血液適合性材料

松 田 武 久*

Blood-Compatible Polymers.

Takehisa MATSUDA*

Highly guaranteed blood-compatible polymers are essentially fundamentals to advanced cardiovascular prostheses with blood-contacting circuits, which development has been increasingly demanded. In this article, mechanistic aspects of acquiring antithrombogenicity are firstly summarized.

Well-accepted hypothetical mechanisms are divided into two major categories in principle; one is "never-passivative or non-adherent" mechanism which is materialized by the formation of highly hydrated diffuse layer at a blood/material interface, and the other is "passivative" mechanism which could be achieved by a so-called "surface multiphasic or morphological" effect. The former one is formulated with physico-chemical approaches based on colloid and interface science, whereas the latter one needs biospecific control of complex nature of both biochemical and biological responses. Based on these working hypotheses or leading principles, recent trends of molecular design for antithrombogenic polymer surfaces are reviewed.

解 説

表面層のみでその機能的価値 (functional value) が決定される材料の代表的なものは、本稿の表題が示す血液適合性材料である。高分子材料は常にその使用環境 (service environment) における性能とその信頼性が問われてきたが、血液循環系における使用は界面における生化学的および生物学的な生体側の応答 (血液の防衛機構である凝固反応) が極めて複雑で強力であるうえに、直接生命に危険性を与える点で最も厳しい使用環境であると言える。最近の高度な医療技術の進展を担う人工臓器の開発はまさに血液凝固との闘いの歴史であると言っても過言ではない。本稿では生命維持に必要な血液の凝固に抗して、血液適合性を獲得するための二つの主要な作業仮説・指導原理について述べ、それに基づく表面分子設計法の最近の進歩について概説する。

1. 緒 論

最近、医療技術の進展と社会的要請のもとに高次の機

能と高い信頼性を有する各種の人工臓器が開発されつつある。血液と接触する人工臓器 (人工弁、人工血管、人工腎臓、人工心臓など) においては、対象とする臓器の機能性 (medico-functionality) 賦与のほかに、その抗血栓性 (blood-compatibility) の確保が重要な課題となっている。血液のもつ精緻で巧妙な止血機能は生命を維持する上で必須のものであるが、これを裏返せば血液が異物と触れた場合の血栓形成につながる。血栓形成は材料と血液との界面での局所的な反応である。このような生体防御の機構の作動に抗して抗血栓性を獲得する材料の開発のためには、材料側としての高分子表面分子設計、生体側としての血液の生化学および両者の接点である界面科学の知識と方法論を駆使する学際的な研究の展開が必要である。本稿では主として高分子化学の立場から、最近の抗血栓性材料の分子設計について概説したい。

2. 血液凝固のメカニズムと抗血栓性材料の分類

異物表面における血栓形成は、きわめて巧妙な分子レベルから細胞レベルにいたる階層性を有するシステムである (図1)。血栓形成経路として、血小板系 (血球成分である血小板の粘着・凝集反応) と凝固系 (一連の凝固因子の吸着・活性化によるカスケード反応) 機序の二つの主要な経路である。このほかにも血栓に関与する生体系として、血栓を溶解させる線溶系や、白血球を活性化

* 国立循環器病センター研究所人工臓器部 ()

* National Cardiovascular Center Research Institute, Department of Artificial Organs ()

固/液界面では不鮮明で血液成分が接する先端では、界面自由エネルギーが殆んど零になる (Minimum Interfacial Free Energy)⁹⁾。界面自由エネルギーが限りなく零に近づくことは、水中では界面での過剰自由エネルギーが殆んど無いこと、すなわち水媒体と同じことを意味し、このような界面では蛋白質は吸着し難く、且つ脱着し易いことが熱力学的接着理論を用いて明らかにされており⁶⁻⁹⁾、実験的にも数多くの研究者によって検証されている。一方、界面電気現象の観点からは、このような水和した溶解鎖を有する表面は溶解高分子鎖によって、電気二重層が大幅に外側に押し出される結果、ゼータ電位は殆んど零になることが従来によって見い出され、このような散漫層 (diffuse layer) の概念は、後述するように、親水性モノマーの表面局在したグラフト化の分子設計に導かれ実現された⁹⁾。一般に溶解状態にある水和高分子鎖表面が接近した時、界面層の重なり合いを生じ、立体効果、水和効果および弾力性に起因する反発力が発生する。この反発力の源は、(1) たがい界面層が侵入せず、単に吸着層のみの圧縮が起こる場合のエントロピー反発力[排除体積効果(Excluded Volume Effect-Mackor 理論)]、(2) 相互侵入した場合には、高分子鎖濃度が増えることにより発生する過剰浸透圧に起因する効果(Osmotic Repulsion Effect-Fischer 理論)、高分子鎖の配置エントロピーの減少に基づく体積制限効果(Volume Restriction Effect-Hesselink 理論)と高分子鎖の混合自由エネルギーによる効果(Mixing Free Energy Effect-Meier 理論)および(3) 界面層が変形する際に生ずる圧縮エネルギーによる弾性反発効果(Elastic Repulsion Effect-Jäckel 理論)などである¹⁰⁾。

このように水和溶解した散漫層構造が、蛋白質吸着阻止に有利に作用することは、熱力学的接着理論やエントロピー効果等物理化学的な説明によって容易に理解するので、このようなアプローチによる抗血栓性表面分子設計は、合理的な根拠を有する帰納的な方法論によるものと言える。

3.2 多相系高分子 ホモポリマーによる均一材料表面による抗血栓性を獲得する試みは、抗血栓性材料の試行錯誤的な探索時期に行われたが、1970年代半ばまでに得られた一般的な傾向は、極性表面(ナイロンやポリメチルメタクリレート等)よりも疎水性表面(ポリエチレンやポリジメチルシロキサン)の方が抗血栓性に優れていることが見い出されたが、均一材料のみで満足すべき抗血栓性は得られないことが結論づけられた。一方、二種類の異なるポリマー鎖を有するブロックコポリマーやブレンドがホモポリマーの均一材料表面よりも抗血栓

性がよいということが経験的に知られ始め、ここに“多相性”高分子表面による抗血栓性材料の分子設計の道が開かれた。多相系高分子は二種類以上の異なる分子鎖を有する高分子が各々ドメインや、連続相を形成し、その内部構造は多様な形態(ラメラ構造や海島構造)が知られている。このような多相構造は高分子物理の分野(ポリマーアロイ)で詳細な研究が展開されており、相分離構造形成の駆動力は異種ポリマー鎖の熱力学的不相溶性に基づくことが明らかにされている。抗血栓性獲得機序と多相性表面の関係については、(1) 内部構造の多相構造が血液適合性を決定する表面層と同じであるという保証はなく、表面層の組成、構造、モルフォロジーが明確にされている場合が少なく、(2) モルフォロジーのドメインのサイズとその分布等不均一性を表現できる物理化学的手法が開発されていないこと、(3) 表(界)面科学の手法によって測定される表(界)面物性は表面を均一化させた平均的なもので、表(界)面におけるドメイン間の局所的な揺らぎ等は全く無視されてしまうため、前述の水和溶解鎖表面の場合とは異なり、物理化学的手法や説明が導入出来ず、その本質は明確にされていないのが現状である。

しかしながら、数多くの注意深い研究の積み重ねや実験的事実により、その抗血栓性発現機序に関しては数多くの仮説が提出されている(表1)。水和溶解鎖表面の場合とは異なり、積極的に蛋白質を吸着させ、その選択的吸着、および吸着配向や変性との関係等生化学的特異性によって発現させることに特徴があり、これらは最近数年間のわが国の研究グループ(特に東京女子医大を中心とする)の独創的な研究によって分子レベルでの理解が深まった¹¹⁾。提出されている機序について簡単に説明すると、先述のアルブミン(血漿蛋白質成分の中で50%を超える蛋白質で、血小板と激しく反応する糖鎖を有していないため、不活性蛋白質)の選択的吸着によるPassivation機構²⁾の他に、蛋白質が吸着しても大きな変性を起こさせないように、van der Waals力(特にその中でもLondon分散力)を場所によって揺らがせるような多相表面(Delocalized van der Waals Force Field)¹²⁾、そのためには親水-疎水成分のバランスに最適領域があるという仮説(Optimal Hydrophobic/Hydrophilic Balance)や、岡野、片岡らによるドメインに最適サイズがあり、各ドメインには選択的に異なる蛋白質が吸着配向し、このような組織化された定序性を有する蛋白質層は多相系高分子表面によってのみ発現されるとし、血球成分の膜の流動性との対応において血小板が粘着阻止あるいは凝集阻止されるという理論である¹³⁾。この理論につ

Table 1 Classification of antithrombogenic polymer surfaces and its anticipated mechanism/working principle.

SURFACES	POSSIBLE MECHANISMS/WORKING PRINCIPLES
Very Hydrophilic Surfaces	1) Water as Biomaterial (Andrade-1970) 2) Minimum Interfacial Free Energy Hypothesis (Andrade-1971) 3) Diffuse Layer Concept (Ikada et al.) 4) Excluded Volume/Volume Restriction/Osmotic Repulsion Mechanism-Entropic Repulsion (Mori et al.) 5) Surface Fluidity (Nagaoka et al.) 6) Elastic Repulsion Mechanism
Multiphasic Surfaces	1) Heterogeneous Structure (Imai-1973) 2) Albumin Passivation Mechanism (Lyman, Kim-1974) 3) Delocalized van der Waals Force (Nyilas-1975) 4) Optimal Hydrophilic-Hydrophobic Balance Hypothesis (Hoffman et al.) 5) Surface Mobility Concept (Barenberg et al.) 6) Optimal Multiphasic Domain/Organized Protein Layer (Okano, Kataoka, et al.) 7) Multilayered Passivation Mechanism (Matsuda et al.)
Endothelialized Surfaces	1) Porosity-Anchoring 2) Compliance Matching Concept (Lyman-1979)

いては、次章で少し詳しく紹介する。一方、長期移植したセグメント化ポリウレタン製人工心臓血液接触面を詳細に解析した結果、蛋白質層は従来指摘されていた単分子吸着層によってのみ構成されているのではなく、多重蛋白質層によって形成されていることが明らかになり、移植初期のアルブミンの選択的単分子吸着理論は移植初期では作動するが、経時的にその抗血栓性の機構が変化する可能性を示す事実と理論(多重蛋白質不活性化機構)が提出された¹⁴⁾。

以上のように、多相系高分子表面の抗血栓性獲得機構は、実験的事実をもとにして演繹的な研究方法がとられており、物理化学的過程としてその特異性は把握されるに至っていない。しかし、生化学的には全く新しい境地が開かれつつあり、現在では、“多相性”の概念は、抗血栓性材料を分子設計する際の有力な作業原理の一つになっており、多彩な研究が展開されている¹⁵⁾。

4. 抗血栓材料の表面分子設計

4.1. 水和溶解鎖表面の分子設計 古くはポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)等の水溶性高分子の架橋(ゲル化)によってヒドロゲルを形成させて生体適合性を向上させる試みがあったが、架橋度の増大と共にその抗血栓性が急速に低下すること、その抗血栓性も期待された程でもない上に、材料強度の面で実用的に耐えな

いことから、ヒドロゲルそのものよりも、素材表面に高度の水和した溶解鎖を形成させる技術に移行した⁵⁾。方法としてはグラフト反応を利用するもので(A)素材表面の反応性官能基を利用してカップリング反応によって水溶性高分子を結びつける方法、および、(B)後述する方法によって重合開始基のペルオキシド基を生成させて、水溶性ビニルモノマーのグラフト重合反応を行う方法に大別される。前者の方法は素材表面が既に水酸基やアミノ基等の官能基を有することが必要条件である。後者は、ポリ(ビニルアルコール・エチレン)共重合体の水酸基をジイソシアナートでウレタン化し、この未反応末端イソシアナート基を有するスぺーサを利用してデキストラン、ポリビニルアルコール、アルブミンやゼラチンを化学的に結合させる技術を開発した⁹⁾。また、アゾ化合物を表面水酸基と反応させて表面に化学結合した重合開始基よりの水溶性モノマーのラジカルグラフト重合を行って表面に局限した溶解鎖層を形成した¹⁶⁾。

一方、(B)のペルオキシド結合を生成させる方法は、 γ 線、電子線やイオンビーム等を前照射して分子を切断し、引き続いて空気中の酸素の付加反応によってペルオキシド基を形成させ、ついで水溶性モノマーをラジカルグラフト重合を行うもので、(1) γ 線処理、(2)電子線処理、(3)コロナ放電処理、(4)グロー放電処理や、(5)イオンビーム処理等がある。このうち、(1)および

(2)は表面層よりもより深いバルク相にも前処理効果が及ぶが、(3)~(5)特にグロー放電処理は表面層に局限した化学修飾法である。表面層のみに局在した溶解鎖表面は、前処理方法のみならず、第2段階のグラフト反応の重合条件によっても制御でき、素材ポリマーを膨潤させないような溶媒中ではモノマーが内部に浸透しないため、表面溶解層が形成される。このような表面形成技術は、内部の力学的性質を損なわずに表面層のみに機能性を賦与する方法として非常に有力であると考えられる。

しかしながら、前処理によって分子切断およびそれに引き続いての酸素付加反応は複雑で、酸素付加量とグラフト量とは表面相関が得られていない¹⁷⁾。特に(3)~(5)の前処理方法では、前処理時間のアクリルアミドのグラフト率依存性が観測されている。

我々は、上記(1)~(5)の方法によって効率よく且つ均質な溶解鎖表面の分子設計を開発しているが⁹⁾、そのような表面はdiffuse layerの概念が組み込まれたもので、Minimum Interfacial Free Energyやエントロピー効果(立体障害反応)と相まって高度の抗血栓性が賦与できることが期待される。

γ 線前処理法によるグラフト重合は、林らによって詳細な検討が行われた¹⁸⁾。モノマーによっても抗血栓性は大きく変化し、アクリルアミドが最も良好な抗血栓性を与えるが、ビニルピロリドン、ヒドロキシエチルメタクリレート等は顕著な抗血栓性の向上がみられない。また、架橋度を上げると抗血栓性の低下を招くことが観測されているが、上記の溶解高分子鎖の物理化学的特性を低下させるのみならず、表面が凸凹のトポグラフィを与えることも影響していることが指摘されている。 γ 線照射を利用したグラフト重合法には本方法以外に、モノマー共在下に γ 線を照射する同時照射法がある。この方法は γ 線照射により素材上にラジカルを生成させ、このラジカルから直接グラフト重合を行うものである。このとき銅塩などラジカル重合の禁止剤をモノマー溶液に入れホモ重合をおさえてグラフト重合が選択的に起こるように工夫されている。この方法を用いた抗血栓性材料の開発も行われているが、モノマー中に共存する禁止剤のため表面グラフト重合は起こりがたく、この項で述べた他の方法で得られた材料とは性質が異なると思われる。(3)~(5)の方法による表面局限グラフト化合物は、蛋白質の吸着量が少なく、また脱着が非常に容易であることが報告されており¹⁹⁾、多相系材料の抗血栓性が特定蛋白質吸着によるPassivation機構であるのに対し、Non-PassivationあるいはNon-Adherent機構によるものと強く推察される。

スパーサを介さない表面グラフト反応として、新しい型の親水性マクロマーを用いる表面が森、長岡らによって開発された²⁰⁾。メトキシポリエチレングリコール(PEG)を側鎖に有するメタクリレートマクロマーをポリ塩化ビニルやポリアクリロニトリルに光反応を用いてグラフト重合して合成される。グラフト率の増加およびPEGの重合度の増加と共に含水率は増加し、血小板粘着および血漿蛋白質付着も大幅に抑制される。PEGの重合度100では血小板や白血球の粘着は完全に阻止されると報告されている。この優れた抗血栓性の賦与は、コロイド科学における排除体積効果や過剰浸透圧効果による反発理論を血液成分付着阻止に適用を試みたもので、エントロピー効果を抗血栓性獲得機序に組み込んだ最初の分子設計である。なお、PEGの¹³C NMRの測定より、PEGの分子量の増大と共にPEG側鎖の運動性が著しく増加することから、先に提出されたエントロピー効果の他に、水和したPEG鎖の流動性(Surface Fluidity)効果も重畳されているという新しい考え方が提出されている²¹⁾。

4.2 多相系高分子の表面設計 多相系材料として最初に見い出され、且つ実際に血液接触面を有する人工臓器(人工心臓、補助血液ポンプ、人工血管、人工弁等)に使用されているポリマーはセグメント化ポリウレタンである。歴史的には、セグメント化ポリウレタンは衣料用の弾性繊維として機能設計されたエラストマー(Lycraの商品名で有名)である。この種のポリマーは通常ジフェニルメタンジイソシアナートとポリエーテル(ポリテトラメチレングリコール; PTMG)の2:1モル比の重付加プレポリマーをジアミンで鎖延長して高分子量ポリマーを得ることができる。製膜したものは、エラストマーとしての優れた弾性係数に加えて、高い耐疲労性を示し、このような力学的性質は人工心臓用の素材として要求される機能の一つを充分満足させるものである¹⁵⁾。内部構造は下記に示すようなハードセグメントが凝集してクラスターをつくり、それがソフトセグメントの連続相に分散した構造をとる典型的なマルチブロック共重合体の特徴を示す(図2)。

このようなマイクロ相分離構造(Microphase-separated Structure)によって上記のエラストマーとしての性質が

Fig. 2 Two-phase structural model of segmented polyurethane showing hard segment clusters dispersed into soft segment matrix phase.

発現されるわけであるが、同時に抗凝固性にもすぐれていることが見いだされた。この分野での先駆者である、Lyman らの一連の研究では、ソフトセグメントの主成分であるポリエーテルの連鎖長を変えると血液適合性も大幅に変化し、最適の生体適合性を呈する分子量の領域が見られる(Micro-architectual Effect)²¹⁾。同様な効果は、村山らによって開発された国産医用グレードのセグメント化ポリウレタン (TM シリーズ) においても観測された²²⁾。このようなモザイク構造に似た分離相ドメインの大きさや分布によって血液適合性が変化するという“多相性”効果が顕著に発現される。セグメント化ポリウレタンはその重合方法や使用する出発物質を変えることによって多様な性質を与えるマルチブロック共重合体を与えるが、ポリエーテルとして、比較的疎水性の PTMG の他に、わずかに親水性度の強いポリプロピレングリコール (PPG)²³⁾ や極めて親水性のポリエチレングリコール (PEG)²³⁻²⁴⁾ によって親水性表面が形成される。一方、ポリエーテルとして両末端にアミノ基や水酸基を有する反応性ポリジメチルシロキサン (PDMS) をソフト成分として使用することによって PTMG よりも強い疎水性を与えるセグメント化ポリウレタンも合成される²⁴⁾。また、A-B-A のブロック型のポリエーテル(PEG-PPG-PEG)²⁵⁾ や PEG-PDMS-PEG²⁶⁾ を用いて抗血栓性を上げる方法も報告されている。表 2 に国内外で企業化あるいは開発段階のセグメント化ポリウレタンを列記した。PTMG ベースのセグメント化ポリウレタンに比較してその抗血栓性が優れているかどうかは、各研究者のコントロール(比較対照物)や測定方法の違いがあって未だ統一的結論を

Table 2 Segmented polyurethanes with wide range of hydrophobic-hydrophilic balance.

超疎水性	○フッ素化 SPU	旭ガラス
	○シリコン・ブレンド (Cardiothane 51)	Kontron-日本ゼオン
	○シリコン SPU	国立循環器病センター
	○シリコン・ポリエチレングリコール SPU	鐘ヶ淵化学
疎水性	○ポリテトラメチレングリコール SPU	Biomer-Ethicon
		Angioflex-ABiomed
		TM-3-東洋紡
親水性	○ポリプロピレングリコール SPU	ユタ大 (Lyman)
	○ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコール SPU	大阪工業試験所
	○ポリエチレングリコール SPU	MIT (Merril)
		国立循環器病センター
	○親水性ポリマーの表面グラフト化 (超高含水率)	京大医高研-国立循環器病センター

出す時期に至っていない。研究報告をみる限りにおいては、PTMG をベースとする医用セグメント化ポリウレタン(商品名 Biomer で人工心臓用に既に使用されている)にくらべて、PEG-PPG-PEG²⁵⁷やPEG-PDMS-PEG²⁶⁰をベースとするものが優れていること、PEG をベースとするものは、PTMG をベースとするものに比べて血小板粘着が抑制され、且つ脱離し易く、蛋白質の脱着が容易であるという挙動を示すことが報告されている²⁴⁾。PEG をベースとするセグメント化ポリウレタンの界面物性は、界面張力が極めて小さく且つゼータ電位もほぼ零に近く、PTMG ベースのものが高い界面張力および負の大きなゼータ電位を示すのと対照的である(図2)²⁴⁾。前者は水和されたPEGの溶解鎖が界面に濃縮されている構造をとることが強く推察された。このような表(界)面では、多相性というよりもむしろ溶解鎖表面に近い機構で血液成分との相互作用が働いている可能性が示唆された。表2のフッ素化ポリウレタンは、ジイソシアナートの部分をフッ素化したもので、ポリウレタンとしての疎水性度(表面自由エネルギー)は報告されていないが、新しい型のポリウレタンとして注目されており、ハード成分との熱力学的不相溶性が著しく増す結果、極めて明確なマイクロ相分離構造を与え、それにとまって力学的性質が向上する²⁷⁾。

アルブミンの選択的吸着による Passivation 機構によってセグメント化ポリウレタンの抗血栓性が説明されている場合が多いが、その性質は殆んど明らかではない。アルブミンは4 nm-14 nmの異方性を有する長軸の蛋白質であり、非常に親水性(水に対する溶解度は驚異的で40%を超える)であるが、疎水性のドメインを界面に有し、且つ疎水性ポケット(hydrophobic hole)をその軸中心に有する。この疎水性界面によって脂肪酸等の carrier protein としての循環血液中での作用を行うが、この hydrophobic hole の性質を利用してアルブミンの大量吸着を可能にする方法が最近開発された。ポリウレタンの表面化学修飾によって長鎖アルキル基を導入する方法で、下に示すように、まず EtONa で処理し、引き続いてアルキルハライドを用いる SN2 反応でアルキル基を導入する、あるいは Zn 触媒の存在下にアルキルイソシアナートとウレタンの活性水素との間にビウレット反応等を行ってアルキル基を導入するもので、期待通りに大量のアルブミンの吸着とその経時的な安定性によって長期抗血栓性が確保できることが示された²⁸⁾。

この例はアルブミンの本来有している性質を巧みに抗血栓性機構発現のために組み込んだ例である。このようにポリウレタンは、親水性化、疎水性化の両面からその優れた力学的性質を損なわずに抗血栓性を向上させる努力が続けられており、人工心臓等の素材としてはセグメント化ポリウレタンが将来にわたって主体となることは確かであろう。

一方、セグメント化ポリウレタンの他に、全く抗血栓性材料を意図して分子設計されたブロックコポリマーやグラフトコポリマーが開発されており、これらは親水性-疎水性の二相構造を有する。片末端にビニル結合を有するポリスチレンマクロマーと HEMA(ヒドロキシメチルメタクリレート)のグラフト共重合体²⁹⁾やポリメチルメタクリレートマクロマーと HEMA のグラフト共重合体³⁰⁾は明確になる20~30 nmの大きさのドメインを形成し、抗血栓性はいずれのホモポリマーやあるいは対応するランダム共重合体よりも顕著に優れていることが報告された。一方、HEMA-ST(スチレン)-HEMAからなるA-B-A型ブロック共重合体が岡野、篠原らによって開発された³¹⁾。HEMAとSTのモル比に応じて、また製膜溶媒を変えることによってマイクロ相分離構造は海島型からラメラ型まで多様で且つ顕著なパターン変化が観測され、それに応じて血小板粘着や凝集挙動は大きく変化した、明確な“多相性”効果がみられた。この場合、30~50 nmのラメラ構造のものが血小板粘着を最も抑制する。このマイクロドメインのサイズは、血小板の大きさが2 μ程度

であることを考えると、血小板自体よりもはるかに小さなサイズであり、血小板の膜の微細構造と対応するものであろうと考えられた。蛋白質の吸着過程を透過型電子顕微鏡の手法を巧みに導入して解析すると、親水性の HEMA ドメインにはアルブミンが、疎水性の ST ドメインには、 γ -グロブリンやフィブリノーゲンがそれぞれ選択的に吸着し、このような安定蛋白質構造が血小板粘着に有効に作用するという理論が提出された¹³⁾。同様なマイクロ相分離構造のモルフォロジー効果は、HEMA を連鎖ブロック (A 成分) とする一連の A-B-A 型共重合体にも観測されている。例えば、HEMA-PDMS-HEMA の場合³²⁾ には、血小板の粘着は抑制しないが粘着後の形態変化や引き続いて起こる生化学的活性化段階に対して著しい抑制効果を示し、最終段階の爆発的な凝集反応による血小板塊の形成には導かれずとしている¹³⁾。その他には PPG や PEG を B 成分とし、HEMA とのブロック共重合体が合成され、同様なモルフォロジー効果が観測されている。

一方、ポリアミドを一成分とするマイクロ相分離構造を有する一連の多相系高分子も相次いで合成されている³³⁾。PPG を含むセグメント化ポリアミド、ポリスチレン-ポリアミドブロック共重合体やメタクリレート系ポリマーをグラフトしたポリアミド等でいずれ也多相構造 (マイクロ相分離構造の他に結晶-非結晶ドメインを含む) が血小板粘着および形態変化を抑制することが見い出されている。ポリペプチドを一成分とする共重合体としては、

PDMS とのブロックやグラフト共重合体³⁴⁾ あるいは PEG³⁵⁾ およびブタジエンとの A-B-A 型ブロック共重合体³⁶⁾ 等が合成されている。これらのモルフォロジー効果による抗血栓性の機構に対しては、片岡・鶴田らによってより統一的な概念で説明できることが提唱された³⁷⁾。片岡らは図 3 に示したようなポリアミンからなるスチレンマクロマーあるいはポリペプチドを有するスチレンマクロマーを合成し、スチレンや HEMA との共重合体を合成した³⁸⁾。いずれも 100~5,000 nm の弱カチオン性のマイクロドメインを形成する。血小板やリンパ球の形態変化が小さいという実験事実が観測された。片岡らは同時にリンパ球の T-細胞と B-細胞を極めて高選択性をもって分離できることを見出し、“Functional Adsorption Chromatography” のシステムを完成させたが³⁹⁾、その機構を詳細に解析する過程で、新しい概念“Capping Control”を提出した。これは直ちにモルフォロジー効果による血小板の粘着・活性化抑制機構に応用された。その原理は細胞膜に対する Singer-Nicholson の膜流動モザイクモデル (Fluid Mosaic Model) とよく対応しており、流動性を有する血小板膜の脂質層の中に分散している糖鎖を有する移動性の蛋白質 (glycoprotein) が、刺激を受けることによってパッチ状のクラスターを生成し (capping 現象)、それ以後の複雑なる膜変形や生化学的活性化を生じるというモデルである (図 4)³⁷⁾。均一材料表面上では、この capping は促進されるが、材料表面がマイクロ相分離構造を有している場合には、その表面に選

Fig. 3 Interfacial structures and properties of hydrophobic and hydrophilic segmented polyurethanes.

- 南江堂
- 14) 松田武久, 林紘三郎, 高野久輝, 妙中義之, 梅津光生, 中村孝夫, 田中 隆, 中谷武嗣, 阿久津哲造, 第4回バイオマテリアル学会, 講演集, p. 120 (1982)
 - 15) 鶴田禎二, 医用材料と生命 (今西幸男, 桜井靖久, 妹尾 学, 竹本喜一編), 講談社サイエンティフィック, p. 262 (1982)
 - 16) R. K. Samal, H. Iwata, Y. Ikada, Physico-chemical Aspects of Polymer Surfaces (K. L. Mittal, ed.), Vol. 2, 801 (1983) Plenum Press
 - 17) 岩田博夫, 鈴木昌和, 筏 義人, *Polym. Prepr., (Japan)*, **33**, 262 (1984)
 - 18) 林 和子, 山本 襄, 山下岩男, 生体材料, **1** (2), 59 (1983)
 - 19) Y. Ikada, H. Iwata, H. Horii, T. Matsunaga, M. Taniguchi, M. Suzuki, W. Taki, S. Yamagata, H. Yonekawa, H. Hand, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 697 (1981)
 - 20) 森 有一, 長岡昭二, 滝内 泰, 丹沢 宏, 西海四郎, 人工臓器, **11**, 971 (1982)
 - 21) 長岡昭二, 滝内秀文, 横田克行, 菊地哲也, 森有一, 人工臓器, **11**, 201 (1982)
 - 22) 村山 健, 生体材料, **2** (1), 25, (1984)
 - 23) V. Sa da Costa, D. Brier-Pusell, E. W. Salzman, E. W. Merrill, *J. Col. Interf. Sci.*, **80**, 445 (1980)
 - 24) T. Matsuda, T. Akutsu, *ACS Preprints (Polymer Materials Science and Technology)*, **48**, 498 (1983)
 - 25) 山本 襄, 山下岩男, 第10回医用高分子シンポジウム講演要旨集, p. 55 (1980)
 - 26) 吉良一明, 美ノ上忠, 山本 襄, 林 和子, 山下岩男, 生体材料, **1** (2), 29 (1983)
 - 27) 加藤正雄, 高倉輝夫, 西村啓道, 山辺正顕, *Polym. Prepr.*, **32**, 1999 (1983)
 - 28) M. S. Munro, R. C. Eberhart, N. J. Maki, B. E. Brink, W. J. Fry, *ASAIO J.*, **6**, 65 (1983)
 - 29) 山下修蔵, 柴谷享一郎, 高倉孝一, 今井清和, 日特開 昭 49-90743 (1974)
 - 30) T. Nakashima, K. Takakura, Y. Komoto, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 787 (1977)
 - 31) T. Okano, M. Shimada, I. Shinohara, K. Kataoka, T. Akaike, Y. Sakurai, *Advances in Biomaterials*, (G.D. Winter and D. F. Gibbons, ed), Vol. 3, 445 (1982)
 - 32) 島田 昌, 田原博志, 杉山徳栄, 篠原 功, 岡野光夫, 片岡一則, 桜井靖久, 人工臓器, **10**, 1074 (1981)
 - 33) N. Yui, K. Sanui, N. Ogata, K. Kataoka, T. Okano, Y. Sakurai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 383 (1983)
 - 34) Y. Imanishi, T. Kumaki, IUPAC 28th Macromolecular Symposium, Amherst (1982)
 - 35) T. Nishimura, S. Inoue, K. Kataoka, T. Okano, Y. Sakurai, *Artificial Organs (Japanese)*, in press.
 - 36) K. Kugo, T. Hayashi, A. Nakajima, *Polymer J.*, **14** (5), 391 (1982)
 - 37) K. Kataoka, Y. Sakurai, T. Tsuruta, IUPAC 26th Microsymposium on Macromolecules: Polymers in Medicine and Biology (1984). Will be published in a supplemental volume of "Die Makromolekulare Chemie"
 - 39) K. Kataoka, T. Okano, Y. Sakurai, T. Nishimura, S. Inoue, T. Watanabe, A. Maruyama, T. Tsuruta, *Eur. Polym. J.*, **19**, 979 (1983)
 - 40) K. Kataoka, T. Okano, Y. Sakurai, A. Maruyama, T. Tsuruta, *Trans. 2nd World Cong. Biomat.* p. 141 (1984)
 - 41) A. Nakajima, 4th Congress of Int. Soc. *Artif. Organs* (1983), Tutorial Lecture

本 誌 広 告 料 金

表 紙 2	1 頁	60,000 円	後 付 1 頁	42,000 円
表 紙 3	1 頁	50,000 円	" 1/2 頁	22,000 円
表 紙 4	1 頁 (2 色)	80,000 円	綴 込 (1 枚)	80,000 円現物持込
英文目次下	1/2 頁	25,000 円		

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共 栄 通 信 社

本 社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)