

平成 年 月 日

氏名 小川 涼



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	おがわりょう 小川 涼	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) 7125	
申請時点での 学年	博士課程 3 年	
研究題目	ナノスケール表面構造制御した SPU/MPC ポリマーアロイのバイオマテリアルへの 応用	
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 (1000字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

近年、医療は著しく進歩し、検査や診断の技術、人工臓器や薬剤といった治療技術が数多く開発されている。こういった新たに開発された技術は材料と密接な関わりを持っている。そのため近年では、人工臓器や医用材料の開発が重要視され、生体に有害な影響を及ぼすことなく、生体に優しい材料、すなわちバイオマテリアルの開発に対する要請がますます強くなってきている。

バイオマテリアルの中でもポリマーは人工的に合成することで、機械的強度、生体との親和性、加工性などを自在にコントロールし、優れた特性を実現することができる。しかしながら現在おもに利用されているポリマーは、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート(PET)といった既存の材料、工業汎用材料である。こういった現状に至っているのは、経済性、生産コスト、そして加工性といった点が重視されているゆえである。

バイオマテリアルというには生体への配慮が不足するポリマーの中でも、生体内埋め組み用ポリマーとしてセグメント化ポリウレタン(SPU)が開発されている。

SPUとはマルチブロックポリマーであり、ポリエーテル鎖を主成分とするソフトセグメントとウレタン結合を主成分とするハードセグメントで構成されている。高温で溶融し、室温では結晶状態を維持するハードセグメントと、室温でゴム状態であり柔軟性を発揮するソフトセグメントがミクロ相分離構造を形成することで、SPUは加熱し加工することができ、かつ、室温でエラストマー(弾性体)として機能する。さらに、このミクロ相分離構造のおかげで、従来までの工業汎用材料と比較して優れた生体適合性を発現する。このような優れた特徴を有するSPUはおもに人工心臓、カテーテル、人工血管あるいはペースメーカーなど循環器系医療デバイスを中心に生体内に埋植する材料として応用されている。¹

しかしながら、SPUをペースメーカーのリード線の被覆剤として用いた場合のクラッキングの発生、生体と接触した際の異物認識反応などの問題が過去に数多く報告されている。

生体適合性に関する問題を改善するには、表面特性を改質するという手段が考えられる。そのおもな手法としては、バルク修飾法と表面修飾法が存在する。

バルク修飾としては、ハードセグメントやソフトセグメントの構造を変え、スルホン酸基やカルボキシル基や4級アミノ基を導入することで表面の物理化学的性質を変化させようとする試みがなされている。ほかにも、表面の物理化学的性質を制御するため、ポリウレタン合成の際の鎖延長剤としてスルホン酸基を用いるといった試みもなされている。バルク修飾の場合、表面の改質を目的としているものの、全体の特性も変化させてしまう。そのため、バルクの性質が劣化したり、修飾の効率が低いといった問題が残されているものの、比較的容易に修飾できる利点を持つ。

もうひとつの修飾法である表面修飾では、マテリアル表面に共有結合や分子間力や静電相互作用でさまざまな物質を導入することが多い。そのひとつに、SPUに4級アンモニウム基を導入するというバルク修飾を行い、そのうえで静電相互作用により表面にヘパリンを導入する試みがある。ほかにも、ポリエチレンオキシドなどをス페이サーとして用い、表面へ共有結合を用いてヘパリンを導入する研究も行われている。また、共有結合を用いて血小板の凝集を抑制する分子を導入する研究、親水的なモノマーをポリウレタン表面にグラフトする研究などが行われている。

表面修飾法はバルクへの影響が小さく、マテリアル本来のバルクとしての物性を維持できることが特徴である。また、バイオマテリアルの場合、表面と生体との相互作用が大きなファクターとなるので、こういった表面修飾はきわめて有用な修飾方法であると考えられる。

本研究では、マトリクスとなるマテリアルとして、優れたバルク特性を発現するSPUを用い、生体適合性を改善するため、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマー(Fig. 1)を修飾剤として用いることを企図した。MPCポリマーと既存の材料を利用し、マテリアルが接することになる生体分子と同レベルのスケール(数10 nm-数100 nm)に着目し、生体を模倣した表面構造を実現する革新的なマテリアルデザインを実現しようとしている。

MPCポリマーは、細胞膜を構成するリン脂質の極性基であるホスホリルコリン基を側鎖に有するメタクリル酸エステルであることから、さまざまなモノマーと共重合させることが可能となり、非常に広範な特性を持たせることができる。また、ホスホリルコリン基は生体由来の構造を持っており、生体に対する悪影響を抑制することができる。

従来のマテリアルをMPCポリマーで修飾することで優れた生体適合性を付与できることはすでに報告されている。その方法としてはコーティング、グラフト、架橋、化学反応、ブレンドといったものがある。

SPUとMPCポリマーを組み合わせることでSPU/MPCポリマーアロイを作成できるが、この2種類のポリマーの分散状態、

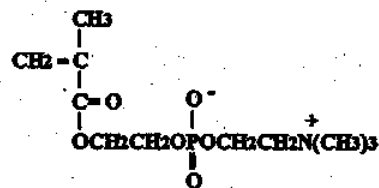
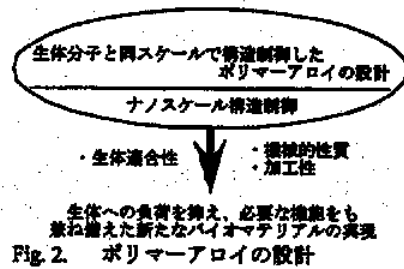


Fig. 1, MPC の構造式

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)

相互作用がバルク特性や表面特性のコントロールには大きな影響を及ぼす。

本研究においては、SPU/MPC ポリマーアロイを溶液キャスト法による混合用い作成した。このマテリアル設計に関しては、ナノオーダーという生体分子のサイズに近いオーダーで構造を制御することを目的とし添加する MPC ポリマーの設計を行った。

ブレンド法はポリマーアロイを作成する手段の中でも簡便な手法である。SPU と相溶性を持つよう MPC ポリマーの分子設計を行った。SPU と MPC ポリマーに相溶性を持たせることで、SPU と MPC ポリマーの分子レベルでの絡まりあいが促進され、SPU 中に安定に MPC ポリマーを導入できると考えられる。ブレンド法を用いたポリマーアロイの場合、バルク修飾法であるがゆえに、ほかの修飾方法にはない大きな利点がある。それは成型加工が可能な点だ。表面修飾法の場合、成型したのちに修飾処理を施さなくてはならないが、バルク修飾は成型加工前に修飾されていれば良い。SPU の大きな特徴のひとつである熱可塑性をブレンド法では維持したうえで、生体適合性に優れた新たなマテリアルが生み出すことが可能である。

また、ブレンド法においては SPU と MPC ポリマーが相分離することで、ドメインが形成される。このドメインの大きさを生体分子レベルのサイズ(ナノオーダー)で制御することで、生体とポリマーアロイ間の相互作用、すなわち表面特性を制御できる。さらに、この相分離状態をコントロールすることは SPU/MPC ポリマーアロイのバルク物性をも左右する大きなファクターとなる。

この 2 点だけ見てもブレンド法によるポリマーアロイは大きな長所を持っているといえよう。ブレンドするポリマーの分子レベルの設計概念から始まり、分子同士の相互作用を制御するという手法を確立することで、ブレンドにより作成したポリマーアロイの設計指針を解明できることが期待される。

本研究では、ポリマーブレンドの機械的性質の評価を行い、10 wt% まで MPC ポリマーを導入しても機械的性質に劣化がないことを明らかにした(Fig. 3)。また、タンパク質の吸着をポリマーアロイが抑制し、熱整形処理を施してもその特性を維持することが明らかとなった(Fig. 4)。

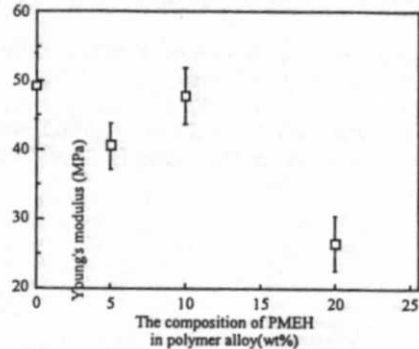


Fig. 3 ポリマーアロイの機械的性質へのブ

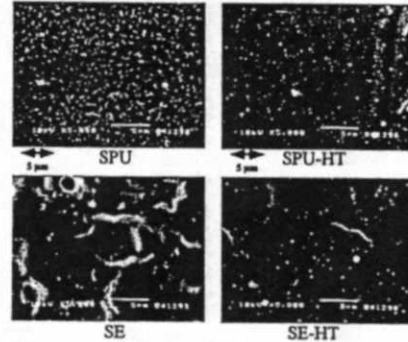


Fig. 4. ポリマーアロイのタンパク質吸着評価。SPU をよび SPU に MPC ポリマーをブレンドした SE、およびそれぞれの熱整形処理後(-HT)のタンパク質吸着を評価。白い点が吸着したタンパク質。

氏名

小川 涼

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）

・Ryo Ogawa, Junji Watanabe and Kazuhiko Ishihara, "Domain-controlled polymer alloy composed of segmented polyurethane and phospholipid polymer for biomedical applications," (in contribution).

・Ryo Ogawa, Junji Watanabe and Kazuhiko Ishihara, "Nano-scale domain control of SPU / MPC polymer alloy for biomedical applications," (in contribution).

・Ryo Ogawa, Junji Watanabe and Kazuhiko Ishihara, "Segmented Polyurethane / 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Nano-Ordered Surface Morphology for Biomedical Applications," (in contribution)

氏名

小川 涼

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)

・Ryo Ogawa, Junji Watanabe and Kazuhiko Ishihara, "Segmented polyurethane / MPC polymer alloy with nano-organized surface as biomaterials," ICBN 2003 Tokyo, Arcadia Ichigaya, Tokyo, May, 2003

・小川涼、渡邊順司、石原一彦「SPU/MPC ポリマーアロイのドメイン構造と機能発現」第52回高分子学会年次大会、名古屋国際会議場、2003年5月