

新規双性イオンコポリマーを活用した 免疫化学的検出システム

徳島大学 大学院社会産業理工学研究部
生物資源産業学域

教授 田端 厚之

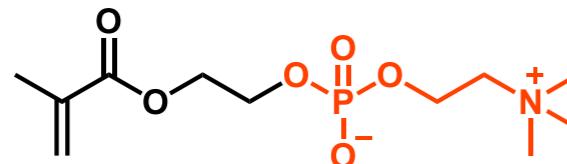
2025年9月11日

発明の概要

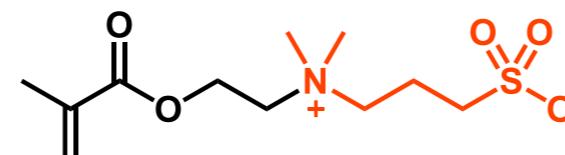
本技術は、生体適合性を備えた新規双性イオンモノマーである MCHP (2-methacryloyloxyethyl choline hydrogen phosphate) と MEA (2-methoxyethylacrylate) との重合体として新規に合成したコポリマーに見出された「抗原と抗体の特異的反応性を維持しつつタンパク質の非特異吸着を抑制する」という効果に注目し、免疫化学的な検査系の検出感度や特異性をさらに高めたシステムの構築への展開を企図するものである。

本発明の背景技術

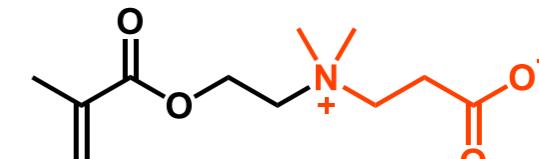
従来の双性イオンモノマー



2-methacryloyloxyethyl phosphoryl choline
(MPC)

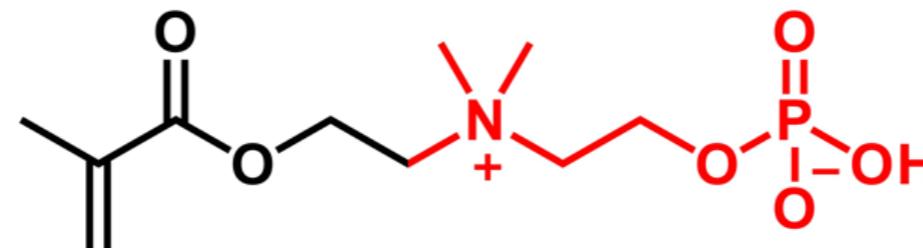


sulfobetaine methacrylate
(SBMA)



carboxybetaine methacrylate
(CBMA)

新規双性イオンモノマー



2-methacryloyloxyethyl choline hydrogen phosphate
(MCHP)

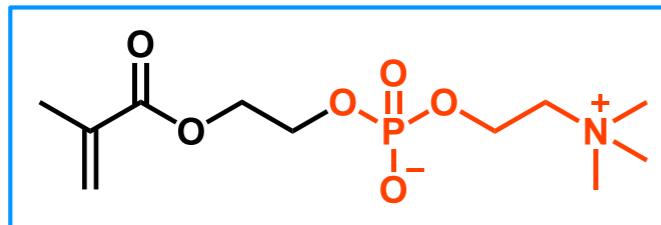
【先行特許文献】

国際公開第2021/107141号

本発明の背景技術

比較対象例(MPC)のPhosphoryl choline基において、4級アンモニウムカチオン基とホスホジエステル基を置換した構造(CHP基)を有するモノマー(MCHP)およびポリマーを合成し、その特性を報告している。

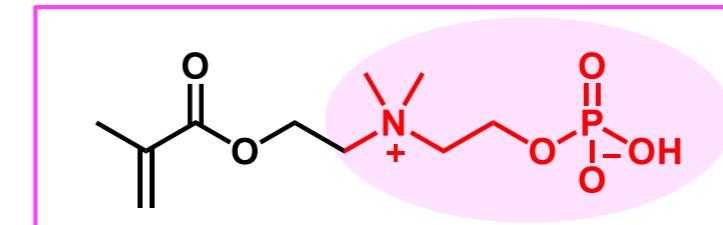
比較対象例



2-methacryloyloxyethyl phosphoryl choline
(MPC)

- ・高い親水性を示す。
- ・電気的に中性に近い。
- ・水素結合の供与体でない。
- ・タンパク質吸着抑制効果を示す。

本発明に用いる双性イオンモノマー



: CHP基

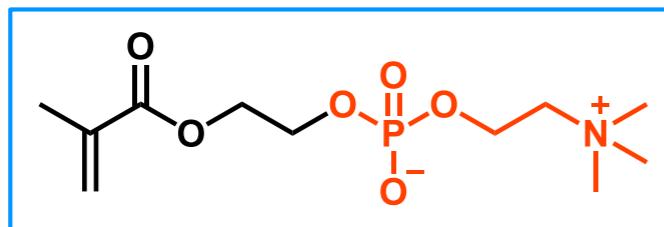
2-methacryloyloxyethyl choline hydrogen phosphate
(MCHP)

- ・高い親水性を示す。
- ・従来の材料と比較して負に帯電している。
- ・脱離可能なプロトン数が多い。
- ・従来の材料とは異なったpH範囲で適用可能である。
- ・タンパク質吸着抑制効果を示す。

本発明の背景技術

比較対象例(MPC)のPhosphoryl choline基において、4級アンモニウムカチオン基とホスホジエステル基を置換した構造(CHP基)を有するモノマー(MCHP)およびポリマーを合成し、その特性を報告している。

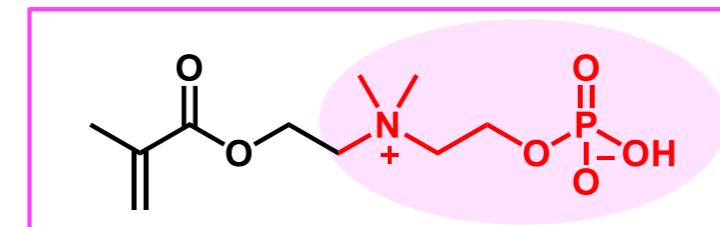
比較対象例



2-methacryloyloxyethyl phosphoryl choline
(MPC)

- ・高い親水性を示す。
- ・電気的に中性に近い。
- ・水素結合の供与体でない。
- ・タンパク質吸着抑制効果を示す。

本発明に用いる双性イオンモノマー



: CHP基

2-methacryloyloxyethyl choline hydrogen phosphate
(MCHP)

- ・高い親水性を示す。
- ・従来の材料と比較して負に帯電している。
- ・脱離可能なプロトン数が多い。
- ・従来の材料とは異なったpH範囲で適用可能である。
- ・タンパク質吸着抑制効果を示す。

→ 免疫化学的測定のブロッキング剤としての活用を考案

従来技術とその問題点

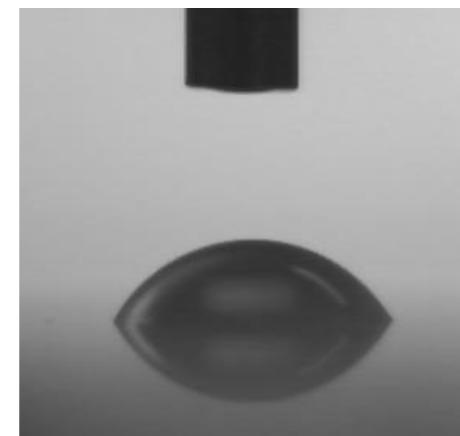
免疫化学的測定に使用するブロッキング剤について、従来の生体由来成分〔スキムミルク・ウシ血清アルブミン(BSA)・カゼインなど〕では製品のロット間における品質や性能の均質化が困難であることに加え、安定供給やアニマルウェルフェアの観点からも懸念がある。



化学合成が可能なポリマー素材のブロッキング剤が注目されている。

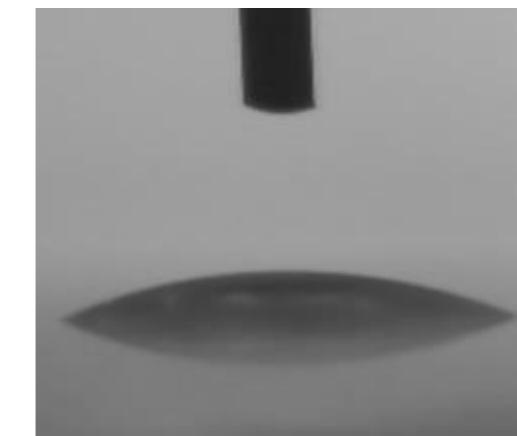
MCHPの特性(高い親水性)

スライドガラス



静的水接触角: $46.3 \pm 0.4^\circ$

MCHPコート

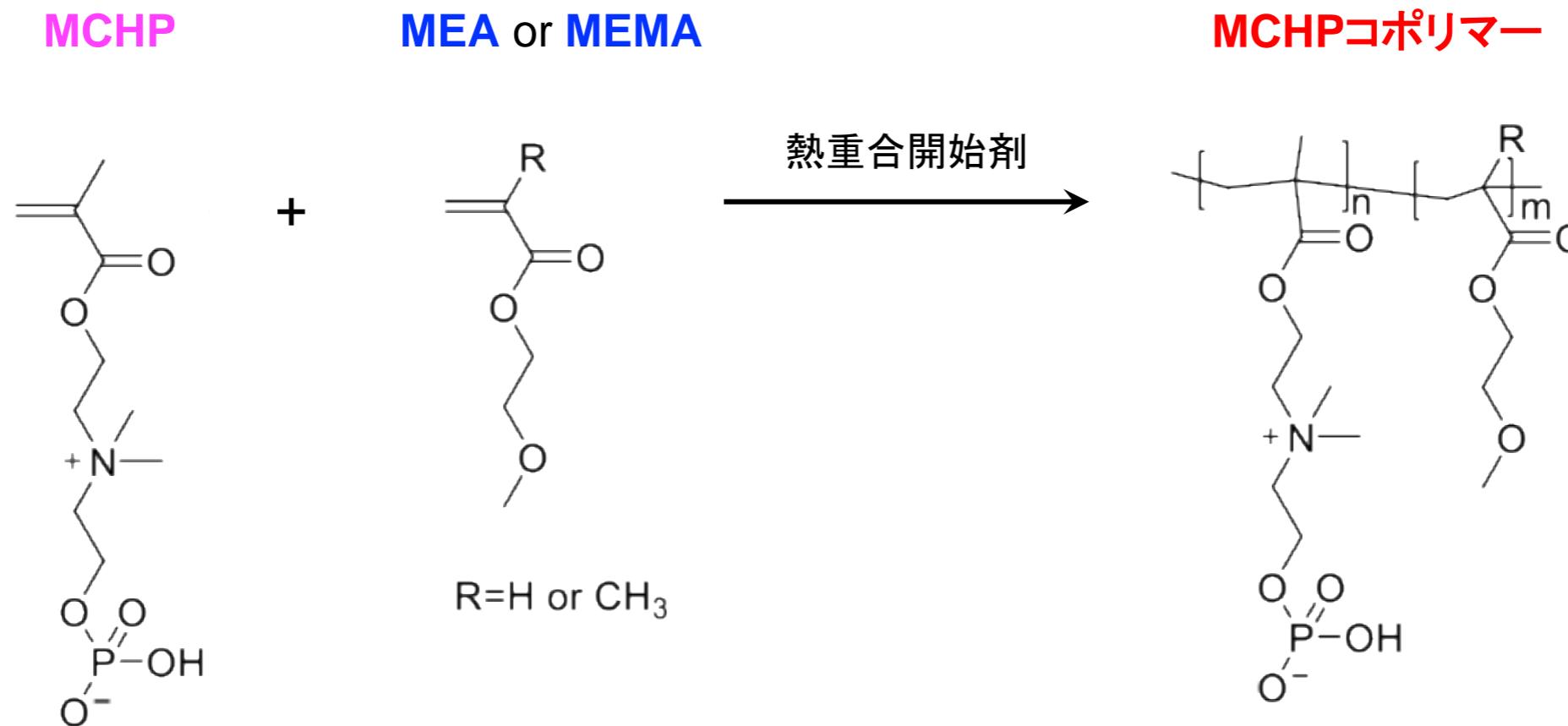


静的水接触角: $22.7 \pm 4.3^\circ$

MCHPは親水性が高く、そのホモポリマーも水に可溶性であり、免疫化学測定の洗浄過程で除去される。

→ 水に不溶性を示すポリマーとのコポリマーとして合成し、ELISA用プレートの表面を安定に被覆して使用可能な新規双性イオンコポリマーを作製した。

双性イオンコポリマーの合成

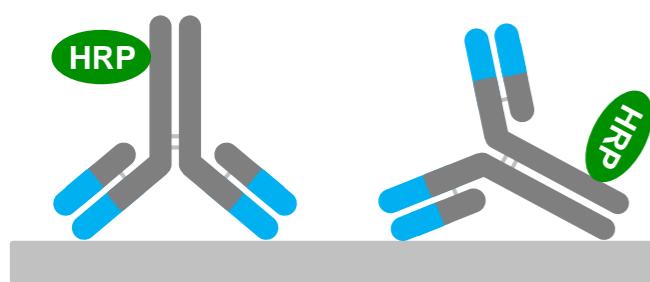


検討に用いた双性イオンコポリマー

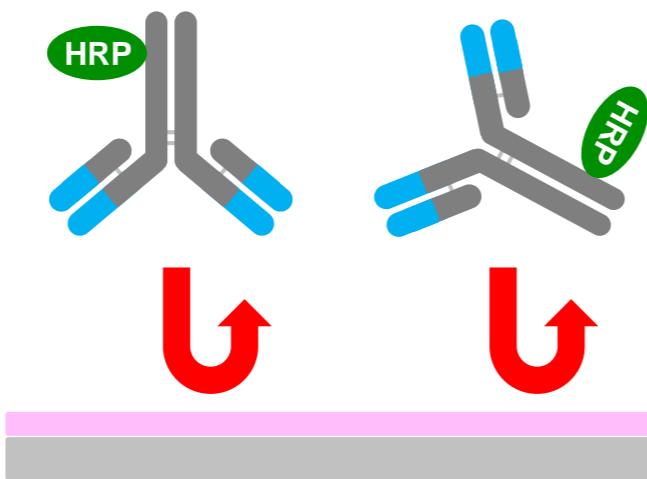
コポリマー	mol比			存在比	
	MCHP	MEA or MEMA	AIBI	MCHP	MEA or MEMA
MCHP-MEAコポリマー 300			1/3000	10	90
MCHP-MEAコポリマー 600	1	9	1/6000	10	90
MCHP-MEAコポリマー 1200			1/12000	9	91
MCHP-MEAコポリマー 300			1/3000	19	81
MCHP-MEAコポリマー 600	2	8	1/6000	19	81
MCHP-MEAコポリマー 1200			1/12000	19	81
MCHP-MEAコポリマー 300			1/3000	32	68
MCHP-MEAコポリマー 600	3	7	1/6000	31	69
MCHP-MEAコポリマー 1200			1/12000	36	64
MCHP-MEMAコポリマー 300	3	7	1/3000	24	76
MCHP-MEMAコポリマー 600	1	9	1/6000	11	89

コポリマーのタンパク質吸着抑制効果

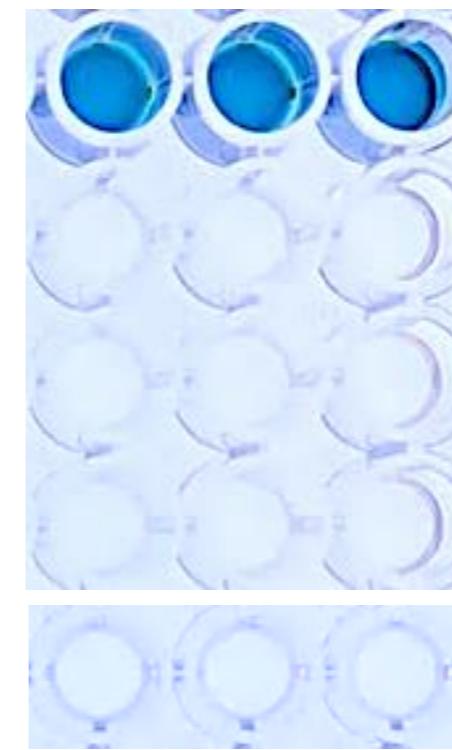
抗マウスIgG抗体
(HRP標識)



ブロッキング剤無し
(非特異的吸着)



MCHPコポリマーコート



n=3

ブロッキング剤無し

MCHP-MEAコポリマー 300(1:9)

MCHP-MEAコポリマー 300(2:8)

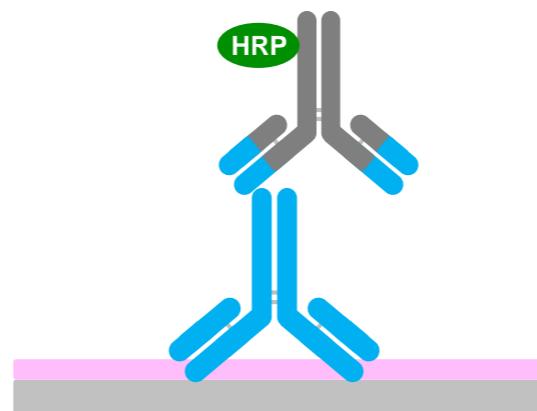
MCHP-MEAコポリマー 300(3:7)

BSA(従来法・比較例)

MCHPコポリマーはBSAと同等以上のタンパク質吸着抑制効果を示す。

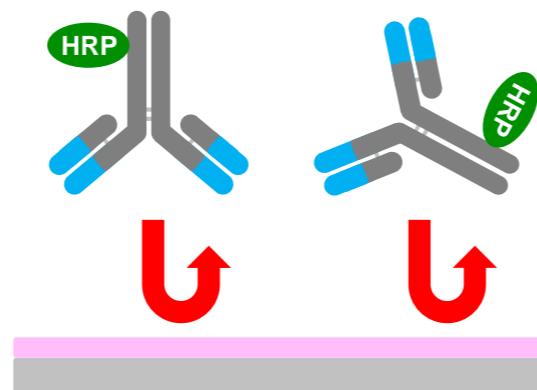
コポリマーのブロッキング性能評価法

抗原有り(抗原抗体反応の評価)
吸光度(A_{415})測定結果 = A2



吸光度比(A2/A1)を指標として
コポリマーのブロッキング性能を
評価

抗原無し(ブロッキング能の評価)
吸光度(A_{415})測定結果 = A1



コポリマーのブロッキング性能(結果1)

ブロッキング剤	吸光度比 A2/A1(平均値 ± 標準偏差)
MCHP-MEAコポリマー 300(1:9)	23.9 ± 0.7
MCHP-MEAコポリマー 300(2:8)	22.8 ± 0.4
MCHP-MEAコポリマー 300(3:7)	15.0 ± 0.4
MCHP-MEMAコポリマー 300(2:8)	16.0 ± 0.9
MCHP-MEMAコポリマー 300(3:7)	13.2 ± 0.8
BSA	9.1 ± 0.9

MCHPコポリマーはBSAと同等以上のブロッキング性能を示す。

コポリマーのブロッキング性能(結果2)

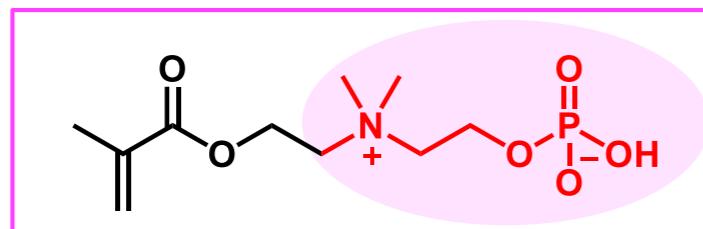
ブロッキング剤	吸光度比 A2/A1(平均値 ± 標準偏差)
MCHP-MEAコポリマー 300(1:9)	25.2 ± 0.5
MCHP-MEAコポリマー 600(1:9)	21.6 ± 0.8
MCHP-MEAコポリマー 1200(1:9)	53.3 ± 0.7
MCHP-MEAコポリマー 300(2:8)	29.4 ± 4.5
MCHP-MEAコポリマー 600(2:8)	26.0 ± 0.8
MCHP-MEAコポリマー 1200(2:8)	49.8 ± 1.6
MCHP-MEAコポリマー 300(3:7)	27.0 ± 1.4
MCHP-MEAコポリマー 600(3:7)	33.8 ± 1.7
MCHP-MEAコポリマー 1200(3:7)	19.5 ± 0.8
BSA	11.7 ± 3.9

MCHPコポリマーシリーズはBSAと同等以上のブロッキング性能を示す。

MCHPコポリマーのブロッキング性能

ブロッキング剤	吸光度比 A2/A1(平均値 ± 標準偏差)
MCHP-MEAコポリマー 600(1:9)	36.1 ± 2.0
MPC-MEAコポリマー 600(1:9)	27.9 ± 1.9

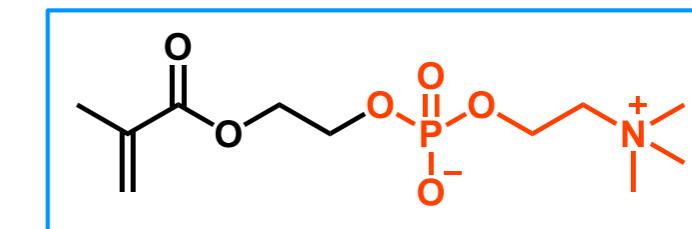
本発明の双性イオンモノマー



:CHP基

2-methacryloyloxyethyl choline hydrogen phosphate
(MCHP)

比較例の双性イオンモノマー



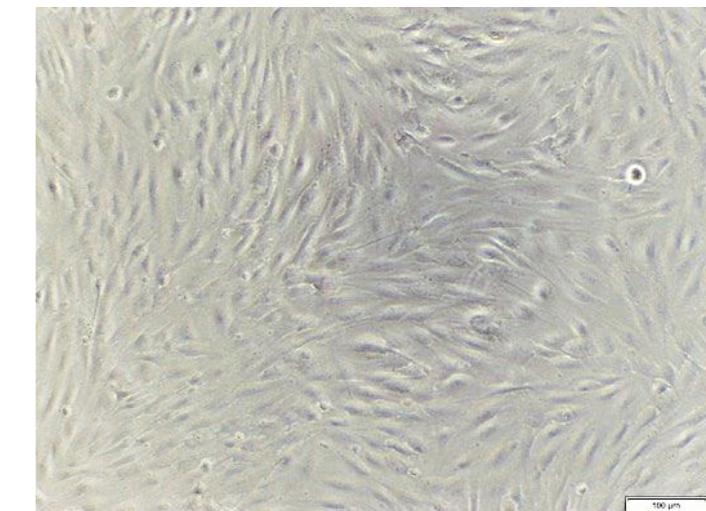
2-methacryloyloxyethyl phosphoryl choline
(MPC)

MCHPコポリマー(1:9)はMPCコポリマーよりも優れたブロッキング性能を示す。

コポリマーの細胞傷害性試験結果

コポリマー	細胞生存率(%)
MCHP-MEAコポリマー 300(1:9)	96.1 ± 1.5
MCHP-MEAコポリマー 600(1:9)	92.1 ± 1.6
MCHP-MEAコポリマー 1200(1:9)	92.5 ± 7.5
MCHP-MEAコポリマー 300(2:8)	92.4 ± 0.9
MCHP-MEAコポリマー 600(2:8)	90.8 ± 4.3
MCHP-MEAコポリマー 1200(2:8)	91.0 ± 1.1
MCHP-MEAコポリマー 300(3:7)	91.1 ± 1.0
MCHP-MEAコポリマー 600(3:7)	89.2 ± 2.2
MCHP-MEAコポリマー 1200(3:7)	92.6 ± 1.0

被検細胞: ヒト血管内皮細胞株
コポリマー濃度: 1%(w/v)
作用時間: 1時間
評価方法: CCK-8アッセイ

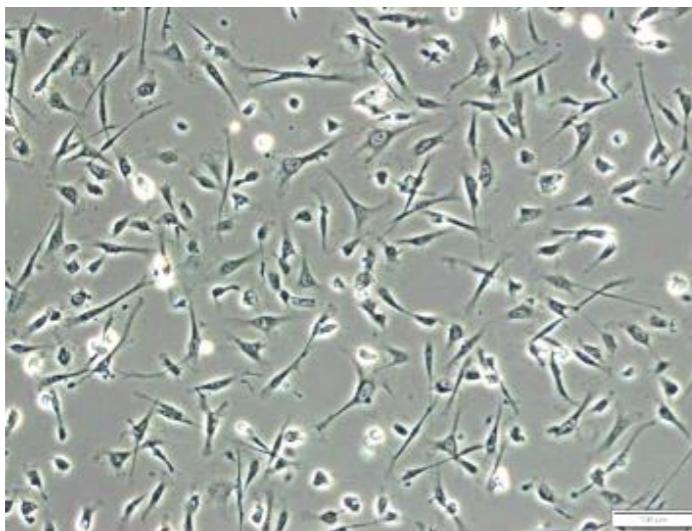


スケールバー: 100 μm

MCHPコポリマーの細胞毒性は低い。

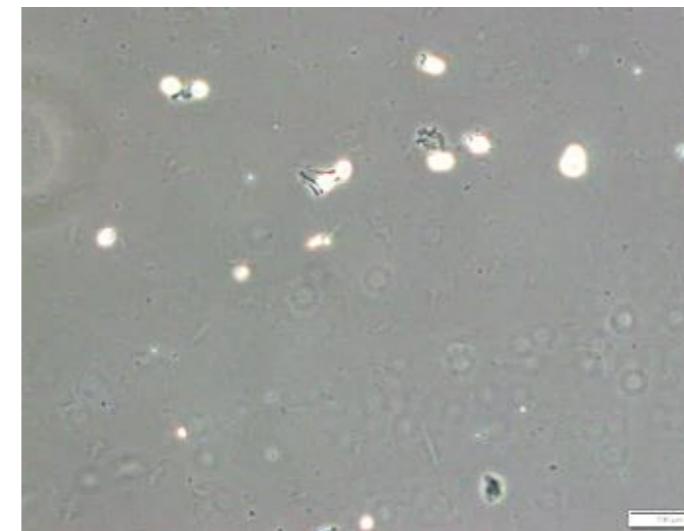
コポリマーの細胞付着抑制効果

カバーガラス(非コーティング)



スケールバー: 100 μm

MCHPコポリマーコート



スケールバー: 100 μm

被検細胞: ヒト血管内皮細胞株
培養時間: 2日間

ガラス基材へのMCHPコポリマーコートにより、細胞付着抑制効果が確認された。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 生体適合性材料である双性イオンモノマーMCHPを基盤とし、MEAもしくはMEMAとのコポリマーを合成した。
- 免疫化学的測定で繊用されるブロッキング剤（BSA）と比較して、タンパク質の非特異的吸着を同等以上に抑制しながら、抗原抗体反応等の特異的な反応性は維持・促進した。
- ガラス基材に対する細胞付着抑制効果も示した。
- 製品ロット間の品質や安定供給が懸念される生体成分由来のブロッキング剤と比較し、本新技術はこれらの懸念点を一举に解決するものである。

想定される用途

- 既存のELISAキットに利用することで、高性能化が期待される。
- 「非特異的反応の抑制及び特異的反応の促進」効果より、抗原抗体反応に基づいた様々な免疫測定への利用も期待される。
- その他、遺伝子検出測定、バイオアフィニティ測定などの各種測定への利用にも期待したい。
- 加えて、様々な材料に対するタンパク質非特異的吸着の抑制の用途への展開も考えられる。

実用化に向けた課題

- 現在、様々なモル比や分子量のMCHPコポリマーを系統的に合成し、そのブロッキング性能についてデータを蓄積中である。さらに、ブロックコポリマーに関する検討も実施予定である。
- MCHPコポリマーのブロッキング性能に関しては、様々なプラスチック素材やガラス等の基材を対象とした検討が必要である。
- 本技術の実用化に向けて、検査対象となる様々な抗原に対する免疫化学的な検出系について、MCHPコポリマーのブロッキング性能を評価する必要がある。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	<ul style="list-style-type: none">MCHPコポリマーの合成プロセスの構築が完了	
現在	<ul style="list-style-type: none">MCHPとMEAのコポリマーについて系統的に合成完了合成したコポリマーのブロッキング性能の基本的評価を完了サンプルの提供開始	
1年後	<ul style="list-style-type: none">コポリマーのラインナップの拡充コポリマーのブロッキング性能に関する基盤情報の拡充共同研究の開始と展開	<ul style="list-style-type: none">研究成果の積極的な発信産学連携体制の強化
3年後	<ul style="list-style-type: none">共同研究成果の社会実装に向け、さらなる研究展開知的財産の特許化	<ul style="list-style-type: none">共同研究成果の実用化に向けた対応
5年後	<ul style="list-style-type: none">MCHPコポリマーを用いた免疫化学検査系の実用化へ	

企業への期待

- MCHPポリマーのサンプル提供が可能です。 詳細については「お問い合わせ先」までご連絡ください。
- MCHPポリマーの性能に興味を持って頂けた企業様との共同研究を希望します。
- 用途に合わせたオーダーメイド型コポリマーの合成と評価に関するご相談もお受けします。
- 免疫化学的な検査系のみならず、医療材料や医療機器、防汚性などが必要な製品開発を行っておられる企業様ともご一緒にできればと思います。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 双性イオンコポリマー及びその用途
- 出願番号 : 特願2025-133031
- 出願人 : 国立大学法人 徳島大学
- 発明者 : 田端 厚之、安澤 幹人、中野 輝一、趙 雨濛

お問い合わせ先

徳島大学 研究支援・産官学連携センター
(株)テクノネットワーク四国 (四国TLO)

TEL : 088-656-9400

e-mail : licence_info@s-tlo.co.jp