総 説

生体材料・人工臓器への放射線の利用[†]

筏 義 人

京都大学医用高分子研究センター

606 京都市左京区聖護院川原町 53

Key Words: biomedical materials, artificial organs, radiation polymerization, radiation grafting, radiation crosslinking, hydrogels, immobilization

1. はじめに

人工臓器とかディスポーザブル医療用具に用いる医用材料には、工業材料にはみられない特殊な性質，すなわち生体安全性が不可欠である。さらに，生体親和性もできるだけ付与しなければならない。そのために原料高分子の合成，既存材料の改質，製品への成型加工などに特別な工夫が講じられたり，細心の留意が払われている。

一方，ラジオアイソトープとか電子線加速器をエネルギー源とする放射線化学反応は，通常の反応とは異なる特徴をもっている。高分子分野におけるそれらの特徴は，重合開始剤とか触媒を必要としない，固相でも反応を進められる，熱を必要としないなどである。触媒が不必要ということは，生体安全性をおびやかす最も大きな原因である溶出性の低分子化合物が材料内に含まれていないことを意味する。固相反応が可能ということは，既存の高分子材料を目的とする形状のままで医療用に改質できる，ということである。加熱が不要で低温においても反応が進められるというのは，熱に不安定なタンパク質とか細胞でも高分子材料と複合化でき，それによって新規な生体機能性材料を創り出せるということである。放射線照射と同時に滅菌も完了するが，それも上手に利用できれば放射線加工の一つの特色となる。もしも用いる放射線が物質透過能の高いγ線ならば，かさばった試料でもその内部にまで均一に化学反応を起こさせることができる。

放射線高分子反応は，通常，モノマーの重合反応(放

表 1 放射線化学反応と医用材料

放射線反応	特 徴	目 的
重 合	クリーン，低温	新材料合成（ヒドロゲル，生理活性体・高分子複合体など）
グラフト重合	基材非選択性	表面改質（生体親和性とか生物機能性の付与）
架 橋	前処理不要	高分子改質（不溶化，耐熱性向上，硬化など）
分 解	単純操作	滅菌（生体分子の不活性化）

射線重合)，高分子へのモノマーのグラフト重合反応(放射線グラフト)，高分子の主鎖開裂反応(放射線分解)，高分子鎖間の結合反応(放射線架橋)の四つに大別できる。いずれの反応も表1に示すように，安全性を第一条件とする医用材料の開発に利用することができる。すでに1979年に医用材料への放射線の利用に関する当時の文献をまとめた¹⁾が，以下にできる限り最近の研究にしばらくながら，放射線化学反応が医用材料の開発にどのように利用されようとしているかを簡単に紹介する。

2. 生体材料

2.1 生体由来材料

ヒトの臍帯とか脳硬膜，ブタの皮膚とか血管，あるいはイヌの骨などを脱抗原化とか強度向上のために化学修飾したものも医用材料として臨床使用されている。これらは，通常，生体由来材料と呼ばれており，これらに放射線が用いられるのは，ほとんどが材料の改質のためというより，滅菌のためである。

一方，ヒトの生体組織，たとえば神経，腱，皮膚，骨，筋膜なども生体組織バンクに保存されていて，滅菌してから患者に提供されている。この場合には，も

[†] Application of Radiation to Biomedical Materials and Artificial Organs. Yoshito IKADA: Research Center for Medical Polymers and Biomaterials, Kyoto University, 53, Kawara-machi, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

(a)照射してから50日後, (b)照射してから120日後

図1 照射によるラットの皮膚の強度変化 (1 krad=10Gy)

し放射線照射によって生体組織の強度が低下しなければ, 放射線法が有効な滅菌法となる。そのために, 生体組織への放射線照射効果が以前から調べられている。図1はその結果の一例である³⁾。今後, 移植外科の重要性が高まるとともに, このような生体組織への放射線照射効果がさらに深く研究されるようになるであろう。

2.2 ヒドロゲル材料

ヒドロゲルとは水に溶解しないが, 30%から80%程度の水を含有する親水性材料の総称である。一般に柔軟であり, 生体の軟組織と物理的性状が似ている。そのために, 生体との親和性のよいことが期待され, 多くの研究が発表されている³⁾。ここでいう生体親和性とは生体に過度な物理的刺激を与えないという意味であり, ミクロ的にはそれに接触するタンパク質とか細胞を変性させず, マクロ的には接触する組織に損傷を与えないということである。

ヒドロゲルはメタクリル酸 2-ヒドロキシエチル (HEMA) のような親水性モノマーのラジカル重合か水溶性高分子の後架橋によって合成される。医用材料として最もよく知られた例はポリ-HEMA のソフトコンタクトレンズである。それ以外では, 後述する薬剤放出用材料を除けば, 一般にヒドロゲルはそのままでは強度が低すぎるために, 力学性質の優れた高分子材料上に固定するとか, 布とかメッシュなどで補強している。

周囲の生体系にミクロ的にもマクロ的にも物理刺激

表2 ヒドロゲルの医療への応用例

種 類	製 法	応 用 例
単一重合体ゲル	重 合	コンタクトレンズ (ポリ-HEMA)
"	架 橋	人工ガラス体(PVA), 膜 (ポリアクリルアミド)
生体活性体複合ゲル	重 合	薬剤放出制御(ポリ-HEMA), 固定化酵素
基材表面固定化ゲル (A)	グラフト重合	生体親和性材料 (シリコーン-ビニルピロリドン)
Aへの生体活性体固定化	非放射線反応	生物機能性材料

を与えないという特性だけでもヒドロゲルは, 医用材料としていろいろな用途をもつであろう。しかし, さらにその材料に酵素とかムコ多糖のような生体活性物質を結合できれば, 生物学的機能も付与されその付加価値が一段と高まる。表2にヒドロゲルの医用材料としての一般的な用途を示した。しかし, これらのほとんどは現在まだ研究段階にあり, 臨床応用はまだ先の話である。

放射線を利用したヒドロゲルの合成は, 図2に一例を示した重合体の放射線架橋を除けば⁴⁾, ほとんどが材料表面へのヒドロゲル薄層の固定化である。これは, 主に HEMA あるいはそれと他のモノマーとの共重合によって行われる。このヒドロゲルを最も精力的に研究したのは Hoffman らであるが, それらの中から代表的な結果を以下に紹介する⁵⁾。図3は HEMA とメタクリル酸エチル (EMA) を共グラフトしたときのグラフト化ヒドロゲル層の単位面積当たりの重量, 図4はグラフト層の含水率, 表3はその厚みを示したものである。表にみられるように, かれらは数十 μm 程度の厚みのヒドロゲル層を固定化している。

図2 種々な濃度のアクリルアミド水溶液を照射したときの粘度変化 (1 kGy=100 krad)

図3 ポリエチレンに HEMA とメタクリル酸エチル (EMA) を共グラフト重合したときのモノマー組成のグラフト率に対する影響 (溶媒: 90.6%エタノール-9.4%水) (1 Mrad=10 kGy)

図4 種々な高分子基質に 2.5 kGy (0.25 Mrad) 照射して HEMA と EMA を共グラフト重合して得られたグラフト層の含水率のモノマー組成依存性

2.3 抗血栓性材料

一般に異物表面に血液が接触すると多かれ少なかれ血栓が生成する。血液と材料との接触時間が短い人工腎臓とか補助肝臓装置の場合には、抗凝血剤のヘパリンを血液に加えることによって血栓生成を一時的に防止している。ところが、半永久的に血液と接触する人工心臓とか人工心弁の場合には、材料表面自体が抗血栓性でなければならない。そのために、多くの研究者

表3 ポリエチレンに HEMA をグラフトしたときのグラフト量とグラフト層の厚みとの関係 (塩化シンナモイルで反応してから四酸化オスmiumで処理して染色)

グラフト率 (mg/cm ²)	グラフト層の厚さ (μm)
1.58	15
2.11	20
2.51	30
2.72	45

が抗血栓性材料の開発をめざして努力しているが、残念ながら、万人の認める優れた抗血栓性材料はいまだに開発されていない。

一つの大きな抗血栓性化の研究の流れは、力学特性の優れた高分子材料へ水溶性モノマーを放射線グラフトして、その表面を親水化することである。その分野においても Hoffman らが最も多量の実験結果を報告している。それらをまとめたかれの最近の総説⁹⁾によれば、放射線グラフトによる材料表面のヒドロゲル化は、抗血栓性のためには必ずしもよくないそうである。その大きな理由は、確かにヒドロゲル表面に血栓は付着しにくい、血栓はむしろその表面上で生成しやすいためである。すなわち、ヒドロゲル表面で血栓が生成しやすく、生成した血栓が表面から容易に離脱して末梢の毛細血管を閉塞してしまうというのがかれらの主張である。その根拠となる実験結果が図5⁹⁾と図6⁷⁾である。図5は表面のヒドロゲル層の含水率が高くなるほど血小板の消費量が高くなる。つまり血栓ができやすいことを示しており、図6は材料表面に血栓が付着しなくても、それが飛び離れて末梢の腎臓の血管を閉塞して血流速度を低下させるという結果を示

図5 種々のヒドロゲルをグラフトしたシリコン A-V シャントをヒビに用いたときの血小板消費量

図6 アクリルアミドをグラフトしたシリコン製カニューレを腎臓動脈に挿入したときの血流速度の経時変化 (上曲線: 未グラフトシリコン, 下曲線: グラフトシリコン)

図7 HEMA と EMA を共グラフトしたシリコン環をイヌの *vena cava* に挿入したときの血栓生成量

している。しかし、かれらもヒドロゲル表面がすべて血栓性というのではなく、その表面の親水性と疎水性のバランスこそが重要であるという。その結果を示したのが図7⁹⁾と図8⁹⁾である。なぜそのような結果が得られるのかという機構を模式的に描いたのが、図9のスケッチである⁹⁾。

一方、水溶性モノマーの放射線グラフトは、材料の抗血栓性化に有効であるという研究報告も数多い。たとえば、林らは、ポリエチレン (PE) にアクリルアミド (AAm) を空気中前照射法グラフト重合すれば、反応条件にもよるが、抗血栓性が向上するという結果を発表している⁹⁾。図10もその一例である¹⁰⁾が、前照射線量が 1.86 kC/kg (7.2 MR) の場合には、グラフト

図8 HEMA/EMA をグラフトしたシリコンおよびポリエチレンをヒヒの大腿部に A-V シャントとして用いたときの血小板消費量

率が20~30%のところでも未グラフト PE よりも閉塞時間が約6倍も長くなり、PE チューブの開存性が向上している。また、Kronick ら¹¹⁾、Fischer ら¹²⁾、Jansen ら^{13),14)}のグループもモノマーを適当に選べば、放射線グラフト重合によって抗血栓性が高まると報告している。

われわれは、このように研究グループによって放射線グラフトの評価が異なるのは、生成したグラフト層の物理構造に相違があるためと考えている。臨床使用に耐える血液接触性材料としては血栓が強く付着し、それが器質化して血液親和性を獲得するか (現在の人工血管)、最初から血栓をまったく生成しないかのいずれかでなければならない。ところが、通常のものでその中間の中途半端な性質であるという可能性が強い。いうまでもなく、放射線グラフトの目的は後者のまったく血栓を生成しない材料を創り出すことである。われわれは、その目的のためには材料表面を図

図9 A.S. ホフマンの考える疎水性と親水性のバランス

▽ : 1.8 Mrad, ○ : 3.6 Mrad,
△ : 5.6 Mrad, □ : 7.2 Mrad
図10 種々の線量を前照射したポリエチレン (PE) チューブにアクリルアミドをグラフトしたときの開存性とグラフト率との関係 (1 Mrad=10 krad)

図11 表面に水溶性鎖がグラフトされた材料と血液成分との相互作用

11に示したような構造にする必要があるという仮説を提唱している¹⁵⁾。表面の水溶性グラフト鎖が、血液中のタンパク質とか血小板が材料の実質表面と直接相互作用することを抑制する。この表面層は、Hoffman らのような分厚いヒドロゲル相ではなく、厚さが 10 nm (100 Å) 程度で含水率も 98% 程度の超親水性の超薄層である。

図11のようなグラフト層の形成は、同時照射法よりも前照射法によるグラフトのほうが明らかに容易であり、モノマーも HEMA のような親水性の低いものであってはならない。当然ながらグラフト率も重量法では測定できないほど低い。なぜならば、グラフト層が

分厚ければそこに血漿タンパク質が閉じ込められて血栓生成を逆に増長する可能性が強いからである¹⁶⁾。多くの研究者は材料表面の改質といいながら、わざわざモノマーの膨潤浸透剤を用いてグラフト重合を材料内部にまで進めているのは理解しがたいところである。なお、同時照射法のような低線量では真のグラフト重合はほとんど起こっていない¹⁷⁾。

表面のみの親水化の場合、グラフト重合の進行度は、グラフト化材料の水に対する接触角を測定することによって定性的ながら知ることができる。表4はその一例として PE に AAm を表面グラフトしたときの接触角と重量変化を示したものである¹⁸⁾。重量変化は測定誤差範囲内でゼロであるにもかかわらず、接触角は大きく低下していることが分かる。空気中前照射法であるから重合開始種はペルオキシドであり、実際に、図12¹⁹⁾にみられるように、還元剤添加によって接触角は予想される通りに変化している。このグラフト化表面の抗血栓性については、後述の“人工血管”の項において述べる。

表4 高密度 (HD) および低密度 (LD) ポリエチレン (PE) にアクリルアミドを前照射法によってグラフトしたときの重量変化と接触角変化

		PE	
		LD	HD
重量 (mg)	グラフト前	10.217	1.582
	グラフト後	10.220	1.570
接触角 (度)	照射前	90	90
	照射後でグラフト前	84	80
	グラフト後	17	0

○ : 低密度 PE, ● : 高密度 PE
図12 空気中前照射ポリエチレン (PE) に Fe^{2+} 塩の存在下でアクリルアミドをグラフトしたときの接触角変化 (前照射量: 10 kGy (1 Mrad), 重合時間: 57時間, 重合温度: 15°C)

図13 低温放射線重合による接着法を利用して生理活性体を固定化するときの反応模式図

2・4 生物機能性材料

ここでいう生物機能性とは、医薬、酵素、細胞、菌体などの生理活性体が示す特殊な生物学的性質という意味である。これらの機能の人工材料への付与は、一般に人工材料とこれらの生理活性体との複合化、たとえば固定化によって行われる。このように酵素などを固定化する理由は、生理活性体はそれらをそれぞれ単独で使用するよりも複合化によってより優れた効果を発揮する場合があるからである。たとえば、熱とかpHに不安定な生理活性体が複合化によって安定になったり、容易に反復使用できるようになるからである。薬剤の体内への放出が制御できるのも複合化の大きなメリットである。

複合化操作によって、多かれ少なかれ生理活性体の生物学的機能は低下する。特に通常の化学反応を利用して酵素を固定化する場合には、その失活度は大きい。モノマーとか高分子に生理活性体を混合して放射線を照射すれば、重合あるいは架橋生成の結果、複合化が起こる。この場合には触媒とか化学試薬を必要としないうえに、低温で反応を進めることができるので、失活の程度は低く、得られた材料の第三物質による汚れも生じないという特徴がある。

特に 0°C 以下の低温放射線重合を利用した嘉悦らの研究はユニークである²⁰⁾。かれらは、生理活性体の水分散液と HEMA のような親水性の低いモノマーとの混合物に過冷却状態にて放射線を照射し、生理活性体を複合化した。混合物は低温下で照射されるので、生理活性体の失活度は非常に少ないという。また、混合物の粘度は低温ではきわめて高くなって流動しなくなっているため、望み次第の形状に成型できる。この方法のさらに優れた特徴は低温にしたときに系中の水が氷結し、図13に示すように²⁰⁾、モノマー相に溶解しにくい生理活性体が相分離とともに界面に押しやられ、生理活性体は放射線照射の結果、そこに固定化さ

れることになる。結局、生理活性体は多孔質複合体の孔表面に固定化されるので、効率よく機能するというわけである。

かれらはこの方法で合成した生物機能性材料を酵素治療、薬剤徐放、臨床検査などに応用している。その一例として、図14にマイトマイシンCをカプセル化した複合材料

を用いて脾臓がんを治療した結果を示す²⁰⁾。

Hoffman らも放射線を利用して生物機能性材料を合成している²¹⁾。かれらは、前述のヒドロゲル作成法によって、たとえば疎水性で化学的に不活性なシリコン表面にヒドロゲル層を作り出し、その層に生理活性物質を化学法を用いて固定化した。ヒドロゲルにそれらを固定するとき、短い中間鎖をスペーサとして両者の間に入れる場合と入れない場合とがあるが、Hoffman らは ϵ -アミノカブロン酸 (ϵ -ACA) をスペーサとしている。表5と表6はヘパリンと同じく抗血栓性剤であるストレプトキナーゼをそれぞれカルボジイミド法を用いて固定化したときの結果を示したものである²²⁾。スペーサが有効に働いていることが分かるであろう。

薬剤を高分子マトリックス内に包含させて生物機能性をもたせた材料は、嘉悦以外らの多くの研究者によっても放射線を利用して合成されている。一例として、Rosiak らが抗生物質をポリウレタンスポンジに含ませ、それに AAm を重合して得られたヒドロゲルをコーティングしたときの結果を図15に示す²³⁾。

2・5 バッグ用材料

最近、血液保存用バッグのみならず、輸液用バッグにも高分子材料が用いられている。それらには、内容

図14 65歳の脾臓がん患者にマイトマイシンC-高分子複合体を投与したときの血液成分およびマイトマイシンCの濃度の経時変化

表5 ヒドロゲル*へのヘパリンの結合

表 面	結 合 型	フィルム上の ヘパリン(μg)	μg ヘパリン ($/\text{cm}^2$)
ヒドロゲル	物理的吸着	16.5	1.32
ヒドロゲル+BrCN	直接的に結合	27.1	2.06
ヒドロゲル+BrCN + ϵ -ACA+CDI	物理的吸着	5.7	0.44
ヒドロゲル+BrCN + ϵ -ACA+CDI	スペーサを介し て結合	173.0	12.60

* 15%HEMA+5%N-VP+80%
H₂O 中の5ミル厚Silastic
2.5kGy(0.25 Mrad) 照射
グラフト中27%グラフト(乾燥)+55% H₂O

表6 固定化されたストレプトキナーゼによるプラスミノゲン活性化に基づく、放射線標識されたカゼイン-セファロース・カラムからの放射能放出

ストレプトキナーゼ結合表面	結 合 型	カラムからの放射能放出 (cpm)				
		30分後	60分後	90分後	180分後	300分後
ヒドロゲル	物理的吸着	194	402	—	—	—
ヒドロゲル+BrCN	直接的に結合	607	1,254	—	—	—
ヒドロゲル +BrCN+ ϵ -ACA	物理的吸着	323	688	1,005	2,143	2,107
ヒドロゲル+BrCN + ϵ -ACA+CDI	スペーサを介して結合	1,287	2,573	3,659	3,667	3,670

図15 クロロテトラサイクリンを含有するポリアクリルアミドコート高分子材料からの薬剤徐放

物が外から見えるように透明でなければならないとか、低温でも柔軟でなければならないなどの基準がある。滅菌可能なことはいうまでもない。このような条件に合格するとともに廉価ということから、バッグ用高分子材料に軟質ポリ塩化ビニルが主として用いられている。ところが、その中に含まれている可塑剤が液中に溶出し、それが生体安全性をおびやす可能性があるので、現在、無可塑化高分子材料の研究が盛んである。その一つがエチレン-酢酸ビニル共重合体

(EVA)である。この材料は透明で柔軟であるが、蒸気滅菌操作に耐えるほどの熱安定性をもたないので、放射線架橋によって耐熱性を高めようというわけである。EVAのゲル分率の線量依存性を図16に示す²⁴⁾。

3. 人工臓器

体外血液循環装置とか体内埋込型人工臓器は一般に単一材料ではなく、多くの部材から構成されている。その部材の中でも特に重要なのは生体と接触する材料であり、それを、通常、生体材料と呼んでいる。その中の汎用的な生体材料についてはすでに上述したが、それらと人工臓器との区別は必ずしも明確ではない。したがってこれからの話

もそれらと重複する可能性がある。

3.1 人工血管

現在、臨床応用されている人工血管は、もっぱら大動脈用であり、静脈とか小動脈のように血流速度の低い血管には閉塞をきたすので長期には用いられない。したがってそのための人工血管を開発する必要があるが、いまだに満足できる低血流用人工血管は開発されていない。その大きな理由はそのような人工血管に

○: 酢酸ビニル含率=25%
●: 酢酸ビニル含率=5%
図16 エチレン-酢酸ビニル共重合体(EVA)の放射線架橋 (1 Mrad=10 kGy)

表7 ポリビニルピロリドン (PNVP) をグラフトしたシリコンチューブを仔羊の頸動脈に3日間インプラントしたときの観察結果

試料組成(%)			グラフト率 (%)	内 径 (mm)	テスト 数	閉塞した チューブ	閉塞していないチューブ	
シリコン	PNVP	H ₂ O					付着物あり	付着物なし
100	0	0	0	2	2	2	0	0
100	0	0	0	3	4	3	0	1
76	8	16	8~14	2.2~2.3	5	4	0	1
65	12	23	16~22	2.3~2.4	10	5	1	4
57	15	28	24~27	2.4~2.5	7	1	1	5
53	16	31	29~33	2.5~2.6	5	1	2	2
48	18	34	34~40	2.6~2.7	8	2	0	6

表8 ポリビニルピロリドン (PNVP) をグラフトしたシリコンチューブを仔羊の頸動脈に7日間インプラントしたときの観察結果

試料組成(%)			グラフト率 (%)	内 径 (mm)	テスト 数	閉塞した チューブ	閉塞していないチューブ	
シリコン	PNVP	H ₂ O					付着物あり	付着物なし
100	0	0	0	2	3	3	0	0
100	0	0	0	3	13	4	8	1
76	8	16	8~14	2.2~2.3	6	4	1	1
65	12	23	16~22	2.3~2.4	5	4	1	0
57	15	28	24~28	2.4~2.5	12	8	4	0
50	17	33	31~39	2.6~2.7	19	7	0	12
44	19	37	41~47	2.7~2.9	9	1	0	8

は、血液との接触面の抗血栓性のみでなく、材料に柔軟な血管壁と類似した力学特性も要求されるからである。現在、しばしば試みられている合成法は化学的に安定なエラストマーから血管用チューブを作り、その内腔面を改質して抗血栓性化することである。用いる材質は化学的劣化を起こさないようなものであるから、通常の方法では表面改質が困難であり、ここに放射線グラフト法が登場するわけである。

必ずしも人工血管を第一の開発目標としているのではないであろうが、放射線グラフトのパイオニアである Chapiro のグループは内径が2~3 mmのシリコンチューブにビニルピロリドンと同時に照射法によってグラフト重合し、それを仔羊の頸動脈に吻合して開存性を調べている^{25), 26)}。グラフト条件と移植してから3日後と7日後の開存率を示したのが表7と表8である²⁶⁾。表にみられるように、グラフト率が高いほど開存率は高く、内腔面への血栓付着も少ないようである。ここではグラフト重合をトルエンという膨潤剤の存在下にて同時照射法で行っているためにシリコンの断面方向に一樣にグラフトが起こっているが、次回からは表面のみにグラフトを局限したいとかれらは述べている。

われわれは内径約1 mmの低密度 PE チューブに空気中前照射法によって AAm をグラフト重合し、それをラットの頸動脈に吻合した^{18), 19)}。抗血栓性材料の項で述べたように、グラフト率は重量法では測定不可能なほど低かったが、水濡れ性はグラフトによって大きく向上した。その開存率を示したのが表9であるが¹⁹⁾、AAm をグラフト重合することによって血栓の生成しにくくなっていることが分かる。PE チューブがラットの血管に比較して硬すぎ、吻合部からはずれてしまったため、数日以上にわたる実験が行えなかった。

人工血管ではないが、Vale らも内径 2 mm、長さが 60 cm のシリコンチューブに HEMA とビニルピロリドン

の共グラフトを同時照射法によって行い、A-V シャントとしてその抗血栓性を評価している²⁷⁾。

3.2 人工気管

表面に組織接着性を与えるために日野らは、PE あるいはポリプロピレン製の人工気管をプラズマ酸化後、コラーゲンにてコーティングした²⁸⁾。つぎにこのコラーゲンの耐水性を高めるとともに酵素分解を受けにくくするために放射線架橋した。その結果、人工気管表面に上皮組織が生着しやすいことを認めた。

3.3 人工脾臓

人工脾臓には血糖量を測定するためのセンサーと貯

表9 内径0.8~1.0mm、長さ18mmのポリビニルアルコール (PVA)、アクリルアミド (AAm) またはアクリル酸 (AA) をグラフトしたポリエチレン (PE) をラットの頸動脈に吻合したときの開存性と閉塞の原因

	開存時間	閉塞の原因
PVA	7~28日	吻合部の離脱
AAm-グラフト化 PE	1~7日	吻合部の離脱
AA-グラフト化 PE	20~30分	血栓生成
PE	15~30分	血栓生成

図17 異なる3種の HEMA-メタクリル酸ジメチルアミノエチル-グルコースオキシダーゼ複合膜をグルコースを含有する生理食塩水に浸漬したときのゲル膜の含水率変化

蔵庫からインシュリンを送りだすためのポンプが必要であるが、Horbett らは HEMA、メタクリル酸 *N,N*-ジメチルアミノエチルなどにグルコースオキシダーゼを混合した複合膜を低温放射線重合法によって合成した²⁹⁾。この膜がグルコースに接触すると、それがグルクロン酸に酸化されるため、複合膜中のポリアミンのプロトン化が進んで膜膨潤度が増大する。図17は、グルコース濃度と膜の含水率との関係を示したものであり、このグルコースオキシダーゼを含む膜が人工臓器用センサーとして用いられる可能性のあることを示している。

3.4 人工関節

人工関節にはいろいろな種類があるが、超高分子量高密度 PE が臼蓋部によく用いられている。しかし歩行中に、金属製あるいはセラミック製の骨頭部と絶えず摩擦するために徐々にではあるが時間とともに摩擦してくる。そうなれば痛みが生じて歩行困難になるので、PE 表面を摩擦に耐えるように硬化する試みがなされている。放射線架橋による du Plessis らの研究もその一つである³⁰⁾。

3.5 人工骨

骨腫瘍とか外傷などによって欠損した骨の部分は、自分の他の骨とか動物由来の骨で補填されるが、それに人工骨を用いる研究も行われている。人工骨の主な

材質はセラミックスであるが、それには成型しにくいとかもろいという欠点があるので、セラミックス-高分子複合体を合成するという試みがある。たとえば Kamel らはアルミナ粉末とアクリル酸水溶液とからスラリーを作り、それに放射線を照射して硬化し、人工骨用の複合体を合成した³¹⁾。これをイヌの大腿骨に挿入したところ、優れた骨親和性が認められたと報告している。

3.6 人工ガラス体

現在、ガラス体の置換手術にはヒアルロン酸水溶液、変性コラーゲンゲル、液状シリコンなどが用いられているが、いずれも問題をかかえている。山内らは、PVA の7%水溶液に約 155 C/kg (0.6 MR) のγ線を照射して PVA ヒドロゲルを合成し、ガラス体を除去した家兎に同量の PVA ゲルを注入した³²⁾。結果は良好であり、2か月後には手術前と同程度にまで回復し、ゲルはガラス体中でよく一体化していた。

3.7 コンタクトレンズ

コンタクトレンズに要求される性質は、力学的性質と光学的性質を除けば、高い酸素透過性と角膜親和性である。シリコンはきわめて高い酸素透過性をもっているのでコンタクトレンズとして非常に望ましい素材である。しかし、撥水性が強すぎるために、角膜とのなじみがよくない。そこで Laizier らは、空気中前照射法によるビニルピロリドンとかアリルアルコール、HEMA などのグラフト重合を行い、シリコン表面の親水化に成功した³³⁾。

4. おわりに

上述した例以外にも、放射線を生体材料とか人工臓器の開発に利用した例は数多くある。放射線架橋によるシリカを含まない医用シリコンの合成³⁴⁾、放射線乳化重合による診断用ラテックスの合成³⁵⁾、グラフト重合とか放射線架橋による組織接着性材料の合成³⁶⁾、放射線架橋によるヒドロゲル膜の合成³⁷⁾などがその例である。

このように放射線を利用して医用材料を合成する試みが現在も活発に進められているが、臨床応用の段階にまで到達した例はまだ数えるほどしかない。しかし、いずれ近い将来に、放射線滅菌³⁸⁾あるいはラジオアイソトープによる診断とか、照射治療のように、医用材料の製造にも放射線が広く利用されることを期待したい。

文 献

- 1) 筏 義人, 嘉悦 勲: 原子力工業, **25**, 73 (1979)
- 2) Edwards, H.E. and Phillips, G.O.: *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 889 (1983)
- 3) Andrade, J.D., et al.: *ACS Symp. Ser.*, **31**, (1976)
- 4) Rosiak, J., et al.: *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 917 (1983)
- 5) Hoffman, A.S.: *ibid.*, **22**, 267 (1983)
- 6) Ratner, B.D., et al.: *J. Polym. Sci. Polym. Symp.*, **66**, 363 (1979)
- 7) Harker, L.A. and Hanson, S.R.: *J. Clin. Invest.*, **64**, 559 (1981)
- 8) Hoffman, A.S., et al.: to be published in *Artificial Organs* (1984)
- 9) 林 和子, 村田健一: 高分子論文集, **39**, 179 (1982)
- 10) 林 和子, 他: *Polym. Preprints, Japan*, **32**, 447 (1983)
- 11) Kronick, P.L.: "Synthetic Biomedical Polymers" (Szycher, M. and Robinson, W.J., eds.), p. 153, Technomic Publ., Connecticut (1980)
- 12) Fischer, J.P., et al.: *J. Polym. Sci. Polym. Symp.*, **66**, 443 (1979)
- 13) Jansen, B. and Ellinghorst, G.: *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 1195 (1981)
- 14) Jansen, B.: "Polymers in Medicine" (Chiellini, E. and Giusti, P., eds.), p. 287, Plenum Press, New York (1983)
- 15) Ikada, Y., et al.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 697 (1981)
- 16) Ikada, Y.: *Adv. Polym. Sci.*, **57**, 103 (1983)
- 17) Ikada, Y., et al.: *Macromolecules*, **8**, 276 (1975)
- 18) Ikada, Y., et al.: *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 1207 (1981)
- 19) Suzuki, M., et al.: "Physicochem. Aspects Polym. Surfaces" (Mittal, K.L., ed.), p. 923, Plenum Press, New York (1983)
- 20) Kaetsu, I.: *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 343 (1981)
- 21) Hoffman, A.S.: *ibid.*, **18**, 323 (1981)
- 22) 特公昭57-36921
- 23) Rosiak, J., et al.: *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 907 (1983)
- 24) 坂本良憲, 中井康二: 日新電機技報, **28**, 61 (1983)
- 25) Chapiro, A., et al.: *Radiat. Phys. Chem.*, **15**, 423 (1980)
- 26) Chapiro, A., et al.: *ibid.*, **18**, 1203 (1981)
- 27) Vale, B.H. and Green, R.T.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 471 (1982)
- 28) Shimizu, Y., et al.: *Biomater. Med. Dev. Art. Org.*, **5**, 49 (1977)
- 29) Horbett, T.A., et al.: *ACS Polymer Preprints*, **24**, 34 (1983)
- 30) du Plessis, T.A., et al.: *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 647 (1977)
- 31) Kamel, I.L.: *ibid.*, **9**, 711 (1977)
- 32) 山内愛造, 他: 高分子論文集, **34**, 261 (1977)
- 33) 特公昭51-13520
- 34) Chawla, A.S.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 501 (1982)
- 35) Rembaum, A., et al.: *Chemtech.*, March, 182 (1978)
- 36) Gilding, D.K., et al.: *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **24**, 411 (1978)
- 37) Ikada, Y., et al.: *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 623 (1977)
- 38) 佐藤健二: *Radioisotopes*, **32**, 431 (1983)