

## 論文の内容の要旨

### **Preparation and Functions of Segmented Polyurethane / Phospholipid Polymer Alloy with Nano-Scale Regulated Structure** (セグメント化ポリウレタン／リン脂質ポリマーアロイのナノ構造制御と機能発現)

氏名 小川 涼

近年、検査・診断の技術、人工臓器や薬剤といった治療技術の進歩に伴い、医療は高度に発展してきた。医療用に新たに開発された技術は材料と密接な関わりを持つため、人工臓器や医用材料の開発が重要視され、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。しかしながら現在主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)といった工業汎用材料であり、経済性、生産コスト、そして加工性といった点が重視され、生体適合性には問題がある。

ポリマー・バイオマテリアルのひとつであるセグメント化ポリウレタン(SPU)はマルチブロックポリマーであり、熱可塑性を有する優れたエラストマーであり、生体内埋込み用の材料として実際に医療で応用されている。しかし、既存の材料同様、生体と接触して使われた際、タンパク質吸着、亀裂の発生など諸問題が発生している。SPUの優れた特性を活かし、人工心臓、カテーテル、人工血管、ペースメーカーなどの材料として今後さらに積極的に応用していくために、その生体適合性の改善が強く求められている。

本論文では、マトリックスとしては優れた機械的特性を発現するSPUを、生体適合性を改善する修飾材としては2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーを用いることを企画した。本研究の成果が社会に与える波及効果を考慮し、既存の材料であるSPUを用いた。また、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であり、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。これらの点を考慮し、MPC ポリマーを修飾材として利用した。

生体適合性を判断するには、材料と生体との界面がきわめて重要になる。本研究は、SPU / MPC ポリマーアロイの設計に際し、生体分子のスケール（数 10 nm～数 100 nm）に着目し、ナノオーダーで構造を制御し、SPU と MPC ポリマーの長所を十分に引き出す革新的な材料設計を試みている。過去、MPC ポリマーおよび SPU / MPC ポリマーアロイに関する研究は行われてきたが、ポリマーアロイの調製方法を基盤とし、その構造および機能を系統立てて研究することは世界でも類を見ない。

本研究では、ブレンド法およびグラフト共重合法を用い、ポリマーアロイを作成した。ブレンド法では、熱力学的な視点からブレンド法によるポリマーアロイの作成条件を検討し、グラフト共重合法では化学的な反応機構を検討することで、SPU / MPC ポリマーアロイの構造制御を試みた。

本論文第二章から第四章では、SPU と MPC ポリマーを溶液キャスト法を用いブレンドしポリマーアロイを作成した。第二章から第四章で用いた MPC ポリマーとして、MPC と疎水性であり SPU との相溶性を期待できるメタクリル酸エステル（2-エチルヘキシルメタクリレート）をモル比 3:7 で共重合させたポリマーを使用した。ブレンドという化学結合を利用してない修飾方法を用いても生体環境下での溶出を抑制すべく、MPC ポリマーが水と不溶となるこの構造を設計した。溶液キャスト法では、SPU および MPC ポリマーを有機溶媒に溶解させ、溶液状態で混合を行い、キャストすることでポリマーアロイ膜を調製し、実験に用いた。本論文第五章においては、光グラフト重合法を用い、SPU 表面にポリ MPC (MPC ホモポリマー) をグラフトすることで表面にポリ MPC の層が構築されたポリマーアロイを作成し、実験に用いた。

本論文第二章では、ポリマーアロイの構造を制御するため、まずポリマーアロイ中の MPC ポリマー組成比を変化させた。10 wt%まで MPC ポリマーを添加してもポリマーアロイの機械的性質に変化はないが、20 wt%の MPC ポリマーを添加するとポリマーアロイの機械的性質が著しく低下することがわかった。次に、ポリマーアロイ調製時のポリマー溶液混合状態に着目し、混合時に施す超音波照射処理を変化させた。ポリマーアロイ作成時の超音波照射には、ポリマー鎖を振動させることで SPU と MPC ポリマーの混合を促進することを期待している。この超音波照射という熱力学的なファクターを制御することで、ポリマーアロイの構造を制御し、SPU と MPC ポリマーが目的とする生体分子のレベルで混合したポリマーアロイを作成できる条件を見いだすことを本章では試みた。ポリマーアロイ膜作成時に超音波照射過程の時間および出力を変化させた場合、時間および出力のいずれを変化させた場合においても、超音波処理が充分でないポリマーアロイについて、熱分析を用いナノオーダーの相分離状態を確認すると、室温よりも高温域において相の混合による発熱が確認された。つまり、室温において SPU と MPC ポリマーが相分離しており、充

分な混合状態に至っていないことがわかった。以上の結果より、SPU と MPC ポリマーがナノスケールで相溶させることを可能とするポリマーアロイの作成条件を明らかにすることができた。

本論文第三章では、SPU にブレンドする MPC ポリマーの分子量を変化させ、SPU と MPC ポリマーの相溶性を検討した。分子量 3 万および分子量 7 万の MPC ポリマーを合成し、SPU に添加し、ポリマーアロイを作成した。いずれの MPC ポリマーも SPU と相溶した。しかし、7 万の MPC ポリマーをブレンドしたポリマーアロイでは、SPU や 3 万の MPC ポリマーをブレンドした系に比べ、若干ではあるが機械的性質の低下が確認された。さらに、この 7 万の MPC ポリマーをブレンドしたポリマーアロイは、ハードセグメントの水素結合が切れ、その結晶構造が乱されることが明らかとなった。ハードセグメントの結晶構造が乱された場合、水中におけるハードセグメントと水の相互作用が増加しウレタン結合が加水分解する可能性が上昇する。こういった点を考慮しても、ポリマーアロイを作成する場合、分子量が 3 万の MPC ポリマーをブレンドするほうが望ましいことがわかった。また、本章で作成したポリマーアロイは、SPU に比べタンパク質の吸着を抑制する効果を発現することも明らかとなった。

本論文第四章では、SPU に MPC ポリマーをブレンドし、ポリマーアロイの熱可塑性について検討した。ポリマーアロイの熱特性は、SPU と大きな変化はなく、130°C で軟化することがわかった。軟化点を考慮し、150°C において熱成形処理を行うと、ポリマーアロイを容易に成形加工することができた。また、ポリマーアロイの熱耐性を調べたところ、SPU よりは低下するものの、本研究で用いた熱成形処理温度では安定に存在することが確認された。さらに、MPC ポリマーについても、この熱成形処理温度において、化学構造を維持できることが明らかとなった。このポリマーアロイは熱処理においても相分離を発生せず、機械的質もすぐれ、かつ、優れた生体適合性を発現することがわかった。また、医療用材料として欠かすことのできない加熱による滅菌処理にも充分耐えうる性能を有することが明らかとなった。

本論文第五章では、SPU 表面にポリ MPC をグラフトし、ポリマーアロイを作成した。グラフト条件を制御することで、このグラフト層で SPU 表面をほぼ完全に被覆することができ、この層の厚みが 20nm 程度であることがわかった。表面がポリ MPC で完全には覆われていない場合でも、その親水性が向上することがわかったが、タンパク質の吸着抑制効果は表面に存在するポリ MPC の量が多いほど高いことが明らかとなった。

本論文では、マトリックスである SPU に生体適合性を持つ MPC ポリマーを導入し、これら異種のポリマーが構築する構造を生体分子と同じオーダーで制御することに成功し、医療デバイス用材料として応用可能な優れた生体適合性を発現するポリマーアロイを創製した。本研究は実用段階を強く意識した新規なポリマーアロイを設計する手法を確立した。本研究の成果は、福祉医療が重要視されていく現在の社会情勢の中、今後需要の増すバイオマテリアルの進歩に寄与し、人間社会の発展に大きく貢献すると確信する。