

平成 年 月 日

氏名 切通 義弘



21世紀 COE プログラム

拠点：大学院工学系研究科

応用化学専攻、化学システム工学専攻、  
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成15年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	きりとおし よしひろ 切通 義弘	生年 月 日
所属機関名	東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻	
所在地	〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1 電話 03 (5841) 8648	
申請時点での 学年	博士課程 3 年	
研究題目	生体に優しいハイドロゲルの創製	
指導教官の所属・氏名	大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 石原一彦 教授	

## I 研究の成果 (1,000字程度)

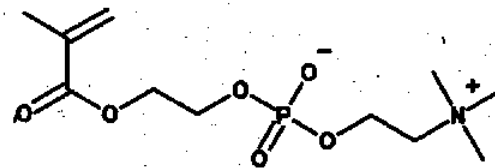
(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

ポリマーが三次元的に架橋され、ポリマー内部に多量の溶媒を保持できるゲル構造は、マテリアルに弾力を持たせたり、溶媒を吸収する性質をそのまま利用したりするなど、様々な分野に応用されている。特に溶媒が水の場合をハイドロゲルと称し、医療用マテリアル分野においても高い注目を集めている。これは生体組織の60%以上が水で構成されていることから、生体との接触時における界面エネルギー差が小さく、タンパク質吸着や血小板粘着を惹起しないと期待されるからである。さらに生体軟組織がコラーゲンやムコ多糖類によるハイドロゲル構造を取っていることから、生体との親和性を考慮すると、ハイドロゲルは理想のバイオマテリアルといえる。

このハイドロゲルの特性の一つとして、水を多量に含むことに由来する優れた透明性が挙げられる。一方、角膜や水晶体、硝子体などの硬組織は、生体内で唯一透明な組織構造を持っている。このため、ハイドロゲルは特に眼科用マテリアルとして大きな期待が寄せられており、既にソフトコンタクトレンズ(SCL)が実用化され、さらに生体軟組織の置換材料、ドラッグデリバリー等の研究分野が広がっている[1-3]。またハイドロゲルは環境に応じた膨潤挙動の変化など興味深い現象を引き起こすため、物理化学的な研究・応用も盛んである[4-6]。

SCLは角膜への酸素供給のために高い酸素透過性が求められる。実際には、SCLに内包された水に酸素が溶けこみ、水中を拡散・透過することで酸素供給しているため、含水率(膨潤度)を高めるかレンズを薄くすることにより酸素透過性を向上させている。通常、含水率に関しては親水性ポリマーを用いることによって解決しているが、高い含水率を有するレンズを薄く作製したレンズは機械的強度に難があり、時に破損することもある。またSCL装用時においては、涙液由来の無機・有機物ならびに外気からの細菌類がレンズ表面に粘着・固着することでレンズ性能が著しく劣化する。このため定期的な洗浄・消毒といった作業が不可欠であるが、SCLの場合、高温加熱や強力な酸化剤などを用いた過酷な条件下で行われるため、レンズ自体への影響も無視できない。これらのことを考慮すると、単に親水性が高いポリマーでは不十分であり、タンパク質吸着や細胞粘着を引き起こさない、いわゆる生体適合性が付与されたマテリアルがSCLに求められることになる。

2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーは、優れた生体適合性、血液適合性を示すことが多数報告されている。すなわち、MPCポリマーによるハイドロゲルはバイオマテリアルとしての極めて高い理想を具現化するものと考えられる。そこで、種々の架橋剤を用いたpoly(MPC)ハイドロゲルを調製し、その種々の特性について報告している[8,9]。



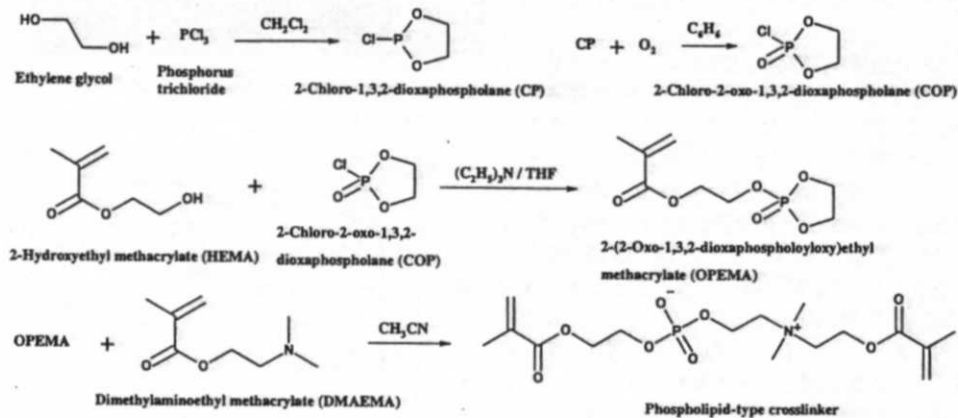
2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)

またpoly(MPC)ハイドロゲルは極めて高い含水率(90%)を示すことも明らかにした。しかしながら、このことは機械的強度において脆弱性を持つことを意味し、poly(MPC)ハイドロゲルの引っ張り強度試験では高々20kPa程度の破断強度を示すに留まった。これは現在市販されているSCLと比較しても1/4程度であると考えられ、機械的強度を増加させることを念頭に、架橋剤量などを制御することで含水率の制御を試みた。しかしながら架橋剤の導入に限界があり、また作製したハイドロゲルが固く柔軟性を失うなど、MPCと架橋剤との親和性が問題となった。従来、架橋剤はポリマー分子鎖同士をつなぎとめる役割に主眼が置かれ、架橋剤自体に積極的に機能を付与した例は多くない。しかしながら、poly(MPC)の高い親水性、優れた生体適合性は、ハイドロゲル内架橋点にも是非とも必要な機能である。

## I 研究の成果 (1000字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

以上の経緯から、分子の親水性およびMPCポリマー鎖との親和性を考慮し、分子内にリン脂質極性基を有した架橋剤 2-(Methacryloyloxy)ethyl-[N-(2-methacryloyloxy)ethyl]phosphorylcholine (MMPC) を設計し、合成に成功した (Scheme 1)。



合成した MMPC を用いて、MPC ならびに 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA) との共重合体ハイドロゲルの合成を試みた。poly(MPC) ゲルの膨潤度は、架橋剤組成を高くすると膨潤度が下がるという一般則に則った結果を示した (Fig. 1)。また MMPC をゲル系内に 5% 程度導入することで、膨潤度としては理想的な値を示すことがわかった。

架橋剤として MMPC を用いた poly(HEMA) ハイドロゲルの膨潤度を Fig. 2 に示す。MMPC 組成を高くすると膨潤度は下がり、組成が 1% 以上で平衡に達した。このことは MMPC の高い親水性が架橋剤効果を抑えているためと考えられる。これを支持する結果として、poly(HEMA) ハイドロゲルの写真を Fig. 3 に示す。

poly(HEMA) ハイドロゲルを 2.5M という高濃度で作成すると、ポリマーの親水性が低いことからマイクロ相分離し、通常、ゲルは白濁化する。しかし架橋剤として MMPC を 1% 以上添加すると次第に透明度が上がり、組成が 5% 以上のものでは、ほぼ poly(MPC) ゲルと変わらない透明性を示すことが分かった。これはゲル内に架橋剤が導入された間接的な結果を示している。

このことを裏付ける結果として、Fig. 4 に poly(HEMA) ハイドロゲルの UV/vis 透過率の結果

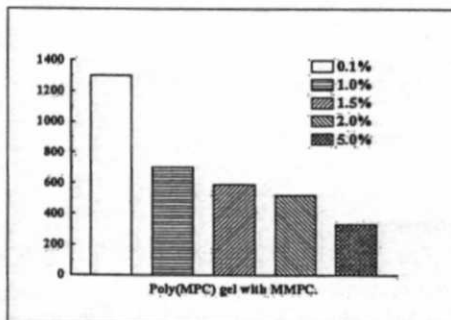


Figure 1. The swelling ratio of the poly(MPC) hydrogel cross-linked with MMPC.

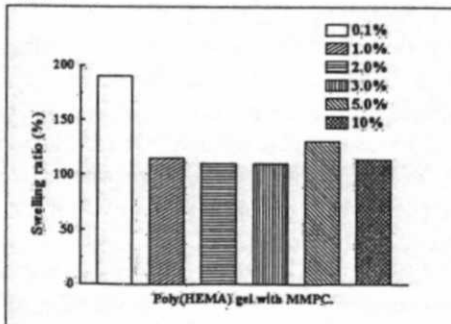


Figure 2. The swelling ratio of the poly(HEMA) hydrogel cross-linked with MMPC.

## I 研究の成果 (1000字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

を示す。ゲル内の MMPC 組成が高くなるにつれ、透過率が高くなっていることがわかる。

この新規架橋剤 MMPC は、ポリマーハイドロゲル架橋点に親水性を付与するという従来になく着想に基づいており、現在ソフトコンタクトレンズの主成分である 2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) ポリマーハイドロゲルに用いると、架橋密度と親水性とのバランスにより、HEMA ポリマーハイドロゲルの機械的特性を損なうことなく、光学特性を改善することに成功した (特許申請中)。また当初の目的であった MPC ポリマーハイドロゲルの脆弱性も、新規架橋剤の導入量を増すことで解決できた。

現在、この架橋剤を用いて合成した種々ハイドロゲルの特性評価を行っている。



Figure 3. Picture of poly(HEMA) gel cross-linked with 0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0 and 10 mol% MMPC to HEMA, respectively from the left.

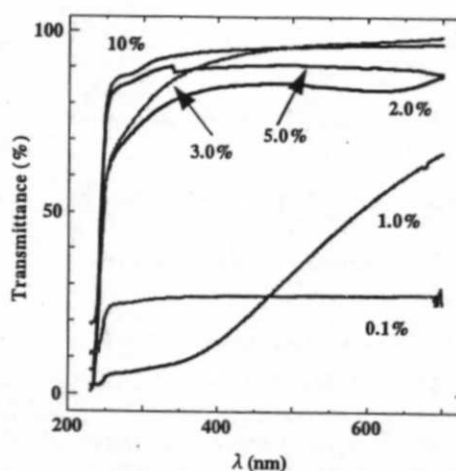


Figure 4. UV/vis transmittance for the poly(HEMA) hydrogels cross-linked with MMPC in 0.1mm thick.

## References

- [1] N.A. Peppas, in: N.A. Peppas (Ed.), *Hydrogels in Medicine and Pharmacy Vol. I-III*, CRC Press: Boca Raton, FL 1987.
- [2] A. Yamauchi, in: A. Yamauchi (Ed.), *Polymer Gel (Fundamentals and Biomedical Applications)*, Plenum Press: NY 1991.
- [3] A.S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications, *Adv. Drug Delivery Rev.* 2002, 54 3-12.
- [4] T. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* 1978, 40 820
- [5] T. Tanaka and D. J. Fillmore. Kinetics of swelling of gels. *J. Chem. Phys.* 1979, 70 1214-1218
- [6] T. Amiya, Y. Hirokawa, Y. Hirose, Y. Li, and T. Tanaka. Reentrant phase transition of N-isopropylacrylamide gels in mixed solvents. *J. Chem. Phys.* 1987, 86 2375-2379
- [7] O. Wichterle, D. Lim. Hydrophilic gels for biological use. *Nature* 1960, 185 117-118
- [8] Y. Kiritoshi, K. Ishihara, Preparation of cross-linked biocompatible poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) gel and its strange swelling behavior in water/ethanol mixture. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* 2002, 13 213-224.
- [9] Y. Kiritoshi and K. Ishihara, g M e c u l a r r e c o g n i t i o n o f a c o h d b y v d u n e p h a s e t r a n s i t i o n o f c r o s - l i n k e d p o l y ( 2 - m e t h a c r y l o y l o x y e t h y l p h o s p h o r y l c h o l i n e ) g e l . ` S c i . T e c h n o l . A d v . M a t e r ; 2 0 0 3 , 4 9 3 - 9 8

氏名

切通 義弘

II (1) 学術雑誌等に発表した論文 (掲載を決定されたものを含む.)

共著の場合, 申請者の役割を記載すること.

(著者, 題名, 掲載誌名, 年月, 巻号, 頁を記入)

Y. Kiritoshi and K. Ishihara, "Synthesis of dimethacrylate having phosphorylcholine-like linkage, hydrophilic cross-linker for making hydrogel." *in preparation*

氏名

切通 義弘

II (2) 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文  
(共同研究者 (全員の氏名), 題名, 発表した学会名, 場所, 年月を記載)

国際学会

Yoshihiro Kiritoshi and Kazuhiko Ishihara

Synthesis of cross-linkable phospholipid derivative for gelation in water system to control the swelling of the hydrogel

226<sup>th</sup> American Chemical Society (ACS) National Meeting, New York City, NY, September, 2003

国内学会

切通義弘 渡邊順司 高井まどか 石原一彦

架橋点としてリン脂質類似構造を有する新規ポリマーゲルの創製

第52回高分子討論会 山口 2003年 9月