連載 高分子科学最近の進歩

生物医学材料としての高分子

丹沢 宏

Hiroshi Tanzawa, 東レ(株)基礎研究所

平野 隆

Takashi Hirano, 工業技術院繊維高分子材料研究所

カット=レチナールとデキストラン・シクロデキストリン複合体⁵⁴⁾

1. はじめに

生物医学材料としての高分子の研究が始められたのは約 20 年ぐらい前からであるが、最近の進歩は著しい。その一端を何うに好都合な図書も多く出版されているので、1980 年以降に発行された単行本の一部を巻末にあげておく^{1)~8)}。

ここでは多くの課題のなかから、1) 材料の血液適合性、2) 血液成分分離用高分子、3) 高分子の診断への応用、4) 高分子医薬と投与方法、の 4 項目について主として 1980 年以降に発表された総説、研究論文のなかから幾つかを選んで紹介してみたい。

2. 高分子材料の血液適合性

血液と材料との界面相互作用によって生ずる諸現象については従来血漿タンパク質の吸着や血小板粘着、および全過程の結果としての血栓形成に主眼がおかれてきたが、最近は個別の凝固因子活性、補体系の関与、血小板因子の放出反応など、生体側の生理機能の詳細にまで立ち入って論じられるようになってきた。

2-1. 親水性か疎水性か

血液と接触する材料表面は親水性で含水率が高く、

水が特定の構造をとる方が、界面エネルギーは最小となり、血液成分との相互作用もマイルドで、血液適合性には好ましいというのが従来の考え方であった。従らはポリビニルアルコール系誘導体および各種水溶性モノマーをグラフト化したポリエチレンを用いて、親水性度の増加とともにアルブミン (Alb)、フィブリノーゲン (Fib) の吸着、血小板の粘着、フィブリン形成はいずれも減少すること、*ex vivo* での血栓形成も減少することを認め、水と接触している親水性分子が diffuse boundary を形成していることの重要性を強調した⁹⁾。セグメント化ポリウレタンについても、ソフトセグメントに親水性のポリエチレングリコール (PEG) を使用することにより、血漿タンパク質の吸着が減少することはよく知られていたが、血小板粘着や凝固因子の吸着も“mild”になることも認められた^{10), 11)}。また PEG を側鎖に有するメタクリル酸エステル系共重合体においても、親水性 (含水率) の増加とともに血漿タンパク質吸着や血小板の粘着が減少し、*ex vivo* でも比較的血小板機能を損わないことが認められている¹²⁾。

一方、Hoffman らは親水性表面が必ずしも血液適合性がよいとはいえないと主張している^{6), 13)}。彼らは広範囲の含水率 (10~90%) をもつ親/疎水性ポリマー

Recent Advance on the Biomedicalmaterials

丹沢 宏 東レ(株)基礎研究所 (248 鎌倉市手広 1111) 研究主幹・工博

昭和 22 年東京大学工学部卒。同年東レ入社。研究所においてビスコースレーヨンの研究開発、ポリマーのキャラクタリゼーション、医用高分子材料などの研究開発に従事。現在は高分子の生物医学領域への応用に関心をもつ。＜趣味＞歩く、食べる、花を育てること

平野 隆 繊維高分子材料研究所 (305 茨城県筑波郡谷田部町東 1-1-4) 主任研究官・工博

昭和 46 年東京大学工学部合成化学科卒、51 年同大学院工学系研究科博士課程修了。51~53 年マインツ大学、53~55 年米国 NCI 留学。55 年より繊維高研に勤務。高分子合成化学、特に薬理活性を有する高分子の研究に従事。＜趣味＞山歩き、ゴルフ、ドライブ

HEMA: メタクリル酸ヒドロキシエチル
EMA: メタクリル酸エチル
AAm: アクリルアミド
MAAC: メタクリル酸

図1 表面グラフト化あるいは共重合により親水性度の異なる A-V ショントの表面含水率と血小板消費との関係¹⁸⁾

をつくり、主として baboon の A-V ショント法により、⁵¹Cr でラベル化した血小板の挙動から血小板の材料表面への粘着は確かにヒドロゲルの方が少ないが、循環している血液中の血小板の数の減少 (Platelet Consumption) は含水率の増加とともに著しく、損傷血小板による血流中の微小血栓 (micro-emboli) は増えるという結果を得た。この傾向は図1に示したようにヒドロゲルの種類によらず含水率に依存する。疎水性ポリマーではこの血小板消費は最も少なく、血小板生存率 (survival) も同様な結果を与える。

単に親水性であれば血液適合性がよいとはいえない例は最近の研究からは多く見だされている。たとえば Horbett は PE の表面に HEMA-EMA 系共重合体をグラフトさせて親水性を変化させた時の、血漿からの Alb, Fib, IgG, ヘモグロビン (何れも ¹²⁵I ラベル化) の吸着は、タンパク質の種類によって複雑な挙動を示すことを認めた¹⁴⁾。Andrade はかつて材料中の水の構造や界面エネルギー最小化が血液適合性に重要であることを提唱したが、最近の HEMA-MMA 系共重合体の実験結果 (図2) から、含水率の増加 (界面張力 γ_{sw} の低下) は血小板粘着を減少させるが、血小板因子の放出活性化を生じ、外因系凝固因子には影響しないが、内因系凝固因子の活性化は増強され、全血凝固時間は短縮されることを示した¹⁵⁾。

その他 スチレン-HEMA 系¹⁶⁾、ポリグルタミン酸エステル系¹⁷⁾ のブロック共重合体の組成や化学構造を変えたポリマー表面への血漿タンパク質の吸着や血小板粘着の実験結果では、単に親水性、含水率、結合水では説明できず、ポリマー表面での化学構造や高次構造、さらにミクロ相分離のような多相構造が複雑に関与していることが明らかになってきた。

WBCT: 全血凝固時間, P.A.: 血小板粘着, RVVT: Russell の蛇毒反応時間 (低下は血小板第3因子放出による), PTT: 部分トロンボプラスチン時間 (内因系凝固因子活性化により低下), PT: プロトロンビン時間 (外因系凝固因子活性化により低下)

図2 各種組成の HEMA-MMA 系共重合体の水との界面エネルギー γ_{sw} (HEMA 組成増加とともに γ_{sw} は減少) と *in vitro* における血液との接触による評価結果との関係¹⁵⁾

現状では、血小板の粘着レベルは材料表面の親水性のような物理化学的特性に支配されるが、さらに高度の機能障害や、内因系タンパク質など分子レベルでの反応には、より化学的、生化学的要因が関与していると考えられている。

2-2. 化学組成と集合状態

ポリマー表面の化学組成、高次構造、モルホロジーと血漿タンパク質の吸着、凝固因子の活性化、血小板反応との関係については多くの努力にもかかわらず、必ずしも明確ではない。松本らはエチレン-プロピレン共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、各種ナイロンにヒト標準血漿を接触させた場合の各凝固因子の活性化について検討し、特にエチレン-酢酸ビニル系共重合体の影響が強いことを認めている¹⁸⁾。松田らは各種水溶性高分子による接触相活性化を検討し、アニオン基を有する高分子は活性化を促進するが、カチオン性高分子は抑制すること、非イオン性の場合には proton donor 型では活性化をおこさないが、proton acceptor 型では活性化を誘起しやすいことを見だしている。固体表面の場合も同様な現象が見られることから、負荷電表面は血小板粘着抑制には有利であるが、内因系凝固反応は促進させ、正価電表面は逆の関係を与えると述べている¹⁹⁾。

材料表面のモルホロジーが抗血栓性と関係があるという考え方は古くから言われてきたが、岡野らは、HEMA-スチレンまたはジメチルシロキサン、ブタジエン系ブロック共重合体を用いて、種々のサイズのドメインをもつミクロ相分離構造をつくり、血漿タンパク質の吸着や血小板粘着反応との関係を検討し、適当

なサイズの多相構造をもつことが血小板反応の抑制に有効であること、それがタンパク質の吸着モードと血小板側のレセプターおよび膜の流動性と関連するものであろうと推測している^{87), 167), 202)}。

高分子表面の結晶性、秩序性あるいは分子鎖運動性に着目した研究も多い。シリコンやポリエーテルのように主鎖の屈曲性に富む高分子が血液適合性に優れていることは古くから知られているが、長岡らも PEG 側鎖を導入した MMA あるいは PVC の場合の側鎖の運動性が、タンパク質や血小板の粘着を低下させる一要因となり得ることを示した¹²⁾。しかしこれには他の構造要因も複雑にからんでくる。Barenberg らは水の影響を除くために、疎水性ポリマーを用いて、表面の分子鎖の秩序性や主鎖・側鎖の分子運動性と血液適合性との関係を検討しているが、まだ結論は明確でない^{67), 211)}。

その他にコラーゲンについても化学基や高次構造と血液適合性との関連性について多くの事実が見いだされているが、詳細は宮田の総説^{93), 222)}を参照されたい。

2-3. Thermodynamic か kinetic か

材料表面へのタンパク質吸着、血小板粘着などの界面現象を熱力学的に取り扱うという試みは多い^{237)~257)}。Ruckenstein ら²³⁾は血小板粘着をコロイド粒子の場合と同じ理論的取り扱いから、沈降と表面からの拡散とのバランスという純粋な kinetics で説明できるとしたのに対し、Neumann ら²⁶⁷⁾は各種ポリマーに対する実験結果からそれに反論し、吸着の自由エネルギーに基づく thermodynamics の方が妥当であることを主張した。これをキッカケに両者の間に討議が戦わされているが^{277), 28)}、Baier²⁹⁷⁾も述べているように、生体環境の中での血小板の粘着には単なるコロイド粒子と違って、多くの共存物、血小板自身の経時的変化など、さまざまな要因が複雑にからんでくるので、今のところ単純な物理化学的論議では処せないであろう。

2-4. 生理活性物質の固定化

ヘパリンはアンチトロンビン (AT-III) と複合体をつくって、内因系凝固因子のトロンビンや Xa の活性阻害を強めることから、ヘパリンを高分子材料に固定化して、表面での血栓形成を防止しようという試みは多い。固定化の方法としては、イオン結合と化学結合の二つの手段が広く試みられてきたが、前者はヘパリンの流失が、後者ではその活性の有効な結合方法が問題とされてきた。これはまたヘパリンの作用が化学量論的か、触媒的かとも関連する。

筆者らは以前に、ヒドロゲル中に大量のヘパリンをイオン結合で内蔵しておき、表面で消費されたヘパリンを補うという考え方にたって、この材料を *in vivo*

図3 鎖長 n のジアミノアルカン基をもつポリマーへのヘパリンの化学固定³⁴⁾

で中心静脈カテーテルとして使用した場合、表面からのヘパリン流失速度が $4 \times 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ の値を保持することが好ましいことを報告した³¹¹⁾。その後 Basmadjian らの計算によると、与えられた条件下ではこのヘパリン流出速度値がカテーテル表面の stagnant flow の領域の血中ヘパリン濃度を $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ に保持しており、それは血栓形成を防ぐ最低濃度に相当することがわかった³⁰⁷⁾。

イオン結合の場合、ヘパリンが大量に血中に出てきて、循環血液の本来の止血機構を損うことは *in vivo* もしくは extracorporeal 使用の場合には不都合なわけで、材料表面でのみ血栓形成が防止されることが好ましい。そのバランスがイオン結合材料設計の難しさである。その点化学結合の方が好ましい。Sefton らは PVA とヘパリンとの水溶液をホルマリンとグルタルアルデヒドで処理した材料はきわめて微量のヘパリン流出にもかかわらず *in vitro* で凝固系の活性化を阻害すること、そして表面でトロンビン/AT-III/ヘパリン複合体を触媒的に形成していること、それらはヘパリンが末端アミノ酸によって PVA に結合していることに基づくものであろうと述べている^{67), 307)}。三浦らも BrCN 法によってヘパリンを各種高分子に化学固定し凝固系の活性化について検討しているが、PVA については異なる実験結果を示している³²⁷⁾。

ヘパリンは、溶液状態では内因系凝固因子の活性化阻害作用を有するが、血小板に対してはむしろ凝集・放出を促進することが知られている³³⁷⁾。Kim らは、ヘパリンのカルボキシル基を約 50% までブロックしても活性低下が少ないことから、図3の方法で各種アルキル鎖長 n のスペーサーをもつ、アガロース、セファロース、キュプロなどに結合させたところ、抗凝固活性は $n > 10$ では増強されるが、血小板粘着・放

出には n いかんによらずなんらの影響も認められなかったことを報告している⁸⁴⁾。この方法ではジアミノアルカンを結合できる高分子しか用いることができないので、彼らは同様な方法でヘパリンとアルブミンとの conjugate をつくり、疎水結合で疎水性ポリマーヘブレコートすることも試みている⁸⁵⁾。

血小板反応の抑制にプロスタサイクリン (PGI_2) が優れた効果を有することはよく知られているが、それがきわめて分解しやすいため、高分子への化学固定は困難であった。Kim らは下図の経路で、比較的安定

な $\text{PGF}_{2\alpha}$ の形でポリスチレンに化学結合させた上で、これを PGI_2 に変換させることによって PGI_2 固定化ポリマーを合成し、その *in vitro* での血小板粘着、凝集の抑制効果が優れていることを見いだした⁸⁶⁾。このほかに線溶系因子であるプラスミン活性を促進する作用のあるウロキナーゼ、ストレプトキナーゼの固定化を試みた例は多い⁸⁷⁾。また合成高分子にヘパリン類似の抗凝固活性を付与する試みも検討されている⁸⁸⁾。

3. 血液成分分離用高分子

血液浄化システム用膜としては従来の人工肺用酸素加膜、人工腎用透析膜から、治療目的に応じた血液用限外濾過膜、血漿分離膜の開発へと移りつつある。この方面の研究論文は少ないが、開発の現状については二、三の総説があるので、それを参照されたい⁸⁹⁾。

血液浄化治療としての血漿交換療法は、しだいに不要成分のみの選択的除去の方向をたどっている。そのためには血液灌流用吸着剤も従来の活性炭から物理化学的選択吸着剤へ、さらに特異的選択性をもつ生化学的あるいは生物学的免疫吸着剤へと研究は発展しつつある。その現状については山崎・山脇の詳しい総説がある⁴⁰⁾。特に彼らの開発したトリプトファン、フェニルアラニンを固定化したリウマチ因子、免疫複合体の吸着剤の研究は興味深い⁴⁰⁾。その他ビリルビン、尿素などの選択除去用吸着剤も研究されつつある⁴¹⁾。

成分輸血の普及とともに、血液の分離保存技術に高分子が使用されることが多くなった。その現状と問題点については、日赤グループにより適切な総説が

出されているので、それらが大変参考になる^{42), 8)}。この分野では(1)血小板、赤血球、白血球(さらにそのなかの顆粒球とリンパ球)など血液細胞間の分離保存と、(2)アルブミン、免疫グロブリン、凝固因子など血漿タンパク質の分離採取とがある。前者については高分子に対する粘着力の相違を利用することが多いが、粘着および脱離による細胞機能の損傷が問題である。ポリアミンを側鎖にもつグラフトコポリマーを用いて、リンパ球の T, B 分離を試みている片岡らの基礎研究も興味深い^{43), 8)}。

4. 高分子の診断への応用

最近注目されているのがラテックスを用いた反応を診断に利用する方法である。これまでラテックスとしてポリスチレンラテックスが用いられてきたために、ラテックス自身の非特異的凝集反応などの試薬としての安定性に問題があった。しかし乳化剤を使用しない重合法や、表面に極性基をもつラテックスの合成によってこれらの問題は解決されつつある。その他の問題としてラテックス自身への感作(抗原または抗体との吸着)の方法によって一定した結果が得られないということがあげられる。しかし他の検査法に比較し、処理する際の労力と時間が著しく少なくてすむという長所をもつ。たとえば、肝臓の診断に α -フェトプロテインをマーカーとして放射性同位元素を用いた検査が行なわれているが、これをラテックスにおきかえる試みがある。凝集反応を用いる場合であれば簡単な濁度計を用いて自動化することも可能となるので、後処理の面倒な同位元素を用いる場合に比較して一次スクリーニングとしてもはるかに有用である。ラテックスの応用としてすでにリウマチ因子の検出や妊娠の診断はキットとなって利用されているが、さらに心筋梗塞⁴⁴⁾、トキソプラズマ症⁴⁵⁾、大腸菌毒素⁴⁶⁾、風診⁴⁷⁾などの診断へも応用されつつある。

5. 高分子医薬と投与法

最近高分子の医療部門への応用は著しく進んでいるが、高分子を薬剤として用いる分野はこれから研究が行なわれてゆく分野である。ここでは薬理活性をもつ高分子のなかでも癌に対して活性を有するものについて述べたい⁴⁸⁾。高分子を薬剤として用いる場合には体内への蓄積に注意する必要がある。したがって、最近ではこの点を考慮して分子量分布が狭く、オリゴマーに近い領域の分子量の高分子が検討されている。ただあまりにも分子量が小さいと排出が速すぎて高分子の特性を生かせなくなる点に注意しなければならない。高分子を制癌剤の担体として用いる場合には血中で薬

剤がゆっくり放出されることを目的とする（徐放性効果）ときと、高分子複合体として低分子とは異なった機構で細胞内に取り込まれることを目的とする（エンドサイトウシス効果）ときがある。特に後者は癌細胞で低分子の薬剤に対して耐性を獲得した場合に有効となる可能性をもっている。

その他生理活性をもつ天然物の大量生産も行なわれるようになってきたが、ここでは話題を合成高分子のみに限定する。

5-1. 制癌活性をもつ合成高分子

排出を考慮して分子量を規制した合成高分子で制癌活性をもつものが、最近三つ報告されている。

2-メチレン-1,3-プロパンジイル-ビスカルバメートと N-ビニルピロリドン (1 式) の共重合体は、5,000 ~ 6,000 で分子量分布の狭い ($\bar{M}_w/\bar{M}_n \sim 1.5$) のものが、毒性も低く、マウスの Fibrosarcoma (F 0771) や Sarcoma 180 などの皮下腫瘍に対して有効であることが示されている⁴⁹⁾。

化学構造は明らかにされていないが、低分子量の合成高分子 NED 137 は T-リンパ球を特異的に活性化し、抗体の産出を活性化することによって制癌効果を示す。毒性も低く、1979 年から Phase I の臨床試験に入っており、特に消化器系癌の転移抑制に効果があることが示された⁵⁰⁾。

エチレン-無水マレイン酸共重合体の誘導体で、主鎖にコハク酸イミド構造をもつ高分子 (2 式) が、低毒性で、制癌活性をもつことが示された⁵¹⁾。

いずれの高分子も分子量が小さく、毒性もほとんどもない。癌細胞に対しては直接的に作用するのではなく何らかの形で生体内の抵抗力を増幅することが機構的にも共通している。

5-2. 制癌剤の担体としての合成高分子

高分子と結合することによって安定化された場合と

してネオカルチノスタチン (NCS) とステレン-無水マレイン酸共重合体との複合体 (SMANCS) があげられる⁵²⁾。NCS は分子量約 1 万の制癌活性を有するタンパク質であるが、生体内で不安定で、尿中への排出は早い。ところが SMANCS は血中で安定で、排出も遅くなり、NCS より制癌活性が高いことが示された。

大腸菌などから得られる L-アスパラギナーゼは人間の白血病やリンパ肉腫に有効ことが知られる。しかし抗原性が高いため、抗体との反応により活性が失われたり、繰り返し投与すると、患者に軽いアレルギー反応やアナフィラキシーショックが見られる。ところが L-アスパラギナーゼとポリエチレングリコールの複合体⁵³⁾は抗原・抗体反応を起こさず L-アスパラギナーゼ自身より活性が高い。高分子に結合させることにより溶解性を上昇させ、安定化させる場合としてレチナール (ビタミン A₁ アルデヒド) とデキストラン、シクロデキストリンの複合体 (カット図 397 頁) がある⁵⁴⁾。約 1 万倍の溶解性が得られ、制癌効果も強化された。

このほかに種々の制癌剤と高分子の複合体がつくられているが、ダウノマイシン-DNA 複合体は臨床的な検討も行なわれている。ダウノマイシンは疎水的なア

ントラサイクリン環部分が DNA の塩基対部分にそう入 (intercalate) した複合体を形成する⁵⁵⁾。ダウノマイシンと同じ種類の制癌剤のアドリアマイシンと DNA の複合体はダウノマイシンの複合体に比較し、水中での安定性が高い⁵⁶⁾。これらの複合体はダウノマイシン、アドリアマイシンに比較して制癌効果が高い上に毒性も低い。

ダウノマイシンはプラズマエキスパンダーとして用いられているデキストランとの結合体も知られている (3 式)⁵⁷⁾。ダウノマイシンの臨床的な問題は心臓に対する毒性であるが、複合体のマウスの心筋への蓄積は非常に少なく、心毒性を軽減する可能性がある。高分子に制癌剤を結合させた場合の高分子の違いに

よる癌細胞内への取り込みの違いは、制癌剤のメトトレキセート (MTX) の牛血清アルブミン (BSA)、デキストラン (Dex)、ポリ-L-リジン (PLL) などとの複合体について検討されている。BSA 複合体はマウスの L 1210 白血病細胞内に取り込まれているのに対し、Dex 複合体は同じ条件ではほとんど取り込まれない⁵⁸⁾。PLL 複合体は BSA 複合体と異なって MTX 耐性肝癌細胞に対しても強い効果を有し、PLL と BSA の取り込み方が異なることが示された⁵⁹⁾。

以上限られた紙面で多くの研究紹介をしたため、舌たらずになったこと、それでもかなり特定の分野についてのみ紙面をさき、他の大部分については総説のみもしくは省略したことをご了承願いたい。

文 献

〔単行本〕

- 1) E.P. Goldberg, A. Nakajima: Biomedical Polymers-Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use, Academic Press (1980)
- 2) D. Cooney: Advance in Biomedical Engineering, Marcel Dekker (1980)
- 3) J. Black: Biological Performance of Materials-Fundamentals of Biocompatibility, Marcel Dekker (1981)
- 4) E.W. Salzman: Interaction of the Blood with Natural & Artificial Surfaces, Marcel Dekker (1981)
- 5) G.D. Winter, et al.: Advance in Biomaterials, John Wiley (1982)
- 6) S.L. Cooper, et al.: Biomaterials-Interfacial Phenomena and Applications, Advance in Chemistry Ser. 199, Amer. Chem. Society (1982)
- 7) 今西幸男ら編: バイオメディカルポリマー, 化学増刊 84, 化学同人 (1980)
- 8) 鶴田楨二, 桜井靖久編: バイオメディカルサイエンス, 第1集, 第2集, 化学の領域増刊 134, 135, 南江堂 (1983)

〔総説および研究論文〕

- 9) Y. Ikada, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 697 (1981)
- 10) E.W. Merrill, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **28**, 482 (1982)
- 11) T. Matsuda, et al.: *Organic Coatings & Applied Polymer Science Proceedings*, **48**, 647 (1983)
- 12) S. Nagaoka, et al.: *ACS Polymer Preprints*, **24**(1), 67 (1983); Y. Mori, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **28**, 459 (1982); 長岡昭二ら, 高分子論文集, **39**, 165, 173 (1982)
- 13) B.D. Ratner, et al.: *J. Polym. Sci. Polym.*

- Symp.*, **66**, 363 (1979); S.R. Hanson, et al.: *Ann. Biomed. Eng.*, **7**, 357 (1979); S.R. Hanson, et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, **95**, 289 (1980)
- 14) T.A. Horbett: *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 673 (1981)
- 15) D.L. Coleman, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 381 (1982)
- 16) T. Okano, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 393 (1981); T. Okano, et al.: *ISAO Proceedings Suppl.*, **5**, 468 (1981); M. Shimada, et al.: *Eur. Polym. J.*, **19**, 929 (1983)
- 17) C. Garcia, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **26**, 294 (1980)
- 18) 松本博志ら: 高分子論文集, **39**, 235 (1982); 松本博士ら: 人工臓器, **11**, 908 (1982)
- 19) 松田武久: 多相系生医学材料ニュース, No. 3 p. 47 (1982); 松田武久ら: *Polymer Preprints Japan*, **31**, 563 (1982)
- 20) M. Shimada, et al.: *Polymer J.*, **15**, 649 (1983); K. Kataoka, et al.: *Biomaterials*, **3**, 237 (1982)
- 21) S.A. Barenberg, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **25**, 159 (1979); S.A. Barenberg, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 231 (1981); W.M. Reichert, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 301 (1982)
- 22) 宮田暉夫: 繊維と工業, **39**, 427 (1983)
- 23) D.R. Absolom, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **25**, 152 (1979)
- 24) A. Baszkin, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 393 (1980)
- 25) 松田武久: 高分子, **32**, 654 (1983)
- 26) A.W. Newmann, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 499 (1980)
- 27) E. Ruckenstein, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 169 (1982); R. Srivasan, et al.: *J. Colloid Interface Sci.*, **79**, 390 (1981)
- 28) A.W. Neumann, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 375 (1983)
- 29) R.E. Baier: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 173 (1982)
- 30) M.F.A. Goosen, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **28**, 451 (1982); M.F.A. Goosen, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 359 (1983); D. Basmadjian, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 509 (1983); M.F.A. Goosen, et al.: *Thromb. Res.*, **20**, 543 (1981)
- 31) H. Tanzawa, et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **19**, 188 (1973)
- 32) Y. Miura, et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 619 (1980)
- 33) E.W. Salzman, et al.: *J. Clin. Invest.*, **65**, 64 (1980); M. B. Zucker, et al.: *Fed. Proc.*, **36**, 47 (1977)
- 34) C.D. Ebert, et al.: *Thrombosis Res.*, **26**, 43 (1982)
- 35) W.E. Hennink, et al.: *Thrombosis Res.*, **29**,

- 1 (1983); W. E. Hennink, *et al.*: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* in press (1983)
- 36) D. Ebert, *et al.*: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 629 (1982)
- 37) 三浦喜温ら: 人工臓器, **9**, 863 (1980); A. Sugitachi, *et al.*: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **26**, 274 (1980); S. Watanabe, *et al.*: *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 1553 (1981)
- 38) C. Fougnot, *et al.*: *Biomaterials*, **4**, 101, 294 (1983)
- 39) 藤井能成ら: プラスチックス・エイジーエンサイクロペディア (進歩編) (1982) p. 136; 稲垣健二: 繊維と工業, **39**, 405 (1983); L. I. Friedman, *et al.*: *Artif. Organs*, **7**, 435 (1983)
- 40) 山崎善也, 山脇直邦: 人工臓器, **12**, 895 (1983)
- 41) Y. Idezuki, *et al.*: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **27**, 428 (1981); S. Sideman, *et al.*: *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 91 (1983); T. Shimizu, *et al.*: *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 597 (1983)
- 42) 本田憲二ら: 化学の領域, **36**, 38 (1982); 本田憲二ら: 繊維と工業, **36**, 496 (1980); 宮本正樹ら: 繊維と工業, **39**, 411 (1983)
- 43) K. Kataoka, *et al.*: *Eur. Polym. J.*, **19**, 979 (1983); K. Kataoka, *et al.*: *ISAO proceedings*, in press (1983)
- 44) M. G. Bachan, *et al.*: *DTSCH Med. Wochenschr.*, **108**, 1190 (1983)
- 45) J. S. Remington, *et al.*: *J. Clin. Microbiol.*, **17**, 939 (1983)
- 46) T. Ito, *et al.*: *J. Clin. Microbiol.*, **17**, 7 (1983)
- 47) J. M. Meegan: *J. Clin. Microbiol.*, **16**, 644 (1983)
- 48) 大箸信一ら: 高分子, **32**, 772 (1983); 加藤喜規ら: 有機合成化学, **41**, 17 (1983)
- 49) R. Bierling, *et al.*: *Naturwissenschaften*, **67**, 366 (1980)
- 50) R. E. Falk, *et al.*: *J. Surg. Res.*, **28**, 485 (1980)
- 51) J. E. Fields, *et al.*: *J. Med. Chem.*, **25**, 1060 (1982)
- 52) H. Maeda, *et al.*: *Gann*, **70**, 601 (1979)
- 53) Y. Kamisaki, *et al.*: *Gann*, **73**, 470 (1982)
- 54) J. Pitha, *et al.*: *JNCI*, **65**, 1011 (1980)
- 55) T. Skovsgaard: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2**, 43 (1979)
- 56) D. D. Campeneer, *et al.*: *Europ. J. Cancer*, **16**, 981 (1980)
- 57) F. Levi-Schaffer, *et al.*: *Cancer Treat. Rep.*, **66**, 107 (1982)
- 58) B. C. Chu, *et al.*: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **219**, 389 (1981)
- 59) J. M. Whiteley: *Mol. Pharmacol.*, **19**, 505 (1981)

求人求職

求人

P-59004 研究開発者募集

高分子物性研究に経験のある方。
大卒45歳位まで、勤務地横浜市。
会社概要: 試験機ロードセル計測器製作。資本金2.4億。従業員260名。応募: 電話にて下記まで
横浜市港北区日吉 6-3-30
(株) 東洋ポールドウイン勤労課
TEL 044-63-4111

P-59005 一方社油脂研究員募集

職種: 繊維用助剤またはスペシャリティ・ケミカルズの研究業務。
資格: 理、工、農、薬などの化学系大卒または高専卒, 35歳未満の男子。待遇: 当社規定により優遇。応募: 履歴書(写真, 職歴を詳しく)当社総務部宛郵送(秘密厳守)。会社概要: 界面活性剤・粘着剤等広範なスペシャリティ・ケミカルズメーカー。資本金2億円。大阪市港区三先一丁目17-36 一方社油脂工業株式会社

求職

J-59001

研究開発業務を希望。技術開発歴26年。大学教職歴14年。化学工業・公害防止・特許・品質管理経験あり。国立大卒。工博。

連絡先 [104] 東京都中央区銀座5-12-8 高分子学会 求人求職係
中村善雄 電話 (03) 543-3771

会員ニュース

セコム科学技術振興財団の昭和58年度助成研究が決定。本会関係の受領者は下記のとおり。

酒井哲也(東京工業大学工学部) 空間電荷分極を応用した複合高分子赤外線センサーの開発とその基礎的研究。

表紙写真説明

剛直性高分子ポリ(p-オキシンベンゾエート)のフィブリル状結晶

<説明>アセトキシベンゾイックアシッドを熱媒体中に溶融分散させて重合結晶化すると、脱酢酸によって縮合した生成ポリマーは種々の結晶形態を示す。特に興味ある形態は、分子鎖方向によく結晶成長したフィブリル状の結晶がみられることである。これは不溶・不融の剛直性高分子を重合時に繊維状結晶として取り出すことができる可能性を示している。

提供=山下祐彦(岡山大学工学部)