

論文題目 機能性モノマーの新規合成を基盤とした
ポリウレタンバイオマテリアルの創製

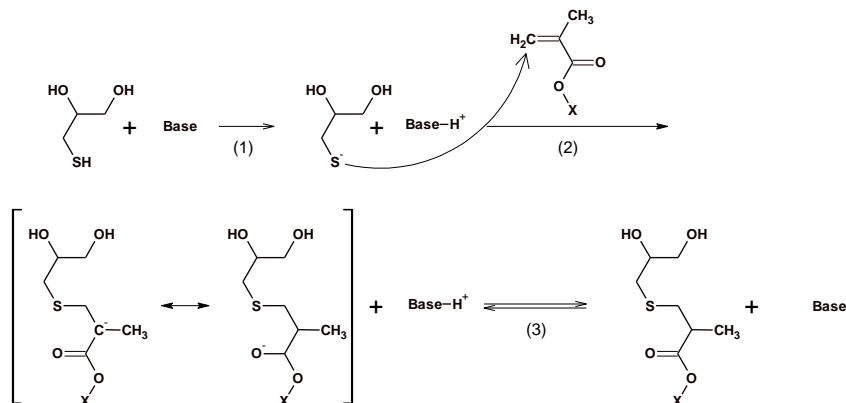
氏名 高見公彰

第一章 序論

わが国においては超高齢社会に突入したことに伴い医療に対する関心が高まり、様々な新規医療技術の開発が期待されている。特に外傷や急性疾患のような緊急時の機能回復は人工臓器の使用によってのみ延命、治癒が可能であることから、様々な人工臓器の開発が進められている。このうち、人工心臓や人工血管のように生体内へ埋め込む医療機器や、人工腎臓のように血液に触れる医療機器には、耐久性に優れ、生体に適合する機械的特性を持ち、血液適合性に優れたバイオマテリアル開発が必要である。このような社会的背景を受けて、上記の特性を持ち、埋め込み型医療器具に応用されるポリマーマテリアルの合成方法を確立することを本研究の目的とした。これまで、機械的強度と血液適合性のような材料表面の機能性を併せ持ったポリマーマテリアルは十分に検討されてこなかったが、筆者らは(1)マイケル型付加反応を通じて、機能性官能基を持つメタクリル酸エステルを官能基変換し、ヘテロ原子ポリマー用のモノマーを合成する (2)得られたモノマーを重合し、機能性セグメントを得る (3)機能性セグメントを鎖延長によって重合し、マルチブロックポリマー化する ステップを経ることで、そのようなポリマーマテリアルが得られるという発想に至った。本論文では第二章において、マイケル型付加反応を応用したモノマー合成について、第三章においてそれらを用いた機能性セグメントの合成について、第四章において機能性セグメントを複合化することで得られる機械的強度と機能性を併せ持ったポリマーマテリアルの特性について論ずる。

第二章 マイケル型付加反応を利用したビニル化合物の化学種変換

メタクリル基はその立体障害によって求核付加反応を受けづらいため、マイケル型付加反応を引き起こす条件が限られていたが、本研究において、求核剤にチオールを、触媒に二級アミンを用いることで速やかに付加反応が起きることが確認された(Scheme 1)。さらに本反応は、アミンの塩基性度とメタクリル酸エステルの e 値によってその反応速度が



Scheme 1. チオグリセロールとメタクリル酸エステルの反応経路

制御されることが見出された。チオール化合物の中にはヒドロキシル基やアミノ基などのヘテロ原子ポリマー用のモノマーとなりうる反応性官能基を持ったものが市販されている。これらと任意の官能基を持つメタクリル酸エステルを常温常圧下で反応させることで、機能性官能基を持ったヘテロ原子ポリマー用のモノマーユニットを得ることができる。本研究では、メタクリル酸エステルとして生体適合性官能基を持つ 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)、フッ化アルキル基を持つ 2,2,2-トリフオロエチルメタクリレート、低級アルキル鎖を持つ n-ブチルメタクリレート を選択し、ヒドロキシル基を分子内に二カ所持つ α -チオグリセオール をチオール化合物として両者を付加反応させる事でメタクリレートジオール化した(Table 1)。ジオールはポリウレタンやポリエステルモノマーとして応用可能であるため、得られたジオールはそれらに、機能性官能基を導入する方法として有効であると考えられた。

第三章 メタクリル酸エステル付加ジオールを用いたヘテロ原子ポリマーの合成

第二章において得られた種々のメタクリル酸エステルを付加したジオール化合物をモノマーとして用

Table 1. メタクリル酸エステル付加ジオール化合物の合成

Abb.	methacrylate	solvent	washing solvent	Chemical composition (mol)		Yield(%)
				methacrylate	thioglycerol	
PC-diol	MPC	DMSO	diethylether			75
TFEM-diol	TFEM	none	water			77
BMA-diol	BMA	none	water			91
HEMA-diol	HEMA	DMSO	diethylether	1.0	1.0	76
St-diol	St	DMSO	water			0
MOEG-diol	MOEG	DMSO	diethylether			48
MPTS-diol	MPTS	none	none			58

い、ポリウレタンを合成した(Table2)。得られたポリウレタンはメタクリル酸エステル由来の官能基の特性を反映していた。

特に、MPC を用いて材料表面へのタンパク質吸着を抑制する特性を持つ官能基であるホスホリルコリン基(PC 基)を導入したポリウレタン(MPCU)はその導入量にしたがって、その材料表面へのアルブミンの吸着を抑制することが確認された(Figure 1)。アルブミンをはじめとする血漿タンパク質の材料表面への吸着は、生体内における異物反応トリガーであることから、MPCU は異物反応を回避するセグメントとして有用であることが示唆された。

第四章 機能性官能基含有ヘテロ原子ポリマーを用いた複合ポリマー材料の創製

MPCU を鎖延長することで SPU を、市販のポリウレタンとブレンドすることでブレンドポリウレタンを調製し、タンパク質の非特異的吸着の抑制と機械的強度を併せ持った材料の創製を目指した。PC 基を含む SPU 表面の親水性は PC 基の導入量にしたがって上昇する傾向が見られたが有意な差は見出せなかった。一方、同表面上へのアルブミンの吸着量は PC 基の導入量にしたがって低下した。SPU はその重合条件上の問題から PC 基の導入量が仕込みよりも低下したため、親水性の向上は限定的であったが、PC 基を持つセグメントが凝集し、マイクロ相分離構造をとったために、少ない PC 基含有量にもかかわらず、タンパク質の吸着を抑制したものと考えられた。MPCU と市販のポリウレタンを混合して得られたブレンドポリウレタン表面は、MPCU の混合比にした

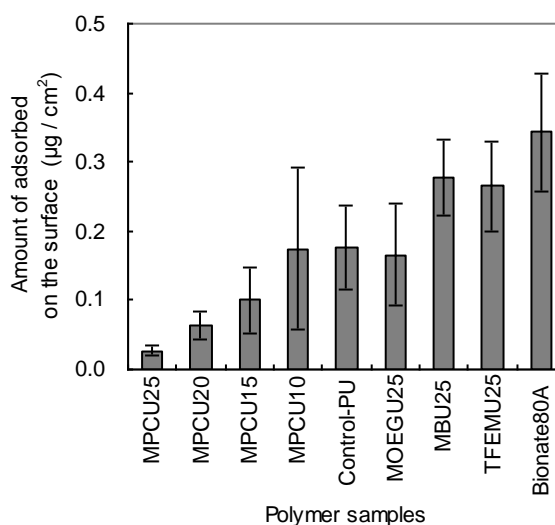


Figure 1. ポリウレタン表面へのタンパク質の吸着量

がって有意にその親水性が向上し、表面へのタンパク質の吸着を抑制した(Figure 2, Figure 3)。さらに、MPCU を 25wt%混合したブレンドポリウレタンは、そのマトリックスポリウレタンであった Bionate 80A の機械的特性を損なわなかった。これは、マトリックスポリウレタンと MPCU の化学構造が類似しているために、相溶性が高く、高い割合でのブレンドを可能にしたためであると考えられた。以上のことから、機械的特性とタンパク質の非特異的吸着抑制の特性を併せ持ったポリマーマテリアルを MPCU をセグメントとした材料設計によって達成されることが期待される。

第五章 結論

本研究の成果は、膨大なビニル化合物のライブラリから任意に選択された化合物の持つ官能基を、自由にヘテロ原子ポリマーに導入する簡便な手法を開発した点にある。これまで、その重合のメカニズムから、ヘテロ原子ポリマーを構成するための、化学的に活性な官能基をもつモノマーの合成が困難であったため、任意の構造を持つモノマーを入手することはできなかった。そのため、ヘテロ原子ポリマーは高い機械的強度を持つ優れたマテリアルであるにもかかわらず、その応用範囲は限定的であった。しかし本研究ではマイケル型付加反応を通じたビニル基の官能基変換によってこの問題を解決し、ヘテロ原子ポリマーマテリアル設計の自由度を飛躍的に向上させることに成功した。その結果、これまでにない特性を併せ持ったポリマーマテリアルの創製が可能になったといえる。第三章以降では上記の成果を応用し、埋め込み型医療器具に用いる機械的強度が高く、かつ優れた生体適合性を発揮するマテリアルの設計、合成を行った。さらに、本研究はその他の分野へも広く応用可能である。メタクリル酸エステルを選択による応用範囲について述べると、例えば、第二章で合成した MPTS-diol を用いることで、ガラスや金属などの表面と共有結合で結合するポリウレタンを得られると考えられるし、TFEM-diol を用いた疎水性ポリウレタンは高い撥水性を持つ材料表面を得られるであろう。このように様々な機能を持ったメタクリル酸エステルをポリウレタン、ポリエステルへ導入することが本研究で見出した 1 つの合成経路を通じて可能になる。さらに、用いるチオールを選択することでジオールのみならず、アミノ酸や、ジカルボン酸、アミンなどへ PC 基を付加することが可能である。アミノ酸からはポリペプチドが、ジカルボン酸か

Table2. メタクリル酸エステル修飾ジオール化合物を用いたポリウレタン合成結果

Abb.	Functional diol compound	Mole composition			Unit mole composition			Molecularweight ⁽²⁾		Glasstransition temperature (°C) ⁽³⁾
		in feed(%)			in polymer ⁽¹⁾ (%)			Mw(kDa)	Mw/Mn	
		Diol	BD	MDI	Diol	BD	MDI			
Control-PU	None	0	50	50	0	48	52	33	2.1	215
MPEGU25	MOEG-diol	25	25	50	16	30	54	45	2.2	156
MBU25	BMA-diol	25	25	50	22	27	51	25	1.9	160
MTFU25	TFEM-diol	25	25	50	21	27	52	25	1.6	163
MPCU50	MPC-diol	50	0	50	48	0	52	-	-	-
MPCU25	MPC-diol	25	25	50	24	21	55	7.7	2.9	141
MPCU20	MPC-diol	20	30	50	22	24	54	9	1.3	-
MPCU15	MPC-diol	15	35	50	15	31	55	13	1.4	-
MPCU10	MPC-diol	10	40	50	12	37	51	29	2.1	-

(1)Determined by 1H-NMR, (2)Determined by GPC (3)Determined by DSC

らはポリアミドやポリエステルが、アミンからはポリアミンが得られる。これらのヘテロ原子ポリマーは全て鎖延長法を用いることで、マルチブロックポリマーのセグメントとして用いることができ、特に機械的特性や生体吸収性などの機能を付与することのできるモノマーユニットとして有用である。工学のミッションは工業化のための可能性を提示することである。本研究ではポリマーマテリアルに持たせることのできる構造の範囲を大きく拡大した。新たな構造を持った材料の創製は構造解析、分析、デバイスとしての応用などの様々な分野における新規な学術研究を創製する。このような観点から、本研究は極めて大きな可能性を提示したといえ、工学としての有意義な成果を示せたと考える。今後の研究、および産学間での取り組みから、埋め込み型医療器具をはじめとしたバイオエンジニアリングとしての新たな価値が創造されることが期待される。

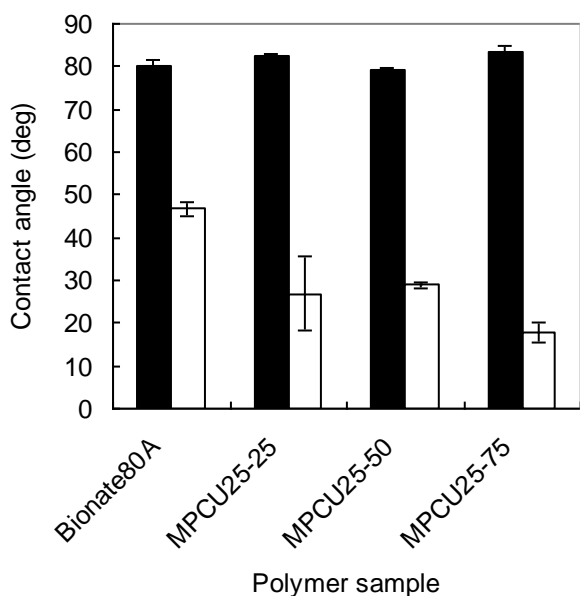


Figure 2. MPCU / Bionate80A ブレンドポリウレタンの動的接触角

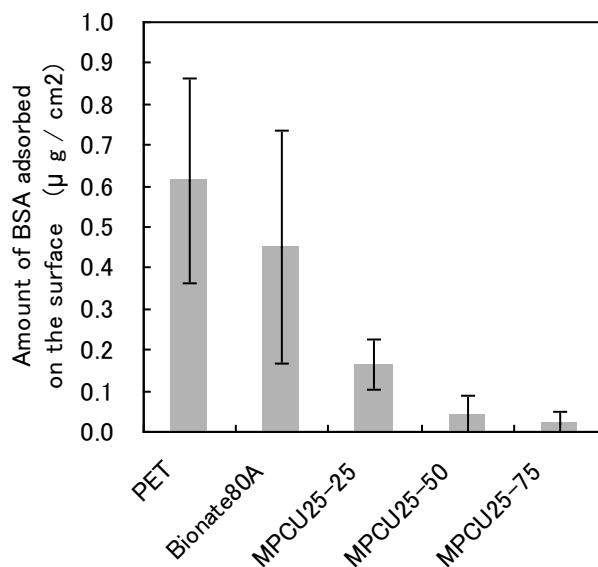


Figure 3. MPCU / Bionate80A ブレンドポリウレタン表面へのBSA吸着量