

## 審査の結果の要旨

氏名 小川 涼

本論文は、現在医療デバイス材料として利用されているセグメント化ポリウレタン(SPU)を高い生体適合性を示す 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーで修飾し、優れた生体適合性と機械的性質を兼ね備えた新規なポリマーアロイエラストマーに関する研究をまとめたものである。SPU と MPC ポリマーが形成する構造を生体分子のスケールで制御し、生体適合性が問題視されてきた SPU を改質し、その医療デバイスへの応用性を検討したもので、全六章よりなる。

第一章では、従来の SPU の問題点を整理し、これを解決する改質手法（ポリマーアロイ化）について概観している。そして MPC ポリマーを用いた SPU の改質の有効性について提案し、本研究の目的、位置づけ、新規性、材料学の分野での意義を述べている。

本論文第二章から第四章では、SPU と MPC ポリマーから成る溶液ブレンド手法を検討し、作製したポリマーアロイの特性について述べている。ここでは、MPC ポリマーと SPU との相溶性、マイクロ分散性を考慮した分子設計として、ポリマーのガラス転移温度が低く、分子構造が SPU のソフトセグメントに類似す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）と MPC とのポリマーを選択している。この MPC ポリマーは非化学結合型の修飾方法によっても生体環境下あるいは動的環境下においても容易に脱離・溶出しないように、水に不溶となる設計がなされている。ブレンド手法において、SPU および MPC ポリマーの溶解度パラメータを参照して溶媒を選択し、溶液状態で混合を行い、キャストすることでマクロ的に均質であるポリマーアロイ膜を調製している。

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 ポリマー組成比について検討している。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を見いだしている。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ている。ポリマーアロイ作製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。この超音波照射の時間および出力を制御することで、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スケールで混合したポリマーアロイを作製できる条件を見いだした。ポリマーアロイ膜作製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、熱分析を用いナノオーダーの相分離状態を確認すると、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、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、十分な混合状態に至っていないことを明らかにしている。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製条件を規定している。

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ている。分子量  $3 \times 10^4$  および分子量  $7 \times 10^4$  の MPC ポリマーを合成し、ポリマーアロイを作製した。いずれの MPC ポリマーも SPU と相溶する条件を見だし、ポリマーアロイを作製している。ポリマーアロイの機械的性質を評価すると、分子量の大きな MPC ポリマーをブレンドしたポリマーアロイでは、SPU や分子量の小さい 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。相溶状態については、分子量が小さい MPC ポリマーの方が構築するドメインの大きさが小さくなることが確認された。このことから、分子量の小さい MPC ポリマーは、界面エネルギーが小さく、SPU と良好な相溶性を発揮すると考察された。さらに、分子量の大きい 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。これらより、ポリマーアロイを作製する場合、分子量を考慮に入れることが大切であると結論している。また、MPC ポリマーをブレンドしてポリマーアロイ化することで、SPU に比べタンパク質の吸着を有意に抑制することが明らかとなった。これは表面近傍に MPC ポリマーの濃縮が起きているためであると考えられた。

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ている。ポリマーアロイの熱特性は、SPU と大きな変化はなく、 $130^{\circ}\text{C}$  で軟化することを確認している。軟化点を考慮し、 $150^{\circ}\text{C}$  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可能であることを見だししている。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、ここで用いた熱成形処理温度では安定に存在することを確認している。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を示している。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、機械的性質も優れ、かつ、優れたタンパク質吸着抑制および血液適合性を発現することがわかった。また、バイオマテリアルとして欠かすことのできない加熱による滅菌処理条件にも充分耐えうる性能を有することを明らかにしている。

第五章では、ブレンド法とは異なり、光グラフト重合法によりポリマーアロイの調製を検討している。グラフト重合法の場合、MPC ポリマーが化学結合により安定に SPU 表面に修飾されるとともに、MPC ポリマー層を SPU 表面に容易に制御して導入できると考えられる。このグラフト条件を制御することで、MPC ポリマーグラフト層で 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  $20\text{nm}$  程度であることを明らかにしている。表面が MPC ポリマー鎖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を示しているが、タンパク質の吸着抑制効果は表面に存在する MPC ポリマー鎖の量に依存す

ることを示している。このことから、生体適合性を左右する要因としては、親水性のような物理化学的パラメータのみでなく、官能基が重要であることを結論している。

第六章は本論文に関する総括を述べている、

以上を要するに、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相分離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た。また、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、実用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。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、人間社会の発展に貢献するところが大きい。よって、本論文は工学博士学位請求論文として合格と認められる。