

(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2018-80270  
(P2018-80270A)

(43) 公開日 平成30年5月24日(2018.5.24)

|                      |            |             |
|----------------------|------------|-------------|
| (51) Int.Cl.         | F 1        | テーマコード (参考) |
| C08F 20/56 (2006.01) | C08F 20/56 | 2 G 04 2    |
| C08F 2/44 (2006.01)  | C08F 2/44  | B 4 B 06 3  |
| G01N 31/00 (2006.01) | G01N 31/00 | V 4 J 01 1  |
| C12Q 1/68 (2018.01)  | C12Q 1/68  | Z 4 J 10 0  |

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 38 頁)

|           |                              |          |  |
|-----------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2016-223834 (P2016-223834) | (71) 出願人 | 000001007<br>キヤノン株式会社<br>東京都大田区下丸子3丁目30番2号 |
| (22) 出願日  | 平成28年11月17日 (2016.11.17)     | (74) 代理人 | 100094112<br>弁理士 岡部 譲                      |
|           |                              | (74) 代理人 | 100101498<br>弁理士 越智 隆夫                     |
|           |                              | (74) 代理人 | 100106183<br>弁理士 吉澤 弘司                     |
|           |                              | (74) 代理人 | 100128668<br>弁理士 斎藤 正巳                     |
|           |                              | (72) 発明者 | 東 隆司<br>東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キ<br>ヤノン株式会社内    |

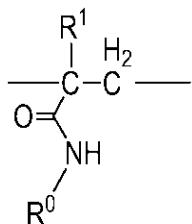
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】重合体

## (57) 【要約】

【課題】本発明は、低分子化合物、特に8-OHdGを高感度かつ高特異性で検出可能な重合体の提供を課題とする。

【解決手段】本発明は、下記構造式1で表わされる繰り返し単位を有する重合体である。一部の繰り返し単位においては、R<sup>0</sup>は、他の繰り返し単位のR<sup>0</sup>とともに架橋構造となる2価のR<sup>2</sup>であり、R<sup>2</sup>は、炭素数1から20の直鎖または環状の脂肪族炭化水素基、置換基を有してよい芳香族基、またはヘテロ芳香族基であり、その他のR<sup>0</sup>は、R<sup>3</sup>で表わされる1価の基であり、R<sup>1</sup>は、メチル基または、水素原子である。



10

1

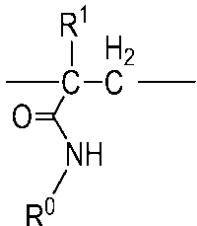
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記構造式 1 で表わされる繰り返し単位を有する重合体であつて

## 【化 1】



1

前記重合体を構成する一部の繰り返し単位において、前記構造式 1 における  $R^0$  は、他の繰り返し単位の  $R^0$  とともに架橋構造となる 2 倍の基 ( $R^2$ ) であり、

前記  $R^2$  は、炭素数 1 から 20 の直鎖または環状の脂肪族炭化水素基、置換基を有してよい芳香族基、またはヘテロ芳香族基であり、

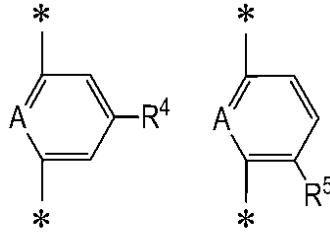
その他の繰り返し単位において、前記構造式 1 における  $R^0$  は、1 倍の基 ( $R^3$ ) であり、

前記  $R^1$  は、メチル基または、水素原子である重合体。

## 【請求項 2】

前記  $R^2$  が、下記構造式 2 または 3 で表わされることを特徴とする請求項 1 に記載の重合体。

## 【化 2】



2

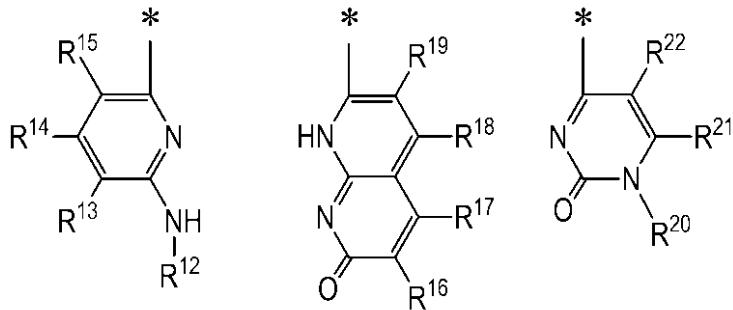
3

ただし、前記構造式 2、3 において  $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立に、炭素数 1 から 20 のアルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基であり、A は窒素原子または水素原子が一つ結合した炭素原子である、ただし、アルキル基はハロゲン原子で置換されてもよく、\* は前記構造式 1 における NH の位置を示す。

## 【請求項 3】

前記  $R^3$  が下記構造式 4、5、6 のいずれかで表わされることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の重合体。

## 【化 3】



4

5

6

10

20

30

40

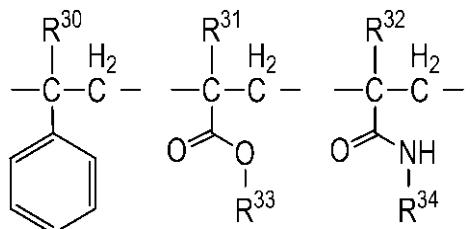
50

ただし、前記構造式4、5、6において、R<sup>1~2</sup>及びR<sup>2~0</sup>は各々独立に、水素原子、または、飽和または不飽和の炭化水素基であり、R<sup>1~3</sup>からR<sup>1~9</sup>、R<sup>2~1</sup>及びR<sup>2~2</sup>は各々独立に、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、または、飽和または不飽和の炭化水素基であり、\*は前記構造式1におけるNHの位置を示す。

**【請求項4】**

下記構造式7、8、9の少なくともいずれかで表わされる繰り返し構造をさらに有することを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の重合体。

**【化4】**



7

8

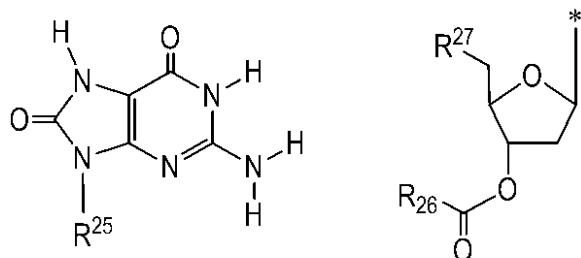
9

ただし、前記構造式7、8、9において、R<sup>3~0</sup>からR<sup>3~2</sup>は各々独立に、水素原子またはメチル基を示し、R<sup>3~3</sup>及びR<sup>3~4</sup>は各々独立に、水素原子、または、飽和または不飽和の炭化水素基である。

**【請求項5】**

下記構造式10で表わされる化合物の存在下で重合して得られる請求項1から4のいずれか1項に記載の重合体。

**【化5】**



10

11

ただし、前記構造式10において、R<sup>2~5</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、または構造式11で表わされ、前記構造式11において、R<sup>2~6</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、R<sup>2~7</sup>は、ヒドロキシル基、または炭素数1から16のアルキルカルボニルオキシ基であり、\*は前記構造式10におけるR<sup>2~5</sup>と結合した窒素原子の位置を示す。

**【請求項6】**

下記構造式12で表わされる化合物を、下記構造式10で表わされる化合物の存在下で重合して得られる請求項1から5のいずれか1項に記載の重合体。

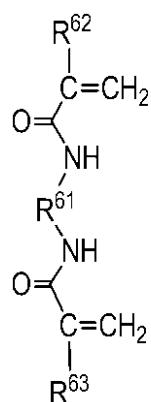
10

20

30

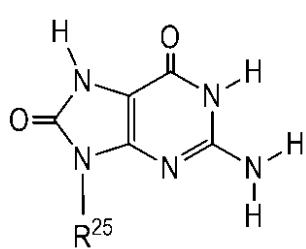
40

## 【化6】



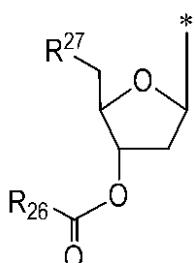
12

10



10

20



11

30

ただし、前記構造式12において、R<sup>61</sup>は、炭素数1から20の直鎖または環状の脂肪族炭化水素基、置換基を有してよい芳香族基、またはヘテロ芳香族基のいずれかであり、R<sup>62</sup>及びR<sup>63</sup>は各々独立に、メチル基または、水素原子であり、

前記構造式10において、R<sup>25</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、または上記構造式11で表わされ、前記構造式11において、R<sup>26</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、R<sup>27</sup>は、ヒドロキシル基、または炭素数1から16のアルキルカルボニルオキシ基であり、\*は前記構造式10におけるR<sup>25</sup>と結合した窒素原子の位置を示す。

## 【請求項7】

8-オキソ-2'-デオキシグアノシンの検出に用いられる、請求項1から6のいずれか1項に記載の重合体。

## 【発明の詳細な説明】

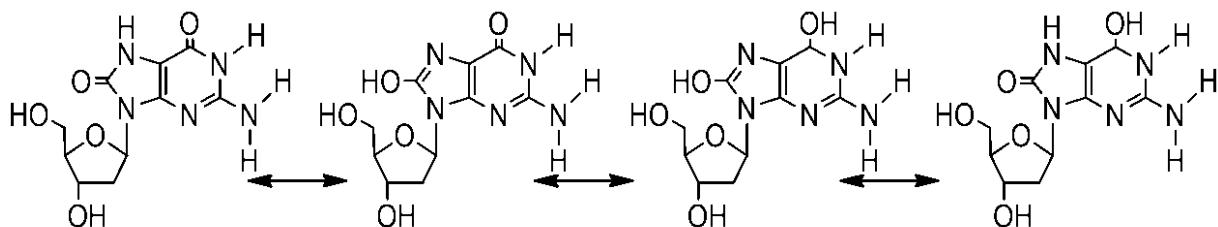
## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、水性検体溶液中の低分子化合物、特に8-オキソ-2'-デオキシグアノシン（以降、8OHdGと記載）を高感度かつ特異的に定量検出することができる、重合体及びその製造方法に関するものである。

8OHdGは、互変異性体を有し、下記構造式19、19'、19''及び19'''であらわされる。

## 【化1】



19

19'

19''

19'''

40

50

**【背景技術】****【0002】**

近年、高度に洗練された分離技術、濃縮技術、分析手法の選択と組み合わせ等によって、様々な化学物質の p p t (1兆分の1) レベル以下の分析が可能となっている。しかしながら微量なレベルの分析の場合には、通常、検出対象物に合わせた最適な分離、濃縮、定性分析、及び定量分析等の各工程を経なければならない。必然的にそれは、多大な労力と多くの時間、そして高い分析コストを要することになる。

**【0003】**

高分子化合物、特にたんぱく質、ウイルス等に関してはサンドイッチ型非競合イムノアッセイ等の発展に伴い、インフルエンザ検査または妊娠検査等の実用化がなされている(非特許文献1)。しかしながらサンドイッチ型非競合イムノアッセイは一般に1000以上、好ましくは5000以上の分子量の高分子化合物に関しては非常に高い効果を発現するが、分子量1000以下の低分子化合物では仮に分子認識ができたとしても、染色が困難であるために一般的にサンドイッチ型非競合イムノアッセイは不適とされている。このため低分子化合物においては、高分子化合物を用いた競合型のイムノアッセイを用いることが機能発現のために優位とされている。

**【0004】**

分子認識機能を有する樹脂を用いることで、比較的安価で様々な環境下で迅速に化学物質の測定ができることが知られている(非特許文献2)。しかし、特異的選択性(以下特異性)に関し課題が多いとされている。8OHdGは、環境因子や生体内の代謝活動に伴って生成する活性酸素の量を直接反映することから、酸化ストレスマーカーとして注目され、その存在量の検知に関して検討が行われている(非特許文献3)。8OHdGは、生体内において多量に存在する尿酸と交差反応しやすく、特異性の高い測定方法が求められている。

**【先行技術文献】****【非特許文献】****【0005】**

【非特許文献1】Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 2922 - 2942

【非特許文献2】Analytica Chimica Acta, 640 (2009) 82 - 86

【非特許文献3】Biosensors and Bioelectronics 86 (2016) P. 225 - 234

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

本発明は、低分子化合物、特に8OHdGを高感度かつ高特異性で検出可能な重合体及び製造方法の提供を課題とする。

**【課題を解決するための手段】****【0007】**

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、低分子化合物、特に8OHdGに対して高感度、かつ特異的な繰り返し単位を有する、重合体及び共重合体を完成した。またこれにより、8OHdGの高感度での定量検出に用いるデバイスの提供も可能となる。

**【発明の効果】****【0008】**

本発明により、8OHdGを高感度かつ高選択的に吸着する重合体を供することができ、本発明における重合体を使用することにより8OHdGを定量検出する方法を提供することができる。

**【発明を実施するための形態】**

10

20

30

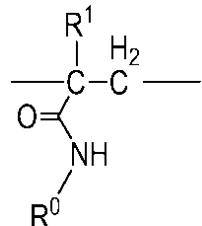
40

50

## 【0009】

すなわち、本発明の実施形態は、下記構造式1で表わされる繰り返し単位を有する重合体を提供する。

## 【化2】



1

ただし、重合体を構成する一部の繰り返し単位においては、構造式1におけるR<sup>0</sup>は、他の繰り返し単位のR<sup>0</sup>とともに架橋構造となる2価の基(R<sup>2</sup>)であり、R<sup>2</sup>は、炭素数1から20の直鎖または環状の脂肪族炭化水素基、置換基を有してよい芳香族基、またはヘテロ芳香族基であり、その他の繰り返し単位においては、R<sup>0</sup>は、1価の基(R<sup>3</sup>)であり、R<sup>1</sup>は、メチル基または、水素原子である。

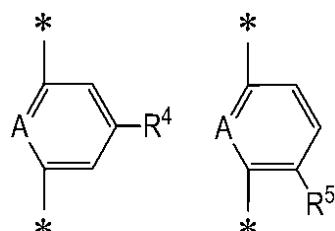
## 【0010】

本発明の実施形態における架橋構造とは、重合体の主たる構造である主鎖同士を結合する構造で、2本以上の高分子鎖を架橋し、高度に強化するために用いられる。

## 【0011】

本発明の実施形態の重合体において、R<sup>2</sup>は好ましくは下記構造式2または3で表わすことができる。

## 【化3】



2

3

ただし、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立に、炭素数1から20のアルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基であり、Aは窒素原子または水素原子が一つ結合した炭素原子である、ただし、アルキル基はハロゲン原子で置換されてもよく、\*は構造式1におけるNHの位置を示す。

## 【0012】

R<sup>2</sup>の好ましい具体例を以下に示す。ただし、下記の例に限定されるものではない。各具体例において、\*は構造式1におけるNHの位置を示す。

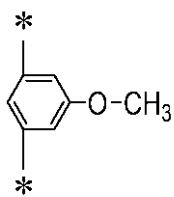
10

20

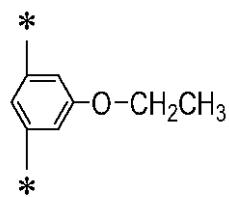
30

40

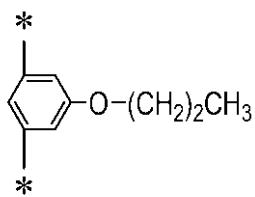
## 【化4】



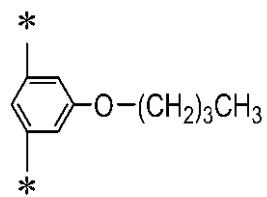
R2-1-1-1



R2-1-1-2

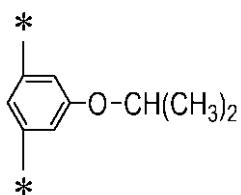


R2-1-1-3

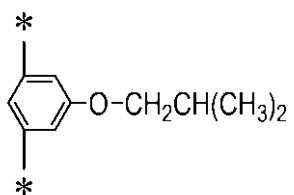


R2-1-1-4

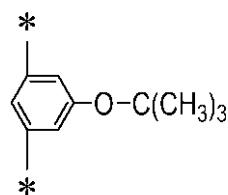
10



R2-1-1-5

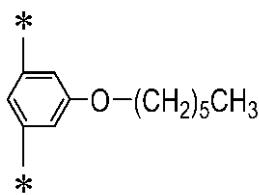


R2-1-1-7

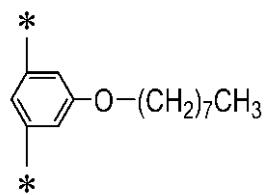


R2-1-1-8

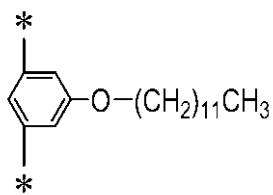
20



R2-1-1-9

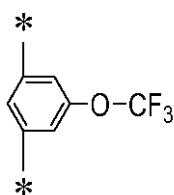


R2-1-1-10

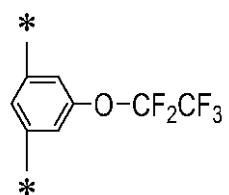


R2-1-1-11

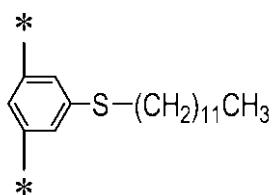
30



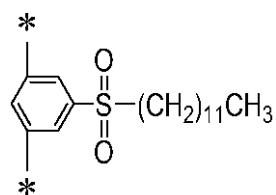
R2-1-1-13



R2-1-1-14



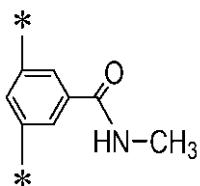
R2-1-1-15



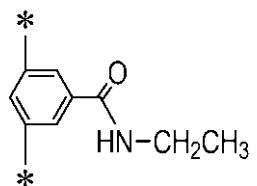
R2-1-1-16

40

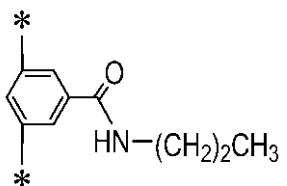
【化 5】



R2-1-1-33



R2-1-1-34

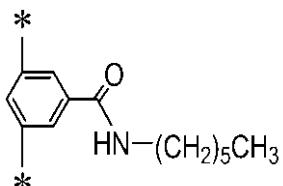


R2-1-1-35

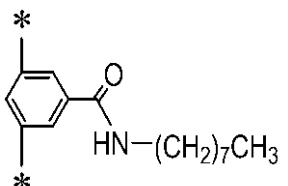


R2-1-1-36

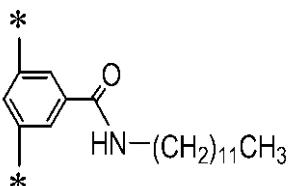
10



R2-1-1-37

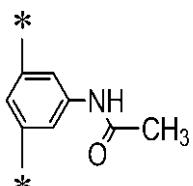


R2-1-1-38

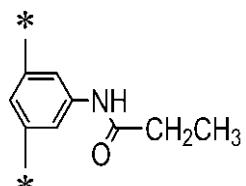


R2-1-1-39

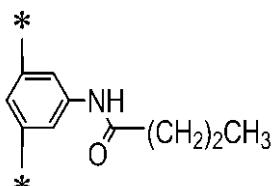
20



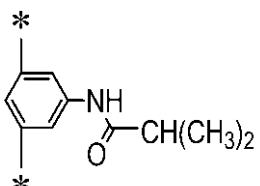
R2-1-1-40



R2-1-1-41

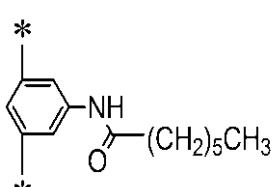


R2-1-1-42

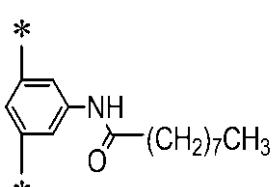


R2-1-1-43

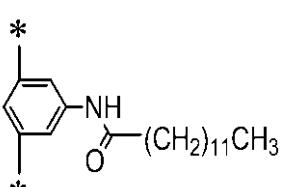
30



R2-1-1-44

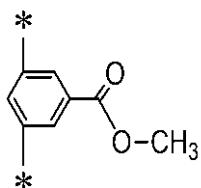


R2-1-1-45

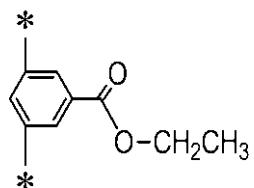


R2-1-1-46

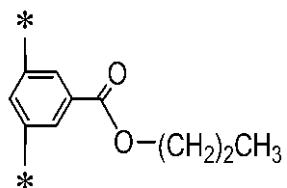
## 【化6】



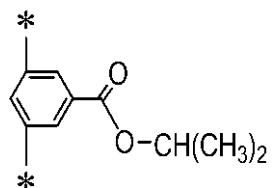
R2-1-1-47



R2-1-1-48

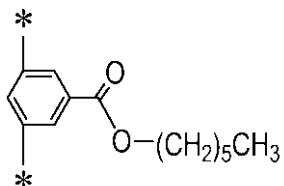


R2-1-1-49

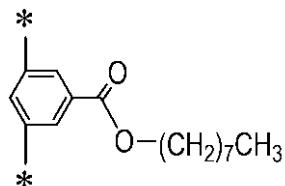


R21-1-50

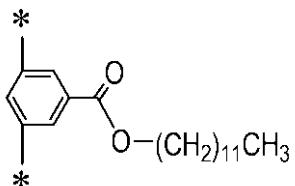
10



R2-1-1-51

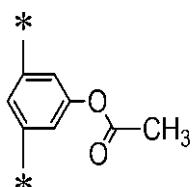


R2-1-1-52

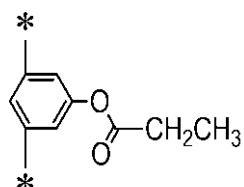


R2-1-1-53

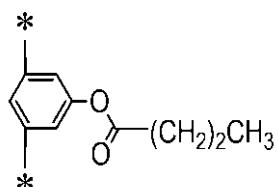
20



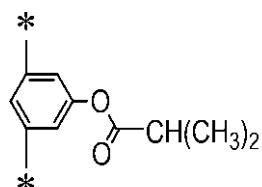
R2-1-1-54



R2-1-1-55

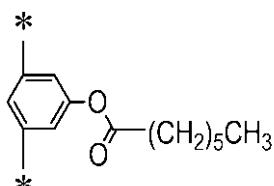


R2-1-1-56

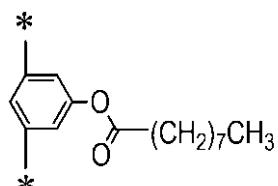


R2-1-1-57

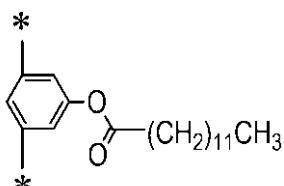
30



R2-1-1-58

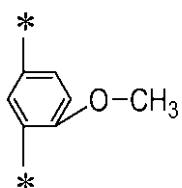


R2-1-1-59

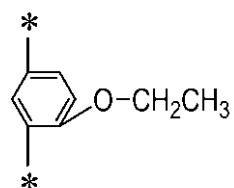


R2-1-1-60

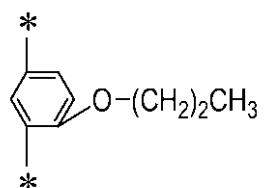
## 【化7】



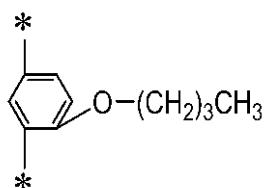
R2-1-2-1



R2-1-2-2

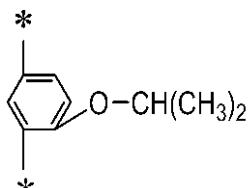


R2-1-2-3

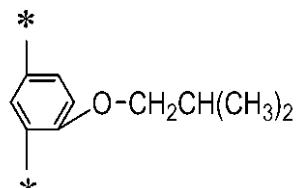


R2-1-2-4

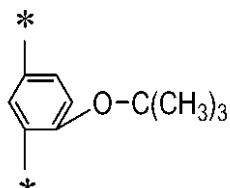
10



R2-1-2-5

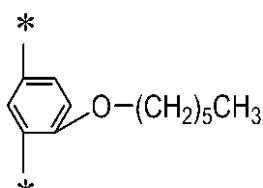


R2-1-2-7

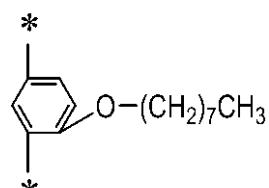


R2-1-2-8

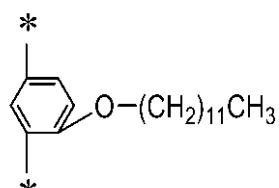
20



R2-1-2-9

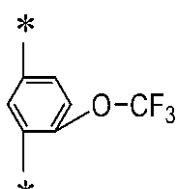


R2-1-2-10

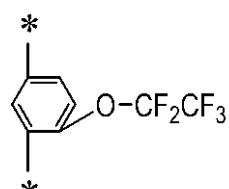


R2-1-2-11

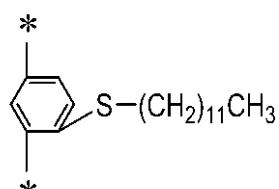
30



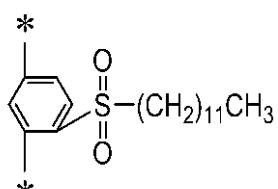
R2-1-2-13



R2-1-2-14

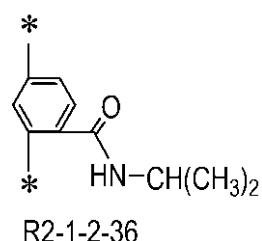
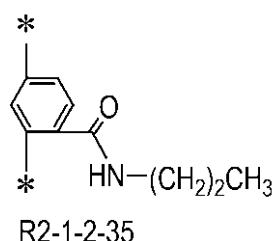
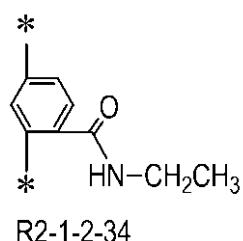
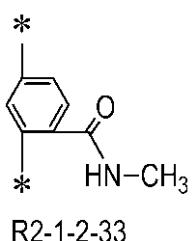


R2-1-2-15

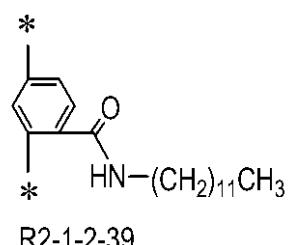
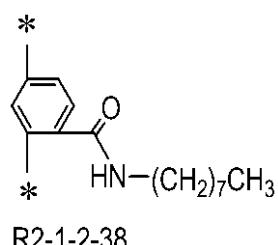
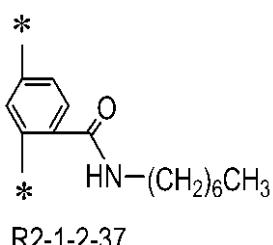


R2-1-2-16

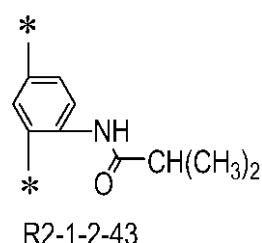
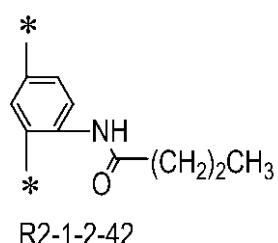
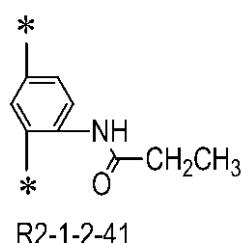
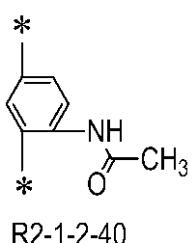
## 【化8】



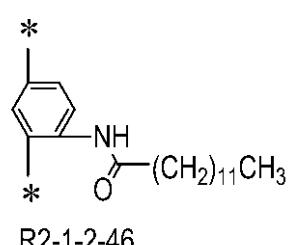
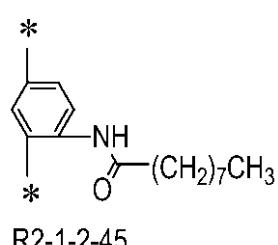
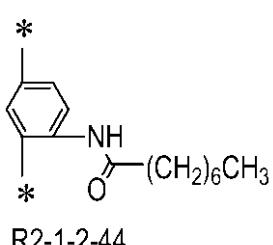
10



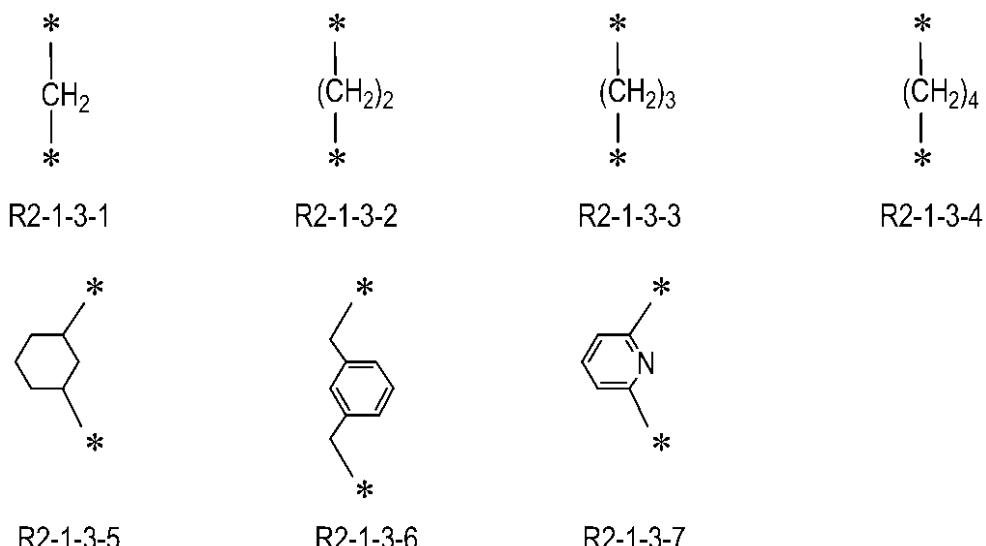
20



30



## 【化9】



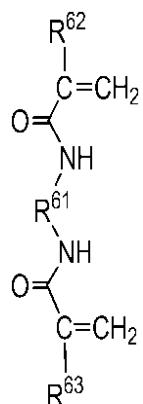
10

## 【0013】

本発明の実施形態における架橋構造は、いわゆる2官能性モノマーの重合により形成される。

すなわち、本発明の実施形態の重合体は、下記構造式12で表わされる化合物を、重合することにより得られる。

## 【化10】



20

30

12

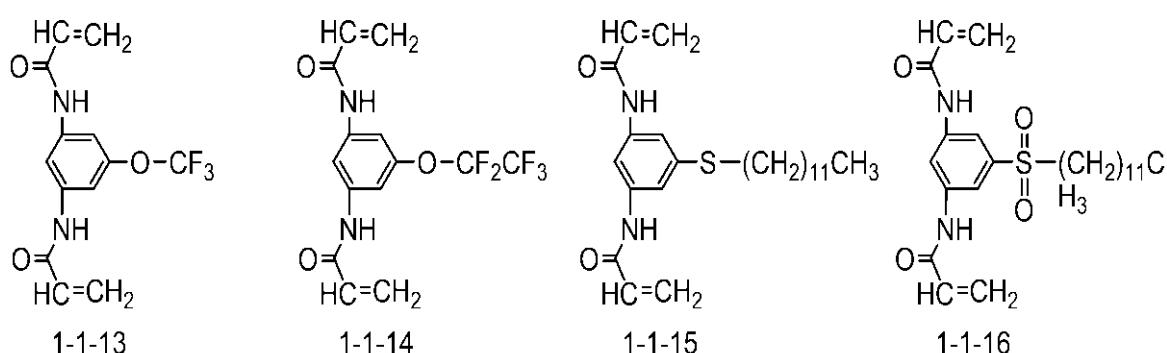
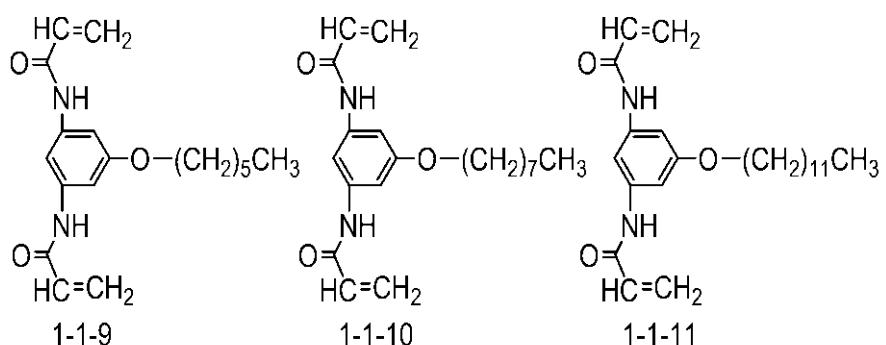
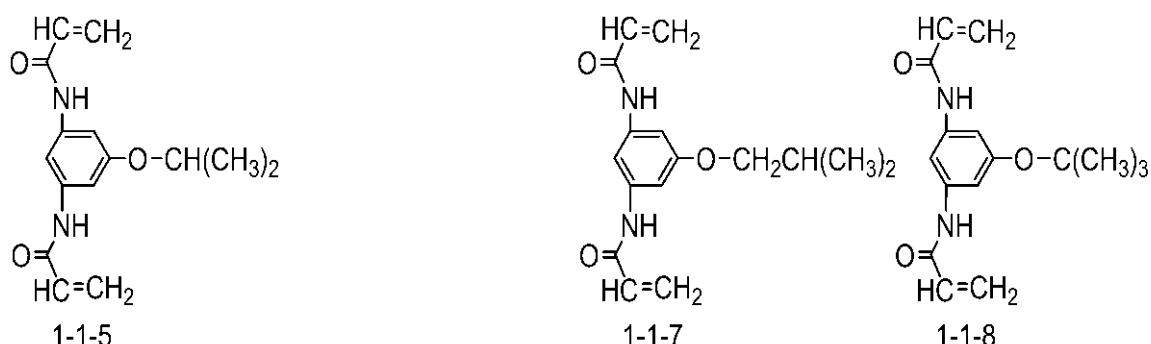
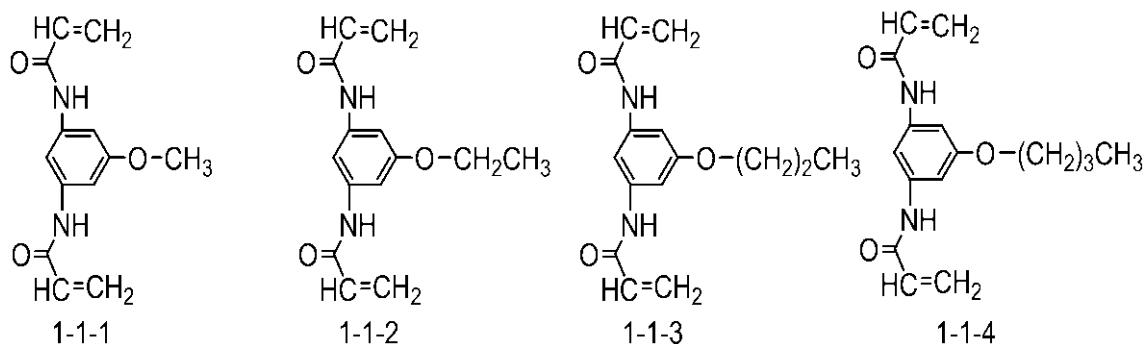
ただし、構造式12において、R<sup>61</sup>は、炭素数1から20の直鎖または環状の脂肪族炭化水素基、置換基を有してよい芳香族基、またはヘテロ芳香族基のいずれかであり、R<sup>62</sup>及びR<sup>63</sup>は各々独立に、メチル基または、水素原子である。

## 【0014】

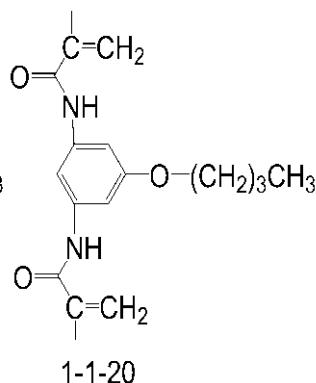
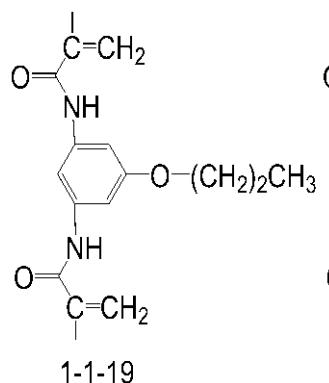
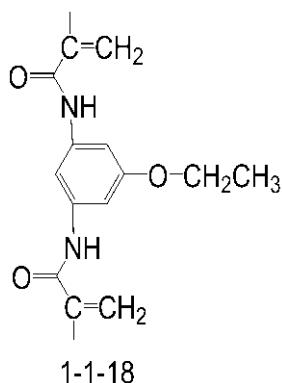
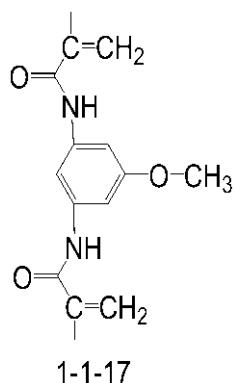
本発明の実施形態の架橋構造を形成するための2官能性モノマーの好ましい具体例を以下に示す。ただし、下記の例に限定されるものではない。

40

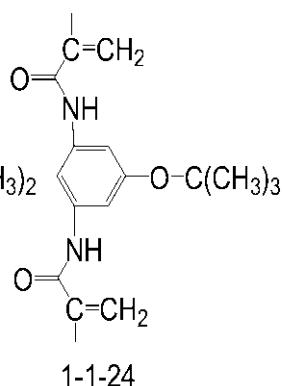
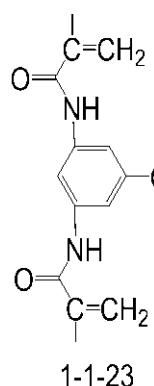
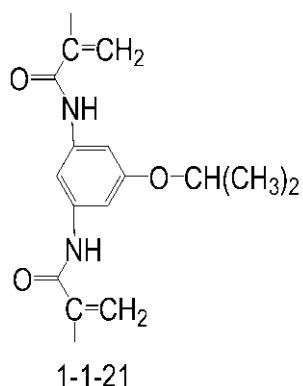
## 【化11】



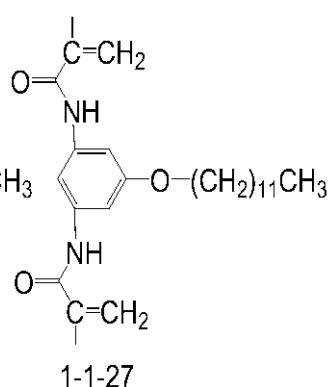
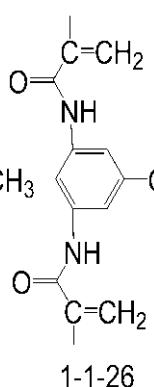
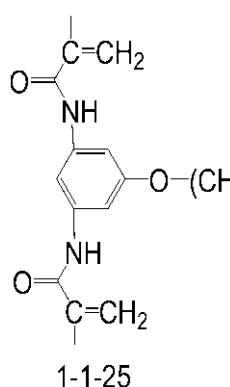
## 【化12】



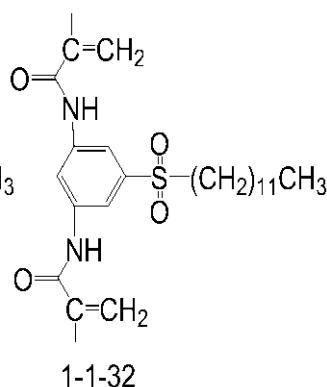
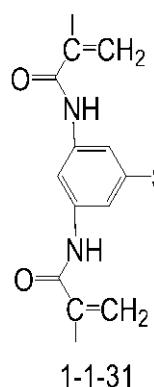
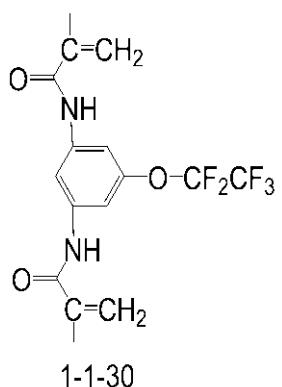
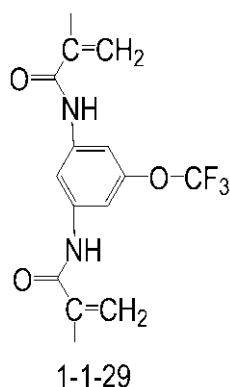
10



20

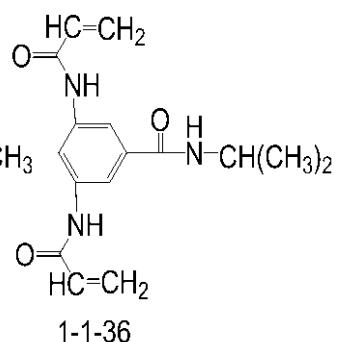
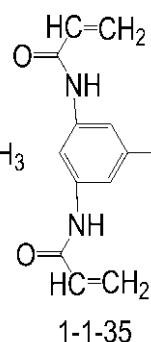
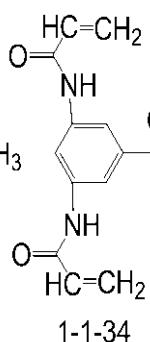
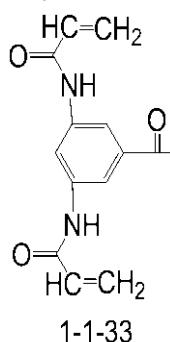


30

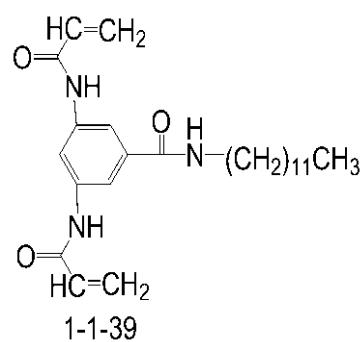
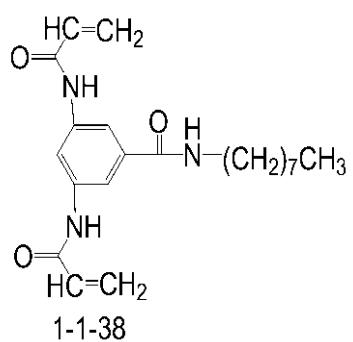
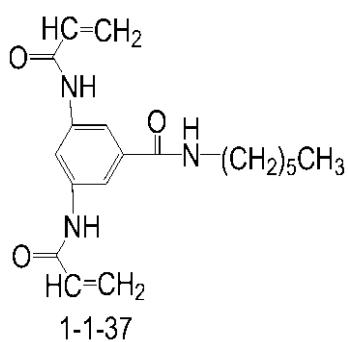


40

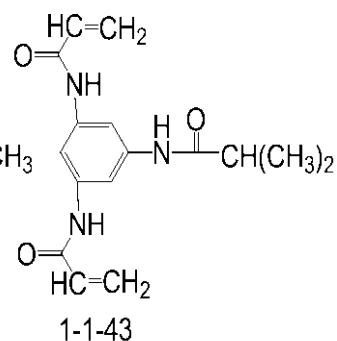
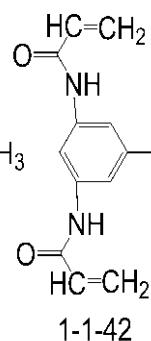
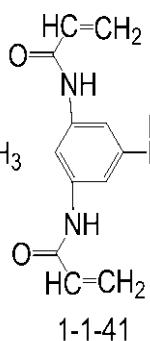
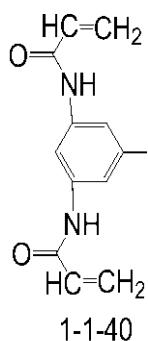
【化13】



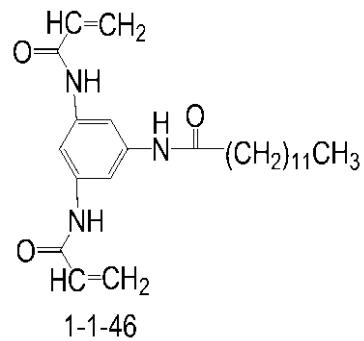
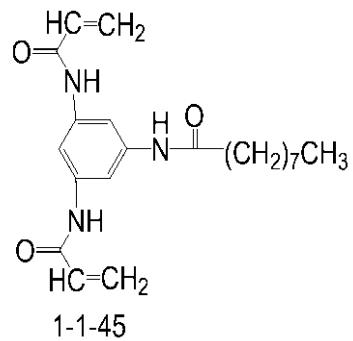
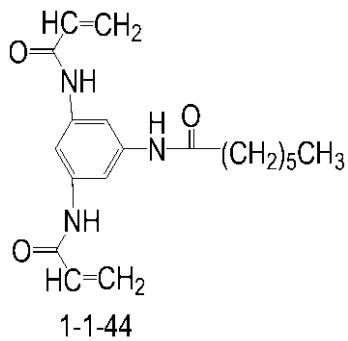
10



20

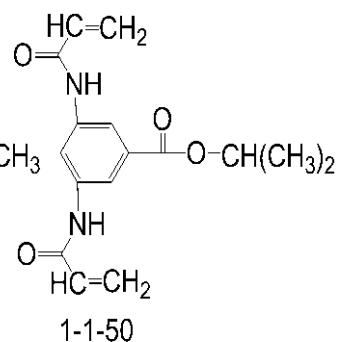
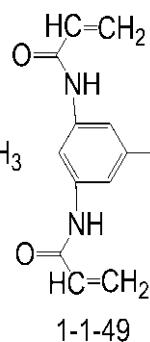
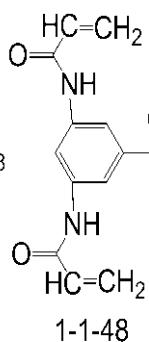
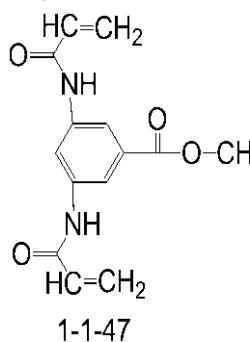


30

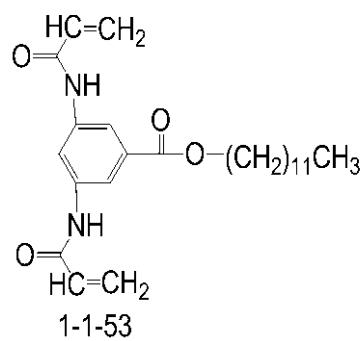
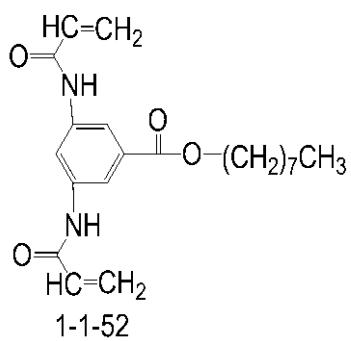
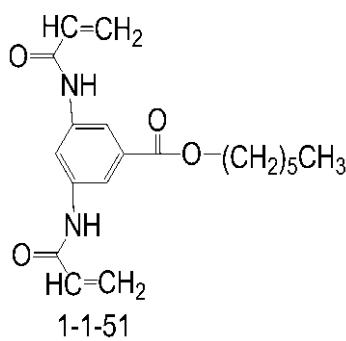


40

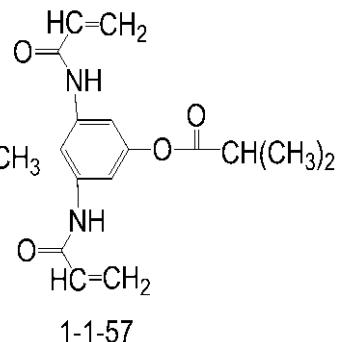
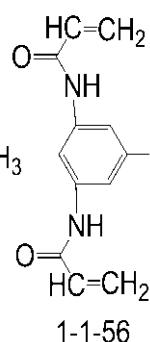
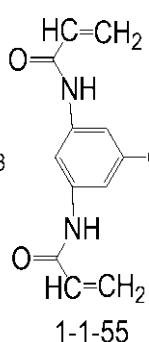
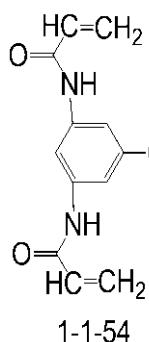
【化14】



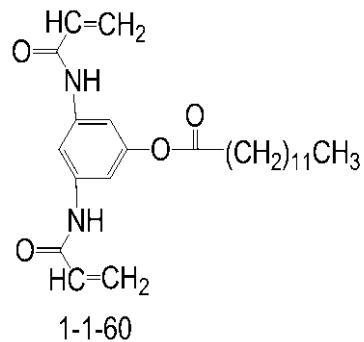
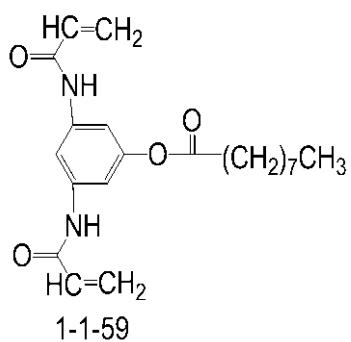
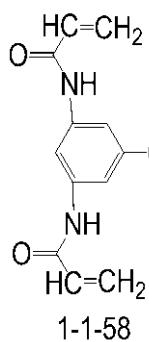
10



20

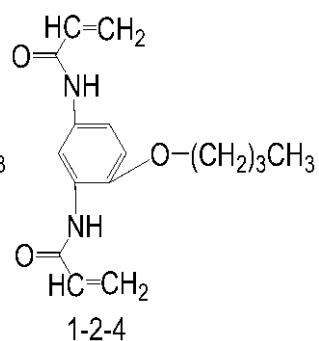
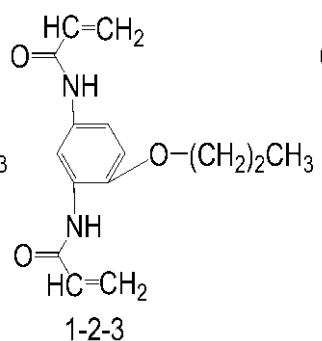
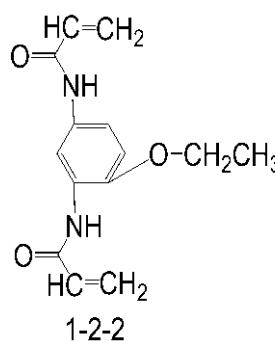
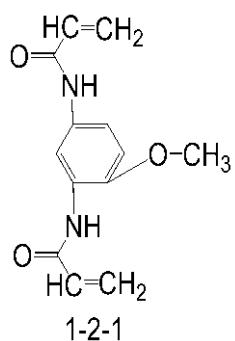


30

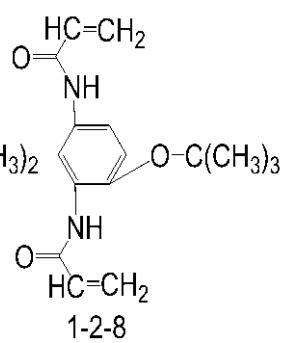
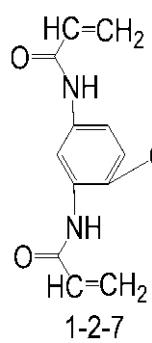
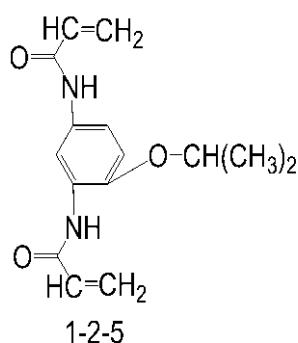


40

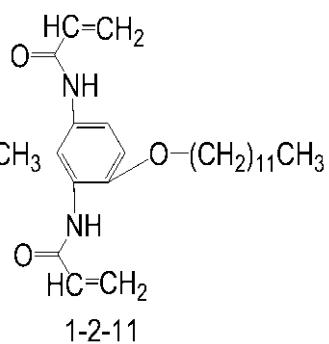
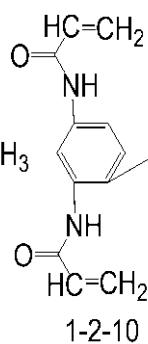
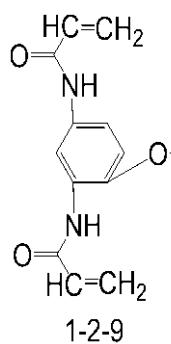
【化15】



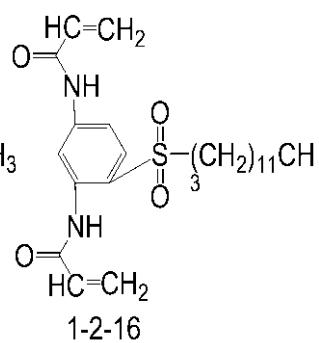
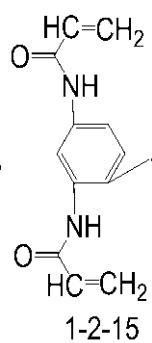
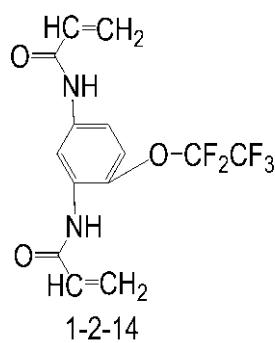
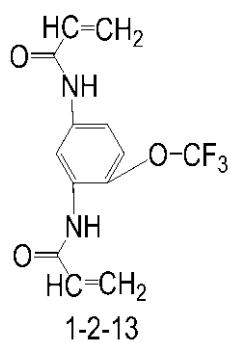
10



20

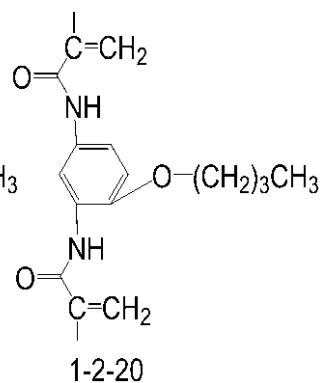
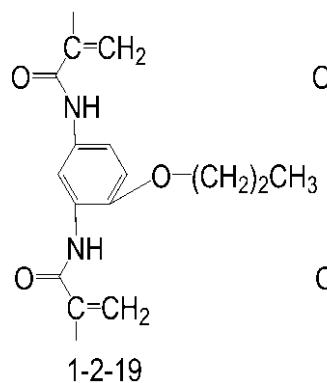
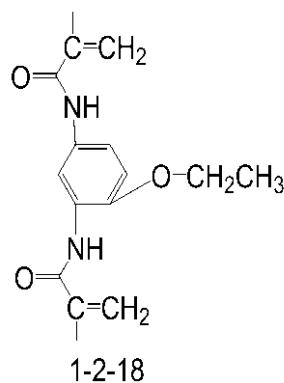
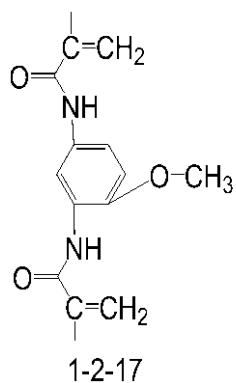


30

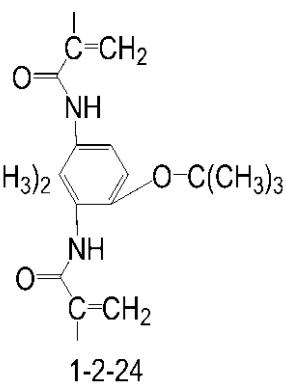
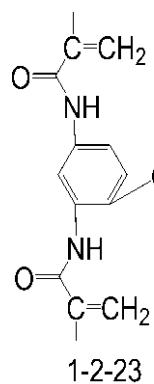
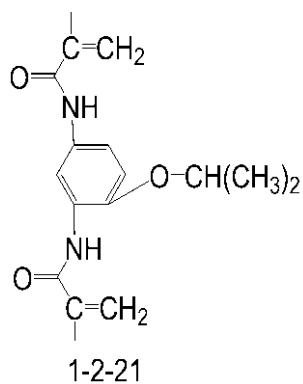


40

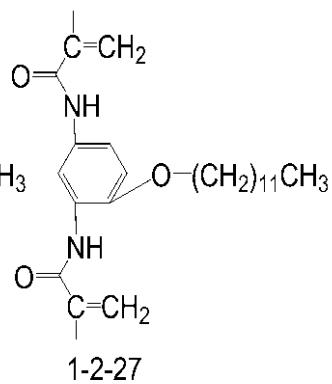
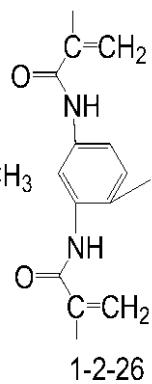
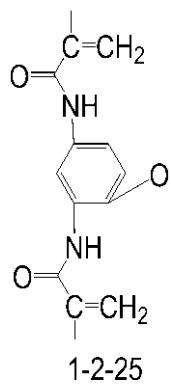
## 【化16】



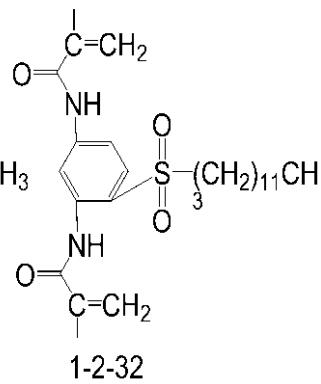
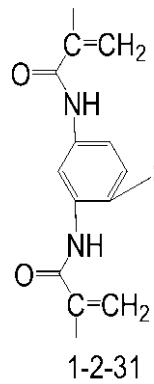
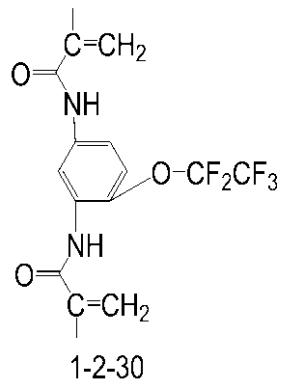
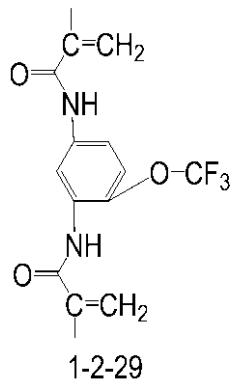
10



20

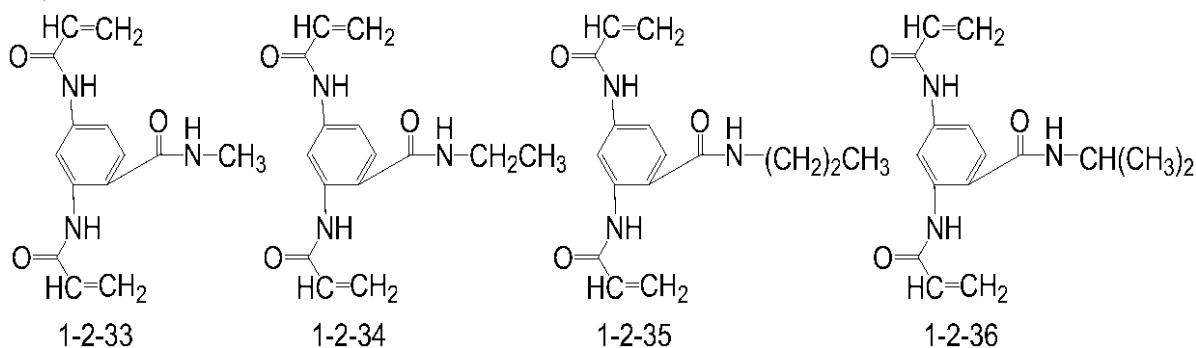


30

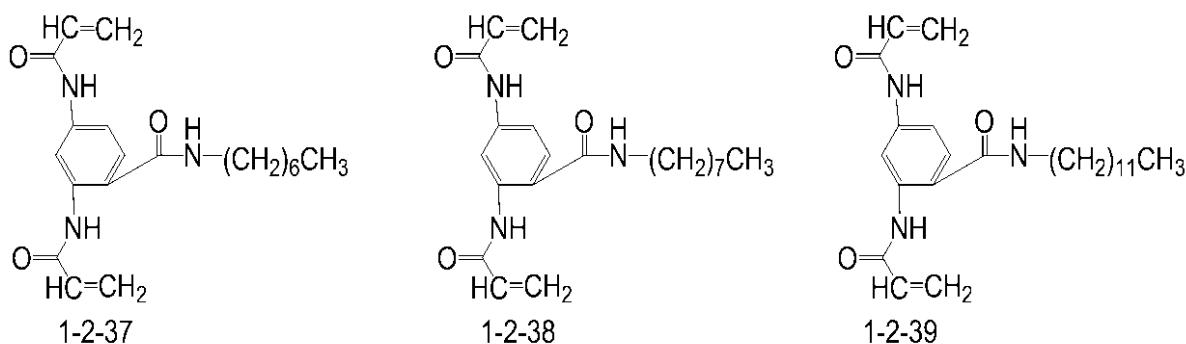


40

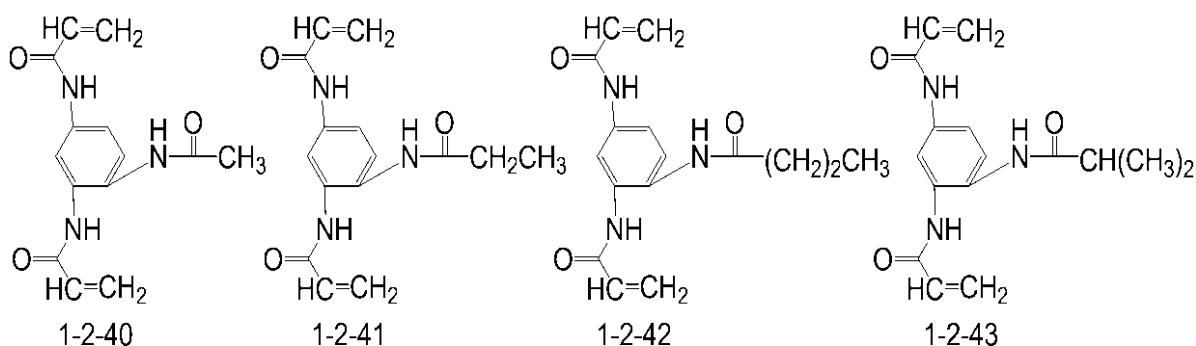
【化17】



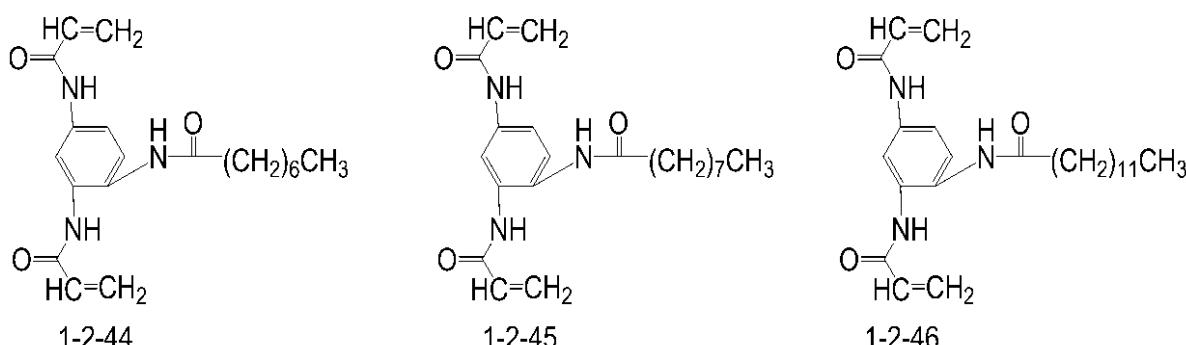
10



20

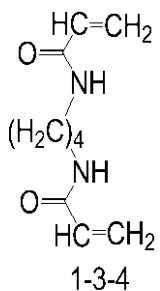
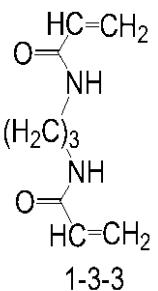
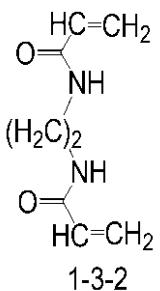
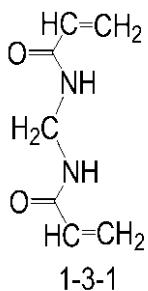


30

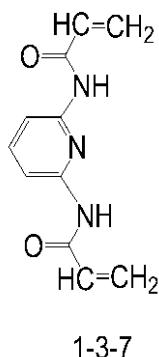
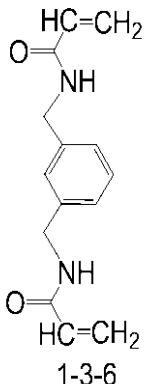
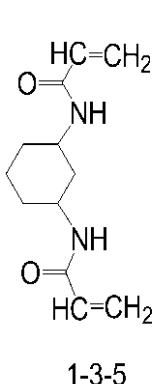


40

## 【化18】



10



20

## 【0015】

本発明の実施形態における重合体においては、上記 R<sup>2</sup> で示される構造と、主鎖に含まれるアミノカルボニル基を含む構造は特に、8 OHdG をはじめとする低分子化合物と水素結合を形成し分子認識を行うことが推測される。

## 【0016】

従来、分子認識を目的として重合体を作成する際は、アクリル酸、アクリルアミド等のモノマーを用いて繰り返し単位を形成する。アクリル酸においては側鎖を形成するカルボン酸の二重結合性酸素の先端が水素アクセプター、カルボン酸を形成する水酸基の末端水素が水素ドナーとなると推測される。同様にアクリルアミドにおいては側鎖を形成するカルボン酸の二重結合性酸素の先端が水素アクセプター、アミンを形成する水酸基の末端水素が水素ドナーとなると推測される。しかし、いずれの繰り返し単位においても、側鎖の回転に伴う分子認識部の反転により、感度が著しく低下することが我々の検討により判明している。

30

## 【0017】

本発明の実施形態においては、上記のように架橋構造も分子認識を行い、側鎖の回転に伴う分子認識部の回転運動が制御されることで高い感度が実現できたと推測される。

## 【0018】

架橋構造を含む繰り返し単位と、それ以外の繰り返し構造の比は、1 : 99 ~ 50 : 50 が好ましく、重合率を上げより強固な結合を得るために、1 : 90 ~ 30 : 70 がより好ましい。

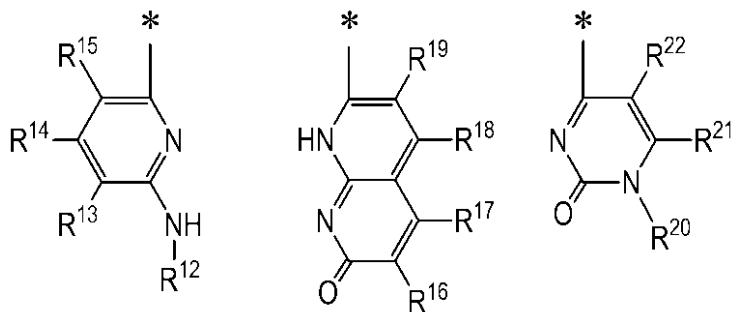
40

## 【0019】

本発明の実施形態においては、構造式 1 の R<sup>0</sup> を R<sup>3</sup> で表わされる 1 個の基とすることで、さらに、8 OHdH に対する認識の高い繰り返し単位を設ける。

構造式 1 の R<sup>3</sup> の好ましい例として下記構造式 4、5、6 をあげることができる。

## 【化19】



4

5

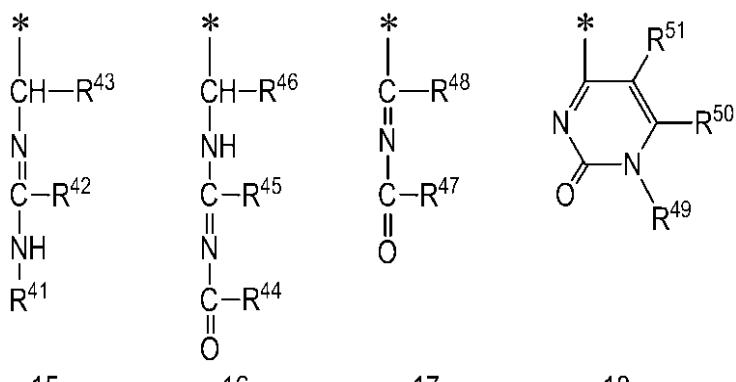
6

ただし、構造式4、5、6において、R<sup>1~2</sup>及びR<sup>2~0</sup>は各々独立に、水素原子、または、飽和または不飽和の炭化水素基であり、R<sup>1~3</sup>からR<sup>1~9</sup>、R<sup>2~1</sup>及びR<sup>2~2</sup>は各々独立に、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、または、飽和または不飽和の炭化水素基であり、\*は前記構造式1におけるNHの位置を示す。

## 【0020】

また、構造式1のR<sup>3</sup>の好ましい例として下記構造式15から18をあげることができる。

## 【化20】



15

16

17

18

20

30

構造式15から18において、R<sup>4~1</sup>及びR<sup>4~9</sup>は各々独立に、水素原子、または、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されてもよい飽和または不飽和の炭化水素基であり、R<sup>4~2</sup>からR<sup>4~8</sup>、R<sup>5~0</sup>及びR<sup>5~1</sup>は各々独立に、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、または、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されてもよい飽和または不飽和の炭化水素基であり、R<sup>4~2</sup>とR<sup>4~3</sup>またはR<sup>4~4</sup>、R<sup>4~5</sup>及びR<sup>4~6</sup>は、各々独立に、互いに結合し、環中に不飽和結合があつてもよい環状構造を形成してもよく、\*は構造式1におけるNHの位置を示す。

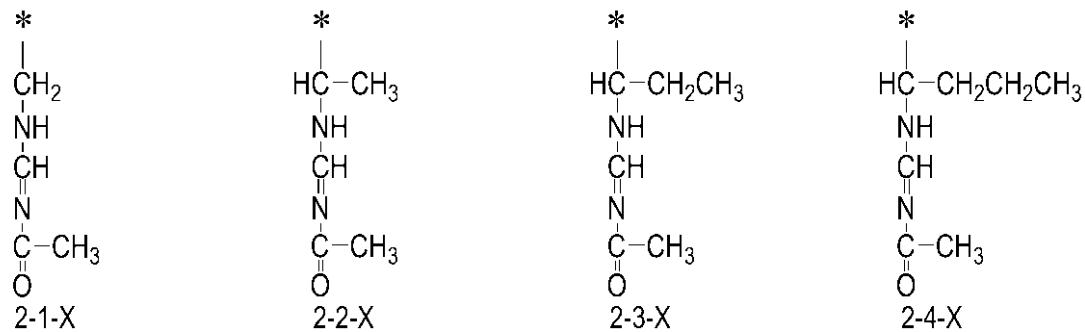
## 【0021】

また、R<sup>3</sup>の好ましい具体例として次の構造を挙げることができる。ただし、下記の例に限定されるものではない。各具体例において、\*は構造式1におけるNHの位置を示す。

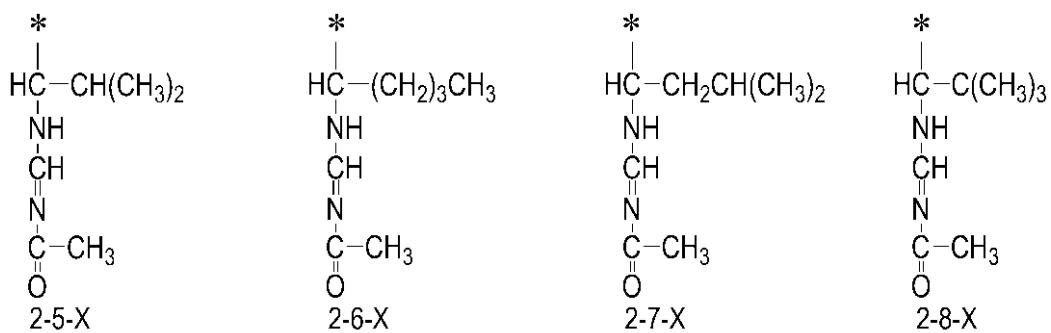
40

【化 2 1】

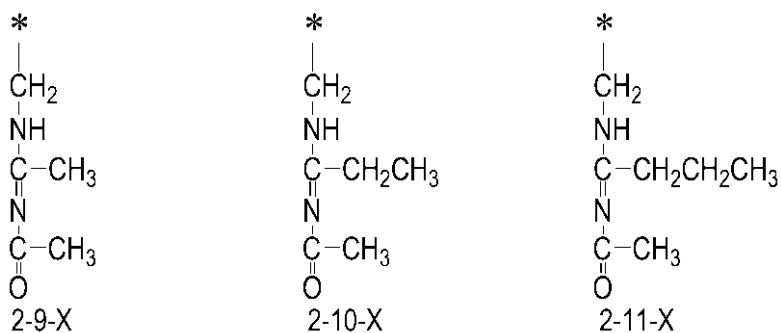
【化 2 2】



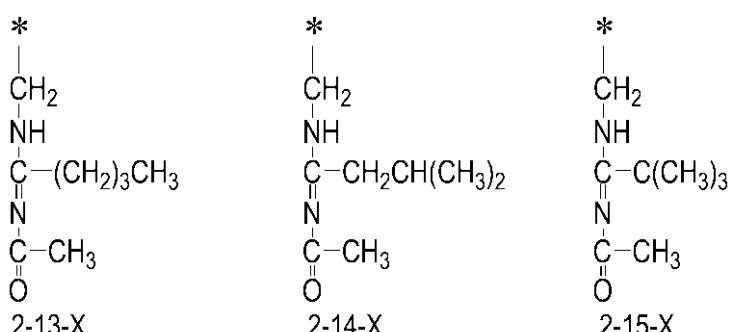
10



20

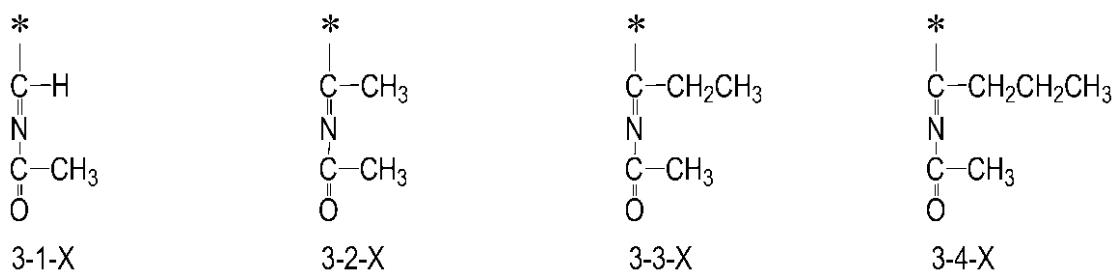


30

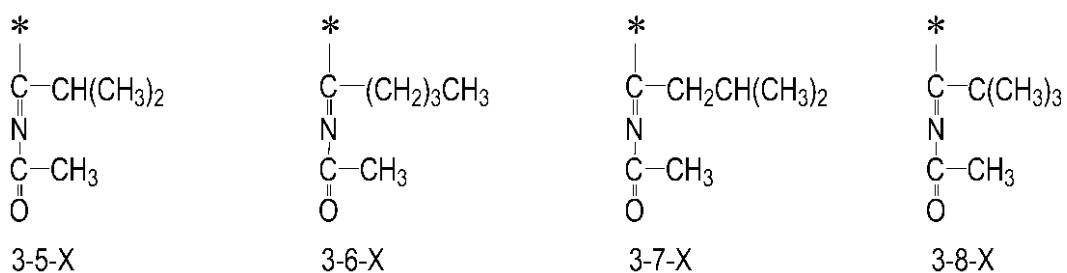


40

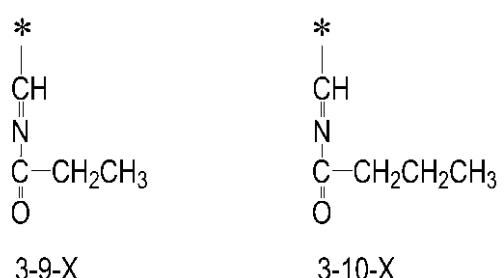
## 【化23】



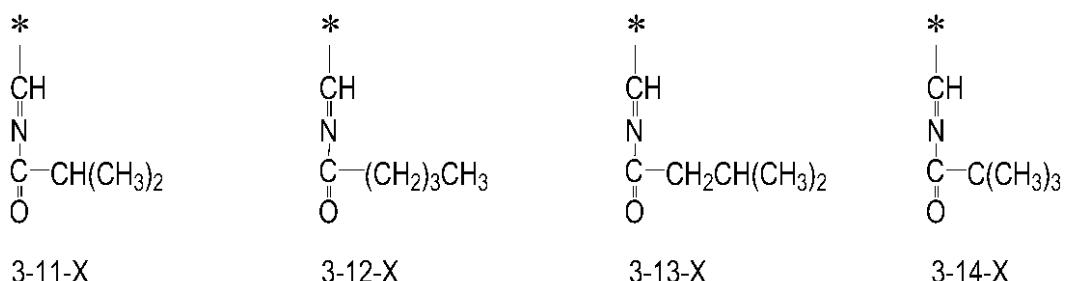
10



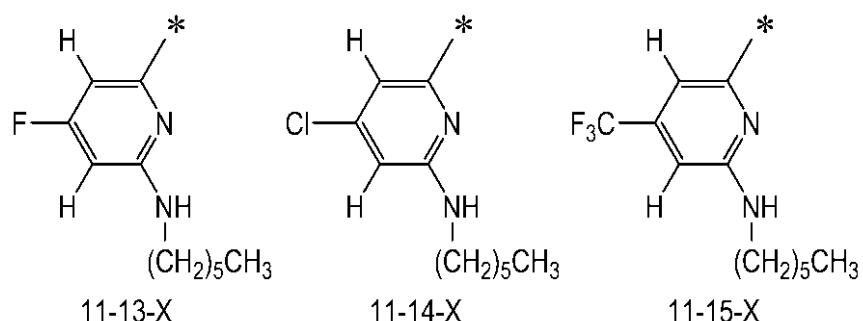
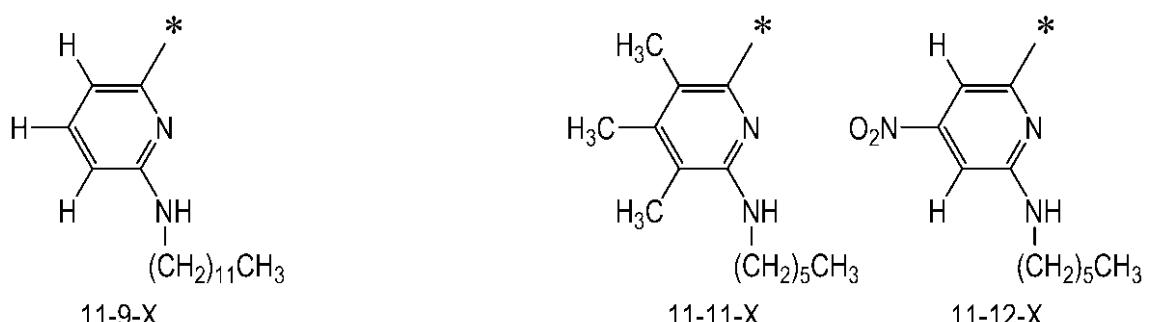
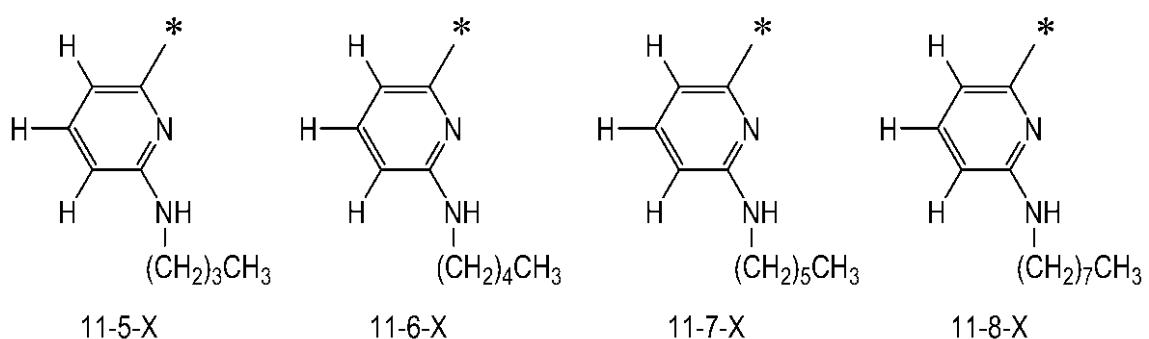
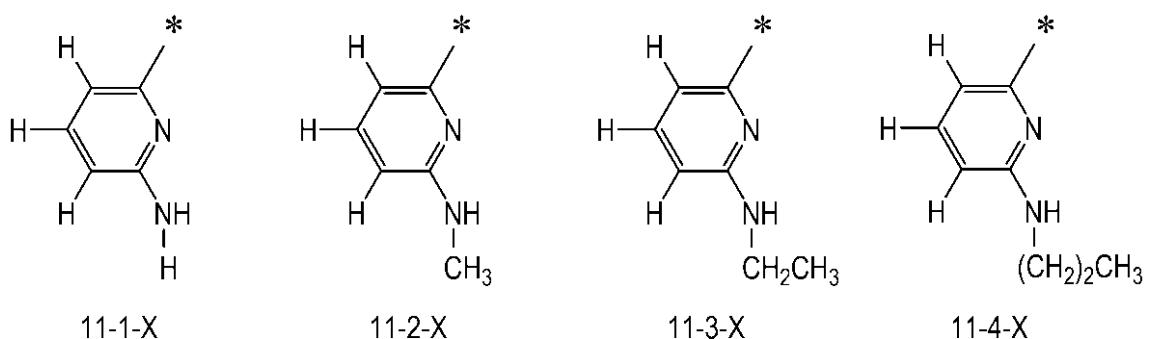
20



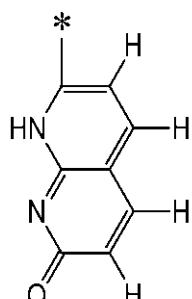
30



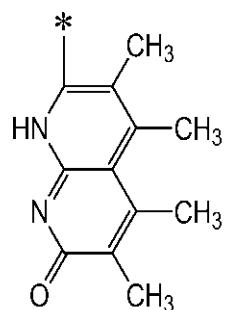
【化 2 4】



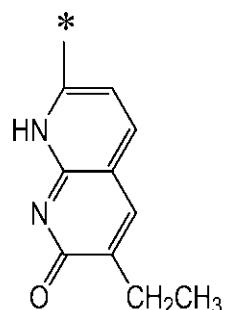
## 【化 2 5】



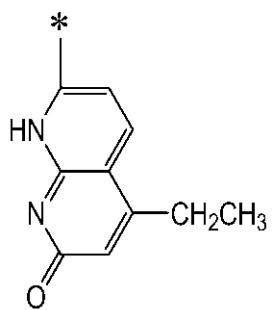
12-1-X



12-2-X

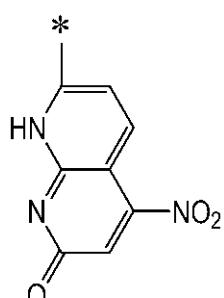


12-3-X

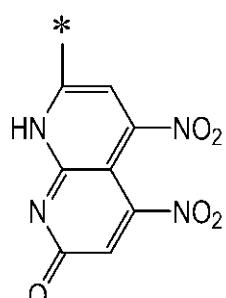


12-4-X

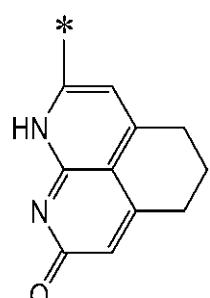
10



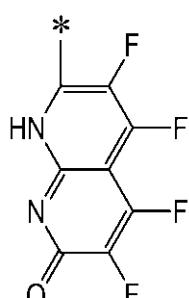
12-5-X



12-6-X



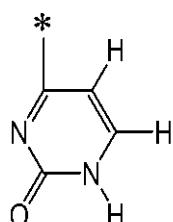
12-7-X



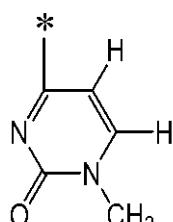
12-8-X

20

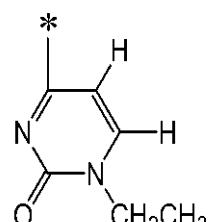
## 【化 2 6】



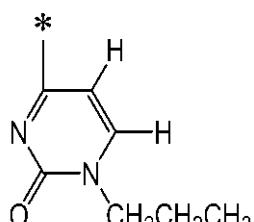
13-1-X



13-2-X

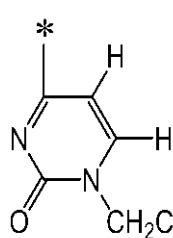


13-3-X

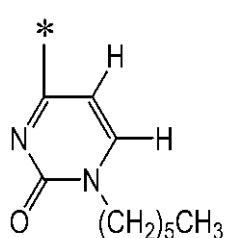


13-4-X

30



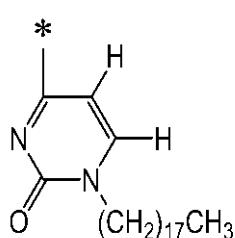
13-5-X



13-6-X

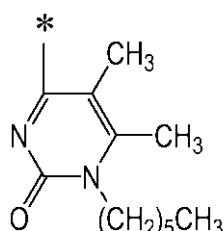


13-7-X

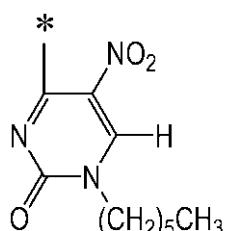


13-8-X

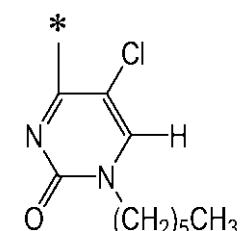
40



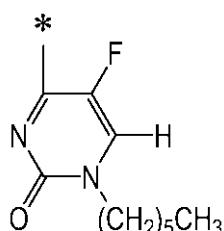
13-9-X



13-10-X



13-11-X



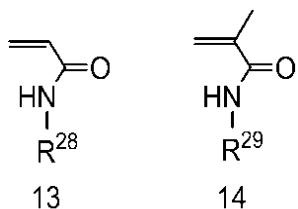
13-12-X

50

## 【0 0 2 2】

なお、上記の 1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X を含む重合体を形成するために用いられる、単体の好ましい例として、上記の 1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X で表わされる構造が、アクリルアミド、あるいは、メタクリルアミドと結合した化合物をあげられる。アクリルアミドあるいはメタクリルアミドと上記 1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X が結合した化合物は、下記構造式 13 または 14 で表わされる。

## 【化 27】



10

R<sup>28</sup> 及び R<sup>29</sup> は各々独立に、1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X で表わされる構造であり、1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X 中の \* は構造式 13、14 の NH の位置を示す。

## 【0 0 2 3】

なお、以降の実施例において、1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X の記号は、X が 1 のときアクリルアミド、X が 2 のときメタクリルアミドと結合した化合物であることを示す。

## 【0 0 2 4】

1 - 1 - X から 1 3 - 1 2 - X で表わされる構造を含む繰り返し単位は、8 OHdG に対する認識が高く、これらを含む繰り返し単位を「分子認識単位」という。

20

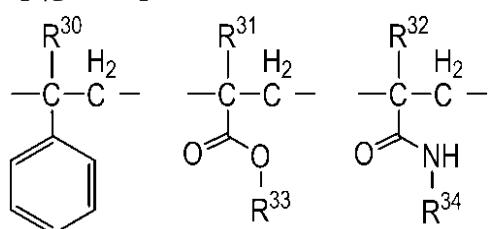
## 【0 0 2 5】

一方、本発明の実施形態の重合体は、8 OHdG に対する特異性が低い繰り返し単位（低認識単位）との共重合体であることが好ましい場合がある。分子認識単位のみからなる重合体では分子認識単位の立体的な効果より、分子認識部の絶対量に対して十分な感度を得られない場合があるからである。

## 【0 0 2 6】

このような目的で用いられる、8 OHdG に対する特異認識性が低い繰り返し単位として具体的に、下記構造式 7、8、9 で表わされる構造をあげられる。

## 【化 28】



30

7            8            9

ただし R<sup>30</sup> から R<sup>32</sup> は各々独立に、水素原子またはメチル基を示し、R<sup>33</sup> 及び R<sup>34</sup> は、水素原子、飽和または不飽和の炭化水素基である。

## 【0 0 2 7】

なお、感度をあげるためにには、分子認識単位と低認識単位との比は、1 : 1 0 0 ~ 7 0 : 3 0 (mol : mol) が好ましく、さらに好ましい比率としては 1 0 : 9 0 ~ 5 0 : 5 0 (mol : mol) である。

40

## 【0 0 2 8】

本発明の実施形態における炭化水素とは、少なくとも炭素原子、水素原子を含有することができる化学構造を意味し、ニトロ基、ハロゲン原子等で置換されていてもよい。脂肪族と限定している場合には非環式または環式の、非芳香族性の炭素化合物を意味し、直鎖または枝分かれ構造があつてもよいものとする。本発明の実施形態における脂肪族とは、少なくとも一つ以上の炭素原子により、直鎖、分枝、または非芳香環（脂環式と呼ぶ）構造を形成し、且つ炭素原子の結合が、飽和結合でも不飽和結合のどちらでもよい基を意味

50

する。

【0029】

なお、脂肪族と特に記載のないものに関しては、いわゆる芳香族炭化水素も含むものとする。本発明の実施形態における、芳香族炭化水素として、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントレニル基、ビフェニル基などのアリール基、またはピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チエニル、チアゾリルなどのヘテロアリール基が具体的に挙げられる。

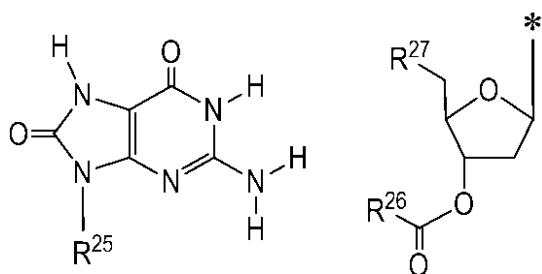
【0030】

また、重合体の形態としては、いわゆるランダムポリマー形態であってもブロックポリマー形態であってもよいが、コスト面に鑑みてランダムポリマーの方が好ましい。本発明の実施形態における繰り返し単位数は、重合体中に少なくとも一つ以上存在すればいいものとする。

【0031】

本発明の実施形態における重合体は、少なくとも下記構造式10で表わされる化合物を、いわゆる鋳型材料として、その存在下で重合することにより得ることができる。

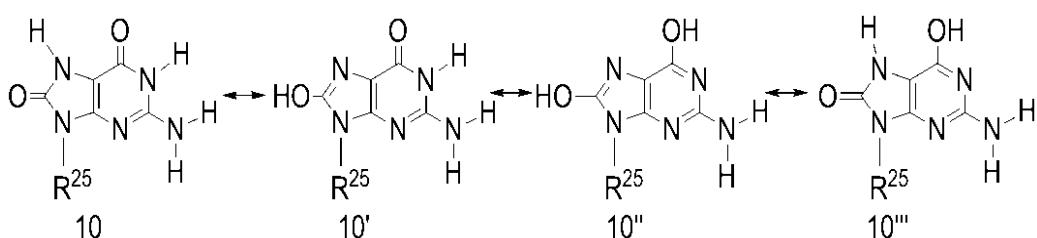
【化29】



ただし構造式10においてR<sup>25</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、または構造式11で表わされ、R<sup>26</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、R<sup>27</sup>は、ヒドロキシル基、または炭素数1から16のアルキルカルボニルオキシ基であり、\*は構造式10におけるR<sup>25</sup>と結合した窒素原子の位置を示す。

また、構造式10で表わされる化合物は、以下に示す構造式10'~10'''で表わされる互変異性体を有する。本明細書において構造式10で表わされる化合物はこれら互変異性体の全てを含むものとする。

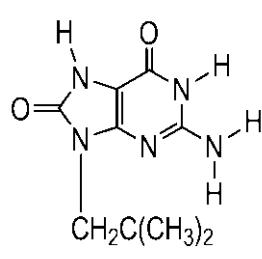
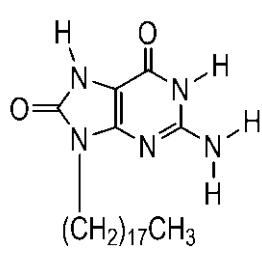
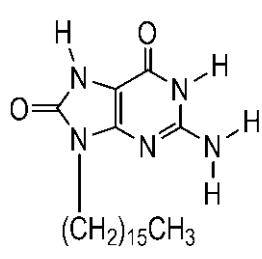
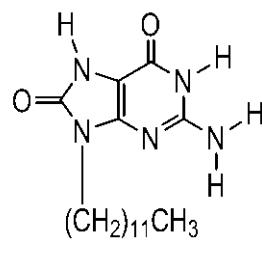
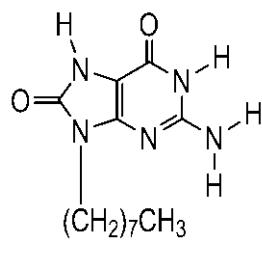
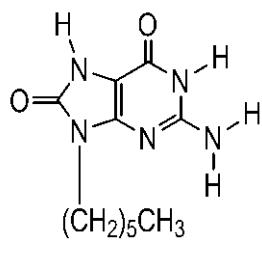
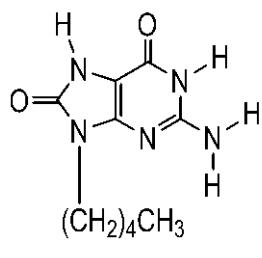
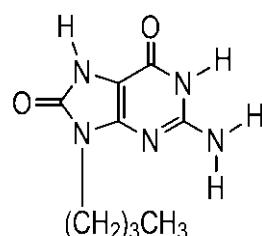
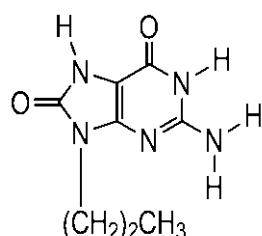
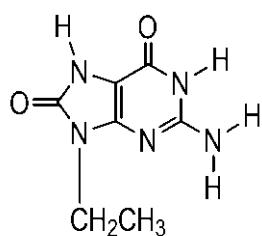
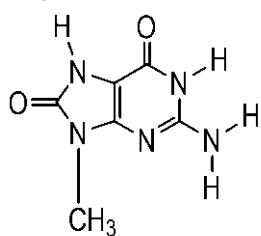
【化30】



【0032】

本発明の実施形態の鋳型材料の好ましい具体例を以下に示すが、下記の例に限定されるものではない。なお、具体例18-1から18-39の\*には、構造式10の構造が結合しており、\*はR<sup>25</sup>が結合している窒素原子の位置を示す。

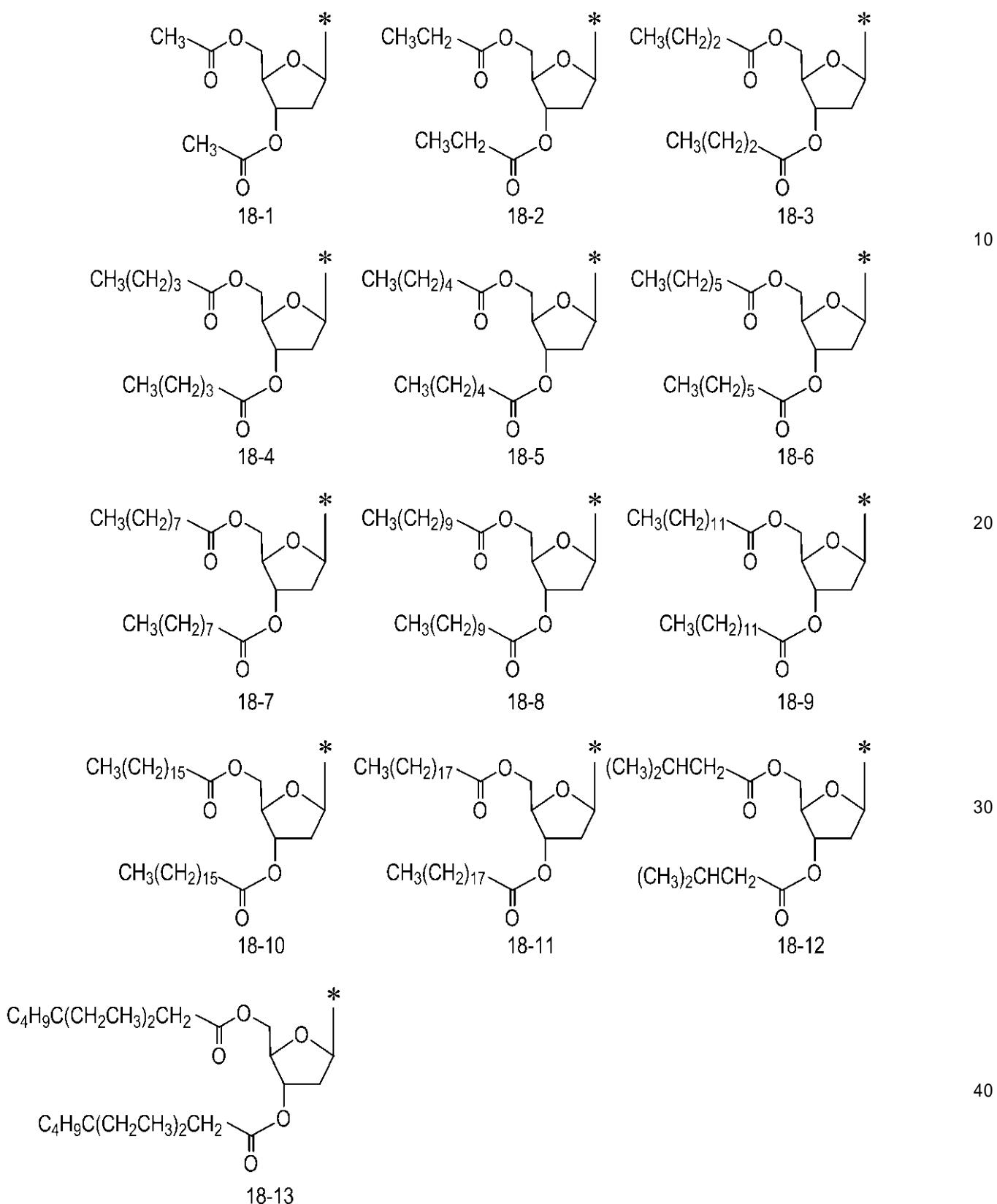
【化31】



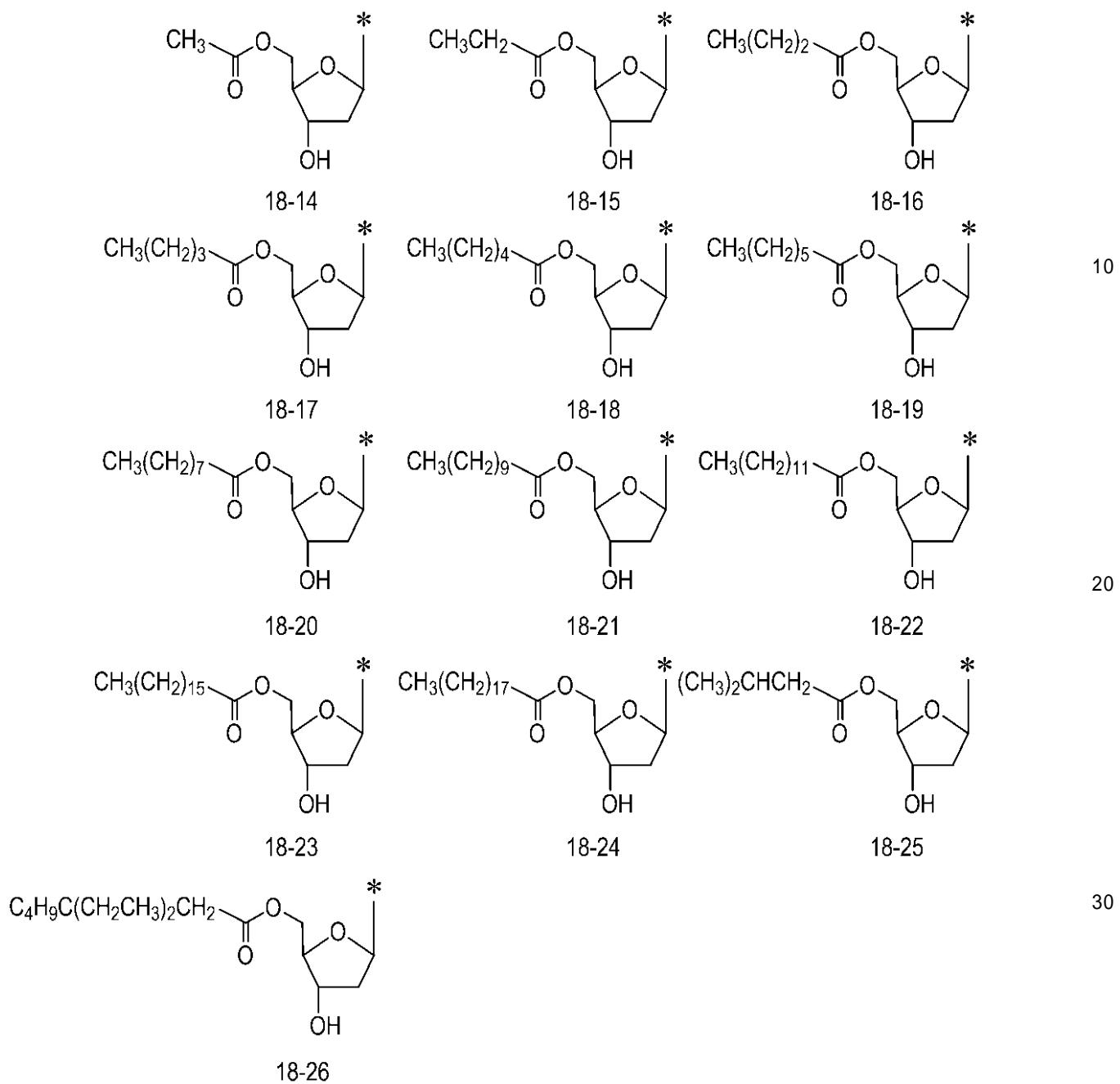
10

20

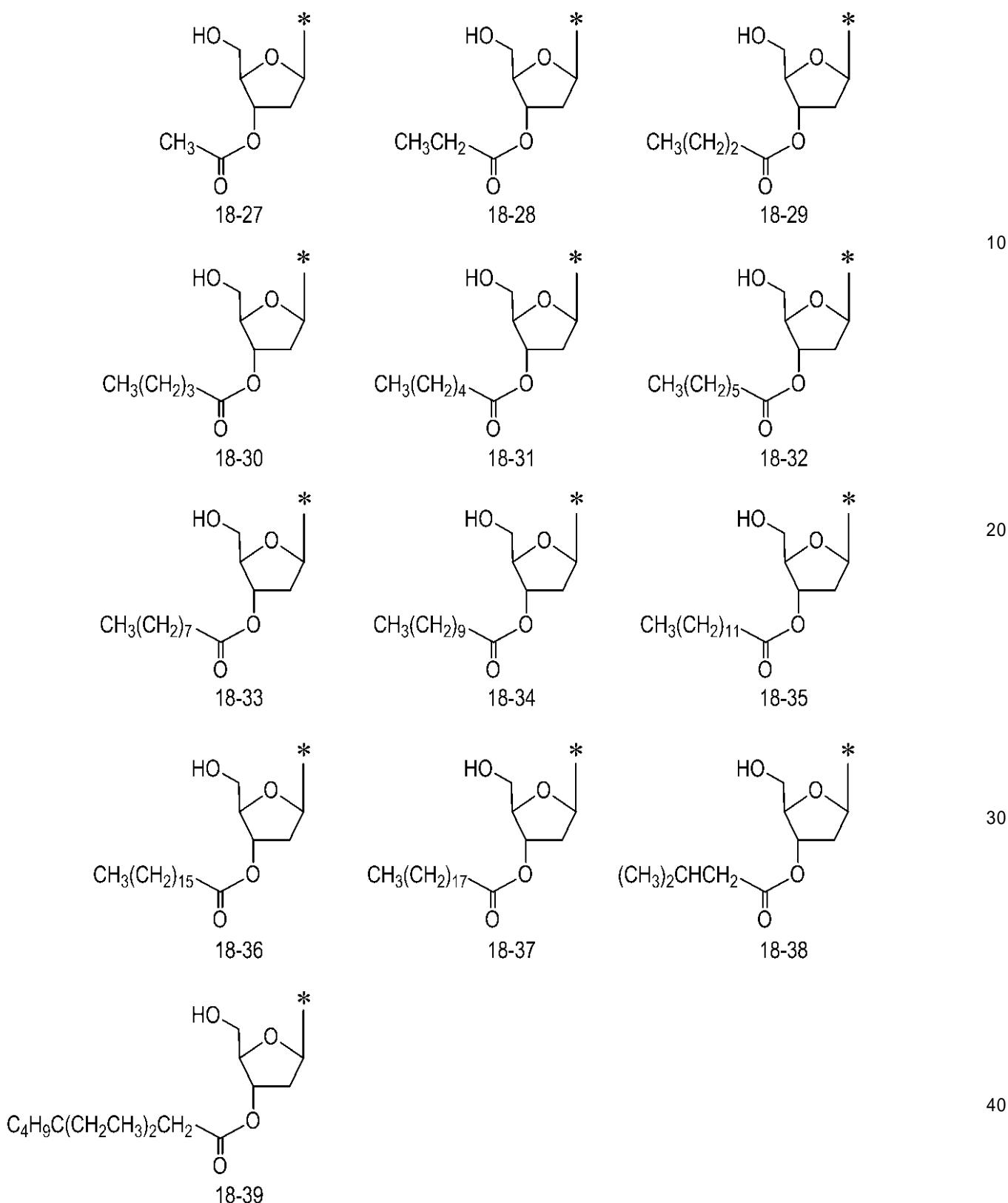
【化 3 2】



【化33】



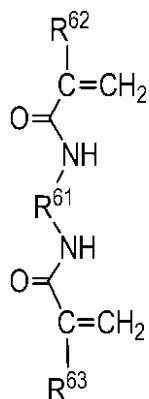
【化 3 4】



【 0 0 3 3 】

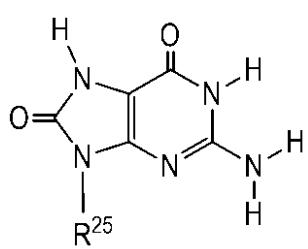
さらなる実施形態として、本発明の実施形態は、構造式12で表わされる化合物を、構造式10で表わされる化合物の存在下で重合して得られる重合体を提供する。

## 【化35】

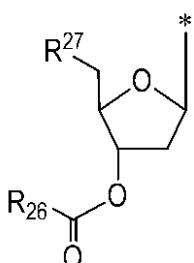


12

10



10



11

20

ただし、構造式12において、R<sup>61</sup>は、炭素数1から20の直鎖または環状の脂肪族炭化水素基、置換基を有してよい芳香族基、またはヘテロ芳香族基のいずれかであり、R<sup>62</sup>及びR<sup>63</sup>は各々独立に、メチル基または、水素原子であり、構造式10においてR<sup>25</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、または構造式11で表わされ、R<sup>26</sup>は炭素数1から18の脂肪族炭化水素基、R<sup>27</sup>は、ヒドロキシル基、または炭素数1から16のアルキルカルボニルオキシ基であり、\*は構造式10におけるR<sup>25</sup>と結合した窒素原子の位置を示す。

30

## 【実施例】

## 【0034】

以下に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、これらの実施例によって限定されるものではない。

## 【0035】

40

&lt;合成例&gt;

&lt;重合体1の合成&gt;

モノマーとして具体例1-1-9(三友化学株式会社製)、開始剤として1-ヒドロキシシクロヘキシリルフェニルケトン(東京化成株式会社製)をモル比で10:1とし混合した後、窒素気流下ハンディキュアラブ(セン特殊光源株式会社製)で8時間、紫外線照射し目的とする重合体1を得た。

## 【0036】

50

&lt;重合体2の合成&gt;

モノマーを1-1-9(三友化学株式会社製)とし、開始剤として1-ヒドロキシシクロヘキシリルフェニルケトン(東京化成株式会社製)、鋳型材料を具体例18-6(三友化学株式会社製)とし、それぞれのモノマーと開始剤及び鋳型材料の比を10:1:10として混合した後、窒素気流下ハンディキュアラブ(セン特殊光源株式会社製)で8時間、紫外線照射した後、クロロホルム、メタノール、イオン交換水中において、それぞれ室温で、8時間ずつ搅拌洗浄を行った後、減圧濾過ついで真空乾燥を行うことで目的とする重合体を得た。

## 【0037】

&lt;重合体3の合成&gt;

モノマーを具体例1-1-1(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0038】

&lt;重合体4の合成&gt;

モノマーを具体例1-1-11(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0039】

&lt;重合体5の合成&gt;

モノマーを具体例1-2-9(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0040】

&lt;重合体6の合成&gt;

モノマーを具体例1-1-37(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0041】

&lt;重合体7の合成&gt;

モノマーを具体例1-1-33(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0042】

&lt;重合体8の合成&gt;

モノマーを具体例1-1-39(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0043】

&lt;重合体9の合成&gt;

モノマーを具体例1-1-58(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0044】

&lt;重合体10の合成&gt;

モノマーを具体例1-3-7(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0045】

&lt;重合体11の合成&gt;

モノマーを具体例1-3-6(三友化学株式会社製)に代える以外は、重合体2の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0046】

&lt;重合体12の合成&gt;

モノマーを11-6-1(三友化学株式会社製)、13-6-1(三友化学株式会社製)、1-1-9(三友化学株式会社製)とし、開始剤として1-ヒドロキシクロヘキシリフェニルケトン(東京化成株式会社製)、鋳型材料として具体例18-6(三友化学株式会社製)とし、それぞれのモノマーと開始剤及び鋳型材料の比を20:10:10:1として混合し、窒素気流下ハンディキュアラブ(セン特殊光源株式会社製)で8時間、紫外線照射し、クロロホルム、メタノール、イオン交換水中、室温で8時間ずつ搅拌洗浄を行い、減圧濾過ついで真空乾燥を行うことで目的とする重合体を得る。

## 【0047】

&lt;重合体13の合成&gt;

モノマーを11-6-1(三友化学株式会社製)、12-1-1(三友化学株式会社製)、13-6-1(三友化学株式会社製)、1-1-9(三友化学株式会社製)とし、開始剤として1-ヒドロキシクロヘキシリフェニルケトン(東京化成株式会社製)、鋳型

10

20

30

40

50

材料として具体例 18 - 6 (三友化学株式会社製)とし、それぞれのモノマーと開始剤及び鋳型材料の比を 10 : 10 : 10 : 10 : 1 : 10 として混合し、窒素気流下ハンディキュアラブ(セン特殊光源株式会社製)で 8 時間、紫外線照射し、クロロホルム、メタノール、イオン交換水中、室温で 8 時間ずつ搅拌洗浄を行い、減圧濾過ついで真空乾燥を行うことで目的とする重合体を得る。

## 【0048】

## &lt;重合体 14 の合成&gt;

モノマーをメチルアクリレート(キシダ化学株式会社製)、1 - 1 - 9(三友化学株式会社製)とし、開始剤として 1 - ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトン(東京化成株式会社製)、鋳型材料として具体例 18 - 6(三友化学株式会社製)とし、それぞれのモノマーと開始剤及び鋳型材料の比を 10 : 10 : 1 : 10 として混合し、窒素気流下ハンディキュアラブ(セン特殊光源株式会社製)で 8 時間、紫外線照射し、クロロホルム、メタノール、イオン交換水中、室温で 8 時間ずつ搅拌洗浄を行い、減圧濾過ついで真空乾燥を行うことで目的とする重合体を得る。

## 【0049】

## &lt;重合体 15 の合成&gt;

鋳型材料をコルチゾール(東京化成株式会社製)に代える以外は、重合体 2 の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0050】

## &lt;重合体 16 の合成&gt;

鋳型材料を尿酸(キシダ化学株式会社製)に代える以外は、重合体 2 の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得る。

## 【0051】

## &lt;重合体 17 の合成&gt;

モノマーをビスコート #802(大阪有機化学株式会社製)に代えた以外は、重合体 1 の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得た。

## 【0052】

## &lt;重合体 18 の合成&gt;

モノマーをビスコート #802(大阪有機化学株式会社製)に代えた以外は、重合体 1 5 の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得た。

## 【0053】

## &lt;重合体 19 の合成&gt;

モノマーをビスコート #802(大阪有機化学株式会社製)に代えた以外は、重合体 1 6 の合成例と同様な方法で目的とする重合体を得た。

## 【0054】

ここで、本発明の実施例における感度の算出法を列挙する。なお測定は、Lambda Bio (PerkinElmer 社製) を用いた。

## 【0055】

## (8 - オキソ - 2' - デオキシグアノシン (8OHdG) 感度の算出)

40 μl の 8 - Hydroxy - 2' - deoxyguanosine(和光純薬工業株式会社製) のメタノール溶液 (10 μM) の 300 nm の吸光度を測定した (abs<sub>r</sub>)。

4 mg の共重合体に、10 μM の 8 - Hydroxy - 2' - deoxyguanosine(和光純薬工業株式会社製) のヘキサン溶液 40 μl を投入、20 ℃ で 24 時間搅拌を行った。10000 rpm で遠心分離し抽出した上澄み成分の 300 nm の吸光度を測定 (abs<sub>k</sub>)、1.0 - abs<sub>k</sub> / abs<sub>r</sub> を算出し感度とした。

## 【0056】

感度の評価としては、本発明の実施例においては下記の基準とし、A ~ C までを許容レベル、D が許容できないレベルとした。

A : 感度が 0.90 以上

10

20

30

40

50

B : 感度が 0 . 75 以上、0 . 90 未満

C : 感度が 0 . 50 以上、0 . 75 未満

D : 感度が 0 . 50 未満

### 【0057】

本発明の実施例で得られた重合体の感度及び評価結果を表1に記載する。

### 【表1】

表1

| 実施例   | 名称    | 感度   |    |
|-------|-------|------|----|
|       |       | 測定値  | 評価 |
| 実施例1  | 重合体1  | 0.58 | C  |
| 実施例2  | 重合体2  | 0.63 | C  |
| 実施例3  | 重合体3  | —    | —  |
| 実施例4  | 重合体4  | —    | —  |
| 実施例5  | 重合体5  | —    | —  |
| 実施例6  | 重合体6  | —    | —  |
| 実施例7  | 重合体7  | —    | —  |
| 実施例8  | 重合体8  | —    | —  |
| 実施例9  | 重合体9  | —    | —  |
| 実施例10 | 重合体10 | —    | —  |
| 実施例11 | 重合体11 | —    | —  |
| 実施例12 | 重合体12 | —    | —  |
| 実施例13 | 重合体13 | —    | —  |
| 実施例14 | 重合体14 | —    | —  |
| 実施例15 | 重合体15 | —    | —  |
| 実施例16 | 重合体16 | —    | —  |
| 比較例1  | 重合体17 | 0.44 | D  |
| 比較例2  | 重合体18 | 0.4  | D  |
| 比較例3  | 重合体19 | 0.41 | D  |

### 【0058】

ここで、本発明の実施例における特異性の算出法を列挙する。なお測定は、Lambdabio Bio (PerkinElmer社製) を用いた。

### 【0059】

(特異性の算出)

8OHdGを尿酸(キシダ化学社製)に代えた以外は、8OHdG感度と同様な方法で尿酸感度を測定し、8OHdG感度 / 尿酸感度を算出し、特異性とした。

特異性の評価としては、本発明の実施例においては下記の基準とし、A ~ Cまでを許容レベル、Dが許容できないレベルとした。

A : 特異性が 10 . 0 以上

B : 特異性が 5 . 0 以上、10 . 0 未満

C : 特異性が 1 . 1 以上、5 . 0 未満

D : 特異性が 1 . 1 未満

10

20

30

## 【表2】

表2

| 実施例   | 名称    | 特異性  |    |
|-------|-------|------|----|
|       |       | 測定値  | 評価 |
| 実施例17 | 重合体1  | 2.3  | C  |
| 実施例18 | 重合体2  | 5.1  | B  |
| 実施例19 | 重合体3  | -    | -  |
| 実施例20 | 重合体4  | -    | -  |
| 実施例21 | 重合体5  | -    | -  |
| 実施例22 | 重合体6  | -    | -  |
| 実施例23 | 重合体7  | -    | -  |
| 実施例24 | 重合体8  | -    | -  |
| 実施例25 | 重合体9  | -    | -  |
| 実施例26 | 重合体10 | -    | -  |
| 実施例27 | 重合体11 | -    | -  |
| 実施例28 | 重合体12 | -    | -  |
| 実施例29 | 重合体13 | -    | -  |
| 実施例30 | 重合体14 | -    | -  |
| 比較例4  | 重合体17 | 1.02 | D  |

10

## 【産業上の利用可能性】

## 【0060】

本発明の重合体は、低分子化合物、特に8-オキソ-2'-デオキシグアノシン(8O-HdG)の検知を高感度かつ比較的に安価、簡便に行うことができる。

20

---

フロントページの続き

(72)発明者 水澤 圭吾  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 杉田 賢  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 竹内 達夫  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 鈴木 幸一  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 河田 功  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

F ターム(参考) 2G042 BD20 CA02 CB03 EA02 FB05  
4B063 QA01 QA18 QQ03 QQ41 QS15 QX01  
4J011 AA05 AC04 PA43 PB40 PC02 PC08 SA62 UA01 VA09 WA09  
4J100 AM21Q AM21R AM21S AM25P BA04P BA05P BA10P BA10R BA10S BA30Q  
BA35P BC43P BC69P BC69Q BC73R BC73S CA01 CA05 CA06 CA23  
DA71 FA03 FA18 JA53