解 説 (テーマ / バイオ)

色材, 64 (8), 512-522 (1991)

生 体 分 解 ・ 吸 収 性 高 分 子

木 村 良 晴*

1. 序

生体と接触して分解・崩壊する高分子材料を生分解性ポリマー (biodegradable polymer) とよぶ。現在, 生分解性ポリマーは二つの視点から注目を集めている。一つは生体内, とりわけ人体の中で分解・吸収される生体吸収性材料 (bioabsorbable polymer) として, 他は自然環境の中で分解し無害化される分解性プラスチックとしてである。前者は主に縫合糸などの医用材料として用いられ, 20 年近くの開発の歴史を有している¹⁾。後者についてもやはり 20 年ぐらい前に開発プログラムがたてられたのであるが²⁾, 経済性から実用化には至らなかった。ここにきて再浮上してきたのは, 地球環境の保全が世界の緊急課題となり始めたためと思われる。本稿では, 生体との接触によって分解・崩壊する高分子材料を概括し, その分子設計ならびに構造と生分解性の関係について考察したい。さらに, 大腸菌の作用によって分解・崩壊する新しいポリウレタンについて述べ, 高分子に対する生体の作用メカニズムについて考えてみたい。

2. 高分子の生分解

高分子の生分解は, その低分子量化が誘導される分解過程と遊離された分解物が無害化される異化過程に分けられる。第一段階の分解過程には, 生体の酵素系により進行する特異的分解機構³⁾と, 酵素がなくても環境中の水との接触によって進む非特異的分解機構がある⁴⁾。前者のタイプを酵素分解型, 後者を自然分解型ともよぶ。いずれのタイプにおいても分解過程では生体や自然界で最も頻繁に生じている加水分解に第一義的な崩壊性が求められる。第二段階の異化過程においては, 分解生成物が生体の物質代謝サイクルもしくは自然のリサイクルシ

ステムに回帰することが必要である (最終的には水や二酸化炭素)。そのためには, 分解生成物は生体が処理しやすい代謝生成物もしくはその類似体である必要がある。

以上二つの要件を考慮すると, 生体吸収性材料であれ生分解性プラスチックであれ, 生分解性ポリマーは代謝生成物を構成単位とし, それらが加水分解可能な結合でつながれた構造をとることが必要である。この意味から, 炭素-炭素結合により形成されるビニルポリマーは, 一部を除いて⁵⁾, 生分解性とはなりにくい。

3. 生分解性ポリマーの種類

表-1, 表-2 にそれぞれ酵素分解型および自然分解型ポリマーの例を示す。前者にはペプチドや多糖類等の生体高分子もしくはその誘導体が多く含まれ, それらに対する分解酵素ならびに分解・代謝生成物を例示した。もともと生体によって合成される高分子に対しては, 生体自身が分解酵素や代謝系を用意しており, 生体高分子の大半は酵素分解性を示すと考えてよい。微生物が生合成する天然ポリエステル, ポリ-β-ヒドロキシアルカノエート (PHA) は自然分解もするが, 微生物の放出する酵素の存在により分解速度は飛躍的に増大する⁶⁾。

一方, 自然分解型の生分解性ポリマーの代表例は, 脂肪族のポリエステル, ポリカーボネート等の合成高分子である。いずれも水と接触すると徐々に加水分解されて, 毒性の低い低分子化合物もしくはオリゴマーとなる。生体内においても体液によってほぼ同じ機構で非特異的に加水分解されるので, 生体部位による分解性の違

平成 3.5.15 受理
Biodegradable and Bioabsorbable Polymers
Yoshiharu KIMURA

* 京都工芸繊維大学・繊維学部
京都市左京区松ヶ崎 (〒 600)

〔氏名〕 きむら よしはる

〔現職〕 京都工芸繊維大学繊維学部教授

〔趣味〕 ゴルフ, 囲碁

〔経歴〕 京都大学大学院工学研究科博士課程修了 (1976), アイオワ大学, 滋賀県立短期大学を経て1981年より京都工芸繊維大学助手, 1990年より現職。

表-1 酵素分解型生体吸収性高分子の種類

種類	構造	例	抗原性	分解酵素	分解・代謝生成物
ペプチド タンパク	$\text{-(HN-CH(R)-C(=O))}_n$	アルブミン (R=20種のアミノ酸) フィブリンノーゲン (") コラーゲン (カッタガット) ゼラチン $\left[\begin{array}{l} ((\text{Gly-Pro-X})_n \\ \text{Xは他のアミノ酸}) \end{array} \right]$	- ± ± -	ペプチダーゼ (キモトリプシン) ペプシン パンスイン etc.)	アミノ酸
ポリアミノ酸	$\text{-(HN-CH(R)-C(=O))}_n$	ポリグルタミン酸 (R=(CH ₂) ₂ COOH) ポリアスパラギン酸 (R=CH ₂ COOH) ポリリジン (R=(CH ₂) ₄ NH ₂)			"
多糖		アミロース (ヒドロキシエチルスターチ) (R=H) (R=CH ₂ CH ₂ OH) デキストラン (R=H) アルギン酸 キチン (R=COCH ₃)	- - ± ±	アミラーゼ " リゾチーム	グルコース " D-マンヌロン酸 L-グルロン酸 N-アセチルグルコサミン
ポリエステル	$\text{-(O-CH(R)-C(=O))}_n$	ポリ-β-ヒドロキシアルカノエート (R=Me, Et, etc.)	-	エステラーゼ	β-ヒドロキシ酪酸等
核酸		合成DNA (B:チミン, etc.)	±	ヌクレアーゼ	ヌクレオシドリン酸

表-2 自然分解型生体吸収性高分子の種類

種 類	構 造	例	分 解・代 謝 生 成 物
ポリエステル ポリ(α -ヒドロキシ酸)	$\text{-(O-CH(R)-C(=O))}_n$	ポリグリコール酸(R=H) ポリ乳酸(R=Me) グリコール酸-乳酸共重合体(ポリグラクチン) りんご酸(R=CH ₂ COOH)共重合体 ラクチド- ω -カプロラクチン共重合体	グリコール酸 乳酸 りんご酸
ポリ(ω -ヒドロキシカルボン酸)	$\text{-(O-(CH}_2\text{)}_x\text{-C(=O))}_n$ $\text{-(O-CH(R)-CH}_2\text{-C(=O))}_n$	ポリ- ω -カプロラクチン(x=5) ポリ- β -ヒドロキシアルカノエート(R=Me, Et)	ϵ -カプリン酸 β -ヒドロキシ酪酸
ポリ(エステル-エーテル)	$\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-C(=O))}_n$	ポリジオキサノーン(x=1) ポリ-1,4-ジオキセパン-7-オン(x=2)	2-ヒドロキシエチル カルボキシメチル エーテル
ポリ(エステル-カーボネート)	$\text{-(O(CH}_2\text{C)}_x\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC)}_y\text{)}_n$	グリコリド-トリメチレンカーボネート共重合体	グリコール酸 トリメチレングリコール
ポリ酸無水物	$\text{-(O(CH}_2\text{C)}_x\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC)}_y\text{)}_n$ $\text{-(C(=O)-CH}_2\text{)}_x\text{-O-}$ $\text{-(C-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-C(=O))}_n$	ポリセバシン酸無水物(x=6) ポリ- ω -(カルボキシフェノキシ)アルキル カルボン酸無水物	セバシン酸 多価アルコール
ポリオルトエステル	$\text{-(O(CH}_2\text{)}_x\text{-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O)}_n$	ポリ-1,3-ジオキササン-2-オン(x=3) ポリデブシペプチド(R=R'=Me, x=1) ^a	トリメチレングリコール アミノ酸, ヒドロキシ酸
ポリ(アミド-エステル)	$\text{-(NHCH(R)-C(=O))}_n$	ポリ- α -シアノアクリル酸エチル(R=Et)	ホルマリン シアノ酢酸エチル
ポリシアノアクリル酸エステル	$\text{-(CH}_2\text{-C(CN)-COOR)}_n$	ポリホスファゼン(R=imidazolyl, p-cresyl) ヒドロキシアパタイト	リン酸, アンモニア, その他 リン酸, カルシウム

a) エステラーゼやペプチダーゼによって分解が加速される。

いはほとんど見られない。分解生成物は生体内で代謝されるか、生体外に排泄ののち他の生体によって無害化される。

用途から見ると、生体材料には自然分解型が、また、生分解性プラスチックには酵素分解型が適している。これは相反するような印象を与えるかもしれないが、次のような理由からである。自然分解型は空気中の水分によっても分解を受け、劣化を生ずるのに対して、酵素分解型は生体との接触があまり生じない通常の使用条件下では比較的安定である。したがって、使用中にはできるだけ分解されず、自然界に放棄された時点で速やかに分解することが望ましい生分解性プラスチックには自然分解型より酵素分解型ポリマーのほうが適している。一方、生体材料として酵素分解型ポリマーを用いると、各部位において酵素の種類や存在量が異なっているため分解時間を予測することが困難となるうえ生体反応を惹起しやすい。自然分解型ポリマーは体液との接触により非特異的に分解されるため、生体部位による分解性の違いはほとんど生じない。また、免疫原性の低い脂肪族ポリエステルを用いる限り生体反応も刺激しない。それゆえ、埋込み型の吸収性材料としては自然分解型の方が適しているという訳である^{4,5)}。

4. ポリマーの分解速度

分解性材料といえども、一定期間は大きな分解や変性を生ずることなく望みの材料強度を保持し、機能を果たす必要がある。その期間が材料寿命である。材料としての寿命が尽きてもその構成物質はすぐには消滅しないで存続する。その期間が化合物としての寿命である。高分子材料では往々にして材料寿命と化合物寿命に開きが見られ、長い材料寿命を持つものはより長い化合物寿命を有し、長期間残留して環境を害し、生体の活動を妨げる原因となる⁷⁾。

材料の分解速度は高分子の化学構造だけでなく固体構造や形態とも関連性を有している。高分子材料は、結晶性、ガラス状およびゴム状材料に分けられるが⁸⁾、高分子に対する反応は表面から生じて、非晶性領域に進行し、続いて結晶領域に拡大するパターンを取るのが普通である。従って、もし同じような化学構造を持つならば、分解速度は結晶性高分子<ガラス状高分子<ゴム状高分子の順に大きくなる⁹⁾。

5. 生体吸収性高分子

生体吸収性高分子は体内に埋入されてもやがて消滅し残留・蓄積を生じないので、生体が自己修復を行う間の

一時補修材やスローリリースを目的とした薬剤のキャリアーとして理想的である。

5.1 吸収性素材

生体吸収性高分子の分子設計に当たっては、上記の生分解性に関する構造要件の他に次のような生体適合性、材料物性・機能上の条件もあわせて考慮されねばならない。①素材自体が免疫原性、毒性を持たないこと、②適度な分解速度を有すること、③分解で生ずるオリゴマーや低分子が毒性を示さずに代謝・排泄されること、④適度な力学特性を保持することなどである。特に、④は吸収性材料の性能・機能・用途に関連する重要なファクターで、繊維、布、チューブ、ロッド、板等の形状物を得るためには、十分な分子量とバルク物性を備えた成形性の良い素材を用いる必要がある⁴⁾。

前述のようにペプチドなどの生体高分子は吸収性材料として理想的であるように思われるが、これらは、①微妙な個体差がある、②生理活性が強く抗原性を示し拒否反応を生じやすい、③基質特異性を有する酵素の存在確率が生体の各部位によって異なるため分解時間の予測が困難である、④水溶性もしくは親水性が強く生体内で材料強度が保持されにくいなどの欠点がある。そのため、比較的強度が高くて生体適合性も高いコラーゲン¹⁰⁾やキチン¹¹⁾を除いて、生体材料としては特殊な用途にしか用いられない¹²⁾。

それに対して、自然加水分解型の吸収性材料は免疫原性が低くて生体を刺激しないうえ、バルク物性の制御もより容易である。特に、炭素数2～4の1成分型ポリエステル¹³⁾であるポリ(α-オキシ酸)およびその誘導体は、①加水分解によって生成するα-オキシ酸が生体内における代謝中間体であるため生体毒性がなくて代謝されやすい、②高重合体が得られ力学的性質の良い材料となる、③疎水的であるが分解速度が適当である、④簡単な共重合による物性制御が可能であり、多目的な利用ができる等の長所を有しており、強度を必要とする成形素材としては、他に類例がないのが現状である。その反面、①結晶性が高く、固すぎて軟組織適合性が低い、②分解速度の制御がやりにくい、③薬剤の固定など化学的な修飾ができない等の短所も指摘されている¹⁴⁾。

5.2 ポリ(α-オキシ酸)

このポリエステルの代表例はグリコール酸、乳酸を単位とするポリグリコール酸(polyglycolic acid; PGA)、ポリ乳酸(polylactic acid; PLA)である。後者は不斉炭素を持つので、モノマー単位の絶対配置によりR体(D体)、S体(L体)、およびラセミ体(RS体、DL体)が存在する((1)式)。それぞれポリ-L-乳酸(PLLA)、

ポリ-D-乳酸 (PDLA), ポリ-DL-乳酸 (PDLLA) と表記される。これらのポリマーは、①グリコール酸や乳酸の加熱脱水重合、② α -ハロ酢酸、 α -ハロプロピオン酸の脱ハロゲン化水素等の縮重合によって合成されるが重合度が上昇しない。従って、この縮合により得られたオリゴマーを一旦減圧下に加熱分解して、環状二量体であるグリコリド、ラクチドを得、これらを開環重合することにより目的の高分子を合成する方法が取られる ((2) 式)。重合の触媒としては一般のエステル交換触媒が用いられるが¹⁵⁾、重合後も触媒は生成物中に残るので分解・吸収時に生体毒となってしまう。それ故、経験的に毒性の低いことが認められているオクチル酸スズ ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO})_2\text{Sn}^{\text{II}}$) がよく用いられている。将来は Al^{3+} , Zn^{2+} 系の強力触媒の適用も検討されねばならないであろう¹⁶⁾。このようにグリコリド、ラクチドの開環重合によって得た PGA PLA はそれぞれポリグリコリド (polyglycolide), ポリラクチド (polylactide) とよばれることもある。また、グリコリドとラクチドの開環共重合によってグリコール酸-乳酸共重合体が得られる ((3) 式)。これは、別名ポリグラクチン (polyglactin) とよばれ、共重合組成を変えることによりホモポリマーとは異なった物性が得られる¹⁷⁾。

PGA の分子鎖は平面ジグザグでその結晶密度は 1.605 g/cm^3 であるのに対して PLLA の分子鎖は α -ヘリックス構造をとり、その結晶密度も 1.290 g/cm^3 とやや低い。それに対して PDLLA は非晶性で、常温ではガラス状である。一方、PLLA と PDLA を混合して得られるステレオコンプレックスはホモポリマーより融点 (230°C) が高くなり、高強度材料となる潜在性を秘めている¹⁸⁾。ポリグラクチンの物性はグリコリド/ラクチド組成に依存するが、グリコリド組成が $0.25 \sim 0.75$ まではガラス状高分子に、 0.25 以下では PGA 類似の、 0.75 以上では PLA 類似の高分子となる¹⁷⁾。

繊維強度からみた半減期は PGA で軟組織の修復に必要な $2 \sim 3$ 週間、PLLA で硬組織の修復に必要な $3 \sim 6$ か月であることが認められている^{19), 20)}。また、共重合体のポリグラクチンでは非晶領域が拡大し、加水分解されやすくなる。いずれにしても、ポリエステル物性および分解・吸収速度は結晶化度依存性が強い。従って、材料の作成条件等によっても強い影響を受け、不完全結晶が生成しやすいフィルム等では強度の半減期はかなり小さくなる²¹⁾。

5.3 ポリ (α -オキシ酸) の改質

PGA や PLLA の物性や分解吸収速度の制御をグリコリドやラクチドと他のモノマーとの共重合によって行う

ことも可能である。これは、他のセグメントの介在により結晶化度および非晶領域自体の性質を変えようとするものである。このような試みは、カプロラクトン²²⁾やモルホリン-2,5-ジオン²⁴⁾との共重合によって試みられている。また、環状ジエステルとトリメチレンカーボネート (1,3-dioxane-2-one) との共重合によって得られるポリ (エステル-カーボネート) も同じ範ちゅうで捕えられる ((4) 式)²⁴⁾。最近、著者らは L-リンド酸とグリコール酸単位から構成される環状ジエステル、3(S)-[(benzyloxycarbonyl)methyl]-1,4-dioxane-2,5-dione (BMD) を合成し、グリコリドやラクチドと共重合のち水素化分解を行い、ベンジル基を脱保護して側鎖にカルボキシル基を有するポリ (α -オキシ酸) を合成した ((5) 式)²⁵⁾。このポリマーは、飛躍的に高い生体内分解性を有するだけでなく、側鎖カルボキシル基への化学修飾が可能であるため、新たな機能性吸収性材料として期待される。

また、最近開発された 1,4-ジオキサン-2-オン (1,4-dioxan-2-one)²⁶⁾、1,4-ジオキセパン-7-オン (1,4-dioxepan-7-one)²⁷⁾ の開環重合により得られる脂肪族のポリ (エステル-エーテル) ((6) 式) も柔軟性を兼ね備えた高強度の吸収性素材として利用される。

一方、グリコリドやラクチドとポリエーテル (ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等) とのブロック共重合により柔軟で高い親水性を有する吸収性材料が得られている²⁸⁾。特にポリエチレングリコール組成の高いブロック重合体は組織再生のマトリックスとして注目されている²⁹⁾。

表-3 に代表的な吸収性材料の性質をまとめた。これらのポリマーは現在のところ、縫合糸、創傷保護材、徐放薬用マイクロカプセルを除いて、まだ実用化に至っていないものが多い。今後、人工骨、ハイブリッド型人工臓器等の分野にも臨床試験を経て徐々に実現するものと考えられる。

6. 生分解性プラスチック

高分子の環境中における崩壊性を高めるためにいろいろの方法が考案されているが、土中や海水中の微生物の作用により分解される生分解性ポリマー (バイオプラスチック) の開発が最も有力視されている³⁰⁾。分解物の環境適合性を考えると、酵素分解型の高分子が適しており、その候補として微生物の産生するポリ- β -ヒドロキシアルカノエート (PHA) およびその誘導体 (微生物ポリエステルともいう) が注目を集めている^{31), 32)}。PHA は主鎖炭素数が 4 以上の 1 成分型脂肪族ポリエステルで

表-3 ポリ (α -オキシ酸) とその誘導体の性質

		T_m (°C)	T_g (°C)	T_{dec} (°C)	強度 (kg/mm ²)	弾性率 (kg/mm ²)	伸度 (%)	繊維形態	商品名
ポリグリコール酸	結晶性	230	36	260	89	840	30	マルチフィラメント	Dexon (Davis+Geck) その他 ^a
ポリ-L-乳酸	"	170	56	220	90				
ポリ-DL-乳酸	非晶性	—	57 ^a						
ポリグラクチン (グリコリド/ラクチド =9/1)	結晶性 ^b	200	40	250	85	860	24	"	Vicryl (Ethicon)
ポリジオキサノン	結晶性				49	210	35	モノフィラメント	PDS (Ethicon)
グリコリド/トリメチレン カーボネート共重合体	結晶性 ^b				55	240	45	"	Maxon (Davis+Geck)

a) 分子量依存性大

b) 組成によって異なる

あるが、比較的高強度材料となる。これについてはこのシリーズでとりあげられるので詳しく述べないが、将来、その大量合成を行うのなら、化学合成も検討されねばならない。化学合成においては β 位の不斉炭素の立体制御が課題となっている³³⁾。ラセミ体では高強度が期待される結晶性高分子とならないからである ((7) 式)。

また、PHA 類の生体内における加水分解速度はきわめて遅く (数年の分解時間)、吸収性材料として医療分野で利用することは困難であろう。

7. 大腸内崩壊性ポリマー

生体内で分解・代謝される生体吸収性高分子に対して、分解はされるが分解物が長期間にわたって体内に残留するような非吸収性分解性ポリマーは、埋込み用材料としては使用できないが、消化管系のように排泄可能な部位に対しては十分な機能を果たすことができる³⁴⁾。我々は大腸内の腸内細菌の作用によって崩壊するポリウレタンを開発し、大腸を標的とするドラッグデリバリーシステム (DDS) の検討を行った³⁵⁾。

7.1 大腸における代謝とアゾ還元酵素

大腸には独自の消化酵素はないが、肝臓に匹敵する代謝が腸内細菌によって行われている。大腸に常在する腸内細菌は 100 種以上、総生菌数は 100 兆にも達し、排泄される人糞の重量の約 75% は腸内細菌の生菌や死骸で占められている。腸内細菌の 99% は嫌気性菌であり、その活動エネルギーは主として還元反応を伴う代謝から賄われる。従って、大腸内では多種多様の還元反応が営まれているが、その一つに芳香族アゾ基のアミノ基への還元反応がある ((8) 式)。これは腸内細菌の産生するアゾ結合還元酵素の作用によるものであり、動物が色つきの食料を多く食べても体内で脱色されて排泄されるの

は主にこの代謝作用による。我々はこのアゾ基を主鎖骨格に導入したポリマーを合成し、腸内細菌によって効率的に崩壊される皮膜高分子の開発を検討した。

7.2 アゾ含有セグメント化ポリウレタン

ポリマーとしてはポリウレタンを選んだが、その理由はポリウレタンが、①ジオールとジイソシアナートとの重付加により容易に合成される³⁶⁾、②様々な分子設計が可能で機能性の付与、物性制御がしやすい、③人工臓器材料 (例えば人工心臓、人工血管など) として広範に用いられており、生体適合性が高い、④消化管の中では非吸収性であり、胃や小腸で分解されないなどの特徴を有しているからである。

ジイソシアナート成分に m-xylylene diisocyanate (m-XDI), hexamethylene diisocyanate (HMDI), isopholone diisocyanate (IPDI) を用い、三種のジオール成分、すなわちアゾセグメントを形成する m, m'-ジヒドロキシアゾベンゼン、親水性セグメントを形成する平均分子量 2,000 ($M_w/M_n=1.2$ で単分散) のポリエチレングリコール (PEG)、疎水性セグメントを形成するプロピレングリコール (PG) と反応させ目的のセグメント化ポリウレタン I~III を得た (表-4)。いずれも赤褐色の固体で分子量は約 9,000~20,000 の範囲であった。親水性セグメントはポリマーに適度な親水性と柔軟性を与えて腸内細菌との親和性を高めるとともに、水溶性薬剤の透過性制御に大きな役割を果たす。疎水性セグメントは溶媒への溶解性や皮膜の力学的性質を支配する。これらのセグメント比を変えることにより、崩壊性、柔軟性、膨潤性等の膜物性を制御できる。

腸内細菌の培養液 (ヒト大便培地) は、まず、できるだけ空気と接触させずに人糞を採取し、GAM 半流動性高層培地 (general anaerobic medium) に加えて密閉容

表-4 アゾ含有セグメント化ポリウレタン

Polyurethane	Segment		Segment Ratios		Yield (%)	M _w ^{a)}
	R 1	R 2	PEG/PG (w/w)	Azo (mol %)		
I	$\text{—H}_2\text{C—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2\text{—}$	$\text{—H}_2\text{C—C}_6\text{H}_4\text{—N=N—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2\text{—}$	50/50	〃	78	10700
II	$\text{—(CH}_2\text{)}_6\text{—}$	〃	〃	〃	98	21000
III	$\text{—CH}_2\text{—C(CH}_3\text{)}_2\text{—CH}_2\text{—}$	〃	〃	〃	76	10100

a) By GPC

器中, 37°C で嫌氣的に培養して作製した。色素の還元実験よりこの培地には強いアゾ還元活性があることが確認された。また培地の還元力は数日間維持され, その後急速に低下することも見出された。

上記 3 種のポリウレタンを 1,4-ジオキサン (DOX) 溶媒に溶かしてキャストフィルムを作製し, 腸内細菌培養液中で所定時間嫌氣的にインキュベートした。図-1 に 37°C で 2 日間処理した 3 種のフィルムと無菌の GAM 培地中で浸漬したコントロールフィルムの SEM 写真を示す。ポリウレタン I の場合, コントロールには大きな変化が見られないのに対して, 腸内細菌培養液に浸漬されたフィルムには侵食によりできた多くの割れ目が観察される。ポリウレタン III では腸内細菌培養培地に浸漬しても全くフィルムの形状に変化が現われていない。一方, ポリウレタン II のフィルムには, 成形時に多くの細孔が形成され, 腸内細菌培養培地に浸漬後, その細孔が大きくなったものがいくつか観察される。熱分析の結果, I はゴム状, II は結晶状, III はガラス状の高分子であることが示され, このポリマーの固体構造の違いがフィルムの崩壊性に反映されたものと考えられる。分子間力の最も弱いゴム状ポリマーが最も崩壊しやすいことは容易に理解できよう。また, セグメント比を変えた同様のポリマー崩壊試験よりアゾおよび親水性セグメントの含有率が高いほど崩壊性が上昇することも見出された。

疎水性のポリウレタンがほとんど分解しないことから, ポリマーに水を膨潤させてアゾ還元酵素を内部に引付けるために親水性セグメントは不可欠と考えられる。

腸内細菌培養培地中で浸漬されたフィルムの UV スペクトルからアゾ含有率が浸漬前に比べて約 50% に低下していることが判明した。これは腸内細菌の作用によりアゾ基が還元されることの証左となる。しかしながら, 浸漬前後で分子量の変化はほとんど認められなかった。このことよりアゾ基はヒドラゾ基へ還元されるものと推定し, 化学的にアゾ→ヒドラゾ還元を行い標品を作製したところ両者は一致することが確認された。また, このヒドラゾ還元ポリマーは流動性が大きくてフィルム化が困難であることも見出された。従って, フィルムの崩壊はポリウレタンの分子鎖の切断による低分子量化によってもたらされるものではなく, アゾセグメントの化学変化に伴う膜構造の変化により生ずると考えられる。フィルムの崩壊速度はこのほかポリマーの分子量が低いほど速いことが認められた。

7.3 コーティングベレットの薬剤放出性

腸内細菌によりフィルムの崩壊が確認されたポリウレタン I を用いて, 薬剤放出試験を行った。まず, 薬剤ベレット (親水性薬剤 FOY-305 を使用) に組成の異なるポリウレタン Ia~c をコーティングした。これを, 腸内細菌培養培地および無菌培地中にインキュベートし, 培

図-1 菌培地および無菌培地中に浸漬後のポリウレタンフィルムの SEM 写真 (37°C, 2 days)

- (a) ポリウレタン I (無菌培地)
- (b) ポリウレタン I (菌培地)
- (c) ポリウレタン II (無菌培地)
- (d) ポリウレタン II (菌培地)
- (e) ポリウレタン III (無菌培地)
- (f) ポリウレタン III (菌培地)

図-3 腸内細菌 (I. F.) の作用による膜崩壊機構と薬剤放出

図-2 ポリウレタン I をコーティングした薬剤ペレット (FOY-305) を菌培地 (open) および無菌培地 (closed) 中に浸漬した場合の薬剤放出性 (図内にポリウレタンの組成を示す)

養液を経時的に採取しながら HPLC で放出された薬剤量を測定し比較した。結果を図-2 に示す。アゾセグメントを 5% 含有する Ia のコーティングペレットでは、無菌培地中においても浸漬後 4 時間ぐらいから徐々に薬剤放出が観察されたが、明らかに菌培地中での放出速度のほうが速いことが分かる。菌培地中では 6 時間経過後約 20% の薬剤が放出され、徐放性のパターンを示した。この種のパターンは吸収を目的とするには適していない。一方、アゾセグメントを 10% 含有する Ib のコーティングペレットでは菌培地中と無菌培地中より大きな放出速度の差を認めた。菌培地中では浸漬後約 2 時間で薬物の放出が始まり、約 6 時間後にはほぼ放出が完了することが分かる。また、PEG 含有量の高い Ic のコーティングペレットでは菌培地に浸漬後ただちに薬剤の放出が開始され、約 4 時間後にはほぼ放出が終了した。おそらく親水性の向上により腸内細菌とアゾセグメントの接触が容易になり皮膜の崩壊を早めたものと考えられる。しかしながら、無菌培地中においても薬剤のかなりの量の放出が認められた。これは膜が水により膨潤するため親水性薬剤が漏れ出てきたためと考えられる。これらの結果から各セグメントの比を変化させることによって薬剤放出のパターンを制御できることが示された。

このほかソフトカプセルのコーティングについても放出実験を行い、同様の結果を得ている(ソフトカプセルには同じ親水性の薬剤とトリカプリル酸グリセリンと大豆レシチンを 25/4/1 (重量比) に混合した懸濁液を充填したものを用いた)。また、ビーグル犬を用いて *in vivo* における薬剤放出についても検討を行っており、これまでに、薬剤が胃や小腸では放出されず、大腸に達したのち放出・吸収されるという結果を確認している。

7.4 膜の崩壊・薬剤放出のモデル機構

図-3 にポリウレタン皮膜の崩壊機構ならびに薬剤放出機構を示す。非晶性のポリウレタン中においては、剛直なアゾセグメントの一部は凝集して一種の物理的架橋点を形成しているものと考えられる。表面近傍に存在するこのアゾセグメントに腸内細菌が接近し、アゾ還元酵素を放出してヒドラゾ基への還元が行われる。この還元によって架橋点が破壊されると同時に近傍の親水性の増大が生じ、そこから水が浸透し膜の膨潤度が増大する。これにより内部の水溶性薬剤の浸透速度が増大し外部への放出速度が高まるというものである。

以上の結果よりアゾ基を主鎖に有するポリウレタンが腸内細菌により崩壊すること、それに伴って内部に包括された薬剤を放出することが見出された。また、構造制御により薬剤放出パターンの選択が可能となり、大腸の

上行、横行、下行結腸のいずれかの部位で高濃度に薬剤を放出させて吸収させたり、徐々に放出させてスローリリース型のデリバリーを行ったりすることもできる。

大腸では物質輸送が単純受動拡散で進み、吸収力も極めて高いので薬剤の輸送・吸収の制御は比較的容易と思われる。適当な送達法さえ開発されれば DDS には都合の良い臓器といえる³⁷⁾。今後、毒性等の諸問題が解決されるならば、大腸標的指向性を有する新しい DDS が実現される可能性が大きい。これにより、今まで経口投与ができなかった様々な医薬のデリバリーが可能になり、広い応用が開かれよう。特に、バイオテクノロジーによりペプチド系の医薬がこれから多く利用されてくるが、それらの製剤法として欠くことのできない手段となるであろう³⁸⁾。また、このシステムの詳細な研究により、高分子と細胞や酵素との相互作用についても新たな知見が得られるものと期待される。

8. おわりに

以上、おおざっぱに生分解性ポリマーの分類と大腸内崩壊性高分子における高分子構造と腸内細菌との相互作用の関係について述べた。生分解性ポリマーは積極的な生体反応をしているとはいえないが、生体と材料の相補的關係が構築された成功例の一つといえる。将来、さらに高度な生体反応を利用した分解性ポリマーの分子設計が行なわれ、それに伴って、より高次の機能を有する生体親和性吸収性材料や生分解性プラスチックの開発も可能となろう。

文 献

- 1) E. J. Frazza, E. E. Schmitt: *J. Biomed. Mater. Res. Symposium*, 1, 43 (1971)
- 2) 山下岩男: “生分解性プラスチック” 加工技術研究会 (1990)
- 3) A. L. Lehninger: “基本生化学” (山科郁男, 山羽力訳) p.164, 広川書店 (1975)
- 4) 筏義人: “高分子新素材便覧” (高分子学会編) p.322, 丸善 (1989)
- 5) 嶋尾正行: “特異な機能を有する微生物とその応用” (バイオ高分子研究法 4, バイオ・高分子研究会編) p.1 (1989)
- 6) Y. Doi, Y. Kanesawa, M. Kunioka, T. Saito: *Macromolecules*, 23, 26 (1990)
- 7) E. Roggendorf: *J. Biomed. Mater. Res.*, 10, 123 (1976)
- 8) 筏義人: “医用高分子材料” (高分子新素材 20), 高分子学会編, p.84, (1989)
- 9) 木村良晴: “医療機能材料, 高分子医療機能材料シリーズ第 9 巻” (高分子学会編), 共立出版 (1990)
- 10) M. Chvapil: *J. Biomed. Mater. Res.*, 11, 721

- (1977)
- 11) “新機能繊維活用ハンドブック”, p.217, 工業調査会 (1988)
 - 12) 日本化学会編: “医用材料の化学”, (化学総説 21) p.169, 学会出版センター (1978)
 - 13) 筏義人: 高分子加工, 30, 208, 255 (1981)
 - 14) H. J. Sanders: *C & E News*, April 1, 1985, p.31
 - 15) H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte, M. Berl: *Makromol. Chem., Suppl.*, 12, 25 (1985)
 - 16) 木村良晴, 城谷健二, 北尾敏男: 高分子加工, 37, 327 (1988)
 - 17) D. K. Gilding, A. M. Reed: *Polymer*, 20, 1459 (1979)
 - 18) Y. Ikada, K. Jamshidi, H. Tsuji, S.-H. Hyon: *Macromolecules*, 20, 906 (1987)
 - 19) R. A. Miller, J. M. Brady, D. E. Cutright: *J. Biomed. Mat. Res.*, 11, 711 (1977)
 - 20) K. Jamshidi, S.-H. Hyon, T. Nakamura, Y. Ikada, Y. Shimizu, T. Teramatsu: “Biological Biomechanical Performance of Biomaterials” (P. Christel, A. Meunier, A. J. C. Lee Ed.), p.227, Elsevier (1986)
 - 21) 玄丞然, 車源日, 筏義人: 高分子学会予稿集, 39 [7], 2319 (1990)
 - 22) H. R. Kricheldorf, T. Mang, J. M. Jonte: *Macromolecules*, 17, 2173 (1984)
 - 23) J. Helder, J. Feijen, S. J. Lee, S. W. Kim: *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, 7, 193 (1986)
 - 24) A. R. Kats, D. P. Mukherjee, A. L. Kaganov, S. Gordon: *Surg. Gynecol. Obstet.*, 161, 213 (1985)
 - 25) Y. Kimura, K. Shirotani, H. Yamane, T. Kitao: *Macromolecules*, 21, 3338 (1988)
 - 26) D. F. Williams, C. C. Chu, J. Dwyer: *J. Appl. Polym. Sci.*, 29, 1865 (1984)
 - 27) A. Kafrawy, S. W. Shalaby: *J. Bioact. Compat. Polym.*, 1, 431 (1986)
 - 28) Y. Kimura, Y. Matsuzaki, H. Yamane, T. Kitao: *Polymer*, 30, 1342 (1989)
 - 29) 宮本紳平, 高岡邦夫, 吉川秀樹, 増原健作, 橋本淳, 小野啓郎, 岡田隆雄: 第 11 回日本バイオマテリアル学会大会予稿集 (於 京都大学), p. 78 (1986)
 - 30) 篠崎哲: *NIKKEI NEW MATERIALS*, 1990 年 3 月 26 日号, 33
 - 31) N. Uttley: *フレグランス ジャーナル*, 78, 83 (1986)
 - 32) Y. Dol, M. Kunioka, Y. Nakamura, K. Soga: *Macromolecules*, 21, 2722 (1988)
 - 33) R. A. Gross, C. DeMello, R. W. Lenz, H. Brandl, R. C. Fuller: *Macromolecules*, 22, 1106 (1989)
 - 34) M. Saffran, G. Kumar, C. Savariar, J. C. Burnham, F. Williams, D. C. Neckers: *Science*, 233, 1081 (1986)
 - 35) 木村良晴, 熊谷孝, 北尾敏男, 金淳二: ファインケミカル, 1989 (11/1), 5
 - 36) 神原周編: “重縮合と重付加反応”, p.327, 共立出版, (1958)
 - 37) 瀬崎仁編: “ドラッグデリバリーシステム”, p.86, 南江堂 (1986)
 - 38) M. Saffran, C. Bedra, G. S. Kumar, D. C. Neckers: *J. Pharm. Sci.*, 77, 33 (1988)

用語解説

生体吸収性高分子

生体内で分解を受け(生体分解性: biodegradability), かつ分解生成物が代謝をうけて吸収・排泄される(生体吸収性: bioabsorbability) 高分子を生体分解吸収性高分子あるいは単に生体吸収性高分子 (bioabsorbable polymer) とよぶ。これは体内に埋入されても, やがて消滅し残留・蓄積を生じないので生体の一時補修材や薬剤のキャリアーとして理想的である。

ハイブリッド人工臓器

生体自身の組織や細胞(生体要素)と人工材料を複合化(ハイブリッド化)して得られる移植用代替材料をハイブリッド人工臓器 (hybrid artificial organ) もしくはバイオ人工臓器 (bioartificial organ) とよぶ。移植組織が長期間その生理機能を発揮できるよう合成高分子が移植物の保護と生体環境とのつなぎ役を果たす保護膜型と, 人工材料が欠損部の修復形状を補助し, 生体組織がそれを安定化もしくは生体に対するなじみを与える構造補完型がある。前者はさらに内分泌型とバイオリクター型に分けられているが, バイオリクター型の方がより多機能を有するものである。将来, マトリックスに生体吸収性材料を用いることにより生体組織の再構成が可能になろう。

アゾ還元性腸内細菌

哺乳類の腸内細菌は100種以上におよぶが, その存在確率は動物の食性や種類によってかなり異なっている。その中で, アゾ還元菌は比較的平均的に分布しており, ヒト大腸には次のような菌が常在することが知られている。 *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* spp., *Proteus vulgaris*, *Aerobacter aerogenes*, *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (還元能力の高い順)