

論文の内容の要旨

論文題目 Synthesis and Characterisation of Hydrogels
 with Controlled Hydrophilic/Thermoresponsive Polymer Sequence
 (制御された親水性／温度応答性高分子配列を有する
 ハイドロゲルの合成および特性評価)

氏 名 鎌田 宏幸

1. はじめに

急速に進む高齢化社会において再生医療の確立は喫緊の課題である。中でも運動器の維持・再生は我々の生活の質を保つ上で特に重要とされている。そのため、近年、運動器の置換ないしは再構築のための医用材料の開発に多くの注目が集まっている。ハイドロゲルは内部に水を含んだ三次元高分子網目と定義され、その生体軟組織に類似した高い含水率 (~ 99%) から、組織再生における一時的な足場、薬物送達システムにおける薬物担体等としての応用が期待されている。しかしながら、従来のハイドロゲルは生体内のような湿潤環境に置かれた場合、周囲から水を取り込み、必然的に“膨潤”する。膨潤が起こるにつれ、ゲルは形態を変え、やがて設置箇所の内圧上昇や、予測できない脱落を引き起こす。膨潤が進行すると、力学的強度の低下も不可避である。よって、ハイドロゲルを生体内で中長期間使用するためには、膨潤挙動を精密に制御しなければならない。本研究では、ある一定の温度 (T_c) を境に膨潤／収縮し、生体温度では収縮した状態となる温度応答性高分子をゲル網目に導入することで、生理条件下におけるハイドロゲルの体積制御を試みた。このような系では、ゲル内部で親水性相の膨潤と温度応答性相の収縮が相反するため、ある一定の割合で温度応答性高分子が導入されているとき、見かけの体積変化が相殺される (図 1)。

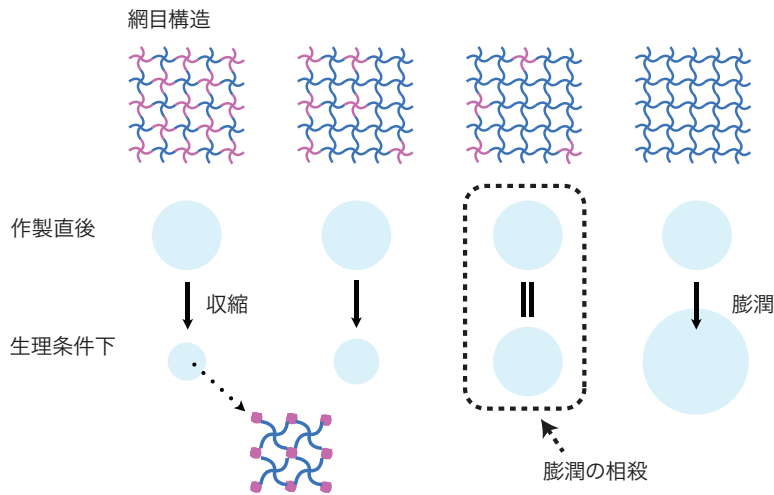


図 1. 温度応答性高分子の精密導入によるゲルの膨潤挙動制御の概念図。網目構造は親水性 (青) および温度応答性 (ピンク) 高分子で構成される。

2. 実験方法

親水性高分子 tetra-poly(ethylene glycol) は日油株式会社から購入し、そのまま使用した。温度応答性高分子 tetra-poly(ethyl glycidyl ether-co-methyl glycidyl ether) はエチルグリシジルエーテルとメチルグリシジルエーテルのリビングアニオン重合によって新規に合成した。親水性および温度応答性高分子の水溶液 (6 mM) を 10°C に冷却した後、適切な比率で単純混合することで温度応答性高分子が精密導入された新規ハイドロゲルを作製した (初期含水率 $\approx 90\%$) (図 2)。ここでは温度応答性高分子の導入比率を r_{th} とした。例えば、高分子網目が全て親水性の場合に $r_{th} = 0$ となり、親水性/温度応答性高分子の割合が 1/1 の場合には $r_{th} = 0.5$ となる。作製したハイドロゲルをダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (D-PBS) 中に浸漬させ、温度を 10°C から 40°C の間で変化させながら光学顕微鏡によって体積変化を観察し、平衡膨潤度を検討した。また、37°C の D-PBS 中で平衡状態にあるハイドロゲルについて、引張試験および圧縮試験を行い、破断時の延伸率および圧縮応力を評価した。

3. 実験結果と考察

異なる温度応答性高分子導入比 (r_{th}) を有するハイドロゲルについて各温度における平衡膨潤度を検討した (図 3A)。10°C において、全てのハイドロゲルはほぼ一定の膨潤度を示した ($Q \approx 300\%$)。しかし、 T_c (r_{th} の値に寄らず 25°C 程度) を境に、ハイドロゲルは不連続な体積変化を見せた。ここで、生体温度である 37°C における平衡膨潤度は r_{th} によって異なることが明らかとなった。具体的には、 $r_{th} = 0$ のゲルは 37°C で膨潤した状態となり ($Q > 240\%$)、 $r_{th} = 0.5$ のゲルは収縮した状態となった ($Q \approx 70\%$)。特筆すべきは $r_{th} = 0.4$ の場合に体積変化が生じなかったことである ($Q \approx 100\%$, 非膨潤ゲル) (図 3B)。

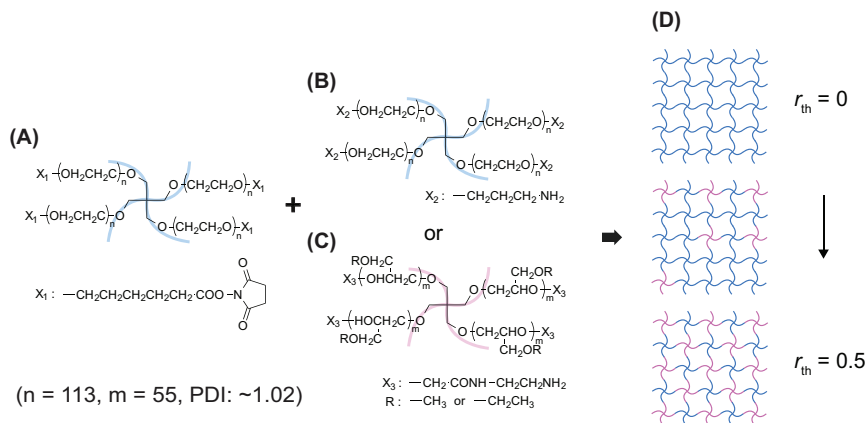


図 2. 親水性および温度応答性高分子で構成されるハイドロゲル系の模式図. (A) 活性エステル末端を有する親水性四分岐 poly(ethylene oxide). (B) アミノ基末端を有する四分岐 poly(ethylene oxide). (C) アミノ基末端を有する温度応答性四分岐 poly(ethyl glycidyl ether-co-methyl glycidyl ether). (D) 親水性 (青) および温度応答性 (ピンク) 高分子からなるゲル網目. r_{th} は温度応答性高分子導入比.

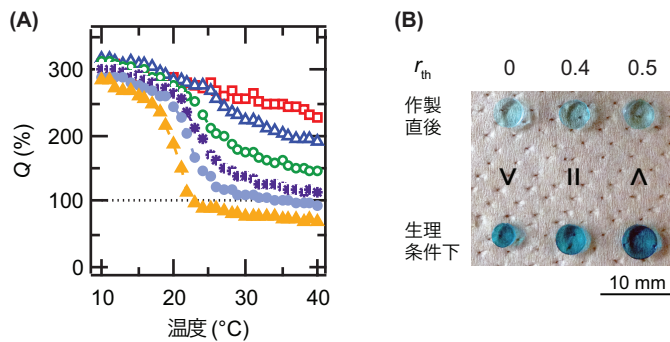


図 3. D-PBS 中におけるハイドロゲルの膨潤挙動. (A) 各温度における平衡膨潤度 (Q). 記号は温度応答性高分子導入比 (r_{th}): $r_{th} = 0$ (□), 0.1 (○), 0.2 (△), 0.3 (*), 0.4 (●), 0.5 (▲). $Q(\%) = V/V_0 \times 100$; V_0 は作製時のゲルの体積 (膨潤前) で, V は平衡状態にあるゲルの体積. 点線は 100%を示す補助線. (B) 温度応答性高分子導入比 (r_{th}) の値によって異なる膨潤度を示すハイドロゲル. ゲルは視覚化のために染色されている.

高分子ゲルの物理特性は膨潤度によって大きく変化するとされる.^[1] 膨潤挙動が制御されたハイドロゲルの物理特性を検討するため, 引張試験を行った. 直接比較のため, まずゲル網目が全て親水性高分子からなる $r_{th} = 0$ のゲル (従来のハイドロゲルに相当) について実験を行った. 作製直後には 7 倍程度の延伸に耐えるものの (図 4A, 赤実線), 平衡膨潤状態 ($Q \approx 240\%$) では 2 倍程度の伸張で破断が確認された (図 4A, 赤破線). このことは, 従来のハイドロゲルは生理条件下で構造物材として機能できないことを示している. 対照的に, 非膨潤ハイドロゲル ($r_{th} = 0.4$) は 37°C の D-PBS 中で平衡状態にあるにも関わらず, 最低でも 7 倍の延伸に耐えることがわかった (図 5A, 青実線). また, 4 倍以下の延伸域において, 連続的な変形に対してヒステリシスを伴わない弾性変形を示した (図 4C). これは変形に対してゲル網目の化学結合がほぼ破壊されていないことを示唆している. このようなヒステリシスを伴わない弾性変形能は, 軟骨組織のような連続的な高負荷がかかる部位における利用を考えた場合, 必要不可欠な要素である. また,

$r_{th} = 0.4$ のハイドロゲル (非膨潤ゲル) について圧縮試験を行ったところ、生体温度の D-PBS 中で平衡状態にある場合でも 60 MPa 以上の圧縮破断強度を示した。この値はこれまでに報告されている“高強度”ハイドロゲルに匹敵するものである。^[2] 生体軟骨へかかる最大負荷が 20 MPa 程度であることを鑑みると、非膨潤ゲルは生体内における医用構造材料として非常に有望である。このように、本研究で提案するハイドロゲル系は r_{th} の値を適切に調整することで、その膨潤挙動ひいては物理特性を制御可能である。^[3]

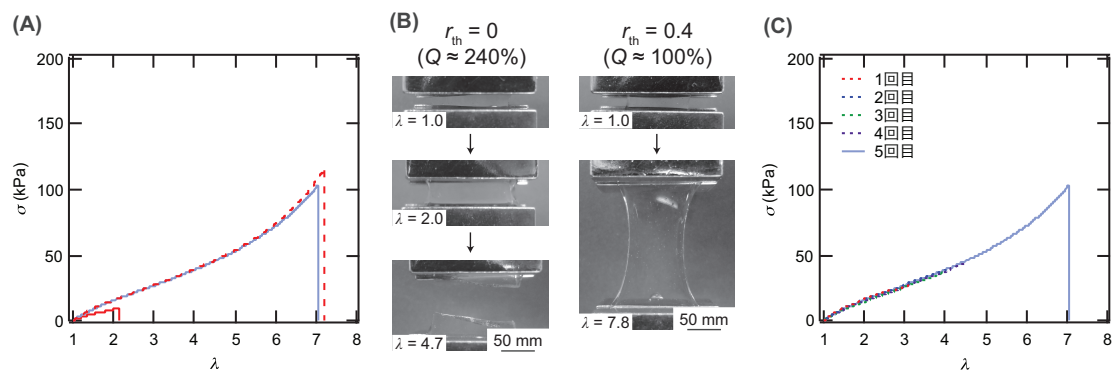


図 4. 37°C の D-PBS 中で平衡状態にあるハイドロゲルの物性。 r_{th} は温度応答性高分子導入比、 σ は応力で λ は延伸率。(A) $r_{th} = 0$ (赤実線) および $r_{th} = 0.4$ (青実線) のハイドロゲルの引張試験における応力—延伸曲線。赤破線は $r_{th} = 0$ のハイドロゲルを作製直後に測定した値。(B) 引張試験中のハイドロゲルの様子。(C) ハイドロゲル ($r_{th} = 0.4$) の連続的な引張試験における応力—延伸曲線。色の違いは引張試験回数。

4. まとめ

本研究で構築した材料は、世界初の、水系環境で高強度を維持可能なハイドロゲルである。それだけでなく、本研究の成果は、ハイドロゲルへの温度応答性高分子の精密導入が生理条件下における力学的強度の維持に有効であるという、普遍的概念の確立に繋がるものである。

参考文献

- [1] P. J. Flory, Principles of polymer chemistry, Cornell University Press, 1953
- [2] 例えば J. P. Gong et al., Double Network Hydrogels with Extremely High Mechanical Strength, *Adv. Mater.*, 15(14), 1155-1158, 2003
- [3] H. Kamata et al., “Nonswellable” hydrogel without mechanical hysteresis, *Science*, 343(6173), 873-875, 2014