

(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2014-224741

(P2014-224741A)

(43) 公開日 平成26年12月4日(2014.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>GO1R 33/02 (2006.01)</b>	GO1R 33/02 B	2GO17
<b>GO1R 33/035 (2006.01)</b>	GO1R 33/02 D	
<b>GO1R 33/04 (2006.01)</b>	GO1R 33/035	
	GO1R 33/04	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2013-103833 (P2013-103833)	(71) 出願人	304027349 国立大学法人豊橋技術科学大学 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1
(22) 出願日	平成25年5月16日(2013.5.16)	(74) 代理人	100089635 弁理士 清水 守
		(72) 発明者	田中 三郎 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1 国立 大学法人豊橋技術科学大学内
		(72) 発明者	ツァン イ 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1 国立 大学法人豊橋技術科学大学内
		Fターム(参考)	2G017 AC09 AD02 AD32 AD42

(54) 【発明の名称】 磁性微粒子検出装置及び磁性微粒子検出方法

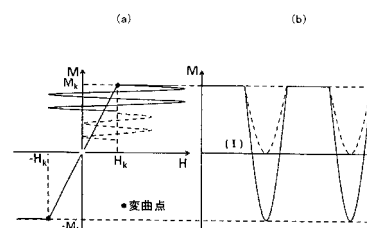
(57) 【要約】

【課題】 印加交流磁場の大小にかかわらず、大きな第2高調波成分を検出することにより、微粒子の量を高感度で計測する磁性微粒子検出装置及び磁性微粒子検出方法を提供する。

【解決手段】

磁性微粒子検出装置において、差動検出コイル1と、交流磁場印加コイル2と、直流磁場印加コイル3とが同軸状に重なって配置され、かつ前記差動検出コイル1の出力はスペクトラムアナライザ4に接続されており、前記交流磁場印加コイル2に正弦波交流を印加すると共に前記直流磁場印加コイル3に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第2高調波を計測するように構成した。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

差動検出コイルと、交流磁場印加コイルと、直流磁場付与装置とが同軸状に重なって配置され、かつ前記差動検出コイルの出力はセンサーに接続されており、前記交流磁場印加コイルに正弦波交流を印加すると共に前記直流磁場付与装置に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第 2 高調波を計測するように構成したことを特徴とする磁性微粒子検出装置。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の磁性微粒子検出装置において、前記直流磁場付与装置が直流磁場印加コイルであることを特徴とする磁性微粒子検出装置。

10

## 【請求項 3】

請求項 1 記載の磁性微粒子検出装置において、前記直流磁場付与装置が永久磁石であることを特徴とする磁性微粒子検出装置。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーがスペクトラムアナライザであることを特徴とする磁性微粒子検出装置。

## 【請求項 5】

請求項 1 記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーが S Q U I D 磁気検出装置であり、前記差動検出コイルに流れる電流を磁氣的に計測することを特徴とする磁性微粒子検出装置。

20

## 【請求項 6】

請求項 1 記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーがフラックスゲートセンサーであり、前記差動検出コイルに流れる電流を磁氣的に計測することを特徴とする磁性微粒子検出装置。

## 【請求項 7】

請求項 1 記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーが M I 効果素子であり、前記差動検出コイルに流れる電流を磁氣的に計測することを特徴とする磁性微粒子検出装置。

## 【請求項 8】

差動検出コイルと、交流磁場印加コイルと、直流磁場付与装置とが同軸状に重なるように配置し、前記差動検出コイルの出力はセンサーに接続し、前記交流磁場印加コイルに正弦波交流を印加すると共に前記直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第 2 高調波を計測することを特徴とする磁性微粒子検出方法。

30

## 【請求項 9】

請求項 8 記載の磁性微粒子検出方法において、前記半波整流波形が

## 【数 2】

$$\text{偶数高調波} = \frac{4A}{\pi} \sum_{2,4,6,\dots}^{\infty} \frac{1}{(n^2 - 1)} \cos(n\omega_0 t)$$

であることを特徴とする磁性微粒子検出方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、磁性微粒子検出装置及び磁性微粒子検出方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

微粒子材料は、バイオテクノロジーにおいて幅広い利用が期待されている。なかでもナノ粒子は細胞・DNA・タンパク質などの分離や各種アッセイ診断やドラッグデリバリーシステム (DDS) など幅広い領域での利用が期待されている。特に近年バイオテクノロジーや医療にナノテクノロジーを応用したバイオテクノロジーの展開に対する期待が高ま

50

り、研究開発が活発化されている。

【0003】

ナノ粒子の特徴として、粒径をナノサイズにすることにより単位体積当たりの表面積（吸着や反応の場として利用できる）が著しく増大する点が挙げられる。したがって、ナノ粒子を診断薬へ応用する場合、より短時間に高感度で診断が可能なシステムの構築が可能である。ナノ粒子材料に薬剤を包み込みDDSに応用した場合、通常の薬剤では簡単に到達できない患部に薬剤を送り込むことも可能になると期待されている。

【0004】

イミュノアッセイではその磁性微粒子の量を計測することが必要になり、これまでに数10kHzの周波数の正弦波交流を印加してその3倍波（第3高調波）成分を検出する方法が一般的に知られている。

10

図7は従来の磁性微粒子検出方法の原理の説明図である。

従来の磁性微粒子検出方法では、図7(a)に示すように磁性微粒子に微弱な正弦波交流磁場（破線）を印加すると、その微粒子のM-H特性の直線部で変調されるので、変調信号は図7(b)の破線のように正弦波が出力される。ここで、M-H特性が飽和する2つの変曲点（ $M_k$ 、 $-M_k$ ）を越える大きな正弦波交流磁場（実線）を印加すると、両変曲点がリミッタの作用をして波形が歪み、変調信号は図7(b)の実線のように正弦波の頭がカットされた方形波に近い信号となる。この方形波は式(1)のように奇数高調波成分のみを含むので、基本波（印加交流磁場の周波数）の影響を受けることはなく、

【0005】

20

【数1】

$$\text{奇数高調波} = \frac{4A}{\pi} \sum_{3,5,7,\dots}^{\infty} \frac{1}{n} \sin(n\omega_0 t)$$

【0006】

最も大きな第3高調波成分を検出することで磁性微粒子の量を計測することができる。なお、FFP(Field-Free Point)に、 $H_{ac} = 2H_k \sin(\omega_0 t)$ の励起磁場を印加した場合、第三次高調波の振幅は、 $(1/3) \times (4A/3)$ と表すことができる。

【先行技術文献】

30

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】B. Gleich and J. Weizenecker, Nature 435 (2005), pp. 1214 - 1217

【非特許文献2】M. Megence, M. Prins, J. Magn, Mater 293 (2005), pp. 702

【非特許文献3】K. Kriz, J. Gehrke, D. Kriz, Biosensors Bioelectron 13 (1998), pp. 817

【非特許文献4】H. - J. Krause, N. Wolters, Y. Zhang, Andreas Offenhaeussera, Peter Miethel, Martin H. F. Meyer, Markus Hartmann, Michael Keusgen, J. Magn, Mater, 311 (2007), pp. 436 - 444

40

【非特許文献5】R. Matthew Ferguson, Kevin R. Minard, Amit P. Khandhar and Kannan M. Krishnan, Med Phys, 38 (3) (2011), pp. 1619

【非特許文献6】S. Biederer, T. Knopp, T. F. Sattel, K. Luedtke-Buzug, B. Gleich, J. Weizenecker, J. Borgert and T. M. Buzug. J. Phys, D: Appl. Phys 42 (2009) 205007 (pp 7), doi: 10.1088/0022-3727/42/20/5007

50

【非特許文献7】B. Gleich, J. Weizennecker and J. Borgerert, Phys, Med. Biol. 53 (2008) pp. N81 - N84  
doi:10.1088/0031-9155/53/6/N01

【非特許文献8】Tobias Knopp, Sven Biederer, and Timo F. Sattler, Ju (ウムラウト)rgen Rahmer, Ju (ウムラウト)rgen Weizennecker, Bernhard Gleich, Jo (ウムラウト)rn Borgerert, Thorsten M. Buzug, Medical Physics, Vol. 37, No. 2, (2010), pp. 485 - 491

【非特許文献9】Patrick W. Goodwill. Kuan Lu, Bo Zheng, and Steven M. Conolly, Citation: Rev. Sci. Instrum. 83, 033708 (2012). doi:10.1063/1.3694534

10

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

しかしながら、上記した従来磁性微粒子検出方法では、変曲点以上の大きさの正弦波磁場を印加することが必須となり、そのためには大きな交流電源とコイルが必要となる。

本発明は、上記状況に鑑みて、印加交流磁場の大小にかかわらず、大きな第2高調波成分を検出することにより、微粒子の量を高感度で計測することができる磁性微粒子検出装置及び磁性微粒子検出方法を提供することを目的とする。

20

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

本発明は、上記目的を達成するために、

(1) 磁性微粒子検出装置において、差動検出コイルと、交流磁場印加コイルと、直流磁場付与装置とが同軸状に重なって配置されており、かつ前記差動検出コイルの出力はセンサーに接続されており、前記交流磁場印加コイルに正弦波交流を印加すると共に前記前記直流磁場付与装置に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第2高調波を計測するように構成したことを特徴とする。

#### 【0010】

(2) 上記(1)記載の磁性微粒子検出装置において、前記直流磁場付与装置が直流磁場印加コイルであることを特徴とする。

30

(3) 上記(1)記載の磁性微粒子検出装置において、前記直流磁場付与装置が永久磁石であることを特徴とする。

(4) 上記(1)記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーがスペクトラムアナライザであることを特徴とする。

#### 【0011】

(5) 上記(1)記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーがSQUID磁気検出装置であり、前記差動検出コイルに流れる電流を磁氣的に計測することを特徴とする。

(6) 上記(1)記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーがフラックスゲートセンサーであり、前記差動検出コイルに流れる電流を磁氣的に計測することを特徴とする。

40

#### 【0012】

(7) 上記(1)記載の磁性微粒子検出装置において、前記センサーがMI効果素子であり、前記差動検出コイルに流れる電流を磁氣的に計測することを特徴とする。

(8) 磁性微粒子検出方法において、差動検出コイルと、交流磁場印加コイルと、直流磁場付与装置とが同軸状に重なるように配置し、前記差動検出コイルの出力はセンサーに接続し、前記交流磁場印加コイルに正弦波交流を印加すると共に前記直流磁場付与装置に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第2高調波を計測することを特徴とする。

#### 【0013】

50

〔 9 〕 上記〔 8 〕 記載の磁性微粒子検出方法において、前記半波整流波形が

【 0 0 1 4 】

【 数 2 】

$$\text{偶数高調波} = \frac{4A}{\pi} \sum_{2,4,6,\dots}^{\infty} \frac{1}{(n^2-1)} \cos(n\omega_0 t)$$

【 0 0 1 5 】

であることを特徴とする。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 6 】

本発明によれば、印加交流磁場の大小にかかわらず、大きな第 2 高調波成分を検出することにより微粒子の量を高感度で計測することができる。

また、正弦波交流と共に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して計測することにより、変曲点以上の大きさの正弦波磁場を印加する必要がなくなり、大きな交流電源やコイルを設ける必要はなくなり、磁性微粒子検出装置の小型化・コンパクト化を図ることができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 本発明の磁性微粒子検出方法の原理の説明図である。

【 図 2 】 本発明の実施例（実験装置）を示す磁性微粒子検出装置の構成図である。

【 図 3 】 本発明の第 1 実施例を示す磁性微粒子（商品名リゾピスト：アイロム製薬株式会社製）を用いた従来の磁性微粒子検出方法と本発明の磁性微粒子検出方法による結果を示す図である。

【 図 4 】 本発明の第 2 実施例を示す磁性微粒子（商品名フェリデックス：田辺製薬株式会社製）を用いた従来の磁性微粒子検出方法と本発明の磁性微粒子検出方法による結果を示す図である。

【 図 5 】 直流磁場強度  $B_{dc}$  を変化させた場合を示す特性図である。

【 図 6 】 交流磁場強度  $B_{ac}$  を変化させた場合を示す特性図である。

【 図 7 】 従来の磁性微粒子検出方法の原理の説明図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 8 】

本発明の磁性微粒子検出装置は、差動検出コイルと、交流磁場印加コイルと、直流磁場付与装置とが同軸状に重なって配置されており、かつ前記差動検出コイルの出力はセンサーに接続されており、前記交流磁場印加コイルに正弦波交流を印加すると共に前記前記直流磁場付与装置に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第 2 高調波を計測するように構成した。

【 実施例 】

【 0 0 1 9 】

以下、本発明の磁性微粒子検出方法について詳細に説明する。

図 1 は本発明の磁性微粒子検出方法の原理の説明図である。

本発明では、図 1（ a ）に示すように、どちらかの変曲点において正弦波磁場を印加すると、図 1（ b ）に示すように、その正弦波交流の大きさが小さいとき（破線）も、大きいとき（実線）も半波整流波形のような変調信号が得られる。この半波整流波形は数式（ 2 ）のように偶数高調波成分のみを含むので、

【 0 0 2 0 】

【 数 2 】

$$\text{偶数高調波} = \frac{4A}{\pi} \sum_{2,4,6,\dots}^{\infty} \frac{1}{(n^2-1)} \cos(n\omega_0 t)$$

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

基本波（印加交流磁場の周波数）の影響を受けることはなく、かつ、印加磁場の大小にかかわらず、大きな第2高調波成分を検出することで微粒子の量を高感度で計測することができる。なお、KFP（Knee-Free Point）に  $H_{ac} = 2 H_k \sin(\omega_0 t)$  の励起磁場を印加した場合、第二次高調波の振幅は、 $4A/3$  と表すことができる。

#### 【0022】

図2は本発明の実施例（実験装置）を示す磁性微粒子検出装置の構成図である。

この図において、1は差動検出コイル、2は交流磁場印加コイル、3は直流磁場付与手段としての直流磁場印加コイルであり、これらの差動検出コイル1と、交流磁場印加コイル2と、直流磁場印加コイル3は同軸状に重なるように構成されており、差動検出コイル1の出力はスペクトラムアナライザ4に接続されている。

10

#### 【0023】

なお、ここで、作図上、差動検出コイル1と交流磁場印加コイル2と直流磁場印加コイル3は展開して描かれているが、差動検出コイル1と交流磁場印加コイル2と直流磁場印加コイル3は同軸状に重なって配置されるように構成する。

また、図2に示した磁性微粒子検出装置に代えて、直流磁場印加コイルは永久磁石とし、スペクトラムアナライザ4は、SQUID磁気検出装置や、フラックスゲートセンサーやMI効果素子を用いるようにすることができる。

#### 【0024】

図3は本発明の第1実施例を示す磁性微粒子（商品名リゾビスト）を用いた従来の磁性微粒子検出方法と本発明の磁性微粒子検出方法による結果を示す図である。

20

図4は本発明の第2実施例を示す磁性微粒子（商品名フェリデックス）を用いた従来の磁性微粒子検出方法と本発明の磁性微粒子検出方法による結果を示す図である。

磁性微粒子（商品名リゾビスト）5を差動検出コイル1の一方のコイル内にセットして、交流磁場印加コイル2に正弦波交流の振幅を変えて第三高調波を計測した結果（ ）および、交流磁場印加コイル2に正弦波交流と共に直流磁場印加コイル3に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第2高調波を計測した結果（ ）が図3に示されている。図4は第1実施例と同様の実験を、別の磁性微粒子（商品名フェリデックス）5を用いて得られた結果が図4に示されている。

#### 【0025】

30

何れも明らかに、正弦波と共に直流磁場を加えて変曲点まで動作点を移動して第2高調波を計測した方が大きな信号が得られており、この磁性微粒子検出方法の優位性が示されている。

以下、実験装置と実験条件について説明する。

実験装置は、図2の構成とし、実験条件としては、励起磁場周波数： $20.02\text{ kHz}$ 、励起磁場強度：実験ごとに変化、直流磁場強度：実験ごとに変化、サンプル名は、品名：*Resovist*（商品名リゾビスト）、粒子径： $57\text{ nm}$ （超常磁性）、容量： $70\text{ }\mu\text{L}$ である。

#### 【0026】

40

図5は直流磁場強度  $B_{dc}$  を変化させた場合を示す特性図である。

ここで、実験条件として、励起磁場強度： $10.23\text{ mT}_{p-p}$ 、 $B_k = 3.28\text{ mT}$ であり、図5の横軸は直流磁場強度  $B_{dc}$  ( $\text{mT}$ )、縦軸は信号 ( $\text{mV}_{rms} / \text{Hz}^{1/2}$ )、 は第2高調波、 は第3高調波を示している。

図6は交流磁場強度  $B_{ac}$  を変化させた場合を示す特性図である。

#### 【0027】

この図の横軸は交流磁場強度  $B_{ac}$  ( $\text{mT}_{p-p}$ )、縦軸は信号 ( $\text{mV}_{rms} / \text{Hz}^{1/2}$ )、 は第2高調波 ( $B_{dc} = 3.28\text{ mT}$ ) ( $15\text{ mV}_{rms} / \text{Hz}$ )、 は第3高調波 ( $B_{dc} = 0\text{ mT}$ ) ( $10\text{ mV}_{rms} / \text{Hz}$ ) である。

誘導コイルでの検出のため、第3高調波を基準とした場合、第2高調波の信号は、 $15 \times 1.5 = 22.5\text{ mV}_{rms} / \text{Hz}$  となり、約2.25倍大きい。もし、 $B_{ac} = 2 B_k$

50

となるような励起磁場であれば ( $B_{ac} = 13.12 \text{ mT}_{p-p}$ )、より理論的な値である3倍に近い信号が得られる。

【0028】

次に、KFPを用いる利点について説明する。

(1) FFPを用いた場合、無限大に近い励起磁場  $H_{ac}$  でなければ、完全な矩形波を出すことはできない。その結果、奇数高調波は、 $H_{ac} = 2H_k$  の場合、完全な矩形波に比べ、信号が33%に減少する。

(2) 奇数高調波は、 $H_{ac} > H_k$  の場合でなければ計測することができない。

(3) 偶数高調波は、 $H_{ac}$  の大きさによらず、完全な半波を出すことができるため、奇数高調波のように信号が減少しない。そのため、第2高調波の信号は  $H_{ac} = 2H_k$  の場合、第3高調波よりも約3倍 ( $1/0.33$ ) 大きくなる。

(4) 偶数高調波は、 $H_{ac} < H_k$  の場合でも計測することができる。

【0029】

なお、上記した実施例では、微粒子の検出について示したが、図2と同じような構成でイメージングを行う方法があり、従来法では直流磁場の大きさを変えることでFFPの空間的位置を移動させて、第3高調波を検出してイメージングを行っている。これに対して、ここでは同様に直流磁場の大きさを変えることでKFPの空間的位置を移動させて、第2高調波を検出してイメージングを行うこともできる。この場合も微粒子の検出と同様に小さな交流磁場でもイメージングを行うことができる利点がある。

【0030】

また、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨に基づき種々の変形が可能であり、これらを本発明の範囲から排除するものではない。

【産業上の利用可能性】

【0031】

本発明の磁性微粒子検出装置及び磁性微粒子検出方法は、印加交流磁場の大小にかかわらず、大きな第2高調波成分を検出することにより、微粒子の量を高感度で計測する磁性微粒子検出装置及び磁性微粒子検出方法として利用することができる。

【符号の説明】

【0032】

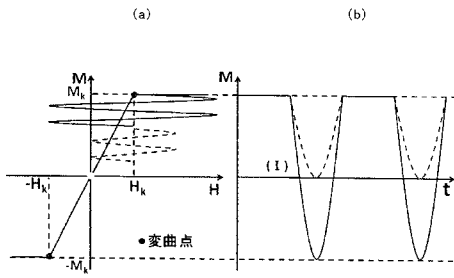
- 1 差動検出コイル
- 2 交流磁場印加コイル
- 3 直流磁場印加コイル(直流磁場付与装置)
- 4 スペクトラムアナライザ
- 5, 5 磁性微粒子

10

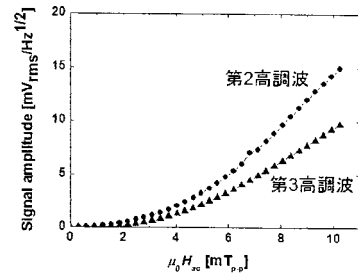
20

30

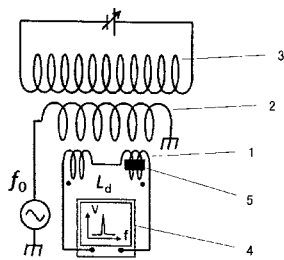
【 図 1 】



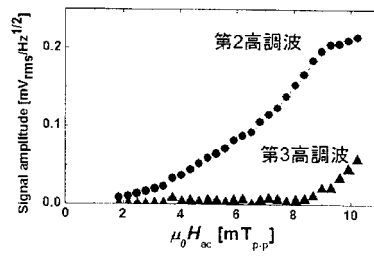
【 図 3 】



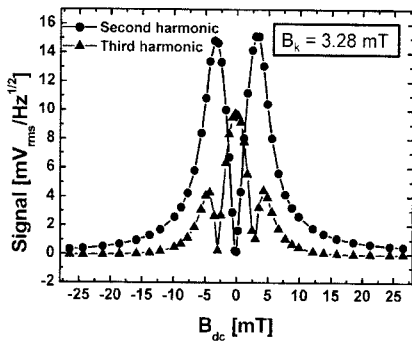
【 図 2 】



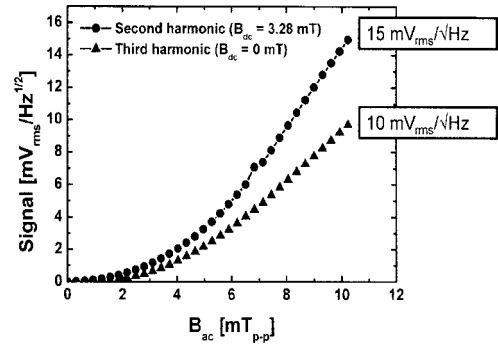
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

