

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6696732号  
(P6696732)

(45) 発行日 令和2年5月20日(2020.5.20)

(24) 登録日 令和2年4月27日(2020.4.27)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N 33/53	(2006.01)	GO 1 N	33/53		D
GO 1 N 33/543	(2006.01)	GO 1 N	33/543	5 4 5 A	
GO 1 N 35/02	(2006.01)	GO 1 N	35/02		D

請求項の数 14 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2015-87591 (P2015-87591)</p> <p>(22) 出願日 平成27年4月22日 (2015. 4. 22)</p> <p>(65) 公開番号 特開2016-205994 (P2016-205994A)</p> <p>(43) 公開日 平成28年12月8日 (2016. 12. 8)</p> <p>審査請求日 平成30年4月12日 (2018. 4. 12)</p>	<p>(73) 特許権者 596057549 オーソ・クリニカル・ダイアグノスティック株式会社 東京都品川区大崎1丁目11番2号</p> <p>(73) 特許権者 594164542 キヤノンメディカルシステムズ株式会社 栃木県大田原市下石上1385番地</p> <p>(74) 代理人 100106002 弁理士 正林 真之</p> <p>(74) 代理人 100120891 弁理士 林 一好</p> <p>(74) 代理人 100131705 弁理士 新山 雄一</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検出又は定量方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

検体中の検出対象を検出又は定量する方法であって、  
前記検出対象に対する第1の親和性物質と、第1の共振性構造体とが結合している第1の結合物と、前記検体とを混合し、  
前記第1の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により前記第1の共振性構造体を共振させて前記共振性構造体を取り囲む場に振動を伝達させ、  
前記第1の結合物と前記検出対象とを含む複合体について判定を行う工程を含み、  
前記第1の共振性構造体は、平均粒子径が0.001~500μmであって、単一物質による中実粒子、有機ポリマーからなる中空粒子、及び、金属と有機ポリマーとからなる粒子からなる群より選択される粒子であり、試験液中において流動性である、方法。

10

【請求項2】

前記第1の結合物は、更に、磁性物質を有しており、  
前記方法は、前記第1の共振性構造体を共振させた後、前記判定を行う前又は前記判定を行う際に、磁力を付加することで、凝集した磁性物質を分離することを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記第1の結合物と、前記検体と、更に、前記検出対象に対する第2の親和性物質とを混合し、  
前記第1の親和性物質及び前記第2の親和性物質は、前記検出対象の異なる部位におい

20

て、同時に前記検出対象に結合できるものである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 2 の親和性物質は、少なくとも第 2 の共振性構造体と結合して、第 2 の結合物を構成しており、

前記第 2 の共振性構造体は、ラテックス粒子、磁気粒子及びビーズからなる群より選択され、前記第 1 の共振性構造体と同一又は異なる固有振動数を有し、

前記方法は、前記第 2 の親和性物質を前記検体と混合した後、前記判定を行う前に、前記第 2 の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により前記第 2 の共振性構造体を共振させることを更に含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の結合物及び / 又は前記第 2 の結合物は、更に、磁性物質を有しており、

前記方法は、前記第 1 の共振性構造体及び / 又は前記第 2 の共振性構造体を共振させた後、前記判定を行う前又は前記判定を行う際に、磁力を付加することで、凝集した磁性物質を分離することを更に含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 の親和性物質又は前記第 2 の親和性物質は、標識用酵素と結合しており、

前記方法は、前記判定を行う前又は前記判定を行う際に、前記複合体に存在する前記標識用酵素とその基質とを反応させることを更に含む、請求項 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 の共振性構造体は、ポリスチレンからなる中空粒子、及び、鉄とポリスチレンとからなる粒子からなる群より選択される粒子である、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記波動の周波数は、10 Hz 以上、3 MHz 以下である、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記波動の付与は、 piezo 素子、水晶振動子又はダイナミック型スピーカーにより行う、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

検体中の検出対象を検出又は定量する装置であって、

前記装置は、前記検出対象に対する第 1 の親和性物質と、第 1 の共振性構造体とが結合している第 1 の結合物と、前記検体とを含む容器の設置設備を備え、

前記第 1 の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与することにより前記第 1 の共振性構造体を共振させて前記共振性構造体を取り囲む場に振動を伝達させる手段、及び、

前記第 1 の結合物と前記検出対象とを含む複合体について判定を行う手段を含み、

前記第 1 の共振性構造体は、平均粒子径が 0.001 ~ 500 μm であって、単一物質による中実粒子、有機ポリマーからなる中空粒子、及び、金属と有機ポリマーとからなる粒子からなる群より選択される粒子であり、試験液中において流動性である、装置。

【請求項 11】

前記装置は、ディスクリット方式臨床用生化学自動分析装置である、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】

物質 A と、前記物質 A に対する親和性物質とを相互作用させる方法であって、

前記親和性物質と共振性構造体とが結合している結合物と、前記物質 A とを混合し、

前記共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により前記共振性構造体を共振させて前記共振性構造体を取り囲む場に振動を伝達させる工程を含み、

前記共振性構造体は、平均粒子径が 0.001 ~ 500 μm であって、単一物質による中実粒子、有機ポリマーからなる中空粒子、及び、金属と有機ポリマーとからなる粒子からなる群より選択される粒子であり、試験液中において流動性である、方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

振動伝達用の結合物であって、  
前記結合物は、検出対象に対する親和性物質と、共振性構造体含有体とを含む結合物であり、

前記共振性構造体含有体は、その一部に共振性構造体を含有するものであり、

前記共振性構造体は、平均粒子径が0.001～500 μmであって、単一物質による中実粒子、有機ポリマーからなる中空粒子、及び、金属と有機ポリマーとからなる粒子からなる群より選択される粒子であり、試験液中において流動性であり、前記共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振する、結合物。

## 【請求項 14】

検出対象に対する親和性物質に結合している共振性構造体を、前記共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振させて前記共振性構造体を取り囲む場に振動を伝達させる、前記共振性構造体の使用方法であって、

前記共振性構造体は、平均粒子径が0.001～500 μmであって、単一物質による中実粒子、有機ポリマーからなる中空粒子、及び、金属と有機ポリマーとからなる粒子からなる群より選択される粒子であり、試験液中において流動性である、使用方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、検出又は定量方法及び装置に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来から、被検体中の検出対象を検出する方法として、ラテックス凝集法が行われてきた。ラテックス凝集法とは、例えば、生体試料等の流体中における抗原を検出する場合、流体と、抗原に特異的に結合する抗体若しくはそのフラグメントを担持させたラテックスとを混合して、ラテックスの凝集の程度を測定することにより、抗原を検出又は定量する方法である（例えば、特許文献1参照）。

## 【0003】

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

## 【0004】

そこで、ELISA法やCLEIA法といった酵素基質反応を利用する方法も広く採用されている。これらの方法では、例えば、抗原に特異的に結合する一次抗体を抗原に結合させ、この一次抗体に酵素を有する二次抗体を結合させる。ここで、酵素の基質を添加し、酵素が触媒する反応の程度を測定することで、抗原を検出又は定量する。これらの方法によれば、例えば基質として発色試薬又は発光試薬を用いると、基質添加後の発色又は発光の検出感度が高い。

## 【0005】

検体と試薬とを反応させるための攪拌の時間を短縮するため、検体と試薬とを含む液体試料に、共振周波数帯内の音波を放射させて音響流を生じさせる攪拌装置が提案されている（例えば、特許文献2参照）。しかし、この音波は、反応容器の壁面に取り付けられた発音部から生じ、容器内の液体試料の全体を攪拌すべく、数MHz～数百MHz程度の高周波を要する。そのため、蛋白質等の測定対象が熱変性するおそれがある。蛋白質の熱変性等の、液体試料に対するダメージを最小限にするためには、音波発生時間を瞬時に抑える必要があり、攪拌が不十分となるおそれもあった。

## 【0006】

また、ELISA法において、チップ・コーン内壁に固相化した捕獲抗体と、検体中の抗原との接触を迅速に行うため、共振を利用することが提案されている（例えば、特許文

10

20

30

40

50

献3参照)。しかし、この共振も溶液全体に生じさせるものである。また、共振を起こす周波数で、チップ・コーン内において、これに対面するウェル内の試薬等を吸入/排出動作を行う必要があり、特別な装置を要する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特公昭58-11575号公報

【特許文献2】特開2010-91306号公報

【特許文献3】特表2013-532834号公報

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、以上の実情に鑑みてなされたものであり、蛋白質の熱変性等の、検体に対するダメージを抑えつつ、抗原抗体反応等における結合、凝集等を促進することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、結合、凝集等が行われる反応場において、分散媒又は溶媒ではなく分散質である構造体を共振させることにより、振動による反応物質の接触機会を増やすことができ、その結果、結合、凝集等を促進することができることを見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、本発明は以下のようなものである。

20

【0010】

[1] 検体中の検出対象を検出又は定量する方法であって、

前記検出対象に対する第1の親和性物質と、第1の共振性構造体とが結合している第1の結合物と、前記検体とを混合し、

前記第1の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により前記第1の共振性構造体を共振させ、

前記第1の結合物と前記検出対象とを含む複合体について判定を行う工程を含む、方法。

[2] 前記第1の結合物と、前記検体と、更に、前記検出対象に対する第2の親和性物質とを混合し、

30

前記第1の親和性物質及び前記第2の親和性物質は、前記検出対象の異なる部位において、同時に前記検出対象に結合できるものである、[1]に記載の方法。

[3] 前記第2の親和性物質は、少なくとも第2の共振性構造体と結合して、第2の結合物を構成しており、

前記第2の共振性構造体は、前記第1の共振性構造体と同一又は異なる固有振動数を有し、

前記方法は、前記第2の親和性物質を前記検体と混合した後、前記判定を行う前に、前記第2の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により前記第2の共振性構造体を共振させることを更に含む、[2]に記載の方法。

40

[4] 前記第1の親和性物質又は前記第2の親和性物質は、標識用酵素と結合しており、

前記方法は、前記判定を行う前又は前記判定を行う際に、前記複合体に存在する前記標識用酵素とその基質とを反応させることを更に含む、[2]又は[3]に記載の方法。

[5] 前記第1の共振性構造体は、単一物質による中実粒子、中空部分の一部に構造物を有していてもよい中空粒子、及び、金属と有機ポリマーとからなる粒子からなる群より選択される粒子である、[1]～[4]の何れか1項に記載の方法。

[6] 前記第1の結合物及び/又は前記第2の結合物構造体は、更に、磁性物質を有しており、

前記方法は、前記共振の後、前記判定を行う前又は前記判定を行う際に、磁力を付加す

50

ることで、凝集した磁性物質を分離することを更に含む、[ 2 ] ~ [ 5 ] の何れか 1 項に記載の方法。

[ 7 ] 検体中の検出対象を検出又は定量する装置であって、

前記装置は、前記検出対象に対する第 1 の親和性物質と、第 1 の共振性構造体とが結合している第 1 の結合物と、前記検体とを含む容器の設置設備を備え、

前記第 1 の共振性構造体固有の振動数の波動を付与する手段、及び、

前記第 1 の結合物と前記検出対象とを含む複合体について判定を行う手段を含む、装置

[ 8 ] 物質 A と、前記物質 A に対する親和性物質とを相互作用させる方法であって、前記親和性物質と共振性構造体とが結合している結合物と、前記物質 A とを混合し、前記共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により前記共振性構造体を共振させる工程を含む、方法。

10

[ 9 ] 検出対象に対する親和性物質と、共振性構造体含有体とを含む結合物であって、

前記共振性構造体含有体は、その一部に共振性構造体を含有するものであり、

前記共振性構造体は、前記共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振する、結合物。

[ 10 ] 検出対象に対する親和性物質に結合している共振性構造体を、前記共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振させる、前記共振性構造体の使用方法。

#### 【 0 0 1 1 】

本明細書において、「第 1 の共振性構造体」及び「第 2 の共振性構造体」を総称して「共振性構造体」ということがある。また、「第 1 の親和性物質」及び「第 2 の親和性物質」を総称して「親和性物質」ということがある。更に、後述する「第 1 のキット」及び「第 2 のキット」を総称して「キット」ということがある。

20

#### 【 発明の効果 】

#### 【 0 0 1 2 】

本発明によれば、検出対象に対する親和性物質に共振性構造体を結合し、検出対象と親和性物質との反応場において、共振性構造体を共振させることにより、親和性物質にも振動が伝達し、ひいては反応場にも振動が伝達し得る。反応場に検出対象が存在すれば、検出対象にも振動が伝達し得る。これらの振動により、検出対象と親和性物質との接触機会を増やすことができる。その結果、検出対象と親和性物質との結合が促進される。かかる結合の促進により、検出対象と親和性物質とを含む複合体が容易に形成され、この複合体の凝集も促進される。

30

#### 【 0 0 1 3 】

また、本発明によれば、共振性構造体を共振させるために付与する波動は、低エネルギーで済む。従って、蛋白質の熱変性等の、検体に対するダメージを起こすことがない。また、低エネルギーの波動の付与でよいため、従来の共振による攪拌法よりも、波動を比較的長時間付与することもできるので、結合、凝集等の促進に十分な振動を与えることができる。

#### 【 0 0 1 4 】

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

40

本発明は、抗原抗体反応を利用する、生体試料等の検体における検出対象の検出及び定量に好適である。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 1 5 】

【 図 1 】 抗原を検出対象とする、第 1 の検出又は定量方法の一実施形態の概略図である。

【 図 2 】 抗体を検出対象とする、第 1 の検出又は定量方法の一実施形態の概略図である。

50

【図3】抗原を検出対象とする、第2の検出又は定量方法の一実施形態の概略図である。

【図4】抗体を検出対象とする、第2の検出又は定量方法の一実施形態の概略図である。

【図5】検出又は定量する装置が備える、セル及び波動発生装置の一実施形態の模式的斜視図である。

【図6】波動発生装置を備える、ディスクリット方式臨床用生化学自動分析装置の一部の一実施形態の模式的平面図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明の実施形態について、説明する。

【0017】

< 検出又は定量する方法 >

本発明の検出又は定量する方法は、検体と、少なくとも第1の結合物とを混合し、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により、第1の結合物に含まれる第1の共振性構造体を共振させ、第1の結合物と検出対象とを含む複合体について判定を行う工程を含む。

【0018】

本明細書において、「結合する」、「結合している」等の用語は、特に別の記載をしない限り、原則として、直接若しくは間接的に結合すること又はその状態を含む。本明細書において、例えばAとBとについて、「直接結合する」、「直接結合している」等の用語は、AとBとが間に何も介在させることなく結合すること又はその状態を意味する。また、本明細書において、例えばAとBとについて、「間接的に結合する」、「間接的に結合している」等の用語は、AとBとが間に他の分子等を介在して結合すること又はその状態を意味する。

【0019】

第1の結合物は、検出対象に対する第1の親和性物質と、少なくとも第1の共振性構造体とが結合したものである。第1の親和性物質と第1の共振性構造体とは、直接結合したものであってよい。

【0020】

(共振性構造体)

本発明において、共振性構造体は、共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振するものであれば特に限定されず、例えば、単一物質による中実粒子であってもよい。本明細書において、「中実粒子」は、中身の詰まった粒子である。中実粒子は、後述の中実粒子における中空部分を有さないことが好ましい。共振性構造体は、また、シェル部分と該シェル部分に囲まれた中空部分とからなる中空粒子、金属と有機ポリマーとからなる複合粒子等であってもよい。前者の中実粒子としては、例えば、ポリスチレン等の有機ポリマーからなるもの等が挙げられ、構造としては、例えば、中空部分の一部に棒状、メッシュ状等の構造物を有していてもよい。後者の複合粒子としては、例えば、鉄等の金属とポリスチレン等の有機ポリマーとからなるもの等が挙げられ、構造としては、例えば、金属からなる粒子に有機ポリマーからなるコーティングを施した構造、金属からなるコア部分と該コア部分を包囲し有機ポリマーからなるシェル部分とからなるコアシェル構造、その他の、有機ポリマーからなる粒子の一部分が金属に代わった構造に相当する構造、等が挙げられ、また、前者の有機ポリマーからなる中空粒子と、その中空部分の一部に存在する棒状、メッシュ状等の構造物が金属からなる複合粒子等であってもよい。

【0021】

本明細書において、共振性構造体は、必ずしも球形又は球に準じる形状である必要はなく、多様な形態を有することができる。

共振性構造体は、例えば上述のように、構造体であるので、共振性構造体に固有の周波数の波動を付与することにより、共振し、共振による振動を反応場に連続的に伝達することができる。

【0022】

10

20

30

40

50

第1の共振性構造体の平均粒子径の下限は、好ましくは0.001 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは0.01 $\mu\text{m}$ 、更に好ましくは0.05 $\mu\text{m}$ 、更により好ましくは20 $\mu\text{m}$ であり、上限は、好ましくは500 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは400 $\mu\text{m}$ 、更に好ましくは300 $\mu\text{m}$ 、更により好ましくは280 $\mu\text{m}$ である。

本発明における第1の共振性構造体は、上記数値範囲内の平均粒子径を有し、通常、親和性物質の平均粒子径が無視できる程度に大きいので、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与することに対するエネルギー効率がよく、比較的低エネルギーの波動の付与によっても共振を起こすことができる。

#### 【0023】

共振性構造体は、上記のように比較的大きいので、沈降して反応場に振動を伝達できなくなることを防止するため、比重が小さいものが好ましい。共振性構造体は、低比重化の点で、上述のように、中空部分を有する構造、また、金属部分を有していても有機ポリマー部分をも有する複合構造が好ましく、共振による振動を反応場に伝達できる範囲であれば、前者の中空構造の場合、シェル部分が薄い方がより好ましく、後者の複合構造の場合、金属部分に対する有機ポリマー部分が多い方がより好ましい。

#### 【0024】

本発明において、第1の共振性構造体は、第1の親和性物質を結合する固相であってもよい。共振性構造体としての固相は、共振による振動を反応場にまで広く伝達させる点で、ウェル等の容器又は容器に結合しているものよりも、試験液等において流動し得るものが好ましい。

固相としては、特に限定されないが、例えば、ラテックス粒子、磁気粒子、ビーズ等が挙げられる。ビーズとしては、例えば、セルロース・ビーズ、気孔質ガラス・ビーズ、シリカ・ゲル、ジビニルベンゼンにより随意的に架橋されている低架橋度及び高架橋度ポリスチレン・ビーズ、グラフト化コ・ポリ・ビーズ、ポリ・アクリルアミド・ビーズ、ラテックス・ビーズ、N,N-ビス・アクリロイル・エチレン・ジアミンにより随意的に架橋されているジメチルアクリルアミド・ビーズ、及び疎水性ポリマーにより被覆されているガラス粒子等が挙げられ、また、アルカンチオレート誘導した金、ポリアミド、アクリル・コポリマー、ナイロン、デキストラン、ポリアクロレイン等を含む多様な組成物を含むものであってもよく、低架橋度及び高架橋度ポリスチレン・ビーズ等ポリスチレン・ビーズ、ポリ・アクリルアミド・ビーズが好ましく、ポリスチレン・ビーズがより好ましい。

#### 【0025】

本明細書において、後述する第2の親和性物質を用いない検出又は定量方法を、第1の検出又は定量方法ということがある。

第1の検出又は定量方法において、第1の共振性構造体は、ラテックス粒子とは別に第1の親和性物質と結合していることが好ましい。第1の検出又は定量方法は、第1の共振性構造体が第1の親和性物質と結合しているため、ラテックス凝集法にも好適である。

#### 【0026】

(親和性物質)

本発明の検出又は定量方法は、更に、検出対象に対する第2の親和性物質を用いるものであってもよい。

第1の親和性物質及び第2の親和性物質は、検出対象の異なる部位において、同時に検出対象に結合できるものである。

本明細書において、第2の親和性物質を用いる検出又は定量方法を、第2の検出又は定量方法ということがある。

#### 【0027】

第1の親和性物質及び第2の親和性物質は、例えば、検出対象が抗原である場合、抗体であってよい。

ここで用いる抗体は、いかなるタイプの免疫グロブリン分子であってもよく、Fab等の抗原結合部位を有する免疫グロブリン分子断片であってもよい。また、抗体は、モノクローナル抗体でもポリクローナル抗体でもよいが、抗原の異なる抗原決定基を認識するモ

10

20

30

40

50

ノクローナル抗体であることが好ましい。

本発明の第2の検出又は定量方法において、第1の親和性物質及び第2の親和性物質は、検出対象である1種類の抗原について、異なる抗原認識部位を有する2種類のモノクローナル抗体であることが好ましい。

【0028】

検出対象が抗体である場合、第1の親和性物質は、この抗体が認識する抗原決定基を有する抗原であってよい。本発明の第2の検出又は定量方法において、第2の親和性物質は、通常、検出対象である抗体に結合し得る第2の抗体である。

【0029】

(標識用酵素)

本発明の第2の検出又は定量方法において、第1の親和性物質又は第2の親和性物質は、標識用酵素と結合していてもよい。標識用酵素としては、ELISA法やCLEIA法といった酵素基質反応を利用する方法において使用されるもの等が挙げられ、具体的には、アルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ等が挙げられる。

標識用酵素は、第1の親和性物質又は第2の親和性物質に直接結合してよいが、共振性構造体を介在させて間接的に結合させてもよい。

【0030】

(磁性物質)

本発明の第2の検出又は定量方法において、第1の親和性物質又は第2の親和性物質は、更に、磁性物質と結合していてもよい。磁性物質は、好ましくは微粒子状である。本発明の第2の検出又は定量方法において、磁性物質を用いることにより、磁力を付加することで、凝集した磁性物質を分離することができ、検出精度を向上することができる。

【0031】

第2の親和性物質は、第2の共振性構造体と結合していてもよい。

第2の共振性構造体としては、例えば、第1の共振性構造体として上述した固相等を用いることができる。また、第2の共振性構造体は、第2の親和性物質と標識用酵素との間に介在させるリンカー等であってもよい。

【0032】

本明細書において、第2の親和性物質と、標識用酵素、磁性物質及び第2の共振性構造体よりなる群から選択される少なくとも1つとが結合している結合体を、第2の結合物と

【0033】

本発明の第2の検出又は定量方法は、ELISA法やCLEIA法(化学発光酵素免疫測定法)といった酵素基質反応を利用する方法に好適である。

【0034】

(本発明の検出又は定量方法において用いる上記成分の作製方法)

第1の結合物は、第1の親和性物質と第1の共振性構造体とを結合することによって作製する。また、第2の親和性物質が第2の結合物を構成する場合、第2の親和性物質と第2の結合物の他の構成物とを結合することによって作製する。

【0035】

例えば、親和性物質が抗体又は抗原であり、固相と直接結合させる場合、物理吸着法、化学結合法等の常法を用いることができる。また、例えば、親和性物質と標識用酵素とを直接結合する場合、常法を用いることができる。更に、親和性物質と磁性物質とを結合する場合、特に限定されないが、例えば、特殊な官能基に対する化学結合法を用いることができ、具体的には、親和性物質及び磁性物質の双方に、互いに親和性の物質(例えば、アビジン及びビオチン、グルタチオン及びグルタチオンSトランスフェラーゼ)を結合させ、これらの物質を介して親和性物質と磁性物質とを間接的に結合させてもよい。

共振性構造体は、例えば、物理吸着法、化学結合法等の常法により作製することができる。

【0036】

10

20

30

40

50

## ( 検出方法 )

本発明における検出方法は、検体と、少なくとも第1の結合物とを混合し、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により第1の共振性構造体を共振させ、第1の結合物と検出対象とを含む複合体の有無を判定する工程を含む。

## 【 0 0 3 7 】

## ( 混合 )

まず、第1の親和性物質と、第1の共振性構造体とが結合している第1の結合物と、検体とを容器内で混合する。

また、更に、第2の親和性物質を混合してもよい。第2の親和性物質は、第2の結合物を構成していてもよい。混合は、例えば、第1の結合物と第2の親和性物質とを含む試験液を保持する容器に、検体を投入することができる。

10

## 【 0 0 3 8 】

## ( 凝集 )

得られる混合物に対し、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与し、第1の共振性構造体を共振させる。混合物に第2の共振性構造体が存在する場合、第2の共振性構造体に固有の振動数の波動を更に付与してよい。第1の共振性構造体に固有の振動数の波動と、第2の共振性構造体に固有の振動数の波動とは、同一であってもよいし、異なってもよい。

## 【 0 0 3 9 】

第1の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により、第1の共振性構造体と結合している第1の親和性物質にも振動が伝達する。混合物は液体なので、第1の親和性物質を取り囲む反応場にも振動が伝達し得る。反応場に検出対象が存在すれば、更に検出対象にも振動が伝達し得る。検体に検出対象が存在する場合、これらの振動により、検出対象と第1の親和性物質との接触機会が増えることとなり、その結果、検出対象と第1の親和性物質との結合が促進される。この結合により、第1の結合物と検出対象とを含む複合体が形成され、凝集する。

20

## 【 0 0 4 0 】

混合物に第2の共振性構造体が存在する場合、上記第1の共振性構造体の共振に加え、第2の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により、第2の共振性構造体と結合している第2の親和性物質にも振動が伝達する。そして、第2の親和性物質を取り囲む反応場にも振動が伝達し得る。検出対象が存在する場合、これらの振動により、検出対象と、第1の親和性物質及び第2の親和性物質との接触機会が増えることとなり、その結果、検出対象と、第1の親和性物質及び第2の親和性物質との結合が促進される。第1の結合物と検出対象とを含む複合体は、更に、第2の親和性物質を含むこととなり、凝集する。

30

## 【 0 0 4 1 】

以上の現象を、図を参照しながら説明する。尚、各図に示す本発明の実施態様はあくまでも一実施態様にすぎず、これらに限定されない。

## 【 0 0 4 2 】

本発明の第1の検出又は定量方法の一実施態様としては、例えば、図1に示すように、検出対象50が抗原51である場合、第1の結合物10は、第1の共振性構造体11としてラテックス粒子と、抗原51に対する第1の親和性物質として抗体12とが結合してなる。

40

本発明の第1の検出又は定量方法の別の実施態様としては、例えば、図2に示すように、検出対象50が抗体52である場合、第1の結合物10は、第1の共振性構造体11としてラテックス粒子と、抗体52に対する第1の親和性物質として抗原13とが結合してなる。

## 【 0 0 4 3 】

図1及び図2において、上記本発明の第1の検出又は定量方法の一実施態様のそれぞれに検体を投入して混合した後、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与すると、第1の共振性構造体11が共振する。共振による振動は、第1の共振性構造体11に結合

50

している第1の親和性物質である抗体12及び抗原13にも伝達する。そして、抗体12又は抗原13を取り囲む反応場にも振動が伝達し得る。反応場に検出対象50である抗原51又は抗体52が存在する場合、抗原51及び抗体52にも振動が更に伝達し得る。これらの振動により、抗原51と抗体12との接触機会、及び、抗体52と抗原13との接触機会がそれぞれ増えることとなる。その結果、抗原51と抗体12との結合、及び、抗体52と抗原13との結合が、促進される。この結合により、抗原51、抗体12及び第1の共振性構造体11を少なくとも含む複合体、並びに、抗体52、抗原13及び第1の共振性構造体11を少なくとも含む複合体が形成され、凝集する。

#### 【0044】

本発明の第2の検出又は定量方法の一実施態様としては、例えば、図3に示すように、検出対象50が抗原51である場合、第1の結合物10は、第1の共振性構造体11と、抗原51に対する第1の親和性物質として抗体12とが結合してなる。この一実施態様の検出又は定量方法は、更に、抗原51に対する第2の親和性物質として抗体22を含む。抗体22は、任意に、標識用酵素30を結合して、第2の結合物20を構成していてもよい。抗体22と標識用酵素30とは、直接結合していてもよいし、リンカー21を介在して間接的に結合していてもよい。第1の共振性構造体11は、固相であってもよいし、磁性物質であってもよい。抗体22は、第2の共振性構造体と結合していてもよく、第2の共振性構造体は、例えばリンカー21であってもよい。抗体12及び抗体22は、抗原51の異なる部位(抗原決定基)において、同時に抗原51に結合することができるモノクローナル抗体である。

#### 【0045】

本発明の第2の検出又は定量方法の別の実施態様としては、例えば、図4に示すように、検出対象50が抗体52である場合、第1の結合物10は、第1の共振性構造体11と、抗体52に対する第1の親和性物質として抗原13とが結合してなる。この一実施態様の検出又は定量方法は、更に、抗体52に対する第2の親和性物質として抗体23を含む。抗体23は、任意に、標識用酵素30を結合して、第2の結合物20を構成していてもよい。抗体23と標識用酵素30とは、直接結合していてもよいし、リンカー21を介在して間接的に結合していてもよい。第1の共振性構造体11は、固相であってもよいし、磁性物質であってもよい。抗体23は、第2の共振性構造体と結合していてもよく、第2の共振性構造体は、例えばリンカー21であってもよい。抗原13及び抗体23は、抗体52の異なる部位(FabとFc)において、同時に抗体52に結合することができる。

#### 【0046】

図3及び図4において、上記本発明の第2の検出又は定量方法の一実施態様のそれぞれに検体を投入して混合した後、共振性構造体に固有の振動数の波動を付与すると、本発明の第1の検出又は定量方法の一実施態様における複合体の形成に際し、第2の親和性物質である抗体22又は抗原23が加わることになる。その際、第1の共振性構造体11の共振に基づく反応場の振動により、抗体22及び抗原23にも振動が伝達し得る。具体的には、第1の共振性構造体11の共振に基づき接触機会が増えたことにより、抗体12、抗原51及び抗体22の結合、並びに、抗原13、抗体52及び抗体23の結合が、それぞれ促進される。この結合により、抗体12、第1の共振性構造体11、抗原51及び抗体22を少なくとも含む複合体、並びに、抗原13、第1の共振性構造体11、抗体52及び抗体23を少なくとも含む複合体がそれぞれ形成され、凝集する。

#### 【0047】

本発明において、付与する波動は、共振性構造体に共振を起こすものであれば特に限定されないが、例えば、蛋白質の熱変性等の、検体に対するダメージを起こさない範囲で、下記ストークス-アインシュタインの式(1)において拡散係数Dができるだけ最大となるような波動を付与することが好ましい。

$$d = \frac{T}{3} \quad \circ \quad D \quad \text{式(1)}$$

(上記式において、dは共振性構造体の粒子径、 $k_B$ はボルツマン定数、Tは共振性構造体

10

20

30

40

50

が存在する反応場の絶対温度、 $\eta_0$  は共振性構造体が存在する反応場の粘度率、 $D$  は共振性構造体の拡散係数を表す。) )

拡散係数 $D$ は、分子のブラウン運動を示す係数であり、例えば、レーザー回折法による回折散乱パターンを測定することにより、求めることができ、本発明に関しては、例えば、測定セル中の共振性構造体に照射して反射され、測定セル外に設置されたピンホールを抜け出したレーザー光を光電子増倍管を用いて増倍した後、キュムラント法及びヒストグラム法解析により、求めることができる。

【0048】

本発明において、付与する波動の種類としては、例えば、共振性構造体に固有の振動数の波動であればよく、例えば、低周波～超音波～中波等が挙げられる。

付与する波動の周波数、時間、出力等の条件は、用いる共振性構造体の固有振動数、材質、大きさ等に応じて選択することができる。

【0049】

付与する波動の周波数は、共振させる対象である、共振性構造体の固有振動数とすることが好ましい。付与する波動の周波数の下限は、好ましくは10Hz、より好ましくは15Hzであり、上限は、好ましくは10MHz、より好ましくは2MHzである。

本発明において、使用する装置が発する波動の周波数が定まっている場合、その周波数に応じて第1の共振性構造体及び第2の共振性構造体として具体的に何をを用いるかを選択してもよい。

【0050】

付与する波動の出力の下限は、特にないが、好ましくは1W、より好ましくは5Wであり、上限は、好ましくは2200W、より好ましくは2000Wである。

本発明においては、従来の共振による攪拌法よりも、上記のように出力を比較的強く抑えることができるので、波動を比較的長時間付与することができ、結合、凝集等の促進に十分な振動を与えることができる。また、反応場の温度上昇を小さく抑えることができるので、蛋白質の熱変性等の、検体に対するダメージを起こすことがない。

【0051】

共振性構造体に固有の振動数の波動を付与する方法としては、例えば、ピエゾ素子、水晶振動子、ダイナミック型スピーカー等が挙げられ、ピエゾ素子が好ましい。

ピエゾ素子を用いる場合、付与する波動の周波数の下限は、好ましくは10Hz、より好ましくは15Hzであり、上限は、好ましくは10MHz、より好ましくは2MHzであり、付与する波動の出力の下限は、好ましくは5W、より好ましくは10Wであり、上限は、好ましくは2200W、より好ましくは2000Wである。

【0052】

(判定を行う工程)

判定を行う工程としては、具体的には、検出する方法の場合、上記複合体の有無を判定する工程であり、定量する方法の場合、上記複合体に基づく濁度を測定し、検出対象の量と濁度との相関式に基づいて、検体中の検出対象の量を算出する工程である。

【0053】

第1の親和性物質又は第2の親和性物質が標識用酵素と結合している場合、複合体に存在する標識用酵素とその基質とを反応させる。基質としては、従来用いられる、発色性、蛍光性又は発光性の基質等が挙げられる。基質を加えることにより、検出可能な信号を生じさせることができ、上記濁度測定に代えることができる。基質の添加は、判定を行う前又は前記判定を行う際に行うことができる。

【0054】

(判定)

検出対象を含む複合体の有無の判定は、例えば目視又は濁度測定で行うことができる。濁度は光散乱装置での光透過率から算出でき、濁度が高ければ複合体が凝集されており、検出物質の存在が示唆される。ここで、使用する光の波長は、磁性物質等の粒径等に応じ所望の検出感度が得られるよう適宜設定されてよい。光の波長は、従来汎用の装置を利用

10

20

30

40

50

できる点で、可視光の範囲内（例えば、550nm）であることが好ましい。

【0055】

目視又は濁度測定は、一定の時点で断続的に行ってもよいし、経時的に連続して行ってもよい。また、ある時点における濁度測定値と、他の時点における濁度測定値との差に基づいて判定を行ってもよい。

【0056】

尚、本発明の検出方法又は定量方法における「濁度測定」には、濁度を直接的に測定することのみならず、濁度を反映するパラメータを測定することも包含される。かかるパラメータとしては、複数時点での濁度測定値の差異、分離された凝集物量、分離後の非凝集物の濁度等が挙げられる。ここで、複数時点のうちの1点は、例えば、検出対象が非存在である陰性対照に磁力を付加した際、濁度が最大値となる時点近傍であることが好ましい。これにより、別の時点での濁度測定値との差異が大きくなり、検出対象の量をより正確に定量できることになる。

【0057】

（定量方法）

本発明における定量方法は、検体と、少なくとも第1の結合物とを混合し、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により第1の共振性構造体を共振させ、第1の結合物と検出対象とを含む複合体に基づく濁度、即ち、共振により得られる混合物の濁度を測定し、検出対象の量と濁度との相関式に基づいて、検体中の検出対象の量を算出する。前半部分の手順は前述した検出方法と類似するので、説明を省略する。

【0058】

（相関式）

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

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

【0059】

（算出）

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

【0060】

（分離）

磁性物質が含まれる場合、本発明の検出又は定量方法は、磁力を付加することで、凝集した磁性物質を分離することを更に含むことが好ましい。これによって、凝集した磁性物質が、非凝集状態の磁性物質を含む夾雑物から分離される。このため、分離した磁性物質の量、溶媒に分散した際の光透過率等の測定値は、夾雑物の影響が除外され、検出物質の存在をより忠実に反映したものとなる。

【0061】

磁力の付加は、磁性物質に磁石を接近させて行うことができる。この磁石の磁力は、用いる磁性物質が有する磁力の大きさによって異なる。磁石としては、例えばマグナ社製ネオジ磁石が挙げられる。

【0062】

また、磁力の付加は、判定若しくは濁度の測定の前、又は、判定若しくは濁度の測定と同時並行して行ってもよいが、工程に費やされる時間を短縮化できる点で同時並行が好ましい。尚、磁力を付加すると、凝集した磁性物質は夾雑物を巻き込んで分離されるため、分離後における混合物の濁度は、夾雑物が存在していた場合の方がむしろ小さくなるものと推測される。

【0063】

## (検出対象)

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

10

## 【0064】

## &lt;検出又は定量する装置&gt;

検体中の検出対象を検出又は定量する装置であって、当該装置は、検出対象に対する第1の親和性物質と、第1の共振性構造体とが結合している第1の結合物と、検体とを含む容器の設置設備を備え、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与する手段、及び、第1の結合物と検出対象とを含む複合体について判定を行う手段を含む、装置もまた、本発明の一つである。

第1の親和性物質と、第1の共振性構造体とが結合している第1の結合物としては、検出又は定量方法について上述したもの等が挙げられる。容器の設置設備としては特に限定されず、例えば、通常の濁度測定のためのセル等を設置する設備等であってよい。第1の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与する手段としては、例えば、上述した波動の付与方法を備える手段等であってよい。複合体について判定を行う手段としては、上述の検出方法又は定量方法を行う手段等であってよい。

20

## 【0065】

本発明の上記装置は、第1の共振性構造体に固有の振動数の波動を付与する手段と、複合体について判定を行う手段とを複合的に備えるものであってもよい。

本発明の装置の一実施態様としては、例えば、図5に示すように、濁度測定のためのセル2と該セルの内容物に対して波動を付与するための波動発生装置1とを少なくとも備える装置であってよい。図5において、波動発生装置1からセル2に対する図中の矢印で表される波動が付与される方向は、図中のセル2を図の向こう側から手前側に透過する矢印で表される濁度測定のための光の照射方向と直交するが、これに限定されず、両者の方向がいかなる角度を形成するものであってもよく、例えば、平行であってよいが平行の場合は付与する波動と濁度測定のための光とはそれらの発生装置に影響しないように重ならないことが好ましい。

30

## 【0066】

本発明の装置の別の実施態様としては、例えば、図6に示すように、血液、尿その他の体液等の成分等について主に比色分析による定量分析を自動化した臨床用生化学自動分析装置のうちディスクリート方式における反応装置3において、波動発生装置1は、試薬分注部61、62及び63、攪拌部64及び65、測光部66並びに洗浄エリア67等の各機構間の空隙に備えることができるので、例えば、既存のディスクリート方式臨床用生化学自動分析装置に備えることも可能である。波動発生装置1は、また、図6に示すように、複数個を備えてもよいし、1個であってよい。

40

## 【0067】

## &lt;結合物及びその使用方法&gt;

検出対象に対する親和性物質と、共振性構造体含有体とを含む結合物であって、共振性構造体含有体は、その一部に共振性構造体を含有するものであり、共振性構造体は、共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振する、結合物もまた、本発明の一つである。

共振性構造体としては、例えば、第1の共振性構造体及び第2の共振性構造体として上述したもの等が挙げられる。共振性構造体含有体は、その一部に共振性構造体を含有する

50

ものであれば特に限定されず、例えば、その一部に共振性構造体を結合、配位、包接等により含有するもの等が挙げられる。検出対象としては、例えば、抗原、抗体等の免疫学的検出対象が挙げられる。親和性物質としては、例えば、抗体、抗原等が挙げられる。

検出対象に対する親和性物質に結合している共振性構造体を、共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振させる、共振性構造体の使用方法もまた、本発明の一つである。

#### 【0068】

##### <相互作用させる方法>

物質 A と、物質 A に対する親和性物質とを相互作用させる方法であって、親和性物質と共振性構造体とが結合している結合物と、物質 A とを混合し、共振性構造体に固有の振動数の波動の付与により共振性構造体を共振させる工程を含む、方法もまた、本発明の一つである。

10

物質 A としては、特に限定されず、検出対象として上述したものであってもよいが、抗原抗体反応における反応物質に限らず幅広く選択することができる。物質 A に対する親和性物質としては、抗原、抗体等の上述したものであってもよいが、抗原抗体反応に限らず、物質 A と相互作用し得る物質であってよい。相互作用としては、物質 A と親和性物質との結合、配位、包接等であってよく、更に反応等に進んでもよい。物質 A 及び親和性物質は、本明細書において便宜上「物質」と称するが、例えば、低分子又は高分子の化合物であってもよい。共振性構造体及び付与する波動としては、上述のものを用いることができる。

20

本発明の相互作用させる方法は、共振性構造体を共振させることにより、物質 A と親和性物質との相互作用を促進することができる。

#### 【0069】

本発明の共振性構造体及び本発明の相互作用させる方法は、共振性構造体を共振によりいわば分子レベルによる攪拌子として機能させることができる。そして、共振性構造体が結合している親和性物質と、検出対象若しくは物質 A との相互作用を、微小な反応場において、反応場及びその周囲へのダメージを起こすことなく、可能とする。従って、本発明の共振性構造体及び本発明の相互作用させる方法は、従来のセル、ウェル等のみならず、例えば、マイクロ化学プロセス、マイクロ流路、マイクロリアクター等における反応等にも幅広く利用することができる。

30

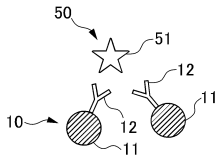
#### 【符号の説明】

#### 【0070】

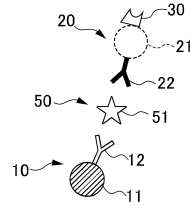
- 1 波動発生装置
- 10 第1の結合物
- 11 第1の共振性構造体
- 12 第1の親和性物質としての抗体
- 13 第1の親和性物質としての抗原
- 20 第2の結合物
- 21 リンカー、又は、第2の共振性構造体
- 22、23 第2の親和性物質としての抗体
- 30 標識用酵素
- 50 検出対象
- 51 検出対象としての抗原
- 52 検出対象としての抗体

40

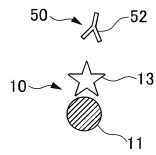
【 図 1 】



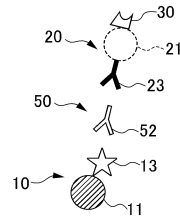
【 図 3 】



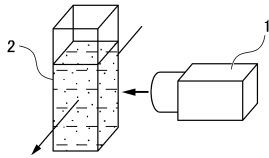
【 図 2 】



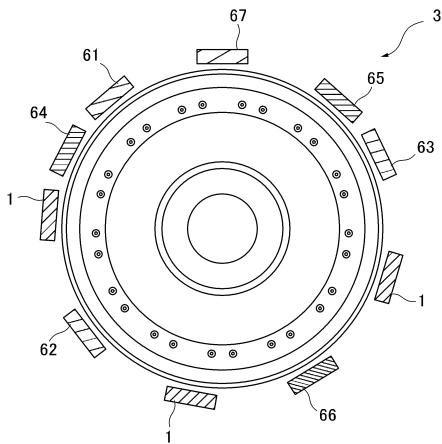
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 杉田 悟

千葉県松戸市牧の原2-131-1-208

(72)発明者 東 哲也

栃木県大田原市下石上1385番地 東芝メディカルシステムズ株式会社 本社内

(72)発明者 金原 健

栃木県大田原市下石上1385番地 東芝メディカルシステムズ株式会社 本社内

審査官 高田 亜希

(56)参考文献 特開2010-091306(JP,A)

特表2013-532834(JP,A)

特開昭61-066150(JP,A)

米国特許出願公開第2005/0142664(US,A1)

特開2003-185656(JP,A)

特開2014-178151(JP,A)

特開2006-098110(JP,A)

特開昭63-012962(JP,A)

特開平05-322894(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48-33/98

G01N 35/00-37/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

专利名称(译)	检测或定量方法及装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP6696732B2</a>	公开(公告)日	2020-05-20
申请号	JP2015087591	申请日	2015-04-22
[标]申请(专利权)人(译)	奥索临床诊断有限公司 东芝医疗系统株式会社		
申请(专利权)人(译)	邻临床诊断公司 东芝医疗系统有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	邻临床诊断公司		
[标]发明人	杉田悟 東哲也 金原健		
发明人	杉田 悟 東 哲也 金原 健		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 G01N35/02		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/543.545.A G01N35/02.D G01N1/28.Y G01N1/38		
F-TERM分类号	2G052/AA28 2G052/AB18 2G052/AD06 2G052/AD26 2G052/AD46 2G052/DA02 2G052/FB02 2G052/FB10 2G052/GA30 2G058/AA09 2G058/FA01		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
其他公开文献	JP2016205994A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

解决的问题：为了促进例如抗原-抗体反应的结合和聚集，同时抑制样品的破坏，例如蛋白质的热变性。解决方案：本发明提供了一种检测或定量确定检测目标的方法 50。该方法包括以下步骤：将第一亲和材料12的第一组合材料与检测目标50以及第一共振结构11和样本混合；通过对振动结构11赋予固有的振动频率的波来使第一共振结构11共振。并确定包含第一组合材料10和检测目标50的复合物。

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 特 許 公 報 (B2)	(11) 特許番号 特許第6696732号 (P6696732)
(45) 発行日 令和2年5月20日 (2020. 5. 20)	(24) 登録日 令和2年4月27日 (2020. 4. 27)	
(51) Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01) G01N 35/02 (2006.01)	F I G O 1 N 33/53 D G O 1 N 33/543 5 4 5 A G O 1 N 35/02 D	請求項の数 14 (全 16 頁)
(21) 出願番号 特願2015-87591 (P2015-87591)	(73) 特許権者 596057549 オーソ・クリニカル・ダイアグノスティック株式会社 東京都品川区大崎 1 丁目 1 1 番 2 号	
(22) 出願日 平成27年4月22日 (2015. 4. 22)	(74) 代理人 弁理士 正林 真之 100120891	
(65) 公開番号 特開2016-205994 (P2016-205994A)	(74) 代理人 弁理士 林 一好 100131705	
(43) 公開日 平成28年12月8日 (2016. 12. 8)	(74) 代理人 弁理士 新山 雄一 100131705	
審査請求日 平成30年4月12日 (2018. 4. 12)		

(54) 【発明の名称】 検出又は定量方法及び装置

最終頁に続く