

論文の内容の要旨

論文題目 Novel soft biomaterials spontaneously formed via molecular interactions
(分子間相互作用により自発的ゲル化するソフトバイオマテリアルの創製)

木村 美都奈

刺激応答性や生体適合性など生体組織の機能と共通する点が多いことから、ハイドロゲルは生体適合性材料として有望である。これまでハイドロゲルの特性を利用した様々な研究が行われてきており、Drug Delivery System(DDS)、組織工学、外科領域や眼科領域など幅広い分野での応用が期待されている。中でも、適用部位に合わせてその場で調製できるハイドロゲルは医療分野で大きな注目を集めている。ゲルの調製手法は主に2つに分類される。1つは多官能基モノマーや反応性ポリマーを重合して三次元ネットワークを形成する方法である。しかし、有毒な未反応物質の残存や、重合時に用いる照射光や熱により反応部位が傷付くおそれがある。もう1つは患部に特異的な条件により架橋する環境応答性ポリマーを用いる方法である。温度やpH変化に反応してゾル-ゲル転移を起こす環境応答性ポリマーの研究が進んでいるが、使用方法が煩雑であり臨床応用には多くの課題が残されている。また、幅広い適用箇所、高い機能性、生体内分解性や生体適合性などの条件を満たす材料はほとんどないのが現状である。

そこで、本研究は場所を選ばず調製することが可能であり、生体内で軟組織に接触して用いることのできる生体内分解性ソフトバイオマテリアルの創製を目指す。そのために分子設計を通して、水素結合、静電相互作用、化学結合などの分子間相互作用による自発的ゲル化、適切な機械的性質、様々な機能性、生体内分解性、高い生体適合性を付与していくことを目的とする。また、組織との相互作用に着目し、材料の組織接着性および非接着性も制御していく。場所を選ばず調製でき、高い機能を発現できるソフトバイオマテリアルは、新たな治療法や今後の高度先端医療に欠かせない技術を提供できる。さらに本研究は、様々な分子間相互作用の影響を物理化学的、生物学的観点から系統的に評価することで、バイオマテリアルの研究領域に新しい材料創製概念を提示できるものであると言える。

以上のことから(1)水素結合、(2)イオン結合、(3)静電相互作用、(4)化学結合などの分子間相互作用により自発的ゲル化を示す材料として、優れた生体適合性を示す 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を主成分とする水溶性リン脂質ポリマーを設計した。

(1) 水素結合型ハイドロゲル

極性の低い環境下ではカルボキシル基の解離が抑制され水素結合が形成される。この現象を利用して、MPCとカルボキシル基を有する methacrylic acid(MA)とのコポリマー(rPMA)と、MPCとアルキル基を有する *n*-butyl methacrylate(BMA)とのコポリマー(PMB)の水溶液から調製する、水素結合型ハイドロゲルを設計した。この他にも、1つのモノマーユニット中に2つのカルボキシル基を有するモノマーユニットやベンゼン環を有するモノマーユニットを導入したポリマーも設計し、rPMA/PMBとは異なる効果も期待した。また、モノマーユニット配列を制御したブロックポリマーも設計した。これは機能性モノマーユニットの局所濃度を高めることで相互作用の強化や生体適合性の向上が期待できるためである。ポリマー水溶液を混合するだけで、これらの MPC を主成分とする水素結合型 MPC ポリマーハイドロゲルは自発的に形成された。また、機能的モノマーユニットの構造およびその配列に依存した機械的性質、生

体適合性、薬物徐放性を有していることが確認できた。これにより薬物や患者個人に合わせて使用するマテリアルをオーダーメイドすることも可能である。しかし、血管内に留置するドラッグリザーバーとして長期間使用するためには、物理的架橋点として働いているカルボキシル基を有するモノマーユニットに着目して薬物徐放性やゲルの膨潤、溶解挙動を制御していく必要があることが明らかになった。

(2) 水素結合およびイオン結合型ハイドロゲル

(1)で示した水素結合型ハイドロゲルは、多量の緩衝溶液中で膨潤し短時間のうちに解離してしまう。しかし、カウンターカチオンの導入によりイオン架橋が形成され生体内で長期間安定に存在することができ、さらに解離時間を制御することができると考えられる。FeCl₃を含む rPMA/PMB ハイドロゲルは水素結合とイオン架橋を利用することにより、ゲル化時間や粘弾性などの機械的特性を制御できた。体内でも数週間程度は安定に存在しており、FeCl₃の濃度により解離時間を制御できると考えられた。さらに断裂した腱の周囲にゲルを適用した場合、周囲と癒着することなく腱の癒合が得られた。以上より、FeCl₃を含む rPMA/PMB ハイドロゲルは抗癒着材としての応用が期待される。しかし、Fe³⁺の酸化ストレスによる影響と抗癒着効果を最適化の必要性が示唆された。

(3) 静電相互作用型ハイドロゲル

MPC を主成分として様々な分子構造有する両親媒性電解質ポリマーを合成し、polyion complex (PIC) ハイドロゲルを創製した。この PIC ハイドロゲルは、組織表面に存在するタンパク質と静電相互作用により組織接着性を示すと考えた。また、疎水性モノマー、*n*-butyl methacrylate(BMA)を導入し静電相互作用の向上を期待した。この両親媒性 MPC ポリマーの溶存状態および細胞毒性は化学構造に依存し、BMA ユニットやポリマー構造を反映した性質を示していた。高い毒性が報告されている glutaraldehyde とくらべて、MPC ポリマーの細胞毒性は低かった。グラフトポリマーから生成した PIC ハイドロゲルは接着性を示さなかった。一方、ランダムポリマーから生成した PIC ハイドロゲルは接着性を示していたが、ゲル化と接着性に寄与する電離性ユニットのバランスの制御および含水率の制御が接着性の発現には不可欠であることが明らかとなった。

(4) 化学結合型ハイドロゲル

化学結合型マイクロ粒子と水溶性リン脂質ポリマーから調製するハイドロゲルを設計した。まず 1 液はアミノ基との間に化学結合を形成できる活性エステル基を有する粒子を含み、生体環境下で 2 液目に含まれるアミノ基を有する MPC ポリマーとアミド結合を形成しゲル化(固化)する。同時に、粒子は接着組織表面と強くかつ多点で相互作用する。2 液目は周辺組織との界面に生体適合性に優れた MPC ユニートを配向させることにより生体適合性を発現する。つまり全体として相分離構造により組織接着面と周辺組織との接触面で異なる性質を発現できると考えられる。そこで、スクシンイミジル基を有するポリマーを合成し、粒子表面にコーティングした。このスクシンイミジル基はアミノ基と反応することが確認できたが、poly(allylamine)水溶液を用いた場合にはゲル化や顕著な粘度の上昇を確認することはできなかった。そこで、ポリマー主鎖とスクシンイミジル基との間に oligo(ethylene oxide)のスペーサー部位を有するモノマーを設計した。このモノマーユニットを導入した粒子をアミノ基を有するポリマー水溶液と混合した場合、ゲル化は確認されなかったものの、粘度の上昇が確認できた。

これらの結果から、様々な分子間相互作用を利用して自発的ゲル化する MPC ポリマーは、分子設計によりその性質を制御できる新規ソフトバイオマテリアルとして期待できる。