クローイングポリマー

高齢社会に貢献するバイointerフェイスの設計

—メディカルポリマーの基礎研究から製品化まで—

田中 賢

筆者が入社した会社の展示ブースで最初に目にした医療用具や人工心臓（阿久津哲造博士が開発、前テルモ会長）類の多くは、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、シリコンなどが用いられており、医療用高分子材料の起源は汎用性高分子にあるようである。その後の精力的な研究開発の結果、いくつかの生体適合性高分子が開発されてきた¹⁾。

今日の医療デバイスの多くは高分子材料から構成され、また、血液や組織に直接接触することから血液適合性や組織適合性、いわゆる生体適合性が要求される。生体と材料との接点であるバイointerフェイス（以下BIと略す）に生体適合性を簡便に付与する技術があれば、医療デバイス開発や再生医療の推進にとってはきわめて有用である。最近筆者らは、新規生体適合性高分子：ポリ(2-メトキシエチルアクリレート) (PMEA) を分子設計し、人工心肺システムに対して生体適合性をPMEAコーティングによって付与する技術を開発した。開発段階で複雑な化学構造の高分子も合成し、比較検討した結果、結局残ったのはきわめてシンプルなものであった。紆余曲折はあったものの、動物実験、安全性・溶出試験、量産化、FDA審査の難関を突破して製品化に至った。

「なぜ、このようにシンプルなホモポリマーが優れた生体適合性を有するのか？」その理由を明らかにすることこそが、次の製品開発につながると考えた。企業での基礎研究と新製品開発を両立させることが問題となる。そこで、PMEAをベースに所定の官能基を有するコポリマーの特異的な細胞認識性を明らかにし、特許出願を行いながら、バイオマテリアル分野の永年の懸案事項である生体適合性発現メカニズムの解明に取り組んだ。

その結果、PMEA表面は血液成分や組織の活性化が軽微であり、血漿タンパク質の吸着量が少ないこと、さらに、吸着タンパク質は変性が小さく、脱離しやすいことが明らかになった^{2)~4)}。生体適合性高分子の表面として、ミクロ相分離構造や生理活性物質の固定化、生体膜類似構造など¹⁾が有効であるとされてきたが、PMEAの適合性は、これらの機構では説明がつかない。そこで、生体適合性発現にBIの水の構造が重要と考え、含水PMEAの示差走査熱量(DSC)を測定した。その結果、-100℃からの昇温過程で水のcold crystallization(CC)と呼ばれるシャープな発熱ピークが-40℃付近に安定して出現することを見いだ

①生年 ②大学(院)の研究室名
と研究テーマ ③現在の専門分野

①1969年 ②北海道大学大学院地球環境科学研究科物質機能化学講座(電子科学研究所)/下村政嗣・居城邦治研究室/気液界面単分子膜をマトリックスとする核酸ポリマーの二次元配列と電子移動機能 ③バイオマテリアル工学、再生医療

した⁵⁾。このCCは、不凍水とバルク水の間間的な性質を示す凍結可能な束縛水で、ポリマー鎖と特定の相互作用により組織化された水だと考えられる。さらに、多糖、ゼラチン、ポリエチレングリコールなどの生体適合性材料でも、大きなCCの発熱ピークが観察された。一方、生体適合性に劣るPMEA類似体ではCCは認められず、CCが適合性発現のキーポイントになると推察した。過去の文献調査で、CC中における水の構造の検討やCCと適合性との相関性についての研究はないことがわかった。

その後、さまざまな分析機器を駆使した結果、CCとして観測される中間水量が多いほど適合性に優れていることが明らかになった⁶⁾。したがって、中間水が不凍水をシールドすることで、バルク水中に存在する生体成分が材料表面の不凍水に直接触れることがないため、活性化を惹起しない可能性が示唆された。しかし、生体適合性はBIでの現象であるため、表面自由エネルギーをはじめとするさまざまなパラメーターの総和であり、画一的ではない¹⁾。

平成12年末に大学に転職してからは、既存の相分離法、紡糸法、リソグラフィー法などに代わる新規な製膜技術である自己組織化法⁷⁾により作製した多孔質膜の再生医療への展開を行っているが、ここでも生体適合性がキーポイントである。PMEAの適合性発現のメカニズムは、CCにカギがあるのか？なぜCCを有するのか？CCとは本質的にどのようなダイナミクスを有する水なのか？近い将来、一般的な科学法則へ帰結し、分子設計指針が提案できる日がくることを期待している。

「ホモポリマーの時代は終わった」という言葉を鵜呑みにして、複雑な化学構造にこだわっていたら、今回の製品化には結びつかなかっただろう。“よりシンプルに”とのホモポリマーからのメッセージであると受け止めたい。

文 献

- 1) T. Tsuruta: *Adv. Polym. Sci.*, **126**, 1 (1996)
- 2) M. Tanaka, et al.: *Biomaterials*, **21**, 1471 (2000)
- 3) 田中 賢ら: *人工臓器*, **29**, 209 (2000)
- 4) M. Tanaka, et al.: *Colloids Surf. A*, **193**, 145 (2001)
- 5) M. Tanaka, et al.: *Polym. Int.*, **49**, 1709 (2000)
- 6) M. Tanaka, et al.: *Biomacromolecules*, in press
- 7) N. Maruyama, et al.: *Thin Solid Films*, **327**, 854-856 (1998)