「多成分高分子の構造形成」特集

生医学材料としてのブロック共重合体の相構造制御

岸 田 晶 夫

1. はじめに

生医学材料としての高分子材料に要求される性能は、バルクの物性のみならず界面物性が大きな比重を占める。特に血液接触面を有する人工血管、人工心臓、人工肺、透析膜では抗血栓性の獲得が必要である。現実には抗凝固剤の使用によって血栓形成を抑制することにより、上記のデバイスは治療手段として広く用いられている。しかし、臨床現場からは一貫して抗凝固剤の不要なデバイスの要望が強く、抗血栓性材料の研究開発はますます重要になってきている。有機系高分子による医用材料開発はすでに長い歴史を有しているが、抗血栓性に関しては、ホモポリマーによる均一材料表面による抗血栓性獲得は、1970年代半ばまでに均一材料のみでは成し得ないことが結論づけられ、2種類以上の異なるポリマー鎖を有するいわゆる多相系高分子材料の研究が盛んになった。これまでに、本稿の主眼であるブロック共重合体の応用のほかに、表面グラフト法、生理活性物質の固定化、リン脂質類似ポリマーの応用など種々の方法論が提案され、医学サイドの要求に応えられる材料も出現してきている。またブロック共重合体は、抗血栓性に限らず、物質分離、薬物送達(DDS)などの観点から広く検討されている。本稿では、生医学材料に应用されているブロック共重合体の主として表面の相構造に着目して、生体との相互作用に関して得られた知見を紹介する。

2. HEMA-Stブロック共重合体

マイクロ相分離構造が抗血栓性獲得に有効であることは、1970年代前半から指摘されていたが、岡野らによって2-hydroxyethylmethacrylate(HEMA)-Styrene(St)の共重合体(HSB)を用いた系統的な研究によってマイクロドメイン構造の効果が実証され、今日に至るまで抗血栓性獲得のための指導原理のひとつとして認知されている¹⁻³⁾。このHSBのフィルムは、表面自由エネルギーの大きく異なるマイクロドメインを有し、親水性鎖と疎水性鎖をもつマイクロ相分離構造を形成する。HEMA組成を変化させると親水性のHEMAが疎水性のStの海に島状に存在する構造、HEMAとStのドメインが交互層状に並んだラメラ構造、またHEMAの海にStドメインが島状に存在する構造など、種々の相構造が得られる。特にHEMAのモル分率0.61のラメラ構造をとった表面は、血小板の粘着と凝集を顕著に抑制した。ポリHEMAドメイン幅を50-500nmの間で変化させると、ラメラ幅の狭い方が抑制効果は大きく、 10^3 Åオーダーのマイクロドメイン構造が重要であると報告されている。現在、このHEMA-St共重合体については*in vivo*ならびに*in vitro*における検討が続けられている。*in vivo*では、内径3 mmの人工血管内面に塗布された状態で犬の頸動脈に埋入され、1年以上にわたる開存の結果が得られている⁴⁾。また*in vitro*では、血小板粘着をはじめとして、生理活性の放出、細胞内カルシウム変化、代謝などの機能が総合的に検討されている⁵⁾。

The Control of Phase-structure of Block Copolymers from the Standpoint of the Use as Biomedical Materials

著者紹介 AKIO KISHIDA

Department of Applied Chemistry and Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Kagoshima University

鹿児島大学 工学部 応用化学工学科 助教授 工学博士

著者は、医用材料、人工臓器を専門とされている。趣味はパソコン、音楽鑑賞とのこと。

本稿では、生医学材料としてのブロック共重合体の相構造制御の観点から、とくに材料の表面相ではバルク相とは異なる構造が形成されていることの重要性について、解説していただいた。

HSBの優れた抗血栓性の原因としては、血液中のタンパク質が安定に、しかも単分子層を形成することが示されている⁴⁾。このタンパク質の単分子吸着層の形成に、先に示したマイクロ相分離構造が関わっているといわれているが、詳細な機構は明らかではない。一方、透過型電子顕微鏡による水環境下におけるHSB表面の動的構造が報告されている。それによれば、HSB表面は水中に浸漬されると速やかにHEMA成分に覆われ、非常に薄い親水性の層を形成する。このような親水性の超薄膜表面は、単一の親水性高分子もしくはグラフト重合などの表面処理によっても形成させることが困難であり、このことが、マイクロ相分離構造がタンパク質単分子吸着層形成における最大の特色となっている可能性がある。

3. セグメント化ポリウレタン

多相系材料として最初に見いだされ、かつ実際に血液接触面を有する人工臓器に使用されているポリマーはセグメント化ポリウレタンである。この材料は、エラストマーとしての優れた弾性係数に加えて、高い耐疲労性を示し、特に人工心臓用の素材に要求される機能を満たしている⁷⁾。この特性は、分子中のハードセグメントが凝集してクラスターをつくり、それがソフトセグメントの連続相に分散した構造をとるマイクロ相分離構造によって発現されている。Lymanらの研究では、ソフトセグメントの主成分であるポリエーテルの鎖長を変えると血液適合性も大幅に変化し、最適値が存在する⁸⁾。同様な効果が、村山らによっても報告されている⁹⁾。ポリエーテルとしては、比較的疎水性のポリテトラメチレングリコールがよく用いられるが、ほかにわずかに親水性度の高いポリプロピレングリコール(PPG)⁸⁾や、極めて親水性の高いポリエチレングリコール(PEG)によって親水性表面が形成される¹⁰⁻¹¹⁾。一方、両末端にアミノ基や水酸基を有する反応性ポリジメチルシロキサン(PDMS)をソフト成分として使用するとPTMGよりも強い疎水性のセグメント化ポリウレタンが合成できる¹¹⁾。また、A-B-Aブロック型のポリエーテル(PEG-PPG-PEG)¹²⁾やPEG-PDMS-PEG¹³⁾を用いることもできる。PEGなどの親水性のポリエーテルをベースとするセグメント化ポリウレタンでは、界面張力が極めて小さく、またゼータ電位もほぼ0であり、水和されたPEGの溶解鎖が界面に濃縮された構造をとっている可能性が示唆された。

4. アラミドシリコン樹脂

シリコンを一成分としたブロック共重合体は数多く報告されている。筆者らは、強度に優れた芳香族ポリアラミド(アラミド)とシリコンとのマルチブロック共重合

体(PAS)の医療用材料としての性能を検討してきた¹⁴⁻¹⁶⁾。ここでは、これまでに得られたPASに関する知見のもとに相構造と生医学材料としての機能について概観する。

4.1 表面およびバルク構造の解析

PASフィルムの表面およびバルク構造をAnglar-dependent X線光電子分光法(XPS)、静的二次イオン質量分析法(SSIMS)および透過型電子顕微鏡(TEM)を用いて分析した^{17,18)}。図1にXPSにおける表面分析結果を示す。

図1 (a) Angle-dependent XPSによるPASフィルム(シリコン含有率71%)の表面分析: 元素比(Si/C)と脱出角度との関係
(b) XPSにより脱出角度10°で分析したときのSi/C値とシリコン含有率との関係
(○): 脱出角度10°のSi/C値, (●): 1H-NMRにより算出したSi/C値

一般に高分子膜の場合脱出角度(TOA)を75-10°に設定すれば試料表面から異なる深さ(100-20 Å)の情報が得られる。アラミドおよびシリコンホモポリマーのN/CおよびSi/Cは一定値を示し、検出深さに依らず1H-NMRから算出した値と一致した。一方、PASフィルムではバルク内部から極表面に向けてシリコン成分の濃度勾配が形成されていた(図1(a))。さらに、10°TOAにおけるSi/C値とシリコン含有率の関係から、シリコン含有率24 wt%以上でプラトーに達していることが分かる(図1(b))。このようにXPSの結果からシリコン成分がPASフィルム表面に濃縮していることが明らかになった。さらにSSIMSを用いてPASフィルム表面を分析した結果、PASフィルムのスペクトルはシリコンのスペクトルと完全に一致しており、PASフィルム表面は完全にシリコン成分で覆われていることが明らかとなっている。

PASフィルムの、極表面構造とバルク構造との関係を明らかにする目的で、PASフィルム断面のTEM観察を行った(図2)。ルテニウム酸蒸気に15分程度曝すことによりシリコン成分を選択的に染色できる。シリコン含有率8-71 wt%のサンプルにおいて、極表面は完全にシリコン成分で覆われており(厚さ10-100 Å)、XPSおよび

図2 PASフィルムのTEM観察(断面写真, 黒い部分がシリコン成分)
(A) : PAS-8, (B) : PAS-14, (C) : PAS-24,
(D) : PAS-41, (E) : PAS-71

SIMSの結果と一致している。このシリコン成分の表面濃縮はシリコンおよびアラミドの表面自由エネルギーが22および46dyn/cmであることから、シリコン成分の表面濃縮は2成分間の表面自由エネルギー差にあると考えている。また、バルク構造はシリコン含有率24wt%以下のPASでシリコン成分が球状構造を形成し、41wt%でシリンダー状もしくはラメラ様の相分離構造を示した。しかしながらシリコン含有率71wt%ではMolau則¹⁹⁾に従うことなくシリコン低含有率試料の構造と同様にシリコン成分が島、アラミド成分が海の相分離構造を示した。これはキャスト溶媒に用いたDMAcがシリコンに対して貧溶媒、アラミドに対して良溶媒であることに起因すると考えられる。実際に、シリコンに対して良溶媒であるtetra chloroethyleneをDMAcと混合させた溶媒を用いてフィルムを作成すると、相分離構造が明確に観察できるようになる(図3)。

図3 混合溶媒によるマイクロ相分離構造の明確化
(a)DMAcのみ, (b)DMAc+TCE混合溶媒

4.2 抗血栓性

PASの抗血栓性はシリコンと同等以上であった^{20,21)}。この結果はPASフィルム表面を完全覆ったシリコン成分の元来有する生体不活性能が発現されたことに起因する考えられた。しかし、さらに広範囲なシリコン含有率(8-71wt%)にてL929細胞接着数を定量してみると、シリコン含有率41, 71wt%のPASフィルム上での細胞接着数が8wt%におけるそれより有意に低いことが見出された²²⁾。この結果から、PASの抗血栓性は単にシリコン層が表面に存在するためだけでなく、表面シリコン層の厚さおよびシリコン表面層直下のsub-surfaceのマイクロ相分離構造が影響しているのではないかと考えられた。実際に、原子間力顕微鏡でPAS表面を観察すると、シリコン含有量の増加に伴って表面の凹凸およびシリコン鎖の運動性が大きくなることが分かる(図4)。親水性のHEMAと疎水性のシリコンという違いはあるが、HSBとPASの双方とも一成分の超薄膜層表面、バルクの明確なマイクロ相分離という共通点を有しており、構造形成と生物学的活性の相関を考える上で興味深い。最近、梶山らには有機シラン混合単分子膜により人工的にモデル表面としてのマイクロ相分離構造を構築し、物理学的、生物学的な検討を加えている²³⁾。これらの研究は人為的に材料表面の制御を可能としている点からsub-surfaceあるいは表面のマイクロ相分離構造と生体成分との相互作用解明のために重要であると考えられる。

図4 PAS表面の原子間力顕微鏡観察写真

(a) : アラミド, (b) : PAS-24, (c) : PAS-41, (d) : PAS-71

5. そのほか

木村らはポリ乳酸-ポリエーテルの種々のブロック共重合体を合成し、その機能と分解特性を検討している²⁴⁻²⁶⁾。その共重合体でポリエーテル鎖は相分離し、二相性を示すことが報告されている。この相分離構造はバルクの物性を制御できるだけでなく、薬物の保持、分解性の制御など、ポリ乳酸の臨床への適用範囲を大幅に拡大した。

また、片岡らは親水性ブロックと疎水性ブロックとからなるABタイプのブロック共重合体が水中で会合して高分子ミセルを形成することを利用して、薬物キャリアーとしての可能性を報告している^{27,28)}。機能性ブロック共重合体の新しい応用として今後の発展が期待される。

6. おわりに

生物学・医学および高分子化学の発展により、高分子材料と生体との相互作用についての知見が着実に増加している。より高機能の生医学材料の開発のためにブロック共重合体の構造制御は不可欠の要素である。特に抗血栓性をはじめとする界面における生体との相互作用を明らかにするためにも、より詳細な検討が望まれている。界面の解析技術も新しい測定法が次々と開発されており、これらを取り入れながらブロック共重合体の研究は進展

するものと期待される。

文 献

- 1) 岡野光夫, ほか, 化学と工業, **32**, 900(1979).
- 2) T. Okano, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 393 (1981).
- 3) T. Okano, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 919 (1986).
- 4) C. Nojiri, et al., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **4**, 75 (1992).
- 5) T. Okano, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1519 (1993).
- 6) K. Senshu, et al., *Langmuir*, **11**, 2293(1995).
- 7) N. Yui, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 383(1983).
- 8) Y. Imanishi, T. Kumai, *IUPAC 28th Macromolecular Symposium*, Amherst, 1982.
- 9) T. Matsuda, et al., *Progress in Artificial Organs-1985*, Y. Nose et al. eds., ISAO Press, 1986.
- 10) K. Kataoka et al., *Makromol. Chem., Suppl.*, **9**, 53 (1985).
- 11) K. Kataoka et al., *Euro. Polym. J.*, **19**, 979(1983).
- 12) K. Kataoka, et al., *Trans. 2nd World Congress on Biomaterials*, P.141, 1984.

- 13) S.W.Kim et al., *ASAIJ*, **6**, 76 (1983). (1996).
- 14) M. Akashi, et al., "*Functional Monomers and Polymers*", p.267, K. Takemoto, et al., (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York (1997).
- 15) M. Akashi, et al., "*Advances in Polymeric Biomaterials Science*", p.33, T. Akaike, et al. (Eds.), CMC Co., Ltd., Tokyo (1997).
- 16) T. Furuzono, et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **59**, 1059 (1996).
- 17) T. Furuzono, et al., *Polym. J.*, **29**, 201 (1997).
- 18) K. Senshu, et al., *Macromolecules*, **30**, 4421 (1997).
- 19) G. E. Molau, "*Block Polymers*", p.9, S. L. Aggarwal (Ed.), Plenum Press, New York (1979).
- 20) T. Matsumoto, et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **59**, 1067 (1996).
- 21) T. Furuzono, et al., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **5**, 89 (1993).
- 22) T. Furuzono, et al., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **7**, 871 (1996).
- 23) A. Takahara, et al., *J. Vac. Sci. Technol.*, **A4**, 1747 (1996).
- 24) Y. Kimura, et al., *Polymer*, **30**, 1342 (1989).
- 25) C. W. Lee, Y. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1787 (1996).
- 26) T. Yamaoka, et al., *Sen-i Gakkai Symp. Prep.* S-55 (1998).
- 27) M. Yokoyama, et al., *Cancer Res.*, **51**, 3229 (1991).
- 28) M. Yokoyama, et al., *J. Contr. Rel.*, **32**, 268 (1994).

第13回キチン・キトサン・シンポジウム講演募集

第13回キチン・キトサン・シンポジウムの講演を下記の要領で募集します。

1. 開催日：1999年8月5日(木)・6日(金)
2. 会場：千葉大学園芸学部松戸キャンパス(千葉県松戸市松戸648)
3. 発表時間および様式：発表15分質問5分、OHPによる口頭発表(予定)
4. 講演申し込み締切：1999年2月10日(木)
5. 申し込み方法：演題・発表者の所属・氏名・連絡先を書き、下記宛葉書もしくはE-mailでお申し込み下さい。講演要旨用紙を郵送致します。

葉書の場合：〒271-8510 松戸市松戸648 千葉大学園芸学部部分生研内

第13回キチン・キトサン・シンポジウム運営委員会

安藤昭一

E-mailの場合：andnand@midori.h.chiba-u.ac.jp

講演・発表者氏名(連名の場合は全員)は、要旨集に書くものと同一にして下さい。申し込み内容に従い、プログラムを作成します。

なおE-mailの場合、受付確認のmailを致します。

6. 講演要旨締切：1999年6月1日(火)
7. 問合せ先：〒271-8510 松戸市松戸648 千葉大学園芸学部部分生研内
 第13回キチン・キトサン・シンポジウム運営委員会
 安藤昭一
 TEL：047-363-1221, ext. 4461, FAX：047-366-2234
 E-mail：andnand@midori.h.chiba-u.ac.jp