生理活性の制御と高分子材料

谷 徹 Tohru Tani, 滋賀医科大学

1. はじめに

生理活性制御とは材料と生体との相互作用の結果として生体に何らかの活性化をもたらす反面、抑制する作用をも意味する。つまり生体の機能を変化させ、合目的な方向に調整する材料を生理活性制御材料と考える。

本論文では、従来あまり強調されていなかった生体機能を賦活する作用を加え、体液や血液と材料との相互作用を無作用から細胞破壊に至るまで一連の強さによる差として分類した。また、主に血液と関係する材料について従来の材料開発における生理活性制御の位置づけおよび今後の発展性に関し、現在開発中のわれわれの材料を中心に、材料を使用する立場から述べる。

2. 材料の作用

材料による作用には材料と生体成分の直接的な作用が根底に存在する。しかし、場合により材料表面での作用と、材料表面から遊離された物質による作用が考えられる。後者は徐放性薬物の場合であるが、本誌における“材料の作用”とは直接材料表面または内部にて起こる生体との作用とする。

一方、免疫疾患々々に対して行なった免疫吸着材による血液灌流療法の場合、材料そのものの作用は吸着であるにもかかわらず、1回の療法により十分な免疫物質が生体から除去されるため、療法/回 (session) でみれば生体機能 (特に免疫能) を制御しており、このような材料も結果的には生理活性を制御することを目的とするが、今回は材料としての作用は吸着とする。

3. 高分子材料と生体との相互作用

生理活性の制御を、材料表面における血液成分との相互作用を強さと有用性の2面から配列してみたのが図1である。相互作用の強さは左方向に反発力が、右

方向に結合力が增大する。作用が零となる点は血液成分に全く何の変化も与えない場合を意味している。生体適合性からいえば最終目標点となり、抗血栓材料や、細胞培養容器材料としては理想的と考えられる。次に強い作用として付着が考えられるが、生理活性の制御という意味では無反応と同様、活性化の完全な制御であるといえる。さらに強くなると賦活作用となる。白血球、血小板の減少反応を考えると、従来主に生体適合性の指標として考えられていた作用である。しかし従来マイナス面と考えていた作用も使用目的を変えれば有用となる可能性がある事実が報告されている¹⁾。制御の意味からすれば負の制御となるが、本稿で最も強調したい作用である。より強い作用として図1右端に近く粘着、吸着と続き、最終的に化学的結合、生体にとっては細胞破壊となる。粘着とはリンパ球、白血球、血小板などに認められ、エネルギー消費を伴う現象であり、逆にいえば賦活化または活性化を意味する。一方、吸着とは化学結合力の差から区別される。この場合、材料の血液に対する直接的な作用は活性制御とは考えられない。最も強い作用では溶血を起こす材料や、われわれが開発中のポリミキシンB固定化繊維 (PMX-F) による殺菌作用などがあげられる。現実的に、従来の材料は生体適合性の面で完全ではなく、生体との作用では賦活作用以上の強い作用を有している。

以下生体-材料相互作用の強さから、作用の少ないかまたはない場合、賦活化作用を目的とし、さらに強い

谷 徹 滋賀医科大学外科学
第一講座 (520-21 大津市 瀬田
月輪町) 助手・医博
昭和 51 年金沢大医学部卒。51
～55 年虎ノ門病院外科勤務。
55 年滋賀医科大第一外科入局。
56～60 年第一外科大学院長。
60 年より現職。専門は腹部外
科、肝・胆道系外科、人工臓器。
現在、人工肝補助装置、体外循
環を用いた人工材料及基礎的研
究、エンドトキシン除去材料の
研究に従事。＜趣味＞レコード
鑑賞、スキューバダイビング

Polymers Modulating Physiological Activities

図1 生体-材料相互作用と今後の材料開発の方向性 (→)

吸着以上の作用を目的とする場合の3群に分けて、それぞれの活性制御の意味と材料開発の方向を述べる。

I. まず相互作用の少ない材料の代表として、図1中に抗血栓材料を星印(☆)で示した。他の材料より生体適合性は良いものの、完全に作用を抑えられたものではなく、矢印は将来目指すべき相互作用のない点に向かう。

従来、生体用高分子材料が血液との接触について検討された作用は主に血液適合性(生体適合性)の目安として、赤血球、白血球、血小板、補体、凝固因子などの血液成分に及ぼす影響の程度であった。人工材料に求められたのは、血液成分を極力活性化したり消費しない性質であった。抗血栓性材料はもちろん、透析用膜や血漿分離用膜、吸着材などは、使用中の白血球、血小板の低下現象が長い間、生体適合性から問題とされ、最近ではアナフィラトキシン活性化程度により生体適合性が云々されている²⁾。これらの論議はまだ問題点も多いが、従来、人工材料に求められた能力の代表といえる。いいかえれば今までの人工材料にとって生理活性の制御とは異物としての人工材料をいかに生体に適合させ、同一化させるかにあった。つまり、生体機能の活性化を制御(抑える)することに集約された。優れた抗血栓性材料の開発はその具体例であった。

こうした生体との作用が少ないかまたはない材料は、生体成分の機能を温存したまま保持(保存)する材料でもある。抗血栓性に優れているといわれるハイドロゲルは血液成分の保存において機能を損うことが少なく、優れていたと石川らは報告³⁾している。また細胞培養を用いる実験、産業において、培養細胞はその環境をなす容器材料により賦活化され、機能が生体内とは異なるとの報告⁴⁾もあり、機能保存にとって、分離採取上の機能保存的手法⁵⁾とあいまって、今後重

大な役割をなすことが予想され、開発が期待される。

II. 賦活を目的とした材料に関しては、1972年 Greaves らが植物凝集素(phytohemagglutinin, PHA)を固定化してリンパ球を活性化することに成功した⁶⁾。1970年代になるとインターフェロン(IFN)を生体内に誘発させたり、IFNを固定化して、生体を賦活させる材料が多く報告された。中でも Langvad は IFN を固定化した材料により骨髓腫患者に血液灌流を行なってナチュラルキラー細胞活性の改善を見た⁷⁾。しかし積極的に生体の機能を賦活する考えや材料の報告は少なかった。一方、活性化作用のうち補体の活性化は現在も

生体適合性の指標とされているとおり、材料にとって活性化は問題視されるばかりであった。1978年に Terman や Bansal⁸⁾ らが報告した *Staphylococcus aureus* Cowan I の細胞壁成分である Protein A 固定化材料は、昨年まで IgG の特異的吸着除去により抗腫瘍効果が現出するとされてきたにもかかわらず、Protein A の固定化に用いた担体のみでも同様の効果が確認された⁹⁾。また Protein A を有しない同族の Wood strain 47 を固定しても同程度の抗腫瘍効果が認められたとする報告が出され¹⁰⁾、これら材料間に共通する作用がアナフィラトキシン活性化能とされる¹¹⁾に及び、補体活性化という最も生体適合性上問題となる作用が有用となる場合があることが示唆された。血液や、生体の賦活化は癌免疫療法のみならず広く一般的な生体防衛機構の賦活化という意味からも非常に重要である。

われわれは生体適合性とは別に生体機構を賦活する材料を開発、癌治療に用いるべく研究を進めている。本材料を中心に賦活の意味と材料の開発の可能性を述べる。

グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポポリサッカライド(LPS)を縮合反応によりアミノ基を有するポリスチレン繊維に固定化し、不溶性材料 LPS 固定化繊維とした(LPS-F)。

LPS は原始の海中にすでに生息した菌の内外環境を境し、しかも菌が外界に働きかけやすくする両親媒性物質である。また生体にとっては自然界屈指の賦活剤と同時にきわめて強い毒物(エンドトキシン)でもある。LPS-F を図2のごとく担癌(Vx₂腫瘍を大腿筋肉内に移植された)家兎の全血と触れさせ、血液灌流した結果、腫瘍は成長が鈍くなったり消失し、家兎は癌死をまぬがれた。また家兎に生きた結核菌を静注

して生体反応を高めておくと、血液灌流後に家兎血中にインターフェロン (IFN) や別の抗腫瘍性物質の産生が確認された。生体適合性の指標として補体、アナフィラトキシン活性化は臨床使用されている活性炭より少なかった¹¹⁾。LPS は徐放性ではなかった。以上から LPS-F は生体機能を賦活し、生体内に新しく物質を誘導できる従来考えられていなかった新しい材料であることが確認された。

今後、血液細胞の有する数多くの機能を賦活する可能性が *in vitro*, *in vivo* で考えられるが、まず材料にとっての必須条件は、遊離することなく、材料表面において作用が発揮できることである。

Ⅲ. 最後に強い相互作用を持つ材料として、吸着剤は図 1 にて○印で示した。矢印は吸着機能以外の作用をなくし、生体適合性をあげる今後の方向性を示している。また最も強い作用の溶血、細胞破壊を起こす材料は同時に溶菌、癌細胞破壊も可能なことを示し、用途により有用な場合が考えられる。

われわれは先の LPS-F とは逆に生体内のエンドトキシン (Et) を除去する目的で PMX-F を開発中である。ポリミキシン B (PL) は毒性が強く静脈内投与ができない抗生物質であるが、グラム陰性菌壁に作用し、菌体内に入ることなくして殺菌効果を発揮する。また Et とも特異的に結合することが知られている。図 3 はわれわれが PMX-F を細切りし、それぞれの菌液と振盪した結果であるが、Staph. aureus を除きグ

生理食塩水 10 ml に各菌液を $10^7 \sim 10^8$ CFU (colony forming unit) $\cdot \text{ml}^{-1}$ となるよう調整し、細切りした PMX-F (P-15 S01, S1 ~ S4) をそれぞれ 0.5 g 入れ、8 時間室温にて振盪混和した。

図 3 各種菌に対する PMX-F の抗菌作用

ラム陰性菌には滅菌効果が示され、しかも殺菌により増加する Et も減少しており PMX-F は滅菌作用のみならず、Et の中和作用も有することが証明された¹²⁾。実際に *in vivo* にて Et 血症モデル犬に対して、PMX-F による血液灌流治療を行なうと、大幅に救命率が改善されることを図 4 に示した。これら Et 中和作用は、Et と特異的に結合する PL の作用に基づくと考えられた。PL と Et との結合を基に Storm は PL を官能基とした鎖長の異なる固定化材料から図 5 のような細胞壁破壊の機序を考えた。つまり壁厚に合

図 2 Vx₂ 移植家兎に対する血液灌流実験. LPS-F 模型図と血液成分 (図右側)

わない中途半ばの鎖長の場合に抗菌性が強く
なるとした。われわれも抗菌性には鎖長が関
与していることを確認しており、溶菌能が強
い場合には溶血を起こす場合もあった。材
料-生体相互作用が最も強い材料では、その
用途により有用性が異なり、適確な用途開発
も重要である。

4. ま と め

生理活性制御材料の開発上、相互作用の作
用点は材料表面を離れないことが原則となれ
ば、生体との接触機会が必須であり、細胞に
ついては、細胞の膜表面との作用に限られる
可能性がある。ゆえに細胞-材料間における
相互作用の発生部位が細胞膜の外か
内かという検討は材料のスクリー
ニングにとってもまた生体反応機序の
解明にとっても重要な問題である
が、今まで方法的にも手段がほと
んどなく、溶解材料を固定化する程
度であった。最近、貪食細胞につ
いて内田¹³⁾らが開発しに活性酸素の検
定方法は、限られた作用とはいえ細
胞内外での活性化に差のあること
を示した。今後こういった検索法を
活用すべきと考えられる。

将来の材料には、生体との作用が
ない材料として抗血栓材料、強い作
用を有する材料では吸着や溶菌材料
があげられる。

さらにこれら材料の負の作用として極力避ける努力
がされてきた生体機能の賦活、活性化を主目的にした
材料が新しい展開として考えられ、われわれが開発中
の材料を紹介し、有用性を示した。今後は生体適合性
に関する活性化能とは区別し、有用な生体機能賦活材
料を開発すべきであると考えられる。

なお論文で提示した材料は既存または自然界に存在
する材料を固定化する手法をとったが、将来は材料表
面の官能基を人工産物に変換し表面構造の操作により
材料に機能を賦与するべきである。

文 献

- 1) J. J. Langone, Chandre Das, D. Bennett, *et al.* : *J. Immunol.*, **133**, 1057~1063 (1984)
- 2) D. E. Chenoweth : *Asaio Journal*, **7**, 44~49 (1984)
- 3) 石川善英, 笹川 滋, 板垣一郎他 : 第 14 回医用高分子シンポジウム要旨集, 25~26 (1985)

図 4 エンドトキシン血症モデル犬に対する PMX-F による血液灌流治療実験と生存率

図 5 ポリミキシンまたはオクタペプチンとリン脂質の相互作用

- 4) W. P. Reed and Z. J. Lucas : *J. Immunol.*, **155**, 395~404 (1975)
- 5) 片岡一則, 櫻井靖久, 丸山 厚他 : 人工臓器, **14**, 696~699 (1985)
- 6) Greaves, Bauminger : *Nature*, **234**, 77 (1972)
- 7) E. Langvad, H. Hyden, J. K. Petersen, *et al.* : *Drug Res.*, **30** (II) 1245~1246 (1980)
- 8) S. C. Bansal, B. R. Bansal, D. S. Terman, *et al.* : *Cancer*, **42**, 1 (1978)
- 9) S. Sukumar, B. Zbar, N. Terada, *et al.* : *J. Biol. Resp. Modif.*, **3**, 303 (1984)
- 10) B. R. Gordon, R. E. Matus, S. D. Saal, *et al.* : *JNCI*, **70**, 1127 (1983)
- 11) 谷 徹, 岡藤太郎, 小玉正智他 : 人工臓器, **14**, 834~837 (1985)
- 12) 花沢一芳, 谷 徹, 小玉正智他 : 人工臓器, **13**, 825~829 (1984)
- 13) 内田隆史, 保坂俊太郎, 三浦久美子他 : 第 14 回医用高分子シンポジウム要旨集, 61~62 (1985)