

キルアクリルアミド又はN - アラルキルアクリルアミドである、請求項12に記載の測定法。

【請求項16】メタクリルアミドのN置換体が、N - アラルキルメタクリルアミド又はN - アラルキルメタクリルアミドである、請求項12に記載の測定法。

【請求項17】共重合体中の、一般式[2]で示されるモノマーに由来するモノマー単位の比率が20%以上100%未満である、請求項12に記載の測定法。

【請求項18】ポリマーの分子量が、10,000~1,000,000である、請求項10~17の何れかに記載の測定法。 10

【請求項19】請求項1~9の何れかに記載の凝集促進剤を含んでなる免疫学的測定法用試薬。

【請求項20】更に、測定対象物質に対する抗体又は抗原を含んでなる、請求項19に記載の試薬。

【請求項21】測定対象物質に対する抗体又は抗原が、担体に担持されたものである請求項20に記載の試薬。

【請求項22】測定対象物質に対する抗体又は抗原が、担体に担持された抗体である請求項20に記載の試薬。

【請求項23】担体がラテックスである、請求項21又は22に記載の試薬。

【請求項24】測定対象物質が、C反応性蛋白質(CRP)、リウマチ因子(RF)又は前立腺特異抗原(PSA)である請求項20~23の何れかに記載の試薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、免疫学的測定法に於ける凝集促進剤、当該凝集促進剤共存下に行う免疫学的測定法並びに当該凝集促進剤を含有してなる免疫学的測定法用試薬に関する。

【0002】

【従来の技術】抗原又は抗体を適当な担体上に固定化し、これと、例えば血清、血漿、尿等の生体由来試料とを混合して凝集が生じるか否かを見ることによる、試料中測定対象物質の存在の確認又は濃度の測定方法、或いは抗原抗体反応により生ずる濁りに基づいた試料中測定対象物質の存在の確認又は濃度の測定方法等は、いわゆる免疫学的測定法として知られている測定法である。

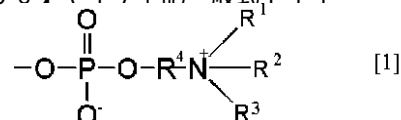
【0003】このような抗原抗体反応に起因する凝集や濁りを測定する場合には、通常いわゆる凝集促進剤と呼ばれる各種化合物が使用される。この凝集促進剤は、抗原抗体反応に基づく凝集をより生じさせやすくする作用を有するものであり、このような凝集促進剤としては、例えばポリエチレングリコール、デキストラン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等が知られており、中でもポリエチレングリコールがよく用いられている。しかしながら、このポリエチレングリコールは、塩濃度の高い溶液中では塩析されるため、このような溶液を免疫学的測定法用試薬として用いると試薬盲検値(ブランク値)が高くなり測定精度が悪くなるという問題があった。 40

【0004】一方、近年、抗原抗体反応に基づく凝集や濁りを利用して、より高感度に試料中の測定対象物質を測定しようとする傾向が見られており、従来使用されてきたポリエチレングリコールに比較して、凝集促進効果が同等若しくはそれ以上で、非特異的な濁りが生じ難く、且つ塩濃度の高い溶液中でも塩析され難い凝集促進剤の開発が求められている。

【0005】

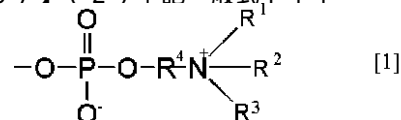
【課題を解決するための手段】本発明は、このような現状に鑑みなされたもので、従来公知の凝集促進剤に比較して、凝集促進効果が同等若しくはそれ以上で、非特異的な濁りが生じ難く、且つ塩濃度の高い溶液中でも塩析され難いものを提供することを目的とするものであり、その手段として以下のものを提供するものである。

【0006】(1)下記一般式[1]



20 (式中、R¹~R³は夫々独立して水素原子又は水酸基を有していてもよいアルキル基を示し、R⁴はアルキレン基を示す。)で表される基を側鎖に有するポリマーを含んでなる免疫学的測定法用凝集促進剤。

【0007】(2)下記一般式[1]

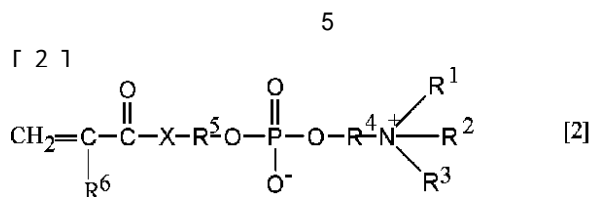


30 【0008】(式中、R¹~R³は夫々独立して水素原子又は水酸基を有していてもよいアルキル基を示し、R⁴はアルキレン基を示す。)で表される基を側鎖に有するポリマーの存在下に抗原抗体反応を行わせることを特徴とする免疫学的測定法。

【0009】(3)上記(1)に記載の凝集促進剤を含んでなる免疫学的測定法用試薬。

【0010】即ち、本発明者等は、免疫学的測定法に於ける、公知の凝集促進剤に比較して、凝集促進効果が同等若しくはそれ以上で、非特異的な濁りが生じ難く、且つ塩濃度の高い溶液中でも塩析され難いものを見出すべく鋭意研究の結果、上記一般式[1]で示される、ホスホベタイン構造を有する基を側鎖に有するポリマー(以下、本発明のポリマーと略記する場合がある)が目的の性能を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】本発明に於いて、凝集促進剤として用いられるポリマーは、上記一般式[1]で表される基を側鎖に有するものであればよく、ホモポリマーでもコポリマーでも特に限定されないが、通常分子量が10,000~1,000,000、好ましくは10,000~500,000、より好ましくは500,000~500,000である。より具体的には、下記一般式 50



【0012】(式中、R⁵は、置換基を有していてもよく且つ鎖中に酸素原子を有していてもよいアルキレン基を示し、R⁶は水素原子又はメチル基を示し、Xは酸素原子又は-NH-基を示し、R¹~R⁴は前記に同じ。)で表されるモノマーに由来するモノマー単位を有するものが好ましく挙げられる。

【0013】上記一般式[1]又は[2]に於いて、R¹~R³で示される水酸基を有していてもよいアルキル基のアルキル基としては、直鎖状、分枝状、環状の何れでもよく、通常炭素数1~6、好ましくは1~4、より好ましくは1~2、更に好ましくは1のものが挙げられ、具体的には、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、sec-ヘキシル基、tert-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基等であり、より好ましくはメチル基等である。

【0014】また、水酸基を有するアルキル基としては、上記した如きアルキル基の水素原子の1~2個、好ましくは1個が水酸基に置換したものが挙げられ、具体的には、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシ-n-プロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシ-n-ブチル基、ヒドロキシ-イソブチル基、ヒドロキシ-sec-ブチル基、ヒドロキシ-tert-ブチル基、ヒドロキシ-n-ペンチル基、ヒドロキシ-イソペンチル基、ヒドロキシ-sec-ペンチル基、ヒドロキシ-tert-ペンチル基、ヒドロキシ-n-ヘキシル基、ヒドロキシ-イソヘキシル基、ヒドロキシ-sec-ヘキシル基、ヒドロキシ-tert-ヘキシル基、ヒドロキシ-シクロプロピル基、ヒドロキシ-シクロヘキシル基、ヒドロキシ-シクロペンチル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等である。

【0015】R⁴で示されるアルキレン基としては、例えば炭素数1~6、好ましくは2~3のものが挙げられ、これらは直鎖状、分枝状、環状の何れでもよい。具体的には、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、ブチレン基、1-エチルエチレン基、2-メチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、ヘキシレン基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基等が挙げられ、好ましくはエチレン基、プロピレン基、トリメチレン基等である。

6

【0016】一般式[2]に於いてR⁵で表される、置換基を有していてもよく且つ鎖中に酸素原子を有していてもよいアルキレン基において、酸素を有さない場合のアルキレン基としては、例えば炭素数1~10、好ましくは1~6、より好ましくは2~6のものが挙げられ、これらは直鎖状、分枝状、環状の何れでもよい。具体的には、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、ブチレン基、1-エチルエチレン基、2-メチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、ヘキシレン基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基等が挙げられる。また、その置換基としては、例えば炭素数1~6、好ましくは1~3のアルコキシ基〔直鎖状、分枝状、環状の何れにてもよい。〕、より具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、tert-ヘキシルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基等、例えばハロゲン原子、より具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはエチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、ブチレン基等である。また、鎖中に酸素原子を有する場合、酸素原子としては1~5個、好ましくは1~3個であり、より具体的には-(C₂H₄O)_n-C₂H₄- (式中、nは1~5の整数を表す。)等が挙げられる。

【0017】上記一般式[2]で表されるモノマーに由来するモノマー単位を有するポリマーがコポリマーである場合、上記一般式[2]で表されるモノマーに由来するモノマー単位以外のモノマー単位としては、例えばアクリル酸又はアクリル酸エステル、メタクリル酸又はメタクリル酸エステル、アクリルアミド又はそのN置換体、メタクリルアミド又はそのN置換体、或いはスチレン又はその誘導体から選ばれるモノマーに由来するものが挙げられる。尚、これらモノマー単位は、コポリマー中に2種類以上含まれていてもよい。

【0018】ここで、アクリル酸エステルとしては、アルキルアクリレート、アラルキルアクリレート等が、メタクリル酸エステルとしては、アルキルメタクリレート、アラルキルメタクリレート等が挙げられ、アクリルアミドのN置換体は、N-アルキルアクリルアミド又はN-アラルキルアクリルアミドであり、メタクリルアミドのN置換体は、N-アルキルメタクリルアミド又はN-アラルキルメタクリルアミドであり、スチレン誘導体としては、-メチルスチレン、置換基を有するスチレン又は-メチルスチレン等が挙げられる。

【0019】上記のアルキルアクリレート、アルキルメ

タクリレート、N-アルキルアクリルアミド及びN-アルキルメタクリルアミドに於けるアルキル基としては、直鎖状、分枝状、環状の何れでもよく、通常炭素数1~6,より好ましくは、1~4のものが挙げられ、具体的には、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、sec-ヘキシル基、tert-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等が挙げられる。このアルキル基は置換基を有していてもよく、置換基としては例えばトリアルキルアンモニオ基(アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の炭素数1~3のものが挙げられる。尚、置換基としてトリアルキルアンモニオ基を有する場合、本置換基はプラスに荷電しているため、通常カウンターアニオンが結合しているが、このようなカウンターアニオンとしては、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン等のハロゲン化物イオン等が挙げられる。)等が挙げられる。

【0020】また、アラルキルアクリレート、アラルキルメタクリレート、N-アラルキルアクリルアミド及びN-アラルキルメタクリルアミドに於けるアラルキル基としては、炭素数7~10のものが挙げられ、具体的には、例えばベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等が挙げられる。

【0021】スチレン若しくは-メチルスチレンが有していてもよい置換基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状の、通常炭素数1~6,より好ましくは1~4のアルキル基(具体的には、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、sec-ヘキシル基、tert-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等)、例えば直鎖状、分枝状、環状の、通常炭素数1~6,より好ましくは1~4のアラルキル基(具体的には、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、tert-ヘキシルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基等)、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アミノ基等が挙げられる。

【0022】これらモノマーの具体例としては、例えばメタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチ

ル、メタクリル酸プロピル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、メタクリル酸2-トリメチルアンモニオエチル、メタクリル酸ベンジル、メタクリル酸フェニルエチル、アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、アクリル酸2-トリメチルアンモニオエチル、アクリル酸ベンジル、アクリル酸フェニルエチル、アクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、N-エチルアクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-2-エチルヘキシルアクリルアミド、N-ラウリルアクリルアミド、N-ステアリルアクリルアミド、N-2-トリメチルアンモニオエチルアクリルアミド、N-ベンジルアクリルアミド、N-フェニルエチルアクリルアミド、メタクリルアミド、N-メチルメタクリルアミド、N-エチルメタクリルアミド、N-ブチルメタクリルアミド、N-2-エチルヘキシルメタクリルアミド、N-ラウリルメタクリルアミド、N-ステアリルメタクリルアミド、N-2-トリメチルアンモニオエチルメタクリルアミド、N-ベンジルメタクリルアミド、N-フェニルエチルメタクリルアミド、スチレン、カルボキシスチレン、ヒドロキシスチレン、アミノスチレン、メチルスチレン、エチルスチレン、メトキシスチレン、エトキシスチレン、クロロスチレン、プロモスチレン、-メチルスチレン、-メチル-カルボキシスチレン、-メチル-ヒドロキシスチレン、-メチル-アミノスチレン、-メチル-メチルスチレン、-メチル-エチルスチレン、-メチル-メトキシスチレン、-メチル-エトキシスチレン、-メチル-クロロスチレン、-メチル-プロモスチレン、N,N,N-トリエチルアンモニウムエチルメタクリレートプロミド、N,N,N-トリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロリド、N,N,N-ジエチル-N-プロピルアンモニウムエチルメタクリレートプロミド、N,N,N-トリメチルアンモニウム-2-ヒドロキシプロピルメタクリレートクロリド(QM)、N,N,N-トリメチルアンモニウムメチルスチレンプロミド等が挙げられ、中でもメタクリル酸、メタクリル酸ステアリル、メタクリル酸ベンジル、メタクリル酸ブチル、N,N,N-トリメチルアンモニウム-2-ヒドロキシプロピルメタクリレートクロリド(QM)等が好ましい。

【0023】尚、共重合体における、一般式[2]で示されるモノマーに由来するモノマー単位の比率は、通常20%以上100%未満であり、好ましくは30~95%であり、より好ましくは30~90%である。

【0024】本発明に係る一般式[1]で示される基を側鎖に有するモノマーに由来するモノマー単位を有するポリマーは、市販されているものを用いてもよいし、例えば特開平10-45794号公報、特開2000-239696号公報等に記載された方法に準じて合成され

たものを用いてもよい。

【0025】本発明の凝集促進剤は、上記した如き、一般式[1]で示される基を側鎖に有するモノマーに由来するモノマー単位を有するポリマーを含有するものであり、例えば免疫比濁法、免疫比ろろ法、ラテックス凝集法等の抗原抗体反応に由来する凝集等に基づいて測定対象物質の測定を行う自体公知の免疫学的測定法に於いて用いられる各種試薬（通常、溶液である）に適宜溶解させて用いられ、好ましくは、免疫比濁法又はラテックス凝集法で用いられる試薬に溶解させて用いられ、より好ましくは、ラテックス凝集法で用いられる試薬に溶解させて用いられる。上記の各種試薬で用いられる凝集促進剤の使用濃度としては、抗原抗体反応を行わせる際の反応液中の濃度として、通常0.1~2.0W/V%、好ましくは0.1~1.0W/V%、より好ましくは0.1~5W/V%となるように用いられる。

【0026】本発明に係わる免疫学的測定法に用いられる試薬は、本発明の凝集促進剤以外に、例えば、測定対象成分が抗原の時は抗体若しくは該抗体を担持した適当な担体（例えばラテックス等）を、測定対象成分が抗体の時は抗原若しくは該抗原を担持した適当な担体（例えばラテックス等）を含有するものである。また、該反応試薬中には、緩衝剤（例えばトリス緩衝剤、リン酸緩衝剤、ペロナル緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、グッド緩衝剤等）、安定化剤（例えばアルブミン、グロブリン、水溶性ゼラチン、界面活性剤、糖類等）、防腐剤（例えばサリチル酸、安息香酸、アジ化ナトリウム等）、その他この分野で用いられているものであって、共存する試薬等の安定性を阻害したり、抗原抗体反応を阻害しないものを有していてもよい。またその使用濃度も、通常この分野で通常用いられる濃度範囲で用いられればよい。

【0027】また、本発明の測定法を実施するには、抗原抗体反応を行わせる際に、本発明に係る、上記一般式[1]で示される基を側鎖に有するポリマーを上記した如き濃度共存させて行う以外は、例えば免疫比濁法、免疫比ろろ法、ラテックス凝集法等の、抗原抗体反応に由来する凝集等に基づいて測定対象物質の測定を行う自体公知の免疫学的測定法に於いて用いられる各種試薬を用い、自体公知の操作法に準じて行えばよい。

【0028】本発明の測定方法に於いて用いることのできる緩衝剤としては、例えばトリス緩衝剤、リン酸緩衝剤、ペロナル緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、グッド緩衝剤等通常免疫比濁法、免疫比ろろ法に用いられている緩衝剤は全て挙げられ、測定反応時のpHとしては抗原抗体反応を抑制しない範囲であれば特に限定されないが、通常6~10の範囲から好ましく選択される。散乱光を測定する方法（比ろろ法）は、例えば金原出版株式会社、臨床検査法提要、第30版、第2刷、p.851-853(1993)、等に記載された方法に準じて行えばよく、また、透過光を測定する方法（免疫比濁法）は、例えば同じく金原出版株

式会社、臨床検査法提要、第30版、第2刷、p.853-854(1993)等に記載された方法に準じて行えばよく、更にまた、測定対象物質に対する抗体又は抗原を感作させたラテックスの凝集の程度を散乱光、透過光等の変化に基づいて測定しその結果に基づいて測定対象物質の測定を行うラテックス凝集法は、例えば免疫測定法の新しい活用事例と診断試薬・治療薬開発への応用（経営教育出版社）p.103-187等に記載された方法に準じて行えばよい。

【0029】また、比ろろ法、免疫比濁法、ラテックス凝集法による散乱光又は透過光の測定は、自動分析装置、分光光度計等の生化学汎用機や、レーザーネフェロメーター等の比ろろ測定専用機等を用いて測定を行えば良く、詳しくは各機器のマニュアルに従えばよい。

【0030】本発明の測定法により測定可能な測定対象成分としては、抗原抗体反応を利用して測定可能な物であれば特に限定されないが、例えば血清、血漿、尿、リンパ、髄液等の生体由来試料中に含まれる、例えばC反応性蛋白質（CRP）、免疫グロブリンG（IgG）、免疫グロブリンA（IgA）、免疫グロブリンM（IgM）、ASO（抗ストレプトリジンO価）、アルブミン、尿中微量アルブミン、補体C3、補体C4、トランスフェリン、ハプトグロビン、 α -フェトプロテイン（AFP）、リウマチ因子（RF）、前立腺特異抗原（PSA）等が挙げられ、中でも、C反応性蛋白質（CRP）、リウマチ因子（RF）、前立腺特異抗原（PSA）等が好ましい。

【0031】また、本発明の免疫学的測定法用試薬も、上記一般式[1]で示される基を側鎖に有するポリマーを含有するものであり、望ましくは測定対象物質に対する抗原又は抗体或いはこれらが固定化された例えばラテックス等の担体を含有するものであり、その構成要素の好ましい態様、具体例、使用濃度等は上で述べたとおりである。また、該試薬には、その他の試薬類、例えば安定化剤、緩衝剤、防腐剤等は、目的の測定に於いて通常使用されるものを含有していても良く、その濃度は通常用いられる濃度範囲から適宜選択される。

【0032】以下実施例によって本発明を説明するが、本発明はこれによって限定されるものでない。

【0033】

【実施例】合成例1 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）及びn-ブチルメタクリレート（BMA）の共重合体（8:2）の合成
MPC 4.7g (16mM)とBMA 0.57g (4mM)を重合用ガラス反応管に入れ、更に該反応管に重合開始剤として2,2'-アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）0.03g及び重合溶媒としてメタノール20mlを加えた。反応管内を十分にアルゴン置換した後、密封した。次いで、24時間60℃で、重合反応を行った。得られた反応混合物を氷冷した後、400mlのジエチルエーテルに滴下するこ

とによりポリマーを沈殿させた。該沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで充分洗浄した後、減圧乾燥して白色粉末状の重合体を得た。得られた重合体をポリマー1とした。尚、ポリマー1の分子量は600000であった。

【0034】合成例2 MPC/BMA共重合体(5:5)の合成

用いるMPCとBMAのモル比が5:5となるように合計20mM使用した以外は、上記合成例1と同様に合成を行い、ポリマー2を得た。尚、ポリマー2の分子量は338000であった。

【0035】合成例3 MPC/BMA共重合体(3:7)の合成

用いるMPCとBMAのモル比が3:7となるように合計20mM使用した以外は、上記合成例1と同様に合成を行い、ポリマー3を得た。尚、ポリマー3の分子量は92000であった。

【0036】合成例4 MPC/ステアрилメタクリレート共重合体(9:1)の合成

BMAの代わりにステアрилメタクリレートを用い、MPCとステアрилメタクリレートのモル比が9:1となるように合計20mM使用した以外は、上記合成例1と同様に合成を行い、ポリマー4を得た。尚、ポリマー4の分子量は130000であった。

【0037】合成例5 MPC/ベンジルメタクリレート共重合体(8:2)の合成

BMAの代わりにベンジルメタクリレートを用い、MPCとベンジルメタクリレートのモル比が8:2となるように合計20mM使用した以外は、上記合成例1と同様に合成を行い、ポリマー5を得た。尚、ポリマー5の分子量は240000であった。

【0038】合成例6 MPCのホモポリマーの合成
MPC 5.9g (20mM)を重合用ガラス反応管入れ、これに重合開始剤としての2,2'-アゾビスイソプロピロニトリル(AIBN) 0.03g及び重合溶媒としてのメタノール20mlを加えた。次いで、該反応管内を十分にアルゴン置換した後、密封し、50℃で24時間重合反応を行った。反応混合物を氷冷した後、400mlのジエチルエーテルに滴下することによりポリマーを沈殿させた。得られた沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで充分洗浄した後、減圧乾燥して白色粉末状の重合体を得た。得られた重合体をポリマー6とした。尚、ポリマー6の分子量は110000であった。

【0039】合成例7 MPC/QM共重合体(9:1)の合成

BMAの代わりにQMを用い、MPCとQMのモル比が9:1となるように合計20mM使用した以外は、上記合成例1と同様に合成を行い、ポリマー7を得た。尚、ポリマー7の分子量は33000であった。

【0040】合成例8 MPC/メタクリル酸共重合体(3:7)の合成

BMAの代わりにメタクリル酸を用い、MPCとメタクリル酸のモル比が3:7となるように合計20mM使用した以外は、上記合成例1と同様に合成を行い、ポリマー8を得た。尚、ポリマー8の分子量は288000であった。

【0041】実施例1 ラテックス免疫比濁法(LIA)によるCRPの測定

(1)抗ヒトCRP抗体感作ラテックス試液の調製

抗ヒトCRP山羊ポリクローナル抗体(International Immunology Corp.製) 1.1mgを含む50mMホウ酸緩衝液(pH7.1) 2mlと、ポリスチレンラテックス(粒径0.12µm、積水化学工業(株)製)を1%(W/V)含むように懸濁させた50mMホウ酸緩衝液(pH7.1) 1mlとを混合し、30℃で2時間反応させた。その後、遠心分離により分離したラテックスを50mMホウ酸緩衝液(pH7.1)で洗浄し、該ラテックスを濃度が0.2%(W/V)となるように、牛血清アルブミン(BSA)を0.5%(W/V)含有する50mMホウ酸緩衝液(pH7.3)中で懸濁した。得られた懸濁液を、抗ヒトCRP抗体感作ラテックス試液とした。

【0042】(2)試料

生理食塩水(0.85%NaCl、CRP濃度:0mg/dL)を試薬盲検測定用試料とし、CRPキャリブレーターセット(CRP濃度:3mg/dL、和光純薬工業(株)製)を生理食塩水(0.85%NaCl)で、10段階希釈したものをCRP特異的吸光度測定用試料とした。

【0043】(3)試薬

第1試液

凝集促進剤として先に合成したポリマー1、ポリマー5、ポリマー6を用い、所定濃度の所定ポリマー、0.1%BSA及び1%NaClを含む100mM HEPES-NaOH緩衝液(pH7.0)を、また、凝集促進剤無添加試薬として、0.1%BSA及び1%NaClを含む100mM HEPES-NaOH緩衝液(pH7.0)を、第1試液とした。

第2試液

上記(1)で調製した抗ヒトCRP抗体感作ラテックス試液を第2試液とした。

【0044】(4)測定方法

日本電子(株)製BM-8形自動分析装置を用い、以下の測定条件で測定を行った。

試料 : 1.25µl

第1試液 : 75µl

第2試液 : 25µl

測定方法 : 2ポイントエンド法(34-65)

主波長 : 571nm

【0045】(5)結果

得られた吸光度(濁度)を表1に示した。尚、表中の値は、得られた吸光度から試薬盲検測定用試料を測定して得られた値(試薬盲検値)を減算したものを10000倍にしたものである。

50 【0046】比較例1

本発明のポリマーの代わりに、凝集促進剤として汎用されているPEG6000を所定濃度使用した以外は、実施例1と同じ試薬を用い、実施例1と同様の測定を行った。

結果を表1に、実施例1の結果と併せて示した。

【0047】

【表1】

CRP (mg/dL)	無添加	実施例1						比較例1	
		ポリマー1		ポリマー5		ポリマー6		PEG6000	
添加濃度	0	0.5%	1.0%	0.5%	1.0%	0.5%	1.0%	0.5%	1.0%
0.3	302	436	626	427	566	381	487	371	468
0.6	750	1143	1815	1067	1544	941	1220	922	1163
0.9	1310	2075	3600	1950	3024	1720	2266	1598	2056
1.2	1961	3221	5595	2965	4662	2566	3447	2405	3029
1.5	2723	4577	7367	4152	6230	3564	4673	3333	4096
1.8	3527	5906	8656	5367	7725	4657	6012	4254	5194
2.1	4346	7022	9242	6512	8672	5685	7042	5154	6100
2.4	5212	8017	9464	7506	9104	6511	7754	6066	6974
2.7	5991	8630	9512	8225	9421	7387	8424	6827	7612
3.0	6533	9011	9458	8690	9480	7919	8752	7356	7996

【0048】表1の結果から明らかなように、いずれの本発明のポリマーに於いても凝集促進作用が認められた。また、比較例1のPEG6000の結果と比較すると、何れの本発明のポリマーもPEG6000よりも高い凝集促進作用を示し、特にポリマー1及びポリマー5は高い効果を

示すことが分かる。

【0049】実施例2 LIAによるヒト血清中CRPの測定

(1)試料

検体として、ヒト血清12例を用いた。また、検量線作成用試料には、生理食塩水(0.85%NaCl)及びCRPキャリブレーターセット(CRP濃度:1、3、5、20、30mg/dL、和光純薬工業(株)製)を用いた。

【0050】(2)試薬

第1試液

凝集促進剤としての0.5%所定ポリマー、0.1%BSA及び1%NaClを含む100mMHEPES-NaOH緩衝液(pH7.0)を第1試液とした。

第2試液

実施例1(1)で調製された抗ヒトCRP抗体感作ラテックス試液を第2試液として用いた。

【0051】(3)測定方法

日本電子(株)BM-8形自動分析装置を用い、以下の

測定条件で検体及び試料の吸光度測定を行った。生理食塩水を測定して得た吸光度を試薬盲検値として、CRPキャリブレーターセットの各標準液を測定して得た吸光度から試薬盲検値を減算し、その値と標準液のCRP濃度とから検量線を作成した。その後、測定して得られた検体の吸光度から試薬盲検値を減算した値を検量線にあてはめて、ヒト血清中のCRP濃度を求めた。

試料 : 1.25µl

第1試液 : 75µl

第2試液 : 25µl

測定方法 : 2ポイントエンド法(34-65)

主波長 : 571nm

【0052】(4)結果

得られたCRP濃度(mg/dL)を表2に示した。

【0053】比較例2 LTオートワコーによるヒト血清中CRP濃度の測定

試薬としてLTオートワコー(和光純薬工業(株)製)を用いた以外は、実施例2と同じ方法により測定を行った。得られたCRP濃度(mg/dL)を実施例1の結果と併せて示した。

【0054】

【表2】

血清検体	実施例2(mg/dL)			比較例2(mg/dL)
	ポリマー-1	ポリマー-5	ポリマー-6	LTオートワコー
1	0.01	0.02	0.02	0.02
2	0.03	0.04	0.05	0.04
3	0.04	0.04	0.06	0.05
4	0.10	0.11	0.11	0.11
5	0.16	0.17	0.18	0.17
6	0.19	0.20	0.21	0.21
7	0.31	0.32	0.32	0.31
8	0.96	0.97	0.96	0.96
9	1.06	1.06	1.06	1.05
10	1.29	1.30	1.27	1.27
11	1.77	1.78	1.76	1.78
12	1.86	1.89	1.86	1.88
平均	0.65	0.66	0.65	0.65

【0055】表2の結果から明らかなように、本発明の方法による測定結果は、従来法であるLTオートワコーを用いた場合の測定値と同等であり、本発明による測定方法は、従来の方と高い相関性を示すこと、言い換えれば、本発明のポリマーを用いることにより、非特異的の反応を生じることなく、目的の測定対象物質を高精度に測定し得ることが分かる。

【0056】実施例3 LIAによる前立腺特異抗原(PSA)の測定(ポリマーの種類による凝集促進作用への影響)

(1)抗ヒトPSA抗体感作ラテックス試液の調製

抗ヒトPSAマウスモノクローナル抗体(和光純薬工業(株)製)0.8mgを含む50mMホウ酸緩衝液(pH7.1)0.5mlと、ポリスチレンラテックス〔粒径0.22 μ m、積水化学工業(株)〕を2%(W/V)となるように懸濁させた50mMホウ酸緩衝液(pH7.1)0.5mlとを混合し、25 $^{\circ}$ Cで2時間反応させた。その後、遠心分離により分離したラテックスを50mMホウ酸緩衝液(pH7.1)で洗浄し、該ラテックスを濃度が0.1%(W/V)となるように、BSAを0.5%(W/V)含有する50mMホウ酸緩衝液(pH7.3)中で懸濁し、得られたものを抗ヒトPSA抗体感作ラテックス試液とした。

【0057】(2)試料

ヒト精漿由来PSA(和光純薬工業(株)製)を、BSAを1.0%(W/V)含有する10mMリン酸緩衝液(0.85%NaCl)に溶解し、所定濃度のPSA溶液としたものを試料として用いた。

【0058】(3)試薬

第1試液

*凝集促進剤としての1.5%所定ポリマー、0.1%BSA及び2%NaClを含む100mMHEPES-NaOH緩衝液(pH7.0)、並びに凝集促進剤無添加試薬として、0.1%BSA及び2%NaClを含む100mMHEPES-NaOH緩衝液(pH7.0)を、第1試液とした。

第2試液

(1)で調製した抗ヒトPSA抗体感作ラテックス試液を第2試液として用いた。

10 【0059】(4)測定方法

日本電子(株)BM-8形自動分析装置を用い、以下の測定条件で測定を行った。

試料 : 5 μ l

第1試液 : 90 μ l

第2試液 : 30 μ l

測定方法 : 2ポイントエンド法(34-65)

主波長 : 571nm

【0060】(5)結果

得られた吸光度(濁度)を表3に示した。尚、表中の値は、得られた吸光度から試薬盲検値を減算したものを10000倍にしたものである。

【0061】比較例3

本発明のポリマーの代わりに、PEG6000を1.5%となるように用いた以外は実施例3と同じ試薬を用い、実施例3と同様の測定を行った。得られた結果を、実施例3と併せて表3に示した。

【0062】

【表3】

PSA (ng/mL)	凝集促進剤 無添加	実施例3			比較例3
		ポリマー-1	ポリマー-5	ポリマー-6	PEG6000
2	37	71	90	60	75
10	160	512	605	296	292
50	817	5483	5824	2440	1914

【0063】表3の結果から明らかなように、PSAの測定に於いても、いずれの本発明のポリマーを用いても凝集促進作用が認められた。また、PEG6000の結果と比較すると、何れの本発明のポリマーもPEG6000よりも高い凝集促進作用を示し、中でもポリマー5が、これら3種の中で最も高い効果を示すことが分かった。

【0064】実施例4 LIAによるPSAの測定(ポリマー濃度の凝集促進作用への影響)

(1)試料

ヒト精漿由来PSA(和光純薬工業(株)製)を、BSAを1.0%(W/V)含有する10mMリン酸緩衝液(0.85% NaCl)に溶解し、所定濃度のPSA溶液としたものを試料として用いた。

【0065】(2)試薬

第1試液

凝集促進剤としての所定濃度のポリマー5、0.1%BSA及び2%NaClを含む100mM HEPES-NaOH緩衝液(pH7.0)、並びに凝集促進剤無添加試薬として、0.1%BSA及び2%NaClを含む100mM HEPES-NaOH

*ES-NaOH緩衝液(pH7.0)を、第1試液とした。

第2試液

実施例3で得られた調製した抗ヒトPSA抗体感作ラテックス試液を第2試液として用いた。

【0066】(3)測定方法

日本電子(株)BM-8形自動分析装置を用い、以下の測定条件で測定を行った。

試料 : 5µl

第1試液 : 90µl

第2試液 : 30µl

測定方法 : 2ポイントエンド法(34-65)

主波長 : 571nm

【0067】(4)結果

得られた吸光度(濁度)を表4に示した。尚、表中の値は、得られた吸光度から試薬盲検値を減算したものを1000倍にしたものである。

【0068】

【表4】

PSA (ng/mL)	無添加	実施例4		
		1.0%添加	1.5%添加	2.0%添加
2	37	58	90	833
10	160	318	605	3869
50	817	3096	5824	7454

【0069】表4の結果から明らかなように、LIAの測定に於いて、ポリマー5による凝集促進作用はポリマー5の濃度の増加により高くなる事が分かる。

【0070】実施例5 免疫比濁法(TIA)によるCRPの測定(ポリマー種類の凝集促進作用への影響)

(1)試料

生理食塩水(0.85%NaCl)を試薬盲検測定用試料とし、CRPキャリブレーターセット(CRP濃度:1、3、5、20、30mg/dL、和光純薬工業(株)製)をCRP特異的吸光度測定用試料として用いた。

【0071】(2)試薬

第1試液

凝集促進剤としての1%所定ポリマー及び1%NaClを含む50mM HEPES-NaOH緩衝液(pH8.2)、並びに凝集促進剤無添加として、1%NaClを含む50mM HEPES-NaOH緩衝液(pH8.2)を、第1試液とした。

第2試液

CRP オートワコー抗体溶液(和光純薬工業(株)

製)を第2試液とした。

【0072】(3)測定方法

日立製作所(株)製自動分析装置7150形を用い、以下の測定条件で測定を行った。

試料 : 10µl

第1試液 : 250µl

第2試液 : 50µl

測定方法 : 2ポイントエンド(24-50)

主波長 : 340nm

副波長 : 700nm

【0073】(4)結果

得られた吸光度(濁度)を表5に示した。尚、表中のCRP濃度が1~30(mg/dL)の欄には、得られた吸光度から試薬盲検値を減算したものを10000倍にした値を示し、また、試薬盲検欄には、精製水の吸光度が0となるように設定した条件で測定した試薬盲検値を、10000倍した値を示した。

【0074】

【表5】

CRP (mg/dl)	凝集促進剤 無添加	実施例5							
		ポリマー-1	ポリマー-2	ポリマー-3	ポリマー-4	ポリマー-5	ポリマー-6	ポリマー-7	ポリマー-8
試薬盲検	198	177	188	187	173	189	188	201	211
1	5	52	10	6	16	21	13	25	59
3	26	142	57	32	87	112	93	139	218
5	57	264	106	75	150	208	162	264	396
20	385	1476	723	456	976	1327	1174	1478	2110
30	668	2770	1261	876	1829	2388	2136	2545	3376

【0075】表5の結果から、TIAによるCRPの測定に於いても、いずれの本発明のポリマーを用いても凝集促進作用が認められた。また、いずれのポリマーにおいても、試薬盲検値は凝集促進剤無添加試薬を用いた場合と同等であり、非特異反応は見られなかった。

【0076】実施例6 TIAによるCRPの測定（ポリマー濃度の凝集促進作用への影響）

(1)試料

生理食塩水（0.85% NaCl）を試薬盲検測定用試料とし、CRPキャリブレーターセット（CRP濃度：1、3、5、20、30mg/dL、和光純薬工業（株）製）をCRP特異的吸光度測定用試料として用いた。

【0077】(2)試薬

第1試液

凝集促進剤としての所定濃度のポリマー1及び1% NaClを含む50mM HEPPO-NaOH緩衝液（pH8.2）を第1試液とした。

第2試液

CRP オートワコー抗体溶液（和光純薬工業（株）製）を第2試液とした。

【0078】(3)測定方法

日立製作所（株）製自動分析装置7150形を用い、以下の測定条件で測定を行った。

試料：10μl

第1試液：250μl

第2試液：50μl

測定方法：2ポイントエンド（24-50）

主波長：340nm

副波長：700nm

【0079】(4)結果

得られた吸光度（濁度）を表6に示した。尚、表中のCRP濃度が1~30（mg/dL）の欄には、得られた吸光度から試薬盲検値を減算したものを10000倍にした値を示し、また、試薬盲検欄には、精製水の吸光度が0となるように設定した条件で測定した試薬盲検値を、10000倍した値を示した。

【0080】

【表6】

CRP (mg/dl)	実施例6			
	0%	0.5%	1%	2%
試薬盲検	192	189	177	186
1	3	10	52	77
3	32	61	142	212
5	66	122	264	380
20	403	842	1476	1845
30	717	1597	2770	3203

【0081】表6の結果から、TIAによる測定に於いて、ポリマー1を用いた場合、その凝集促進作用はポリマー1の濃度の増加に伴って高くなるのが分かる。また、ポリマー濃度を増量しても試薬盲検値はほぼ一定であり、非特異反応は見られなかった。

【0082】実施例7 ヒト血清中CRPの測定

(1)試料

検体としてヒト血清26例を用いた。検量線作成用試料には、生理食塩水（0.85% NaCl）及びCRPキャリブレーターセット（CRP濃度：1、3、5、20、30mg/dL、和光純薬工業（株）製）を用いた。

【0083】(2)試薬

第1試液

凝集促進剤としての2.5%ポリマー5及び1% NaClを含む50mM HEPPO-NaOH緩衝液（pH8.2）を第1試液とした。

第2試液

CRP オートワコー抗体溶液（和光純薬工業（株）製）を第2試液とした。

【0084】(3)測定方法

CRP オートワコーの測定方法に従い、日立製作所（株）製自動分析装置7150形を用い、以下の測定条件で測定を行った。生理食塩水を測定して得た吸光度を試薬盲検値として、CRPキャリブレーターセットの各標準液を測定して得た吸光度から試薬盲検値を減算し、その値と標準液のCRP濃度とから検量線を作成した。その後、測定して得られた検体の吸光度から試薬盲検値を減算した値を検量線にあてはめて、ヒト血清の中のCRP濃度を求めた。

試料：10μl

第1試液：250μl

第2試液：50μl

測定方法：2ポイントエンド（24-50）

主波長：340nm

副波長：700nm

【0085】比較例4 CRP オートワコーによるヒ

ト血清中CRP濃度の測定

試薬の第1試液をCRP オートワコー(和光純薬工業(株)製)の第1試液を用いた以外は、実施例7と同じ方法により測定を行った。得られたCRP濃度(mg/dL)と上記実施例7で得られたCRP濃度(mg/dL)の相関関係を図1に示した。尚、図1において、その相関式は、 $Y=1.010X-0.04$ で、相関係数は $r=0.9999$ であった。

【0086】この結果から明らかなように、本発明の方法によるCRPの測定結果は、従来法であるCRP オートワコーを用いた場合のCRP測定の結果と高い相関性を示すことごと、言い換えれば、本発明のポリマーを用いることにより、非特異的反応を生じることなく、目的の測定対象物質を高精度に測定し得ることが分かる。

【0087】実施例8 TIAによるリウマチ因子(RF)の測定(ポリマー種類の凝集促進作用への影響)

(1)試料

生理食塩水(0.85%NaCl)を試薬盲検測定用試料とし、RF TIAキャリブレーターセット(RF濃度:37、71、156、310、498 IU/ml、和光純薬工業(株)製)をRF特異的吸光度測定用試料として用いた。

【0088】(2)試薬

第1試液

凝集促進剤としての1%所定ポリマー及び4%NaCl*

RF (IU/ml)	凝集促進剤 無添加	実施例8					
		ホ ¹ リマー-1	ホ ¹ リマー-2	ホ ¹ リマー-3	ホ ¹ リマー-4	ホ ¹ リマー-5	ホ ¹ リマー-6
試薬盲検	111	128	133	138	132	121	114
37	3	8	4	4	10	15	2
71	9	85	15	20	25	71	40
156	133	464	215	183	316	458	392
310	794	1192	938	897	1043	1217	1166
498	1525	1902	1679	1643	1866	1928	1941

【0092】表7の結果から、TIAによるRFの測定に於いても、いずれの本発明のポリマーでも凝集促進作用が認められた。また、いずれのポリマーにおいても、試薬盲検値は凝集促進剤無添加試薬を用いた場合と同等であり、非特異反応は見られなかった。

【0093】実施例9 TIAによるリウマチ因子(RF)の測定(ポリマー濃度と凝集促進作用)

凝集促進剤として所定濃度のポリマー6を用いた以外は実施例8と同じ試薬を用い、実施例8と同様の測定を行った。

*を含む50mM HEPES-NaOH緩衝液(pH7.4)、並びに凝集促進剤無添加試薬として、4%NaClを含む50mM HEPES-NaOH緩衝液(pH7.4)を、第1試液とした。

第2試液

RF-HAテストワコーRF反応試液(和光純薬工業(株)製)を第2試液とした。

【0089】(3)測定方法

日立製作所(株)製自動分析装置7150形を用い、以下の測定条件で測定を行った。

試料 : 15μl

第1試液 : 250μl

第2試液 : 75μl

測定方法 : 2ポイントエンド(24-50)

主波長 : 340nm

副波長 : 700nm

【0090】(4)結果

得られた吸光度(濁度)を表7に示した。尚、表中のRF濃度が37~498(IU/mL)の欄には、得られた吸光度から試薬盲検値を減算したものを10000倍にした値を示し、また、試薬盲検欄には、精製水の吸光度が0となるように設定した条件で測定した試薬盲検値を、10000倍した値を示した。

【0091】

【表7】

(1)結果

得られた吸光度(濁度)を表8に示した。尚、表中のRF濃度が37~498(IU/mL)の欄には、得られた吸光度から試薬盲検値を減算したものを10000倍にした値を示し、また、試薬盲検欄には、精製水の吸光度が0となるように設定した条件で測定した試薬盲検値を、10000倍した値を示した。

【0094】

【表8】

RF (IU/ml)	実施例9				
	0%	0.5%	1%	2%	3%
試薬盲検	111	118	114	110	97
37	3	3	2	32	156
71	9	15	40	189	377
156	133	254	392	654	872
310	794	1042	1166	1466	1707
498	1525	1997	1941	2223	2495

【0095】表8の結果から、T I Aによる測定に於いて、ポリマー6を用いた場合、その凝集促進作用は、ポリマー6の濃度の増加に伴って高くなることが分かる。また、ポリマー濃度を増量しても試薬盲検値はほぼ一定であり、非特異反応は見られなかった。

【0096】

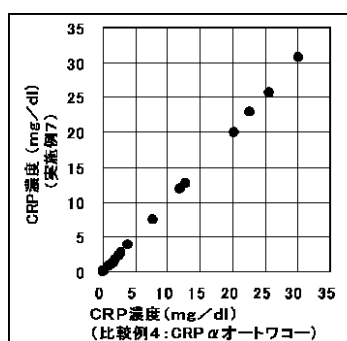
【発明の効果】以上述べたことから明らかな如く、本発明は、従来公知の凝集促進剤に比較して、凝集促進効果が同程度もしくはそれ以上で、非特異的な濁りが生じ難く、且つ塩濃度の高い溶液中でも塩析され難い凝集促進*10

*剤を提供するものであり、該促進剤を免疫比濁法等の凝集を用いる免疫測定反応に用いることで、塩濃度の高い溶液中に於いても従来と同等又はそれ以上の凝集促進効果を発揮し、且つ非特異的な濁りが生じ難くいため精度の高い測定を可能にする。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例7で得られたCRP濃度(mg/dL)と比較例4で得られたCRP濃度(mg/dL)との相関関係を示した図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 石原 一彦
東京都小平市上水本町3-16-37

Fターム(参考) 4J100 AB02Q AB03Q AB04Q AB07Q
AB08Q AB09Q AJ02Q AL03Q
AL04Q AL05Q AL08P AL08Q
AM15Q AM17Q AM21P AM21Q
BA03Q BA05Q BA06Q BA16Q
BA29Q BA32P BA32Q BA65P
BC43Q CA01 CA04 DA01
JA18

专利名称(译)	免疫学的测定法用凝集促进剂		
公开(公告)号	JP2002365296A	公开(公告)日	2002-12-18
申请号	JP2001169051	申请日	2001-06-05
[标]申请(专利权)人(译)	石原和彦		
申请(专利权)人(译)	和光纯薬工业株式会社 石原和彦		
[标]发明人	角田恭一 和田浩司 石原一彦		
发明人	角田 恭一 和田 浩司 石原 一彦		
IPC分类号	G01N33/531 C08F30/02 G01N33/543 G01N33/574 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6842 C08F30/02 G01N33/57434 G01N33/68		
FI分类号	G01N33/531.B C08F30/02 G01N33/543.587		
F-TERM分类号	4J100/AB02Q 4J100/AB03Q 4J100/AB04Q 4J100/AB07Q 4J100/AB08Q 4J100/AB09Q 4J100/AJ02Q 4J100/AL03Q 4J100/AL04Q 4J100/AL05Q 4J100/AL08P 4J100/AL08Q 4J100/AM15Q 4J100/AM17Q 4J100/AM21P 4J100/AM21Q 4J100/BA03Q 4J100/BA05Q 4J100/BA06Q 4J100/BA16Q 4J100/BA29Q 4J100/BA32P 4J100/BA32Q 4J100/BA65P 4J100/BC43Q 4J100/CA01 4J100/CA04 4J100/DA01 4J100/JA18		
其他公开文献	JP4577747B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：为了提供等于或高于常规已知的促凝剂的促凝效果，即使
在高盐浓度的溶液中，也不太可能引起非特异性混浊，并且不容易盐
析。 瞄准。 解决方案：以下通式[1]（式中，R1~R3分别独立地表示氢
原子或可以具有羟基的烷基，R4表示亚烷基）。用于免疫测定的聚集促
进剂，其包含具有侧链的聚合物。

