射されるレーザー光と、前記マーカーから反射される前記レーザー光を検出する光学センサとを具備することを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記磁気センサは酸化物超電導体薄膜により形成された S Q U I D を具備し、かつ、前記 S Q U I D に照射する光源が設けられ、前記光源から発する光の照射によって前記 S Q U I D を超電導転移温度以上に上げて磁束トラップを除去することを特徴とする免疫検査装置。 40

【請求項 10】

請求項 1 に記載の免疫検査装置において、前記検出コイルの面と、前記試料容器の内部底面との距離を d とした時、隣接して配置される前記試料容器の間隔が d^2 以上であることを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の免疫検査装置において、前記複数の試料容器が、前記同一円周上もしくは同心円周上に配置されることを特徴とする免疫検査装置。

【請求項 12】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に保持する円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を検出するSQUID磁気センサと、前記SQUID磁気センサを囲む磁気シールドとを有し、前記複数の試料容器は前記円盤型試料ホルダーの回転により順次前記磁気シールドの外部から内部に挿入されるよう構成され、かつ、前記磁化手段は前記標準化検体を前記磁気シールドの外部で磁化し、前記SQUID磁気センサは磁化された前記標準化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出し、前記磁場の検出と前記磁化とが並行して実行されるよう構成したことを特徴とする免疫検査装置。

10

【請求項13】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に保持する円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を検出するSQUID磁気センサと、前記SQUID磁気センサを囲む磁気シールドとを有し、前記複数の試料容器は前記円盤型試料ホルダーの回転により順次前記磁気シールドの外部から内部に挿入されるよう構成され、かつ、前記磁化手段は前記標準化検体を前記磁気シールドの外部で磁化し、前記SQUID磁気センサは磁化された前記標準化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出し、前記磁場の検出と前記磁化とが同時に実行されるよう構成したことを特徴とする免疫検査装置。

20

【請求項14】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を保持する試料ホルダーと、前記標識化検体を磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を検出するSQUID磁気センサとを有し、前記SQUID磁気センサの検出コイルの面と、前記試料容器の内部底面との距離を d とした時、隣接して配置される前記試料容器の間隔が $d/2$ 以上であることを特徴とする免疫検査装置。

【請求項15】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を円周上に保持する円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記複数の試料容器は前記円盤型試料ホルダーの回転により順次前記磁気シールドの外部から内部に挿入され、かつ、前記検出工程での磁場の検出と、前記磁化工程での磁化とが、並行して実行されることを特徴とする免疫検査方法。

30

【請求項16】

請求項15に記載の免疫検査方法において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で、前記磁気センサの出力が収集されることを特徴とする免疫検査方法。

【請求項17】

請求項15に記載の免疫検査方法において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を表示する表示工程を有することを特徴とする免疫検査方法。

40

【請求項18】

請求項15に記載の免疫検査方法において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を、複数回の前記円盤型試料ホルダーの回転毎に加算する加算工程と、前記加算工程で得られた加算結果を表示する表示工程とを有することを特徴とする免疫検査方法。

【請求項19】

請求項15に記載の免疫検査方法において、前記円盤型試料ホルダーの周辺部に具備する位置検出用のマーカを用いて、前記円盤型試料ホルダーの回転位置を検出する工程を

50

有することを特徴とする免疫検査方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の免疫検査方法において、前記円盤型試料ホルダーの前記周辺部にレーザー光が照射される工程と、前記マーカーから反射される前記レーザー光が光学センサにより検出される工程とを具備することを特徴とする免疫検査方法。

【請求項 21】

請求項 15 に記載の免疫検査方法において、前記磁気センサは、酸化物超電導体薄膜により形成された S Q U I D を具備し、前記 S Q U I D に光を照射して前記 S Q U I D を超電導転移温度以上に上げて磁束トラップを除去する工程を有することを特徴とする免疫検査方法。

10

【請求項 22】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に保持する円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で S Q U I D 磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記複数の試料容器は前記円盤型試料ホルダーの回転により順次前記磁気シールドの外部から内部に挿入され、かつ、前記検出工程での磁場の検出と、前記磁化工程での磁化とが、並行して実行されることを特徴とする免疫検査方法。

【請求項 23】

抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に保持する円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で S Q U I D 磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記複数の試料容器は前記円盤型試料ホルダーの回転により順次前記磁気シールドの外部から内部に挿入され、かつ、前記検出工程での磁場の検出と、前記磁化工程での磁化とが、同時に実行されることを特徴とする免疫検査方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、磁気微粒子と S Q U I D (超電導量子干渉素子: Superconducting Quantum Interference Device) 磁気センサを用いて、抗原抗体反応を磁気的方法により検出する免疫検査技術に関する。

30

【背景技術】

【0002】

近年、免疫反応によって種々の病原菌、がん細胞、DNA、環境有害物質等の検査対象を高感度に検出する要求が高まっており、そのための免疫検査装置の開発が盛んに行われている。免疫検査の一般的な方法として、検出対象とする抗原に選択的に結合する検出用抗体を蛍光酵素等の光学マーカーで標識して、抗原-抗体の結合反応を光学マーカーからの光信号を検出し、抗原の種類及び量を検出する光学的方法がある。しかし、光学的方法では、検出感度が十分ではなく、未結合の光学マーカーを洗い流す工程が必要であった。

40

【0003】

光学的方法を上回る検出感度を得るために、近年、磁気微粒子と S Q U I D 磁気センサを用い、抗原抗体反応を検出する磁気的方法が提案されている。この磁気的方法では、磁気微粒子で磁気的に標識された検出用抗体(以下、磁気マーカーという)を、非常に高感度な S Q U I D 磁気センサを用いて検出する。

【0004】

磁気マーカーを検出する方法について、以下に説明する、(1)磁化率の測定、(2)磁気緩和の測定、(3)残留磁気の測定、に基づく方法が提案されている。以下、(1)~(3)について説明する、

(1)磁化率を測定する方法:

50

S Q U I D 磁気センサの磁束検出方向と直角な方向から、磁気マーカーを磁化させる直流磁界を印加し、S Q U I D 磁気センサの磁束検出領域内を移動する磁気マーカーより生じた磁界の変化を測定している（例えば、特許文献 1、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3 を参照）。

【0005】

また、磁気マーカーに対して交流磁界を印加し、その信号を S Q U I D 磁気センサを用いて抗原抗体反応を検出している（例えば、特許文献 2 を参照）。

【0006】

(2) 磁気緩和を測定する方法：

磁気マーカーへの 1 m T のパルス磁界印加直後から 1 秒後までの磁気緩和を測定している。測定は未結合の磁気マーカーが共存する溶液中で行っており、結合した磁気マーカーを検出している（例えば、非特許文献 1、非特許文献 4、非特許文献 5、非特許文献 6 を参照）。

【0007】

また、液相及び固相中の被検体を磁気緩和測定により定量的に検出する方法、磁気緩和測定での検出のための化合物、並びに分析及び免疫マグネットグラフィーにおけるそれらの使用に関する報告がある（例えば、特許文献 3 を参照）。

【0008】

(3) 残留磁気を測定する方法：

磁気微粒子のサイズが大きくなると、磁気微粒子の残留磁気は緩和しなくなる。S Q U I D 磁気センサから離れた場所で磁気マーカーに 0.1 T 程度の磁界を印加し、磁気マーカーに残留磁化を発生させる。この後に、試料を乗せた基板を移動し残留磁化を S Q U I D 磁気センサで測定する（例えば、非特許文献 1、非特許文献 7、非特許文献 8 を参照）。

【0009】

残留磁気測定による液相及び固相における分析物の定量検出のための方法、この目的に適する化合物、並びに分析化学におけるその利用に関する報告がある（例えば、特許文献 4 を参照）。

【0010】

また、磁気マーカーを磁化させた後冷却し、磁気微粒子のブラウン運動を抑制させて S Q U I D 磁気センサにより磁気信号を高感度に検出する可能であるとの報告がある（例えば、特許文献 5 を参照）。

【0011】

また、試料が配置される回転体と、回転体上の試料が回転する際に磁気マーカーを磁化させる磁石と、常伝導部材で作成された検出コイルとを有し、回転毎に磁気マーカーを磁化させて、検出コイルの位置で磁場の検出を行なうとの報告がある（例えば、特許文献 6 を参照）。

【0012】

なお、磁気センサとを有しして S Q U I D センサを使用せず、誘導コイルを用いた磁気微粒子の測定に関する装置の報告がある（例えば、特許文献 7、特許文献 8 を参照）。

【0013】

以下、抗原抗体反応を検出する磁気的方法に関する具体例を説明しておく（例えば、非特許文献 1 を参照）。

【0014】

図 1 は、抗原抗体反応を用いた従来技術の磁気的免疫検査方法の手順例を模式的に説明する図である。

【0015】

図 1 (a) に示すように、試料容器の底面 1 0 2 に固定用抗体 1 0 1 を固定する。次に、試料容器に生体試料を注入すると、生体試料に含まれる抗原 1 0 3 は、図 1 (b) に示すように、抗原抗体反応によって固定用抗体 1 0 1 と選択的に結合する。次に、試料容器

10

20

30

40

50

に抗原103の標識となる磁気マーカーを注入すると、図1(c)に示すように、固定用抗体101に結合している抗原103に抗原抗体反応によって結合し、抗原103に結合していない未結合の磁気マーカー104bは溶液中をブラウン運動によってランダムに動く。

【0016】

抗原103に抗原抗体反応によって結合した磁気マーカーは参照番号104aで示されている。この状態で、試料に磁場を、図1(d)に示す矢印の方向に印加すると、抗原103に結合した磁気マーカー104aは磁化され、印加磁場がなくなっても磁気マーカー104aの残留磁気により、抗原103の量に比例した磁気信号が発生する。この磁気信号を高感度のSQUID磁気センサの検出コイル105で検出することによって、調べたい抗原の量を測定できる。 10

【0017】

なお、未結合の磁気マーカー104bも同様に磁化されるが、溶液中をランダムに運動しているので、これらの未結合の磁気マーカー104bからの磁気信号は相殺され、その総和は0となる。即ち、未結合の磁気マーカーを洗浄によって除去する必要がない。光学マーカーを用いた免疫検査では洗浄工程が必須であることを考慮すると、この洗浄工程が不要であるという特徴は、磁気マーカーを用いた免疫検査における長所の1つである。

【0018】

図2は、従来技術の磁気的免疫検査方法における磁気マーカーの例を模式的に説明する図である。磁気マーカーは、高分子202によって包まれた磁気微粒子201を、検出用抗体203と結合させた構造をもっている。例えば、磁気微粒子201として、直径25nmの Fe_3O_4 微粒子を用いている。磁気微粒子201にマクロモノマーを吸着させた後に、モノマーと架橋剤をテトラヒドロフラン溶媒中でラジカル共重合させることによって、磁気微粒子201を高分子202で包んだ構造を実現している。高分子202と磁気微粒子201を合わせた粒子の直径は約80nmである。 20

【0019】

図3は、残留磁気を用いた免疫検査の従来技術による結果例を示す図であり、抗原(IL8:インターロイキン8)の重さ w (pg)と信号磁束 s との関係を示す図である。抗原の重さは0.1pgから150pgまで変化させており、この範囲で両者にはよい相関関係が得られている。図3に示すように、この実験では、0.1pgまでの抗原(IL8)が検出できている。IL8の分子量は1万であるため、0.1pgは10attomolに相当する。このように、抗原の量と抗原に結合した磁気マーカーからの信号磁束はある相関関係を示すので、磁気マーカーからの信号磁束を高感度の磁気センサであるSQUIDで検出することによって、高感度に抗原を検出可能となる。 30

【0020】

【特許文献1】特開2001-33455号公報

【0021】

【特許文献2】特開2001-133458号公報

【特許文献3】特表平10-513551号公報

【特許文献4】特表平11-508031号公報 40

【特許文献5】特開2003-207511号公報

【特許文献6】特開2003-35758号公報

【特許文献7】特表2001-524675号公報

【特許文献8】特表2003-515743号公報

【非特許文献1】円福敬二： 応用物理学会誌 第73巻、第1号、28(2004)

【非特許文献2】K. Enpuku, et al.: Jpn. J. Appl. Phys. 38, L1102 (1999)

【非特許文献3】K. Enpuku, et al.: IEEE Trans. Appl. Supercond. 11, 661 (2001)

【非特許文献4】Y. R. Chemla, et al.: Proc. National Acad. Sciences of U.S.A. 97, 14268 (2000)

【非特許文献5】A. Haller, et al.: IEEE Trans. Appl. Supercond. 11, 1371 (2001) 50

【非特許文献6】S. K. Lee, et al.: Appl. Phys. Lett. 81, 3094 (2002)

【非特許文献7】R. Kotitz, et al.: IEEE Trans. Appl. Supercond. 7, 3678(1997)

【非特許文献8】K. Enpuku, et al.: IEEE Trans. Appl. Supercond. 13, 371 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

磁気マーカーを用いた磁気的方法による免疫検査装置の実用化のためには、多数の試料の効率的な測定が要求される。磁気的方法が光学的方法に比べて感度の点で上回っていても、検査の効率で劣っている限り、多数の検体を扱う血液検査等において実用的とは言えない。従来技術の磁気的方法では、いかに微量の磁気マーカーを測定するかにか主眼が置かれ、多数の試料を計測するための方法の具体的な提案は従来なされていない。 10

【0023】

従来磁気的方法では、生体試料あるいは磁気マーカーを収納する容器を固定して測定するか、あるいは、直線的に移動して測定する方法が採られていた。直線的に移動する機構では、必然的に移動方向を反転させる必要があり、移動方向の反転に際して移動速度の変化を生じるので、多数の生体試料の短時間計測に適していない。

【0024】

先述の特許文献1に記載の技術では、試料をSQUID磁気センサの磁束検出領域内で移動させる搬送手段を具備しているが、これは多数の試料を計測することを目的とするものではない。また、磁化コイルを磁気シールド内部に設置してあるため、SQUID磁気センサの検出する磁束と平行な方向の磁界を打ち消す磁界を発生する補償コイルによって、磁化コイルが発生する磁界の垂直成分を打ち消し、SQUID磁気センサの直下に実質的に水平な一様な磁界を形成するように調整を行う必要があった。 20

【0025】

先述の特許文献6（実施例10参照）に記載の技術では、回転軸を中心として試料を回転させ、常伝導検出コイルの位置で磁場の検出を回転毎に行ない、加算平均処理を行なっている。回転スピードは、測定したい帯域、例えば、10kHzのスピードに合わせることが望ましい。10kHzの場合、10000回転/秒（60000rpm）以上の回転が望ましいことになるが、実際にはこれらの速さの回転を作るとは難しいため、加算回数を多くとることでS/Nの改善を行なうことになる。なお、先述の特許文献6に記載の技術では、多数の試料を計測することについての記載はない。 30

【0026】

磁気的方法による免疫検査装置では、搬送手段を使用する場合には、搬送手段（例えば、駆動モーター等）の発生する磁場が磁気雑音となるという共通の課題がある。

【0027】

磁気的方法による免疫検査装置の実用化のために、試料を収納する多数の試料容器を試料容器搭載台に搭載して、順次各試料容器内の試料に関する計測を行なうことが考えられる。しかし、試料容器間の距離が小さ過ぎると磁気マーカーの発する磁気信号が干渉する可能性があり、試料容器間距離が大き過ぎると測定の効率が悪くなってしまふ。また、計測手順の制御装置や計測された信号のデータ処理装置の性能との兼ね合いを考慮すると、低価格の装置を実現する際に必要となる。 40

【0028】

そこで、本発明の目的は、磁気微粒子とSQUID磁気センサを用いて、抗原抗体反応を磁気的方法により高感度に効率的に検出可能な免疫検査技術を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0029】

上記目的を達成するために、本発明では、以下のような構成を有する。

【0030】

すなわち、磁気マーカーに外部磁場を印加する手段として磁石又は磁場発生コイルが磁気シールドの外部に配置され、磁気マーカーから発生する磁場を検出する磁気センサが磁 50

気シールドの内部に配置される。抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器は、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーの円周上に保持される。

【0031】

非磁性の円盤型試料ホルダーは、複数の試料容器を円周上に固定する機構を具備する。円盤型試料ホルダーは、超音波モーターから構成される回転機構により回転可能である。SQUID磁気センサは、磁気シールド装置の内部に配置される。円盤型試料ホルダーを磁気シールド装置内に挿入するための移動機構及び位置調整機構が設けられる。

【0032】

円盤型試料ホルダーの回転位置検出を行うために、円盤型試料ホルダーの周辺部につけられたマーカにレーザー光を照射し、その反射光を光学センサで読み取ることによって位置検出を行う機構が設けられる。円盤型ホルダーの一部が磁気シールドの外部に露出するように、磁気シールドの一部には円盤型ホルダー及び上記の回転機構を通すための穴が空けられており、ある位置の試料容器の試料中の磁気マーカから発生する磁場の計測中も上記の磁石又は磁場発生コイルにより、上記のある位置と異なる位置の試料容器の試料中の磁気マーカを磁化させることが可能なように構成される。

10

【0033】

本発明の免疫検査装置は、磁気マーカから発生する磁場を高感度に検出するSQUID、SQUIDを冷却するクライオスタット、SQUIDを駆動する駆動回路を有し、SQUIDの出力を収集し、表示及び加算処理を行う装置を有する。また、SQUIDをレーザー又はハロゲンランプの光源によって超電導転移温度以上に加熱して、磁気雑音の原因となる磁束トラップを除去するためのSQUID昇温用光源を有する。この磁束トラップの除去は、磁場の計測に先立って実行される。

20

【0034】

なお、本発明の免疫検査装置では、磁気センサの検出コイル面と試料容器の内部底面との距離を d とした時、隣接する試料容器を $d/2$ 以上の間隔を置いて配置して、即ち、隣接する試料容器間のギャップ距離を $d/2$ 以上として、隣接する試料容器内の磁気マーカから発する磁気信号の干渉を抑制している。

【0035】

以上、本発明の免疫検査装置を要約すると、以下の通りである。生体試料の位置制御及び連続計測を容易にするため、回転機構により回転制御可能な円盤型試料ホルダーを用いた。生体試料を収納する複数の試料容器を同一円周上に配置し、光学センサにより位置検出を行う。磁気シールドには試料容器を通すための穴を設け、試料に磁場を印加する機構を磁気シールドの外部に配置し、計測と試料の磁化を同時に行えるようにした。

30

【0036】

円盤型試料ホルダーのための回転機構には磁気雑音の小さな超音波モーターを使用した。磁気マーカの磁気信号をより正確に計測するために、円盤型試料ホルダーを複数回回転させて、試料が回転している状態で、1回転毎に磁気マーカの磁気信号を計測し、加算平均を行えるようにした。また、SQUIDの磁気雑音の原因となる磁束トラップを短時間で除去するために、SQUID昇温用光源を設けた。

40

【0037】

また、磁気センサの検出コイル面と試料容器の内部底面との距離を d とした時、試料容器を $d/2$ 以上の間隔を置いて配置することによって、隣接する試料容器内の磁気マーカから発する磁気信号の干渉がないようにした。

【0038】

以上のようにして、磁気マーカを用いた磁気的方法による免疫反応計測において、多数の生体試料を効率良く計測可能としている。

【発明の効果】

【0039】

本発明によれば、隣接する試料容器間での磁気干渉が少なく、多数の生体試料の抗原抗

50

体反応を高感度で効率良く短時間に検出可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0040】

以下、本発明の実施例について、図面を参照して詳細に説明する。

【0041】

本発明の実施例で説明する免疫検査装置及び免疫検査方法では、図2に示すような磁気マーカーを用いて、図1に示すような磁氣的免疫検査方法の手順例が適用される。また、本発明の実施例の免疫検査装置の磁場検出を行なう近傍で使用される構成要素は、非磁性材料で構成されることが、計測への磁気雑音の混入抑制の点から望ましい。

【0042】

図4は、本発明の一実施例になる免疫検査装置の一部構成を示す断面を含む図であり、装置の測定時における構成要素の配置状態を説明する図である。

【0043】

複数の試料容器2は、非磁性の円盤型試料ホルダー3（以下、単に、試料ホルダー3という）により円周上に固定されている。試料ホルダー3は回転機構4によって回転する。回転機構4は、移動ステージ5上で3次元方向に移動可能に保持されている。移動ステージ5上での回転機構4の移動により、試料ホルダー3は、磁気シールド1の内部へ移動され位置調整される。

【0044】

磁気マーカーの磁気信号を検出する高温超電導SQUID11（以下、単に、SQUID11という）は、サファイアロッド9及び銅ロッド10を介して、液体窒素7によって超電導転移温度以下に冷却され、真空断熱容器の外槽6a、真空断熱容器の内槽6bから構成される真空断熱容器6によって外部と熱的に遮断されている。真空断熱容器6は、SUSやFRP等の非磁性材料から構成される。真空断熱容器6の内槽6bの内部へ排気・供給ポート8を通して、気化した窒素の排気、液体窒素の供給が行なわれる。SQUID昇温用光源13は、SQUID11を加熱しトラップ磁束の除去に使用される。

【0045】

SQUID11は、環境磁気雑音の入力を低減するために、磁気シールド1によって囲まれている。磁気シールド1は、パーマロイ等の高透磁率材料から構成され、磁気シールド1a、1b、1cから構成される3層構造をもっている。なお、磁気シールドの効率をより向上させるために、磁気シールド1を多層構造とすることが望ましい。

【0046】

磁気シールド1（1a、1b、1c）の一部には切欠き穴19が形成されている。図4に示すように、測定時には、試料容器2及び試料ホルダー3の一部は、切欠き穴19から磁気シールド1の外部に露出した状態となっている。

【0047】

試料容器2の交換時又はSQUID11の制御回路の調整時には、試料ホルダー3及び試料容器2は完全に磁気シールド1の外部に露出した状態となる。

【0048】

以上説明した構成により、永久磁石又は磁場印加用コイルの発する磁場のSQUID11に対する影響を低減できる。

【0049】

即ち、磁気シールド1の内部にある試料容器2内の磁気マーカーの磁気信号をSQUID11によって測定しながら、磁気シールド1の外部にある他の試料容器2内の磁気マーカーに磁場を印加することが可能となる。その結果、試料ホルダー3を回転させることによって、磁気シールド1の内部にある試料容器2内の磁気マーカーから発生する磁場の測定と、磁気シールド1の外部にある他の試料容器2内の磁気マーカーの磁化とを、同時にもしくは並行して行うことができ、検査の効率を大幅に向上可能となる。

【0050】

図5は、本実施例の免疫検査装置の一部構成を示す断面図であり、SQUID及び冷却

10

20

30

40

50

系の構成を示す図である。

【0051】

試料容器2内の磁気マーカーとSQUID11との距離を小さくし、磁気信号の検出感度及び空間分解能を高くするために、試料容器2の下部にSQUID11を配置した構成とする。試料容器2の下部にSQUID11を配置するために、SQUID11を液体窒素により直接冷却するのではなく、熱伝導率の高い銅ロッド10及びサファイアロッド9を介してSQUID11を間接的に冷却する構造を採用している。SQUID11と銅ロッド10との間にサファイアロッド9を介することにより、銅ロッド10から発生する磁気雑音の影響を低減する効果がある。

【0052】

真空断熱容器6の外槽6a、内槽6bは、SUSやFRP等の非磁性材料で構成される。また、試料容器2内の磁気マーカーとSQUID11の距離を小さくするために、SQUID11と試料容器2の間は、厚さ1mm以下の薄いサファイアウインドウ12で隔てられている。磁場を高効率で検出するためには、SQUID11と試料容器2の内部底面との距離は1.5mm以下であることが望ましい。

【0053】

図6は、本実施例の免疫検査装置で使用する高温超電導SQUID11の構成を模式的に示す平面図である。

【0054】

検出コイル64及びSQUIDリング66は、SrTiO₃やMgO等の材料で構成される基板61上に、YBa₂Cu₃O_x等の高温超電導材料を薄膜形成することによって構成される。SQUIDリング66は、基板61上のバククリスタル接合面62でジョセフソン結合67a、67bを有している。

【0055】

検出コイル64は、2つのループを持つ8の字型の微分コイルを構成しており、検出コイル64に磁束が入力すると、2つのループの各ループに生じる誘導電流の差分量がSQUIDリング66に電流として流れる。この電流が磁束としてSQUIDリング66内に入力される。フィードバックコイル63は、検出コイル64のうち片方のループを囲うように基板61上にパターンニングされ形成されている。

【0056】

基板61上には、配線パット部65a、65b、65c、65d、65e、65fがパターンニングされている。図6に示すように、配線パット部65a、65b、65c、65dはそれぞれSQUIDリング66と電気接続されており、配線パット部65e、65fはそれぞれフィードバックコイル63と電気接続されている。

【0057】

図7は、本実施例の免疫検査装置の一部構成を示す斜視図であり、装置の測定時における構成要素の配置状態を説明する図である。図7は、図4に対応する図である。

【0058】

図7に示すように、磁気信号の測定時には、試料容器2及び試料ホルダー3の一部は、磁気シールド1aの外部に露出する構成をとる。この構成により、永久磁石又は磁場印加用コイルの発する磁場のSQUID11に対する影響を低減できる。

【0059】

即ち、磁気シールド1の内部にある試料容器2内の磁気マーカーの磁気信号をSQUID11によって測定しながら、同時にもしくは並行して磁気シールド1の外部にある試料容器2内の磁気マーカーを磁化させることが可能となる。その結果、試料ホルダー3を回転させることによって、磁場測定と磁化とを同時にもしくは並行して行うことができ、検査の効率を大幅に向上可能となる。

【0060】

図8は、本実施例の免疫検査装置の一部構成を示す断面を含む図であり、試料容器2の交換時及び高温超電導SQUID11の制御回路の調整時における、構成要素の配置状態

10

20

30

40

50

を説明する図である。図 8 で使用する参照番号は、図 4 で使用する参照番号と共通である。

【 0 0 6 1 】

試料容器 2 及び試料ホルダー 3 は、移動ステージ 5 によって磁気シールド 1 の外部に移動される。試料容器 2 及び試料ホルダー 3 が磁気シールド 1 の外部に移動した状態で、試料容器 2 を交換する。また、SQUID 11 の制御回路の調整を行う。この状態で SQUID 11 の自己磁気雑音が大きき場合には、SQUID 昇温用光源 13 によって SQUID 11 を超電導転移温度以上に加熱し、磁気雑音の原因となるトラップ磁束を除去する。SQUID 昇温用光源 13 は、レーザー又はハロゲンランプによって構成される。装置を短時間に計測可能な状態とするために、SQUID 昇温用光源 13 によって SQUID 11 を超電導転移温度以上に加熱するために要する時間は、数秒以内とすることが望ましい。

10

【 0 0 6 2 】

新たな試料容器 2 を試料ホルダー 3 に固定し、SQUID 11 の磁束トラップ除去及び SQUID 駆動回路の調整の後、移動ステージ 5 により、磁気シールド 1 (1 a、1 b、1 c) の切欠き穴 19 を通して、試料容器 2 を保持する試料ホルダー 3 を磁気シールド 1 の内部へ移動させることにより、図 4 に示す計測状態に移行する。

【 0 0 6 3 】

図 9 は、本実施例の免疫検査装置の一部構成を示す断面図であり、円盤型試料ホルダーの回転機構及び磁場印加機構の構成を模式的に示す図である。

20

【 0 0 6 4 】

複数の試料容器 2 は、試料ホルダー 3 に円周上に固定されている。試料ホルダー 3 は、回転支持板 20 で保持されるタイミングベルト 18 を介して超音波モーター 16 によって回転する。試料ホルダー 3 の中心軸は、回転支持板 20 に回転可能に支持されている。また、回転支持板 20 には、位置検出センサ 14、永久磁石又は磁場発生コイル 15 が配置されている。エンコーダー 17 は超音波モーター 16 の回転速度を検出する。超音波モーター 16 の回転速度は、毎分 10 回転から毎分 100 回転程度の範囲で調節可能である。

【 0 0 6 5 】

位置検出センサ 14 は、試料ホルダー 3 の周辺部にレーザー光を照射し、その反射光を光学センサで読み取ることによって、試料ホルダー 3 の周辺部の上面又は下面に形成される位置検出用マーカ 42 (図 12 で後述する) の位置検出を行う。マーカ 42 の位置検出によって、磁気信号の加算平均を行うことが可能となり、加算平均を行うことによって磁気信号の S / N を向上できる。回転速度が毎分 60 回転であれば、1 分間で 60 回の加算平均された信号を取得できる。

30

【 0 0 6 6 】

永久磁石又は磁場発生コイル 15 の発生する磁場によって、試料容器 2 に入っている磁気マーカを磁化させる。本実施例の免疫検査装置では、磁気マーカの検出方法として、磁気マーカ中の磁気微粒子の残留磁気を計測する方法又は / 及び磁気緩和を測定する方法が望ましい。磁気マーカを効率良く磁化するために、永久磁石又は磁場発生コイル 15 の発生する磁場は、鉛直方向に一様であることが望ましい。

40

【 0 0 6 7 】

図 10 は、本実施例の免疫検査装置において、最近接の試料容器 2 内の磁気マーカの磁気信号の相互干渉を説明するための図であり、磁気センサの検出コイル面と試料容器 2 の内部底面との距離 d と磁気モーメント M の位置関係を説明する図である。図 10 は、試料ホルダー 3 に試料容器 2 を最適配置条件を求めるためのモデル図として使用される。

【 0 0 6 8 】

図 10 に示すように、生体試料と結合した磁気マーカの磁気モーメントの総和が、z 方向の磁気モーメント $M = (0, 0, m)$ として、原点 $O (0, 0, 0)$ に存在するものと仮定する。点 $(x, 0, d)$ における z 方向の磁場を $B_z (x) = B_z (x, 0, d)$ 、 $\theta = \tan^{-1} (| x | / d)$ 、 $B_z (0) = m$ として、 $B_z (x) / B_z (0)$ は、

50

(数1)で示される。

$$B_z(x)/B_z(0) = (1 - 3 \sin^2 \theta / 2) \cos^3 \theta \quad \dots (\text{数1})$$

図11は、本実施例の免疫検査装置において、(数1)を x/d の関数として示すグラフである。

【0069】

磁気モーメントMによる信号は、原点O(0, 0, 0)から離れるに従って減衰し、図11に示すように、 $B_z(x)/B_z(0)$ は、 $x = \pm d/2 \pm 1.4d$ で0となり、 $|x| = d/2 \pm 1.4d$ ではほぼ0となる。従って、隣接する試料容器2内の磁気マーカーの磁気信号が互いに干渉しないためには、少なくとも試料容器2間の距離を $d/2 \pm 1.4d$ 以上にするのが好ましい。即ち、磁気センサの検出コイル面と試料容器の内部底面との距離をdとした時、最近接の試料容器間のギャップ距離を $d/2 \pm 1.4d$ 以上離して配置することのが好ましい。隣接する試料容器内から発する磁気信号の干渉を抑制するためには、条件 $d/2$ を満足すればよい。

【0070】

図12は、本実施例の免疫検査装置における円盤型試料ホルダーの一構成例を示す平面図である。

【0071】

試料ホルダー3は、樹脂材料等の非磁性材料から構成され、試料容器固定用の穴41が円周上に等間隔で配置されている。試料容器2は、穴41に固定保持される。また、回転位置検出のために、試料ホルダー3の周辺部の一箇所(上面又は下面)に、光学検出可能な位置検出用マーカー42がつけられている。位置検出用マーカー42は、試料ホルダー3と反射率の異なる構造であるものとする。位置検出センサ14は、1回転ごとに位置検出用マーカー42を検出する。

【0072】

図11の説明で述べたように、磁気センサの検出コイル面と試料容器2の内部底面との距離をdとして、試料容器2を $d/2$ 以上のギャップ距離で同一円周上に配置することが望ましい。試料ホルダー3の回転中心をO、各試料容器2の中心を P_j ($j = 1, \dots, N$: 図11では、 $N = 12$ の例を示す)とし、 $|OP_j| = R$ 、 $\angle OP_i OP_j = \theta_{ij}$ とおく。Rは、複数の容器が配置される円周の半径である。この時、 $|P_i P_j| = 2R \sin(\theta_{ij}/2) \geq d/2 \pm 1.4d$ 、即ち、(数2)を満足するように試料容器2を

$$\theta_{ij} \geq 2 \sin^{-1} (d / (2R)) \quad \dots (\text{数2})$$

図13は、本実施例の免疫検査装置の全体構成を示す図である。

【0073】

アルミニウム等の導電材料より構成されるケース51の中に、図4から図9、図12により説明した免疫検査装置の主要部を収納することによって、免疫検査装置の主要部を保護し電磁シールドできる効果がある。

【0074】

真空排気ポンプ52は、ケース51内の真空断熱容器6の真空槽を排気する。SQUID11の出力は、制御回路54及びコンピュータ56によって処理され、オシロスコープ53、表示装置55に計測結果が表示される。

【0075】

図14は、本実施例の免疫検査装置における計測手順を説明するフロー図である。

【0076】

まず、試料の準備を行う。ここでは、図1で説明したように、試料容器2に固定用抗体を結合させた後、生体試料を試料容器2に入れ、次に磁気マーカーを入れ混合して、試料容器2内で抗原抗体反応を進行させる。この反応が完了した試料容器2を試料ホルダー3に固定する(工程S1)。

【0077】

次に、SQUID11の調整を行う(工程S2~工程S4)。工程S2では、SQUID

10

20

30

40

50

D制御回路の調整を行い、FLL回路を動作させる。この状態でSQUID11の自己雑音を測定し(工程S3)、磁束トラップに起因する磁気雑音が大きな場合は、SQUID加熱用光源によってSQUID11を超電導転移温度以上に加熱して、再度超電導状態に戻すことによってSQUID11にトラップされた磁束を除去する(工程S4)。

【0078】

工程S2~工程S4によりSQUID11の調整が終わると、移動ステージ5により、試料ホルダー3は磁気シールド1の内部に挿入され、計測位置で止まる(工程S5)。そして、試料ホルダー3が所定の回転速度で回転し(工程S6)、計測が開始される(工程S7)。この時、磁気シールド1の外部では、磁気マーカーの磁化が同時に行われている。SQUID11の出力はコンピュータに取り込まれ、加算平均処理が行われる。計測が終了すると、試料ホルダー3は、回転を中止し最初の位置に移動して、一連の手順が終了する(工程S8)。

10

【0079】

以下、図15、図16、図17に基づいて、本実施例の免疫検査装置の操作の手順例を表示装置55の表示画面を用いて説明する。

【0080】

図15は、本実施例の免疫検査装置の初期状態における表示画面例を示す図である。

【0081】

図16は、本実施例の免疫検査装置において、計測パラメータの設定を行う表示画面例を示す図である。

20

【0082】

図17は、本実施例の免疫検査装置において、計測パラメータ設定の確認を行う表示画面例を示す図である。

【0083】

図15に示す初期画面では、測定モードとして、「残留磁化計測」、「緩和磁化計測」、「ノイズ測定」及び「トラップ解除」のモードが示され、使用者はモードを選択する。例えば、「ノイズ測定」のモードが選択されると、バックグラウンドの磁気信号の測定を行い、その周波数特性が表示画面に表示される。「残留磁化計測」あるいは「緩和磁化計測」のモードが選択されると、装置は選択された測定モードに移行し、図16に示される画面が表示される。ここで、「サンプリング周波数」、「加算回数」、「回転速度(回転数)」、「待ち時間」のそれぞれ計測パラメータの設定を行う。

30

【0084】

計測パラメータの設定後、図16に示す表示画面で、「計測開始」を選択すると、図17に示す画面が表示される。ここでは、図16に示した画面で設定した「計測パラメータの確認」を行う。ここに示す測定では、サンプリング周波数=200Hz、加算回数=100回、回転数=60rpm、待ち時間=10sと設定している。ここで、「OK」を選択すると、待ち時間=10秒が経過した後に、移動機構が駆動を開始し、試料ホルダー3が磁気シールド1内に挿入され、試料ホルダー3の回転が開始され、試料ホルダー3の回転速度(回転数)が60rpmに到達した時点で、磁場の計測が開始される。

【0085】

ここでは、加算回数=100回と設定しているので、計測の開始から試料ホルダー3が100回転した時点で、計測は終了する。回転速度=60rpmなので、試料ホルダー3の1回転に要する時間は1秒であり、計測される信号の100回加算のために要する時間は100秒となる。計測が終了すると、試料ホルダー3の回転は停止され、移動機構が駆動して試料ホルダー3は磁気シールド1の外部の初期位置に移動される。

40

【0086】

図18は、本発明の実施例の免疫検査装置により12個の各試料容器内の試料に関して検出された磁気信号の時間波形を示すグラフである。

【0087】

図18の計測では、磁気微粒子(例えば、品名nanomag-D、マイクロモド社製

50

）そのものを試料として用いた。使用した試料量は、 Fe_3O_4 のみの重量として、それぞれ、試料番号 - 1、2、3 では 2.3×10^4 pg、試料番号 - 4、5、6 では 1.2×10^3 pg、試料番号 - 7、8、9 では 2.3×10^3 pg、試料番号 - 10、11、12 では 1.2×10^4 pg である。試料番号 - j (j = 1、...、12) の試料は、試料容器 - j (j = 1、...、12) の内部底面に保持されている。

【0088】

また、図18の計測を行なった免疫検査装置における、試料ホルダー3の回転中心半径は、 $R = 75$ mm、磁気センサの検出コイル面と試料容器2の内部底面との距離は、 $d = 1.5$ mm (従って、 $d_2 = 2.1$ mm) である。12個の各試料容器は半径 $R = 75$ mm の円周上に等間隔に配置した。従って、隣接する試料容器の中心間距離は 38.8 mm である。使用した試料容器の底面の半径は 2.5 mm であり、隣接する試料容器間のギャップ距離は $(38.8 - 2 \times 2.5)$ mm = 33.8 mm である。明らかに、隣接する試料容器内の磁気微粒子から発する磁気信号の干渉を抑制するための先述した条件 d_2 は満たされている。

10

【0089】

図18の縦軸はSQUID磁気センサによる出力結果(信号磁束 s)、横軸は時間(秒)を示す。図18に示すように、試料ホルダー3の回転により各試料容器2がSQUID磁気センサ11の下部を通過するとき大きな磁気信号が得られている。横軸の時間位置、(0 ~ 0.25) 秒、(0.75 ~ 1.00) 秒に出現している磁気信号は、時間軸方向の順に、試料容器 - 1、2、3、試料容器 - 10、11、12 内の試料に由来するものである。図18に示す例では、試料ホルダー3の回転速度は 60 rpm であり、1回転に要する時間は1秒である。仮に、12個の全ての試料容器2内の試料から有意な磁気信号が検出される場合には、 0.083 (= $1/12$) 秒間隔で有意な信号が検出される。位置検出センサによって位置検出用マーカの位置を検出し、この検出を同期信号として、検出された磁気信号の加算平均を行う。

20

【0090】

図18(a)は、加算平均をしていない磁気信号を示し、図18(b)は、10回の加算平均された磁気信号を示し、図18(c)は、100回の加算平均された磁気信号を示す。図18(a)、図18(b)、図18(c)に示す信号波形の比較から明らかなように、検出された磁気信号の加算平均によって、磁気信号のS/Nの大幅な向上を認めることができる。S/Nの向上により磁気信号をより正確に計測可能となる。

30

【0091】

また、例えば、100回の加算平均しても計測に要する時間は100秒であり、試料ホルダー3を回転させる構成により、短時間で加算平均データを得ることが可能となる。直線的に試料を移動させる従来方式では、このように短時間で加算平均を取ることが困難である。こうして得られた各試料容器2からの磁気信号の出力を、図3に示されるような予め求められている相関関係を用いて、重さ又はモル数に換算して、各試料容器2に含まれる抗原の量を検出できる。

【0092】

図19は、円盤型試料ホルダーの別の構成例を示し、半径の異なる複数の円周上に試料容器2を固定可能な円盤型試料ホルダー3を示す平面図である。図19で使用する参照番号は、図12で使用する参照番号と共通である。

40

【0093】

試料ホルダー3は、図12の説明で述べたように、樹脂材料等の非磁性材料から構成され、試料容器固定用の穴41が半径の異なる複数の円周上に配置されている。ここでは、3つの同心円周上にそれぞれ12個ずつ計36個の試料容器固定用の穴41が配置されている例を示す。試料容器2は穴41に固定保持される。また、回転位置検出のために、試料ホルダー3の周辺部の一箇所(上面又は下面)に、光学検出可能な位置検出用マーカ42がつけられている。図19に示すように、多数の試料を円盤型試料ホルダーに固定するために、試料ホルダー3には半径の異なる複数の円周上に試料容器固定用の穴41が配

50

置されている。試料ホルダー 3 に固定される試料容器 2 の数を増やすことにより、スループット向上を実現できる。

【0094】

図 1 1 及び図 1 2 の説明で述べたように、磁気センサの検出コイル面と試料容器 2 の内部底面との距離を d として、試料容器 2 を d 2 以上のギャップ距離 で配置することが望ましい。

【0095】

図 2 0 は、図 1 9 の円盤型試料ホルダーを用いた免疫検査装置の一部断面を含む図であり、試料容器の交換時及び S Q U I D 1 1 の制御回路の調整時における、構成要素の配置状態を説明する図である。図 2 0 で使用する参照番号は、図 4 で使用する参照番号と共通である。

10

【0096】

複数の試料容器 2 は、図 1 9 で説明した試料ホルダー 3 により、半径の異なる複数の同心円周上に固定されている。ここでは、図 1 9 と同様に、3 つの同心円周上にそれぞれ 1 2 個ずつ計 3 6 個の試料容器固定用の穴 4 1 が配置されている例を示す。ここでは、3 つの同心円周上に固定されている試料を効率良く検出するために、図 2 0 のように 3 個の S Q U I D 1 1 を有している。それぞれの S Q U I D 1 1 は、試料ホルダー 3 を磁気シールド 1 内に挿入した時に 3 つの同心円周上に固定されている試料が S Q U I D 1 1 の直上を通過するように間隔を置いて配置されている。また、ここでは S Q U I D 1 1 を 3 個有するため、S Q U I D 昇温用光源 1 3 も 3 個有する構成となっている。この構成により、単位時間あたりに検出する試料の数を向上できる。

20

【0097】

図 2 1 は、本発明の免疫検査装置の一部構成を示す斜視図であり、試料の分注時における構成要素の配置状態を説明する図である。

【0098】

検査対象である検体は、分注機構 3 0 3 により検体格納部 3 0 7 に複数備えられた検体容器 3 0 6 から試料ホルダー 3 上に複数配置された試料容器 2 に分注される。また、磁気マーカーは、分注機構 3 0 2 により磁気マーカー格納部 3 0 5 に複数備えられた磁気マーカー容器 3 0 4 から、同様に試料容器 2 に分注される。その後、攪拌機構 3 0 1 により、試料容器 2 内の検体及び磁気マーカーは攪拌される。分注機構 3 0 2、3 0 3 及び攪拌機構 3 0 1 は可動アームによって上下運動及び回転運動が可能であるものとする。試料容器 2 内の検体及び磁気マーカーの混合溶液を十分に攪拌した後、試料容器 2 内の混合溶液の温度を抗原抗体反応に最適な温度、例えば 3 7 から 4 0 程度に保つことにより、抗原抗体反応を進行させる。所定の反応時間の後、図 1 4 で説明した工程 S 2 に移行し、同様に工程 S 8 まで進行して一連の手順が終了する。

30

【0099】

以下に、本発明の免疫検査装置の特徴を整理しておく。

【0100】

(1) 本発明の免疫検査装置は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出する磁気センサとを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドに形成された穴部から前記磁気シールドの内部に挿入され、第 1 の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第 1 の前記試料容器と異なる第 2 の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行されることを特徴とする。

40

【0101】

(2) 前記 (1) の装置において、前記磁気センサは検出コイルと S Q U I D を具備す

50

ることを特徴とする。

【0102】

(3) 前記(1)の装置において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で、前記磁気センサの出力が収集されることを特徴とする。

【0103】

(4) 前記(1)の装置において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を表示する表示手段を有することを特徴とする。

【0104】

(5) 前記(1)の装置において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を、複数回の前記円盤型試料ホルダーの回転毎に加算する加算手段と、前記加算手段による加算結果を表示する表示手段とを有することを特徴とする。

10

【0105】

(6) 前記(1)の装置において、前記回転手段は超音波モーターを具備することを特徴とする。

【0106】

(7) 前記(1)の装置において、前記円盤型試料ホルダーの回転位置を検出する位置検出用のマーカを、前記円盤型試料ホルダーの周辺部に具備することを特徴とする。

【0107】

(8) 前記(7)の装置において、装置において、前記円盤型試料ホルダーの前記周辺部に照射されるレーザー光と、前記マーカから反射される前記レーザー光を検出する光学センサとを具備することを特徴とする。

20

【0108】

(9) 前記(1)の装置において、前記磁気センサは酸化物超電導体薄膜により形成されたSQUIDを具備し、前記SQUIDに照射する光源を有し、前記光源から発する光の照射によって前記SQUIDを超電導転移温度以上に上げて磁束トラップを除去することを特徴とする。

【0109】

(10) 前記(1)の装置において、前記検出コイルの面と、前記試料容器の内部底面との距離を d とした時、隣接して配置される前記試料容器の間隔が $d/2$ 以上であることを特徴とする。

30

【0110】

(11) 前記(10)の装置において、前記複数の試料容器が同一円周上に配置されることを特徴とする。

【0111】

(12) 本発明の免疫検査装置は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出するSQUID磁気センサとを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行されることを特徴とする。

40

【0112】

(13) 本発明の免疫検査装置は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化手段と、磁化された前記

50

標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出するSQUID磁気センサとを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、同時に実行されることを特徴とする。

【0113】

(14)本発明の免疫検査装置は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を固定保持し、非磁性体から構成される試料ホルダーと、前記標識化検体を磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を検出するSQUID磁気センサとを有し、前記SQUID磁気センサの検出コイルの面と、前記試料容器の内部底面との距離を d とした時、隣接して配置される前記試料容器の間隔が $d/2$ 以上であることを特徴とする。

10

【0114】

(15)本発明の免疫検査装置は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を半径の異なる複数の同心円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する複数の磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出する単一又は複数のSQUID磁気センサとを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、複数の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記試料容器と対向する位置に固定保持される複数の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行されることを特徴とする。

20

【0115】

(16)本発明の免疫検査装置は、検体及び磁気微粒子で標識された検出用抗体を試料容器に分注する分注機構と、試料容器内の溶液を混合する攪拌機構を有し、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーと、前記円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転手段と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で検出するSQUID磁気センサとを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行されることを特徴とする。

30

【0116】

以下に、本発明の免疫検査方法の特徴を整理しておく。

【0117】

(1)本発明の免疫検査方法は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドに形成された穴部から前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と異なる第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行されることを特徴とする。

40

【0118】

50

(2) 前記(1)の方法において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で、前記磁気センサの出力が収集されることを特徴とする。

【0119】

(3) 前記(1)の方法において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を表示する表示工程を有することを特徴とする。

【0120】

(4) 前記(1)の方法において、前記円盤型試料ホルダーが回転している状態で前記磁気センサにより検出された信号を、複数回の前記円盤型試料ホルダーの回転毎に加算する加算工程と、前記加算工程で得られた加算結果を表示する表示工程とを有することを特徴とする。

【0121】

(5) 前記(1)の方法において、前記円盤型試料ホルダーの周辺部に具備する位置検出用のマーカーを用いて、前記円盤型試料ホルダーの回転位置を検出する工程を有することを特徴とする。

【0122】

(6) 前記(4)の方法において、前記円盤型試料ホルダーの前記周辺部にレーザー光が照射される工程と、前記マーカーから反射される前記レーザー光が光学センサにより検出される工程とを具備することを特徴とする。

【0123】

(7) 前記(1)の方法において、前記磁気センサは酸化物超電導体薄膜により形成されたSQUIDを具備し、前記SQUIDに光を照射して前記SQUIDを超電導転移温度以上に上げて磁束トラップを除去する工程を有することを特徴とする。

【0124】

(8) 本発明の免疫検査方法は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部でSQUID磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、並行して実行されることを特徴とする。

【0125】

(9) 本発明の免疫検査方法は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部でSQUID磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、同時に実行されることを特徴とする。

【0126】

(10) 本発明の免疫検査方法は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を半径の異なる複数の同心円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部で単一又は複数のSQUID磁気センサによ

10

20

30

40

50

り検出する検出工程とを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、同時に実行されることを特徴とする。

【0127】

(11)本発明の免疫検査方法は、検体及び磁気微粒子で標識された検出用抗体を試料容器に分注する分注工程と、試料容器内の溶液を混合する攪拌工程と、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を同一の円周上に固定保持し、非磁性体から構成される円盤型試料ホルダーをその中心軸の回りに回転させる回転工程と、前記標識化検体を磁気シールドの外部で磁化する磁化工程と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を前記磁気シールドの内部でSQUID磁気センサにより検出する検出工程とを有し、前記円盤型試料ホルダーの回転により、異なる前記試料容器を固定保持する領域が順次、前記磁気シールドの内部に挿入され、第1の前記試料容器に収納される前記標識化検体の磁化と、前記第1の前記試料容器と対向する位置に固定保持される第2の前記試料容器に収納される前記標識化検体から発生する磁場の検出とが、同時に実行されることを特徴とする。

【0128】

以下に、本発明の免疫検査装置における試料容器の配置方法の特徴を整理しておく。

【0129】

(1)本発明の免疫検査装置における試料容器の配置方法は、抗原抗体反応により磁気微粒子で検体が標識された標識化検体を収納する複数の試料容器を固定保持する試料ホルダーと、前記標識化検体を磁化する磁化手段と、磁化された前記標識化検体から発生する磁場を検出するSQUID磁気センサとを有する免疫検査装置における試料容器の配置方法であって、前記SQUID磁気センサの検出コイルの面と、前記試料容器の内部底面との距離を d とした時、隣接して配置される前記試料容器の間隔が $d/2$ 以上となるように、複数の前記試料容器が前記試料ホルダーに固定保持され配置されることを特徴とする。

【0130】

(2)前記(1)の配置方法において、複数の前記試料容器が前記試料ホルダーに同一円周上に配置されることを特徴とする。

【0131】

(3)前記(1)の配置方法において、複数の前記試料容器が前記試料ホルダーに半径の異なる複数の同心円周上に配置されることを特徴とする。

【0132】

以上、本発明によれば、隣接する試料容器間での磁気干渉が少なく、多数の生体試料の抗原抗体反応を高感度で効率良く短時間に検出可能な免疫検査技術を実現できる。

【図面の簡単な説明】

【0133】

【図1】抗原抗体反応を用いた従来の磁氣的免疫検査方法の手順例を説明する図。

【図2】従来の磁氣的免疫検査方法における磁気マーカの例を説明する図。

【図3】残留磁気を用いた免疫検査の従来技術による結果例を示す図。

【図4】本発明の一実施例になる免疫検査装置の一部構成を示す断面を含む図であり、装置の測定時における構成要素の配置状態を説明する図。

【図5】本発明の免疫検査装置における、SQUID及び冷却系の構成を示す断面図。

【図6】本発明の免疫検査装置で使用する高温超電導SQUIDの構成を模式的に示す平面図。

【図7】本発明の免疫検査装置の測定時における構成要素の配置状態を説明する斜視図。

【図8】本発明の免疫検査装置の一部構成を示す断面を含む図であり、試料容器の交換時及び高温超電導SQUIDの制御回路の調整時における、構成要素の配置状態を説明する図。

10

20

30

40

50

【図 9】本発明の免疫検査装置の一部構成を示す断面図であり、円盤型試料ホルダーの回転機構及び磁場印加機構の構成を模式的に示す図。

【図 10】本発明の免疫検査装置において、最近接の試料容器内の磁気マーカの磁気信号の相互干渉を検討するための図であり、磁気センサの検出コイル面と試料容器の内部底面との距離と磁気モーメントの位置関係を説明する図。

【図 11】本発明の免疫検査装置において、(数 1)を x/d の関数として示す特性線図。

【図 12】本発明の免疫検査装置における円盤型試料ホルダーの一構成例を示す平面図。

【図 13】本発明の免疫検査装置の全体構成を示す図。

【図 14】本発明の免疫検査装置における計測手順を説明するフロー図。

【図 15】本発明の免疫検査装置の初期状態における表示画面例を示す図。

【図 16】本発明の免疫検査装置において、計測パラメータの設定を行う表示画面例を示す図。

【図 17】本発明の免疫検査装置において、計測パラメータ設定の確認を行う表示画面例を示す図。

【図 18】本発明の免疫検査装置により検出された磁気信号の時間波形を示す特性線図。

【図 19】本発明の免疫検査装置において、円盤型試料ホルダーの別の構成例を示す平面図。

【図 20】図 19 の円盤型試料ホルダーを用いた免疫検査装置の一部断面を含む図であり、試料容器の交換時及び S Q U I D の制御回路の調整時における、構成要素の配置状態を説明する図。

【図 21】本発明の免疫検査装置の一部構成を示す斜視であり、試料の分注時における構成要素の配置状態を説明する図。

【符号の説明】

【0134】

1、1 a、1 b、1 c ... 磁気シールド、2 ... 試料容器、3 ... 円盤型試料ホルダー、4 ... 回転機構、5 ... 移動ステージ、6 ... 真空断熱容器、6 a ... 真空断熱容器の外槽、6 b ... 真空断熱容器の内槽、7 ... 液体窒素、8 ... 排気・供給ポート、9 ... サファイアロッド、10 ... 銅ロッド、11 ... 高温超電導 S Q U I D、12 ... サファイアウインドウ、13 ... S Q U I D 昇温用光源、14 ... 位置検出センサ、15 ... 磁石又は磁場発生コイル、16 ... 超音波モーター、17 ... エンコーダー、18 ... タイミングベルト、19 ... 切欠き穴、20 ... 回転支持板、41 ... 試料容器固定用の穴、42 ... 位置検出用マーカ、51 ... ケース、52 ... 真空排気ポンプ、53 ... オシロスコープ、54 ... 制御回路、55 ... 表示装置、56 ... コンピュータ、61 ... 基板、62 ... バイクリスタル接合面、63 ... フィードバックコイル、64 ... 検出コイル、65 a、65 b、65 c、65 d ... 配線パッド部、66 ... S Q U I D リング、67 a、67 b ... ジョセフソン結合、101 ... 固定用抗体、102 ... 試料容器底面、103 ... 抗原、104 a ... 結合した磁気マーカ、104 b ... 未結合の磁気マーカ、105 ... 検出コイル、201 ... 磁気微粒子、202 ... 高分子、203 ... 検出用抗体、301 ... 攪拌機構、302、303 ... 分注機構、304 ... 磁気マーカ容器、305 ... 磁気マーカ格納部、306 ... 検体容器、307 ... 検体格納部。

10

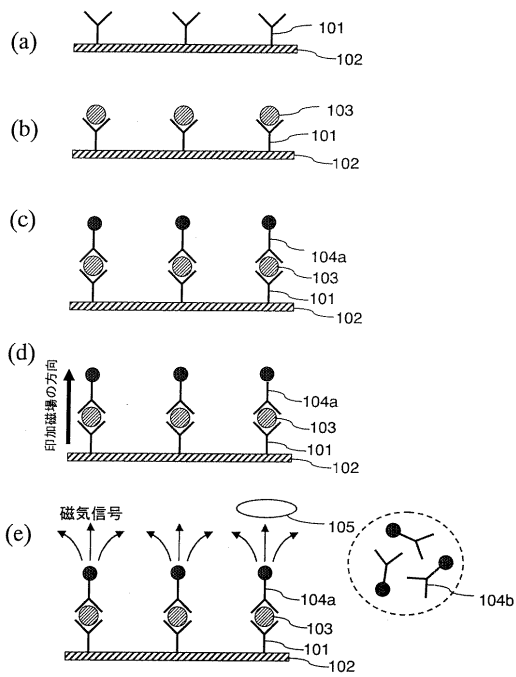
20

30

40

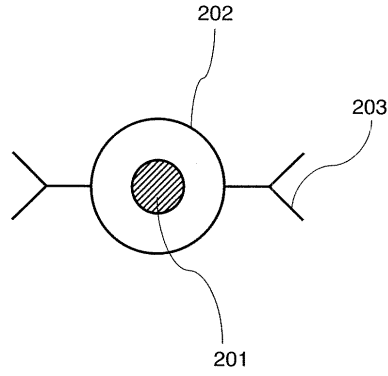
【 図 1 】

図1



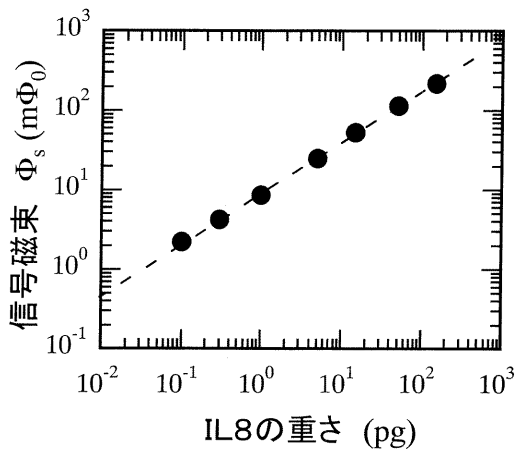
【 図 2 】

図2



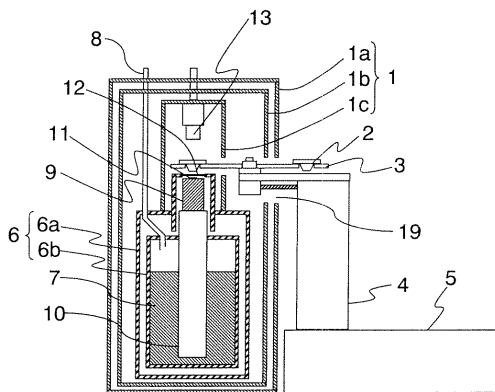
【 図 3 】

図3



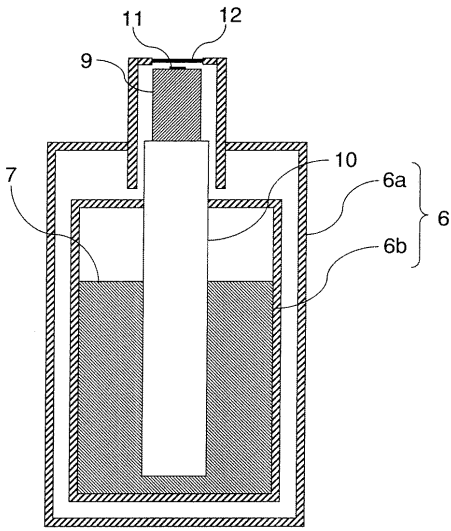
【 図 4 】

図4



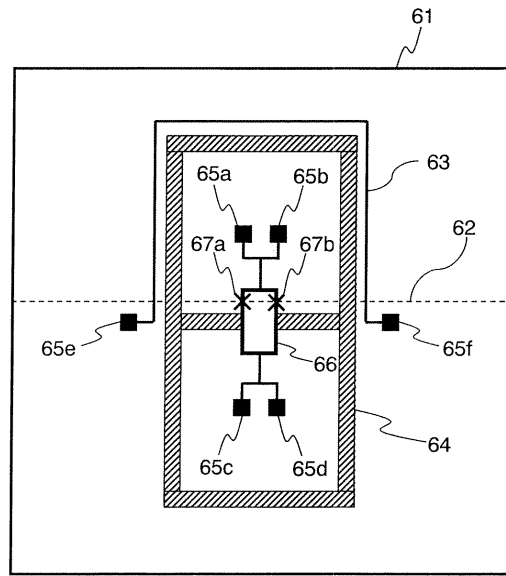
【 図 5 】

図5



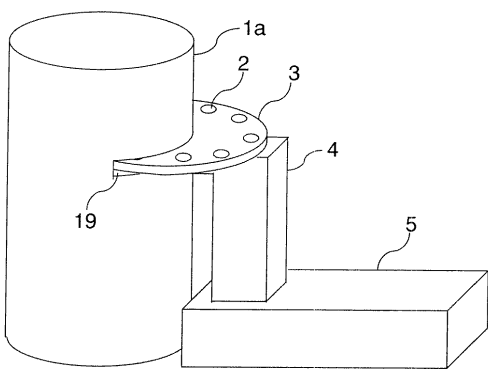
【 図 6 】

図6



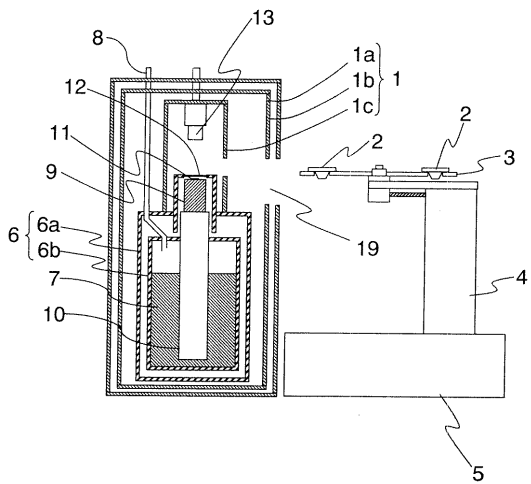
【 図 7 】

図7



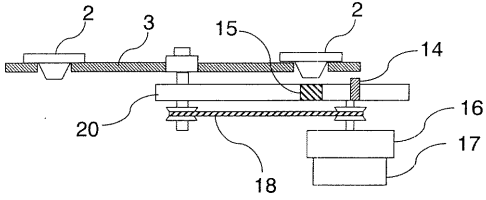
【 図 8 】

図8



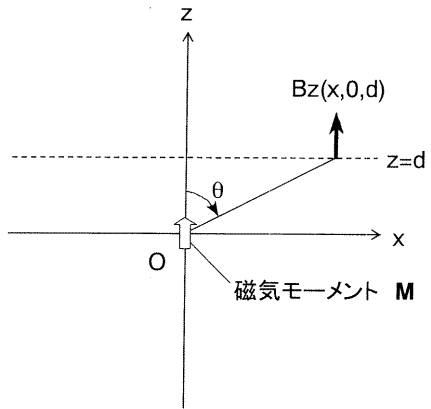
【 図 9 】

図9



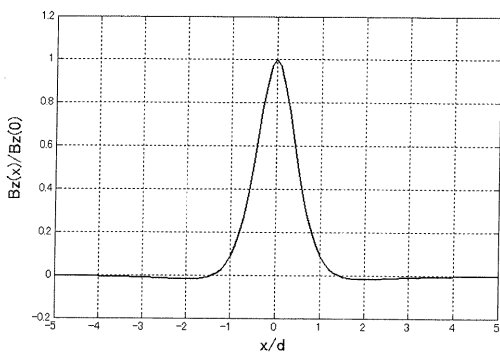
【 図 1 0 】

図10



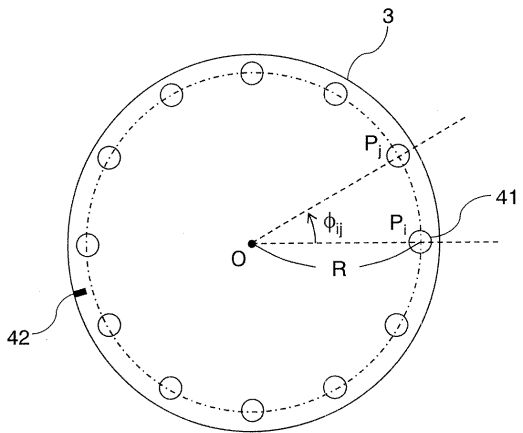
【 図 1 1 】

図11



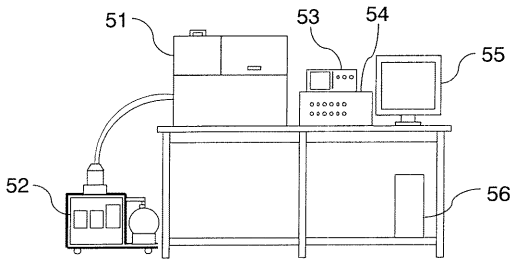
【 図 1 2 】

図12



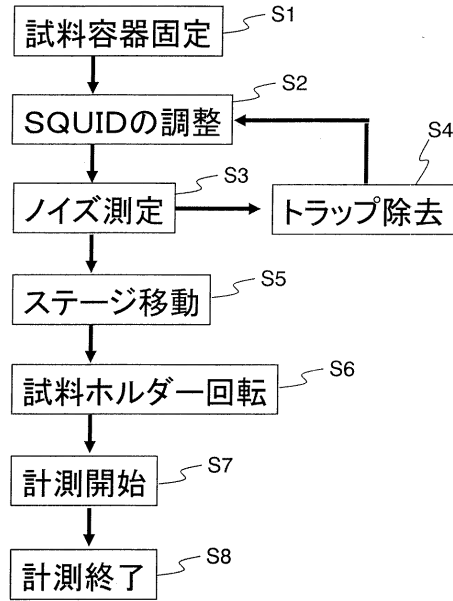
【図13】

図13



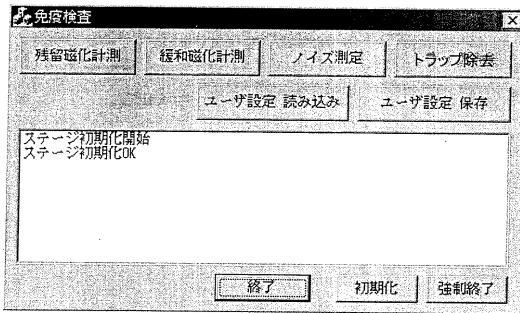
【図14】

図14



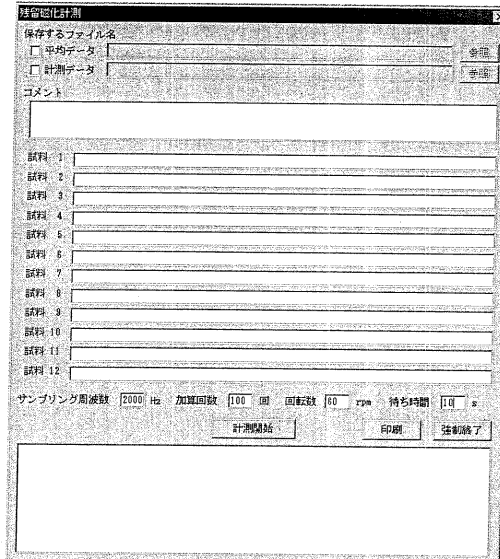
【図15】

図15



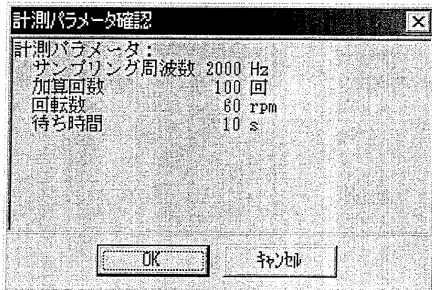
【図16】

図16



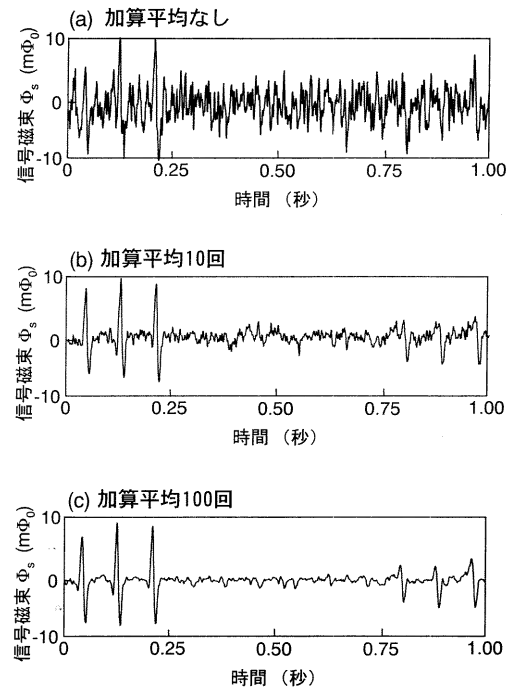
【 図 1 7 】

図17



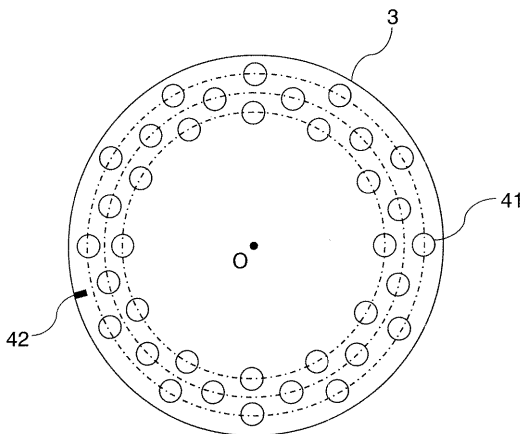
【 図 1 8 】

図18



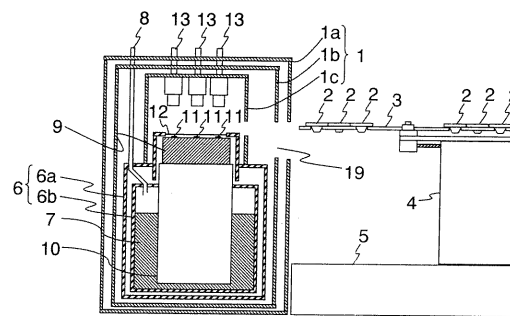
【 図 1 9 】

図19



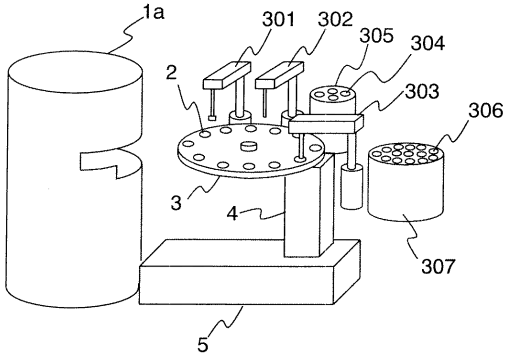
【 図 2 0 】

図20



【 図 2 1 】

図21



フロントページの続き

- (72)発明者 鈴木 大介
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
- (72)発明者 山岡 正作
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
- (72)発明者 杉田 奈巳
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
- (72)発明者 神鳥 明彦
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
- (72)発明者 斉藤 和夫
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会社日立製作所基礎研究所内

专利名称(译)	免疫测定装置和免疫测定方法		
公开(公告)号	JP2005257425A	公开(公告)日	2005-09-22
申请号	JP2004068645	申请日	2004-03-11
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	関悠介 塚本晃 鈴木大介 山岡正作 杉田奈巳 神鳥明彦 斉藤和夫		
发明人	関 悠介 塚本 晃 鈴木 大介 山岡 正作 杉田 奈巳 神鳥 明彦 斉藤 和夫		
IPC分类号	G01N33/53 G01N27/72 G01N33/542 G01N33/553		
CPC分类号	G01N33/54373 G01N27/745		
FI分类号	G01N33/53.T G01N33/553 G01N27/72		
F-TERM分类号	2G053/AA04 2G053/AB04 2G053/AB14 2G053/BA05 2G053/BA08 2G053/BB04 2G053/BB11 2G053/BC03 2G053/BC14 2G053/BC20 2G053/CA03 2G053/CA10 2G053/CB21 2G053/CB28 2G053/CC03 2G053/DA06 2G053/DB06 2G053/DB07 2G053/DB11		
代理人(译)	小川胜男 佐佐木隆		
其他公开文献	JP3962385B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

[问题] 本发明提供一种免疫测定技术，其能够通过使用磁性微粒和SQUID磁性传感器以高灵敏度通过磁性方法高效地检测抗原-抗体反应。 [解决方案] 盘状样品保持器3，用于保持多个样品容器2，该样品容器2容纳有被标记的样品，其中样品被磁性颗粒标记；旋转装置4，其用于使保持器3绕其中心轴旋转；以及标签。它具有用于在磁屏蔽罩1外部磁化化学分析物的磁化装置，以及用于检测由在磁屏蔽罩内部磁化的标记分析物产生的磁场的磁传感器11。通过旋转保持器2，将容纳有不同的样品容器的区域依次插入到磁屏蔽罩内部，并且对存储在第一样品容器中的标记标本和存储在第二样品容器中的标记进行磁化。并行执行从样本产生的磁场的检测。 [选择图]图4

図4

