

論文の内容の要旨

論文題目 Kenics型スタティックミキサーを用いた
インジェクタブルハイドロゲル作製プロセスに関する研究

氏 名 穂積 卓朗

第1章 序論

架橋反応する2液を患部に注入してゲル化させ使用するインジェクタブルハイドロゲルは、低侵襲な治療が可能であるため細胞足場材料などの様々な医療応用が期待されている。医療応用においては力学的強度などの物性の制御が重要で、材料の主鎖や架橋点の化学構造によってこの制御を検討した研究が多い。近年では、化学構造に加えて2液の混合方法によりハイドロゲルの力学的強度や膨潤挙動が変化することがわずかではあるが報告され、混合も1つの重要なパラメータとして認識されつつある。

本博士論文では2液の混合のためにスタティックミキサーに着目した。スタティックミキサーは円管に挿入した様々な形状のエレメントにより混合を促進する装置で、動力部と分離し滅菌可能であることや材料が飛散しないことが利点である。そのため、組織接着材や歯科用印象材の混合器として用いられており、ハイドロゲル作製に用いた報告もある。しかし、ミキサーの装置条件や運転条件によるハイドロゲルの物性制御は報告されていない。また、ハイドロゲルがミキサー内部で十分に形成すると圧力が大きく増加して装置の破損などの問題が起こりうるため、ハイドロゲルの物性と同様に圧力損失の制御も重要である。

本博士論文では、スタティックミキサーを使用したインジェクタブルハイドロゲル作製における材料条件・装置条件・運転条件とハイドロゲルの構造や物性、圧力損失の関係を明らかにすることを目的とした。そのために、材料条件では3種類のモデル物質を用いて濃度や添加剤の影響を、装置条件ではエレメントの種類や形状を固定してエレメント数の影響を、運転条件ではシリンジポンプを用いて流量の影響を、それぞれ検討した。

第2章 材料条件及び運転条件の圧力損失及び混合度に与える影響

アルギン酸(Alg)とカルシウムイオンからなるハイドロゲルをらせん状のKenics型エレメントを持つスタティックミキサーにより作製した。材料条件(ポリマー濃度、カルシウム濃度)、装置条件(エレメント数)、運転条件(線速度)を変化させ、圧力損失・ハイドロゲルの混

合度・力学的強度への影響を調べた。

ポリマーやカルシウムイオンの濃度が高い条件ではゲル化速度が速いため、エレメント内でハイドロゲルが十分に形成して流れを妨げ、流動状態がゲル化しない条件と比較して大きく異なることが明らかとなった。ゲル化する条件における圧力損失は線速度の増加に伴い、増加した後一度減少し、再び増加した。線速度の増加による混合効率の増加と滞留時間の低下によって、ゲル化の度合いが変化したためと考えられる。現象の整理のため、圧力損失をカルシウム濃度が0 mMの条件における圧力損失に対して規格化し、滞留時間とゲル化時間の比で定義されたダムケラー数(Da)に対してプロットした。その結果、規格化圧力損失は Da が10付近まで単調増加し、その後わずかに減少するような傾向となった。混合度に対しても Da を用いてプロットを行った結果、圧力損失と同様の傾向がみられ、 Da が10付近で混合度が低下した。さらにゲルの混合度と力学的強度との関係を検討した結果、混合度の大きなハイドロゲルで高い剛性率を示す傾向となった。圧力損失と Da との関係は他のイオン架橋性ゲルであるカリウム架橋カラギーナンハイドロゲルでも同様の傾向となり、 Da がKenics型スタティックミキサーを用いたハイドロゲル作製プロセスを研究する上で有用な無次元数であることが分かった。

第3章 添加剤によるゲル化速度制御の圧力損失・流動状態・ハイドロゲル物性への影響

本章ではポリビニルアルコール(PVA)とホウ酸からなるハイドロゲルを用い、ゲル化速度を制御するためにポリマー及び糖類を添加した。圧力損失や流動状態、ハイドロゲルの物性への影響を検討した。

添加剤としてポリエチレングリコール(PEG)を使用した場合、高分子量・高濃度のPEGほど、また高線速度であるほど大きな圧力損失低減効果を示した。PEGの立体障害が圧力低減に寄与したことが示唆された。糖類ではホウ酸との結合がPVAよりも強固であるフルクトースとマンニトールが反応阻害剤として働き、圧力損失低減効果を示した。粒子トラッキングによる流れ場の観察で得た流速分布より、PEGやフルクトースを添加することで内部でのゲル化が抑制されることが明らかになった。ハイドロゲルの物性に関しては、力学的強度はPEG、フルクトースの添加で共に低下したものの、分解速度はフルクトースの場合のみ大きく増加した。添加剤によってゲル化抑制における働きが異なるために、糖類はその後の力学的強度の低下や膨潤分解の促進が見られるのに対し、PEGはその影響が小さいことが分かった。

第4章 スキャホールドへの応用可能な新規ポリマーハイドロゲル開発とそのプロセス検討

本章では細胞外マトリクス由来のゼラチンとヒアルロン酸をシッフ塩基により架橋したハイドロゲルを新規に開発した。細胞足場材料としての応用可能性を検討し、さらに混合の力学的強度への影響を調べた。

カルボジヒドラジドをゼラチンに修飾し、新規ゼラチン誘導体を得た。これをアルデヒド修飾ヒアルロン酸と混合することで得られた新規のハイドロゲルは、足場材料として十分な空隙や力学物性を有し、既往の報告よりも加水分解に対する安定性が向上した。また血管新生アッセイにより、このゲルが新生血管を保持することができることを示した。スタティックミキサーによるゲル作製において、線速度が増加すると共に吐出されたゲルの貯蔵剛性率は高くなる傾向を示した。高線速ではゲル化が完了する前に混合が進むため、反応効率が増加したからだと考えられる。

第5章 圧力振動制御のためのパラメータの検討

これまでの 2~4 章全ての材料において、一部の条件下で圧力損失の振動現象が観察された。そこで、本章では実験と概念的な数理モデルを併せて、圧力振動の挙動と材料条件・装置条件・運転条件の関係について検討を行った。圧力振動はハイドロゲルの空間的な分布を生じさせると考えられるため、その制御は重要である。

2 章と 3 章で用いた Alg 及び PVA ハイドロゲルを用いて粒子トラッキングにより流れの観察を行った結果、ハイドロゲルがエレメント及び管壁に接着・成長し流路径が狭くなるとゲルの破断が起こることが分かった。この流路径の減少による圧力上昇とゲルの破断による圧力減少の繰り返しで、振動現象が引き起こされていると考えられる。そこで、概念モデルとして円管において、ハイドロゲルの形成・接着による流路径の減少、それに伴うせん断応力の増加、そして増加したせん断応力でハイドロゲルが破断することによる流路径の回復、を圧力振動の要因として考慮した数理モデルを構築した。このモデルにより実験において得られた圧力損失の 4 つの挙動である「一定値に漸近」、「単調に増加」、「有界な振動」、「発散」を表現することができた。これらの挙動は、滞留時間とゲル形成・接着の代表時間の比で定義される Da に加えて、本章で新たに定義した破断強度と初期壁面せん断応力の比 H 、測定圧力の上限と初期圧力の比 Z 、液量の空間体積に対する比 α 、の 4 つの無次元数により整理されることが明らかとなった。これらの無次元数は材料条件・装置条件・運転条件に依存するため、材料設計者・装置設計者・現場の使用者がそれぞれにプロセス制御する際の指針として有用であると考えられる。

また、圧力が振動する条件での振幅及び振動周期をモデルと実験で比較すると、降伏強度に対する傾向はモデルと概ね一致した。一方で、ゲル化時間に対しては良い一致は見られなかった。その要因として、実験的には独立にゲル化時間と降伏強度を制御することが難しいこと、ハイドロゲルの形成ではなくその接着や成長が流路径減少の律速であること、架橋反応による粘度の増加、などが考えられる。

以上の検討により、ハイドロゲルの物性制御は、まず混合度と Da の関係から目標とする Da を決定し、その後 Da を一定に保ちながら圧力振動を抑制するために材料条件・装置条件・運転条件を制御することで可能になると考えられる。この条件設定をする際には、第 2 章及び本章で定義された Da 、 H 、 Z 、 α の 4 つの無次元数が重要であることが示唆された。

第6章 総括と今後の展望

本論文では、スタティックミキサーによるインジェクタブルハイドロゲルの作製において、材料条件・装置条件・運転条件と、ミキサー内の流動状態・得られたハイドロゲルの物性・圧力損失との関係を検討した。第2章においてゲル化時間と滞留時間の比で定義した Da は圧力損失と混合度の制御において有用であり、さらに第5章において定義した H 、 Z 、 α を加えた4つの無次元数は圧力損失の挙動を理解するうえで有用であることが分かった。各無次元数は材料条件・装置条件・運転条件に依存するため、材料設計者・装置設計者・現場の使用者がそれぞれにプロセス制御をする上で有用な無次元数である。また、数理モデルは混合の影響の導入やハイドロゲルによる流路減少における支配的な要因の解明など今後に向けた課題もあるが、シンプルな仮定を置いた常微分方程式で圧力の挙動を説明できる基本的なモデルとしてプロセス設計のために有用である。

ハイドロゲルの接着力やエレメントの形状など材料条件・装置条件・運転条件を今後さらに検討することによって、本論文で得られた知見がハイドロゲルやミキサーに対して一般的に成立する知見に発展していくことが期待される。それにより、反応などによって物性に変化する流体の吐出全般に適用されるようになり、医療用ハイドロゲルに限らず医薬品や食品の製造プロセスなどへ応用されていくことが期待される。