

## 論文の内容の要旨

論文題目 Making phospholipid-type hydrogel for biomedical application with attention to cross-linking point.

(和訳：架橋点に着目したリン脂質型極性基を有するハイドロゲルの創製と医用材料への応用)

氏名 切通 義弘

ポリマーが三次元的に架橋され、ポリマー内部に多量の溶媒を保持できるゲル構造は、マテリアルに弾力を持たせたり、溶媒を吸収する性質をそのまま利用したりするなど、様々な分野に応用されている。特に溶媒が水の場合をハイドロゲルと称し、医療用マテリアル分野においても高い注目を集めている。これは生体組織の 60% 以上が水で構成されていることから、生体との接触時における界面エネルギー差が小さく、タンパク質吸着や血小板粘着を惹起しないと期待されるからである。さらに生体軟組織がコラーゲンやムコ多糖類によるハイドロゲル構造を取っていることから、生体との親和性を考慮すると、ハイドロゲルは理想のバイオマテリアルといえる。

このハイドロゲルの特性の一つとして、水を多量に含むことに由来する、優れた透明性が挙げられる。一方、角膜や水晶体、硝子体などの眼組織は、生体内で唯一透明な組織構造を持っている。このため、ハイドロゲルは特に眼科用マテリアルとして大きな期待が寄せられており、既にソフトコンタクトレンズ (SCL) が実用化され、さらに生体軟組織の置換材料、ドラッグデリバリー等の研究分野が広がっている [1-3]。またハイドロゲルは環境に応じた膨潤挙動の変化など興味深い現象を引き起こすため、物理化学的な研究・応用も盛んである [4-6]。

SCL は角膜への酸素供給のために高い酸素透過性が求められる。実際には、SCL に内包された水に酸素が溶けこみ、水中を拡散・透過することで酸素供給しているため、含水率 (膨潤度) を高めるかレンズを薄くすることにより酸素透過性を向上させている。通常、含水率に関しては親水性ポリマーを用いることによって解決しているが、高い含水率を有するレンズや薄く作製したレンズは機械的強度に難があり、時に破損することもある。また SCL 装着時においては、涙液由来の無機・有機物ならびに外気からの細菌類がレンズ表面に粘着・固着することでレンズ性能が著しく劣化する。このため定期的な洗浄・消毒といった作業が不可欠であるが、SCL の場合、高温加熱や強力な酸化剤などを用いた過酷な条件下で行われるため、レンズ自体への影響も無視できない。これらのことを考慮すると、単に親水性が高いポリマーでは不十分であり、タンパク質吸着や細胞粘着を引き起こさない、いわゆる生体適合性が付与されたマテリアルが SCL に求められることになる。

1960 年に、メタクリル酸エステル骨格構造に親水性を付与した poly(2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA)) が SCL 用マテリアルとして開発されて以来 [7]、親水性あるいは疎水性という観点から様々なマテリアルが研究・開発されてきたが、生体適合性の問題を真に解決するマテリアルはまだ登場していない。

本研究では、ハイドロゲルを利用したバイオマテリアルとして、特に眼科用マテリアル SCL をターゲットとし、バイオマテリアルとして必要とされる条件を模索し、従来ハイドロゲルの改良、機能向上、発展により、真のバイオマテリアルとしてのハイドロゲル創製を目指すことを目的とする。

2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーは、優れた生体適合性、血液適合性を示すこ

とが多数報告されている。すなわち、MPC ポリマーによるハイドロゲルはバイオマテリアルとしての極めて高い理想を具現化するものと考えられる。そこで、これまでに種々の架橋剤を用いた poly(MPC) ハイドロゲルを調製し、その種々の特性について報告している [8]。特に poly(MPC) ハイドロゲルが種々のアルコール水溶液中において可逆的な回帰的体積相転移現象を示すことを明らかにし、ドラッグデリバリーシステムやバイオセンサーなどへの広範な応用性を見いだした。また poly(MPC) ハイドロゲルは極めて高い含水率(90 %)を示すことも明らかにした。しかしながら、このことは機械的強度において脆弱性を持つことを意味し、poly(MPC) ハイドロゲルの引っ張り強度試験では高々20kPa 程度の破壊強度を示すに留まった。これは現在市販されている SCL と比較しても 1/4 程度であると考えられ、機械的強度を増加させることを念頭に、架橋剤量などを制御することで含水率の制御を試みた。しかしながら架橋剤の導入に限界があり、また作製したハイドロゲルが固く柔軟性を失うなど、MPC と架橋剤との親和性が問題となった。従来、架橋剤はポリマー分子鎖同士をつなぎとめる役割に主眼が置かれ、架橋剤自体に積極的に機能を付与した例は多くない。しかしながら、poly(MPC) の高い親水性、優れた生体適合性は、ハイドロゲル内架橋点にも是非とも必要な機能である。

以上の経緯から、分子の親水性および MPC ポリマー鎖との親和性を考慮し、分子内にリン脂質極性基を有した架橋剤 2-(Methacryloyloxy)ethyl-[N-(2-methacryloyloxy)ethyl]phosphorylcholine (MMPC) を設計し、合成を試みた。

MMPC によって架橋した poly(MPC) ゲルの膨潤度は、架橋剤組成を高くすると膨潤度が下がるという一般則に則った結果を示した。また MMPC をゲル系内に 5%程度導入することで、膨潤度としては理想的な値を示すことがわかった。しかしながら、ゲル作成時のひずみが問題となり、現在適度な強度のゲルを得ることが難しい状況にある。

そこで MPC 水溶液濃度を低くし、架橋剤組成を 10%程度まで高くしたゲルを作成したところ、1M 程度の低濃度でもゲルが作製でき、適度の膨潤度を示すことがわかった。すなわち MMPC により、新たにゲルの架橋剤組成とゲル作製濃度を制御することで、ゲルの膨潤度制御が可能となった。

架橋剤として MMPC を用いた poly(HEMA) ハイドロゲルの膨潤度は、MMPC 組成を高くすると膨潤度は下がり、組成が 1%以上で平衡に達した。このことは MMPC の高い親水性が架橋剤効果を抑えているためと考えられる。

poly(HEMA) ハイドロゲルを 2.5M という高濃度で作成すると、ポリマーの親水性が低いことからミクロ相分離し、通常、ゲルは白濁化する。しかし架橋剤として MMPC を 1% 以上添加すると次第に透明度が上がり、組成が 5%以上のものでは、ほぼ poly(MPC) ゲルと変わらない透明性を示すことが分かった。これはゲル内に架橋剤が導入された間接的な結果を示している。

UV/vis 透過測定からもゲル内の MMPC 組成が高くなるにつれ、透過率が高くなっていることが分かった。

Poly(HEMA) ハイドロゲルで、仮に MMPC の片末端二重結合が未反応とすると、親水性の高さからポリマー鎖が伸長し、ゲルは poly(HEMA-co-MPC) ハイドロゲルと同様の膨潤度を示すと考えられる。しかし実際には、膨潤度は低く抑えられているため、これは架橋剤効果によるものと判断できる。

(HEMA-co-MPC) ハイドロゲルの場合、MPC の高い親水性のためポリマー分子内に多量の水分子を導き、ポリマー鎖が伸長して高い膨潤度を示すことになる。これに対して poly(HEMA) ハイドロゲルの場合、MMPC が MPC 同様の高い親水性を示すためポリマー分子内に水分子の導入を促すが、MPC 分子

末端がポリマー鎖に固定されていると捉えると、ポリマー鎖が伸長できずに低い膨潤度を示すこととなる。すなわち、MPCの高い膨潤度に起因する脆弱性を、ゲルの架橋点において補う分子の合成に成功したといえる。

モノマーとして種々のメタクリル酸誘導体が存在するが、それらからなるポリマーゲルの架橋剤として MMPC を用いることで、架橋点に親水性・生体適合性を与えつつ、膨潤度を制御した従来存在しないハイドロゲルの創製につながる化合物の合成に成功した。

## References

- [1] N.A. Peppas, in: N.A. Peppas (Ed.), *Hydrogels in Medicine and Pharmacy Vol. I-III*, CRC Press: Boca Raton, FL 1987.
- [2] A.Yamauchi, in: A. Yamauchi (Ed.), *Polymer Gel (Fundamentals and Biomedical Applications)*, Plenum Press: NY 1991. [3] A.S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications, *Adv. Drug Delivery Rev.* 2002, **54** 3-12.
- [4] T. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* 1978, **40** 820
- [5] T. Tanaka and D. J. Fillmore. Kinetics of swelling of gels. *J. Chem. Phys.* 1979,**70** 1214-1218
- [6] T. Amiya, Y. Hirokawa, Y. Hirose, Y. Li, and T. Tanaka. Reentrant phase transition of N-isopropylacrylamide gels in mixed solvents. *J. Chem. Phys.* 1987, **86** 2375-2379
- [7] O.Wichterle, D.Lim. Hydrophilic gels for biological use. *Nature* 1960, **185** 117-118
- [8] Y. Kiritoshi and K. Ishihara, "Preparation of cross-linked biocompatible poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) gel and its strange swelling behavior in water/ethanol mixture." *Journal of Biomaterial Science Polymer Edition*, 2002, **13** 213-224.