抗血栓性エラストマーとしての含フッ素 セグメント化ポリウレタン樹脂

高 倉 輝 夫*・加 藤 正 雄**

Fluorine-Containing Segmented Polyurethane for an Antithrombogenic Elastomer.

Teruo TAKAKURA* and Masao KATO**

A series of fluorine-containing segmented polyurethanes (FPU) was synthesized from a new fluorinated aliphatic diisocyanate, polyalkylene glycols, and diamines. Electron microscopy showed that FPU have microphase separated structures which may possibly consist of hydrophobic domains of fluorocarbon chains and hydrophilic domains of hydrocarbon chains. FPU-20 E, prepared from polytetramethylene glycol (PTMG) of 1080 in molecular weight and ethylenediamine, exhibited excellent tensile properties as an elastomer and a high degree of in vitro antithrombogenicity. An in vivo evaluation using this material as an artificial heart pump for a goat showed it to have superior blood compatibility and durability, and thus may have possible application as a new biomaterial in cardiovascular devices, such as blood pumps in particular.

1. はじめに

現在、医用材料として使用されている高分子は、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン、シリコーン、ポリウレタンなどの汎用ポリマーが大部分であるが、近年人工臓器を中心とする医療技術の進歩と多様化¹⁾に伴い、単なる機械的性質のほか、生体との適合性や各人工臓器に特有な要求機能を満足する新しい目的志向型の医用高分子材料²⁾の開発が重要な課題となっている。なかでも今話題の人工心臓の血液ポンプや血液回路に用いられる医用エラストマー材料には、高度の強度、弾力性、耐久性、成形性などに加えて、血液と接触しても血液成分を破壊、変質せず、血栓を作らないという優れた抗血栓性が要求される。

最近の材料表面における血栓形成のメカニズム解明などの学際的な基礎研究から、抗血栓性高分子材料開発の指針となる重要な知見が得られつつある。なかでも一つ

の有力な指針として活用されている考え方は、多相系材料の名前でも呼ばれるマイクロ不均質構造³⁾を有するポリマーである。たとえば、ポリウレタン-ポリジメチルシロキサン共重合体(Cardiothane®)⁴⁾、セグメント化ポリウレタン(Biomer®⁵⁾、TM-3®⁶⁾、マイクロ多孔質化ポリテトラフルオロエチレン(Gore-Tex®)⁷⁾、やポリスチレン-ポリヒドロキシエチルメタクリレートブロック共重合体⁸⁾などが挙げられる。とくに後者二例の如き親水性部位と疎水性部位から成る親水-疎水型のマイクロ不均質構造を有するポリマーが、とくに優れた抗血栓性を発揮する高分子材料として注目されている。

これらの知見に基づき、マイクロ不均質構造を基本骨格とする新しい抗血栓性エラストマー材料の開発を目的に、生体に不活性なフッ素化合物の疎水性を利用した⁹⁾、新規な含フッ素高分子材料を分子設計した。本稿では、最近筆者らの行ってきた抗血栓性エラストマーとしての含フッ素セグメント化ポリウレタンの開発について、ポリ

* 旭硝子(株)研究開発部()

* Research & Development Division, Asahi Glass Co., Ltd., ()

** (現所属) 旭硝子(株)ファイン・樹脂部()

** Specialty Chemicals & Plastic Division, Asahi Glass Co., Ltd., ()

マーの合成, 諸物性, 抗血栓性, および応用評価などを紹介する。

2. 含フッ素セグメント化ポリウレタンの合成^{10,11)}

マイクロ不均質構造を有する新規な含フッ素エラストマー材料として, 含フッ素セグメント化ポリウレタン (以下 FPU と略す) の合成を企図した。親水部となるポリエーテルと疎水部を与える含フッ素ジイソシアネートおよび鎖延長剤から構成される FPU の構造を模式的に図 1 に示した。

2.1. 含フッ素ジイソシアネートの合成¹²⁾ 疎水性部位となる含フッ素ジイソシアネートとして, 生成ポリマーの耐加水分解性を考慮に入れて, $-NCO$ 基と $-CF_2-$ 鎖の間に CH_2 基が存在する新規な 1,1,6,6-テトラヒド

ドロパーフルオロヘキサメチレンジイソシアネートを対応するジカルボン酸¹³⁾ から 56% の収率で合成した (式 1)。

2.2. ポリマー合成¹¹⁾ 図 2 に示すように, 2 段階の反応により FPU を合成した。まず, 上記含フッ素ジイソシアネート 2 モルとポリアルキレングリコール 1 モルを反応させ, 両末端にイソシアネート基を有するプレポリマーを得た。ついでジアミンにより分子鎖延長して高

Fig. 1 Molecular design of fluorine-containing segmented polyurethanes. (FPU)

Fig. 2 Synthesis of fluorine-containing segmented polyurethanes.

分子量化した。プレポリマーの構造は, ¹⁹F-NMR, IR, および GPC により確認した。また, 生成ポリマー中のウレタン結合とウレア結合の比を ¹H-NMR により求め, 分子鎖延長反応が完全に進行していることを確認した。各種ポリアルキレングリコールとジアミンを用いて合成した一連の FPU を表 1 に示した。ポリアルキレングリコールとしては, ポリエチレングリコール (PEG), およびポリプロピレングリコール (PPG), ならびに分子量の異なるポリテトラメチレングリコール (PTMG) を用いた。得られたポリマーの分子量を相対的に比較するために, ジメチルホルムアミド (DMF) の 0.5% 溶液の固有粘度 (η_{inh}) を測定した。PTMG を用いた場合にのみ, 高収率で高分子量の FPU が得られた。熱分解開始温度 (Td) を熱重量分析 (TGA) により測定した。一般に鎖延長

Table 1 Synthesis of fluorine-containing segmented polyurethanes.

Polymer	Diol (M.W.)	C.E. ¹⁾	Yield (%)	$\eta_{inh}^{2)}$	$T_d^{3)}$ (°C)
FPU-00 E	PTMG (660)	EN	74	1.39	175
FPU-20 E	PTMG (1080)	EN	80	0.81	160
FPU-20 X	PTMG (1080)	XN	81	0.88	240
FPU-20 P	PTMG (1080)	PN	79	0.71	215
FPU-120 E	PEG (920)	EN	48	0.91	180
FPU-200 E	PPG (710)	EN	63	0.27	160

1) Chain-extender, EN: Ethylenediamine, XN: *m*-Xylylenediamine
PN: *p*-Phenylenediamine.

2) $c=0.5$ g/dl, DMF, 30 °C 3) Initial decomposition temperature.

剤として芳香族ジアミンを用いたポリマーの方が、熱安定性のいい傾向にあった。

また、これら FPU に対する良溶媒は、DMF のほか、ジメチルアセトアミド (DMAc) や *N*-メチル-2-ピロリドン (NMP) などの極性溶媒であった。そこで DMF 溶液中、40 °C で GPC 分析を行い、ポリスチレン基準の分子量を求めたところ、PTMG を用いて合成した FPU の重量平均分子量は 24 万から 30 万の範囲であった。

2.3. 引張特性¹⁾ 合成したポリマーの基本物性の一つとして、DMF 溶液からキャスト法により製膜した約 300 μ の厚さの FPU 膜を用いて、引張速度 200 mm/min で測定した。代表的なポリマーについて室温で測定した破断強度、破断伸度ならびに 100 % 伸長時の弾性率を表 2 に掲げた。また、図 3 に応力-ひずみ曲線を示した。これら FPU は、典型的なエラストマーの性質を有していることがわかる。引張特性は、ポリエーテルグリコールの種類に大きく依存し、PTMG を用いた FPU の引張強度は、600~700 kg/cm² に達した。

一方、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) を用いて PTMG とエチレンジアミンから合成された炭化水素系セグメント化ポリウレタン²⁾の引張強度は 440 kg/cm² 以下と報告されている²¹⁾。このような FPU の優

Table 2 Tensile properties of FPU.

Polymer	$T_B^{2)}$ (kg/cm ²)	$E_B^{2)}$ (%)	100 % $M^{3)}$ (kg/cm ²)
FPU-20 X	590	650	41
FPU-120 E	71	1,500	<10
FPU-00 E	700	540	69
FPU-20 E	630	780	36

1) Ultimate tensile strength

2) Elongation at failure

3) Secant modulus at 100 % elongation.

Fig. 3 Stress-strain curves of FPU films.

れた機械強度は、規則正しく配列したポリマー構造ならびにパーフルオロアルキレン鎖の強い電子吸引性により

Fig. 4 Transmission electron micrograph of thin section of FPU films.

増大したポリマー中の水素結合による分子間相互作用の強さに起因すると考えられる。

2.4. ミクロ多相構造^{14,16)} 透過型電子顕微鏡 (TEM) により FPU のミクロ構造の解析を行った。各 FPU の薄膜を四酸化オスミウム (OsO_4) により染色したのち、低温でマイクロトームで切削し、TEM で観察した。いずれの FPU も数 $10 \text{ \AA}$ の2種類の分相からなる、はっきりしたミクロ相分離構造が観察された¹⁴⁾。図4に代表的な例として、FPU-20 E の切削薄片の TEM 像を示した。これらのミクロな分相はフルオロカーボン骨格からなる疎水部と、ポリエーテル骨格から成る親水部から構成されていると考えられる。またははっきりしたミクロ相分離は、フルオロカーボン鎖の疎水性と、前述の分子間の強い水素結合に起因するのであろう。

3. 抗血栓性の評価¹⁴⁻¹⁶⁾

医用高分子材料の抗血栓性の評価法としては、大きく分けて生体外 (*in vitro*) 評価と生体内 (*in vivo*) 評価の二通りがある。まず生体外評価として最も簡便な Lee-White 試験による血液凝固時間の測定、ならびに材料表面と血液が接触後、短時間に起る界面現象のうち、血小板との相互作用の解析を行って、抗血栓性材料として好適な組成・構造の FPU を選定した。ついでこの選定した FPU の生体内評価として、ウサギとヤギの新鮮流血中、材料の実用的な抗血栓性を評価した。

3.1. 血液凝固時間の測定¹⁵⁾ 各種 FPU を塗布した試験管を用いて Lee-White 試験を行った。ヤギの新鮮血を用いて測定した結果を、他の材料の結果と比較して表3にまとめて示した。FPU はいずれも医用材料として広く用いられているシリコン、PVC に比べてはるかに長い血液凝固時間 (CT) を示した。とくに、PTMG とエチレンジアミンを用いて合成した FPU-00 E と FPU-20 E が、Cardiothane® に劣らない抗凝血栓性を示した。

Table 3 Whole blood clotting time.
(Lee-White method, goat)

Polymer	C.T.(min)
FPU-00 E	70~85
FPU-20 X	49~78
FPU-20 E	67~91
FPU-120 E	45~69
PVC	~20
Silicone	17~18
Cardiothane®	84~94
Glass	13~14

3.2. 血小板の粘着挙動の解析¹⁴⁾ 材料表面上における血栓形成反応の機構は、実にさまざまな血液成分が関与する極めて複雑な階層的反応である。なかでも血小板が中心的役割を果たすことから、材料表面と血小板の相互作用を解析することにより、ポリマーの分子構造と抗血栓性の対応を明らかにすることが出来る。赤池らにより開発されたミクロスフィアカラム法¹⁷⁾を用いて、FPU に対する血小板の粘着挙動を調べた。すなわち FPU をコートしたガラスビーズを塩ビチューブに最密充填して作成したカラム中に、犬の新鮮血を流し、流出血小板数を測定するとともに、FPU 表面に粘着した血小板の形態変化を走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察した。何もコートしていないガラスビーズの場合を1として、流出血小板数の相対値を求めた。4種類の FPU および比較例としてポリスチレンの結果を表4に示した。この値が大

Table 4 Platelet adhesion on the surface of FPU.

Polymer	Relative number of effluent platelets (Glass=1.0)
FPU-00 E	1.21±0.09
FPU-20 E	1.21±0.11
FPU-20 X	1.29±0.13
FPU-120 E	0.94±0.11
Polystyrene	1.06±0.11

きいほど、血小板の粘着数は小さいことを意味する。また、ガラス、ポリスチレン、ならびに FPU 表面上に粘着した血小板の形態を図5に示した。FPU 表面に対する血小板の粘着挙動および粘着血小板の形態変化は、ポリマーの分子構造に大いに依存していることがわかった。血小板の粘着に関しては、ポリエーテル部位として PEG を含む FPU の方が、PTMG を含むものよりかなり粘着し易かった。粘着血小板の形態変化に関しては、偏平化したり、凝集の起っているガラスやポリスチレン表面に比べて、いずれの FPU の場合も形態変化は少なかった。なかでも、ポリエーテル部位として分子量 1080 の PTMG を含む、鎖延長剤としてエチレンジアミンを用いた FPU-20 E では、粘着した血小板の形態変化が、最も小さく、しかも単一でほぼ球形であった。

以上の結果、Lee-White 試験と併せて、これら構造の異なる FPU のうち、FPU-20 E が、抗血栓性に優れた高分子材料として、期待できるものであることがわかった。

3.3. *In-vivo* 抗血栓性評価 (1)¹⁹⁾ 上述の *in-vitro*

Fig. 5 SEM views of platelets adhered on the glass beads coated with various polymers.

の抗血栓性評価の結果から選定したFPU-20Eについてヤギの人工心臓を用いて *in-vivo* 試験を行った。まず、最初に Cardiothane® をコートした PVC 製カニューレや延伸ポリテトラフルオロエチレン (EPTFE) 製心房カフ (人工心臓カニューレと生体の心房を縫合するためのリング) の一部に FPU-20E を塗布して、数週間ヤギに使用してその抗血栓性を観察し、Cardiothane との差異について検討を行った。最長 41 日間ヤギに使用した結果、FPU-20E には血栓の形成は全く認められず、また表面の SEM 観察でも、血小板などの血液成分の付着は極めて少なく、Cardiothane® との差異は認められなかった。むしろ場合によっては、より優れた抗血栓性を

示した。

3.4. *In-vivo* 抗血栓性評価(2) 内径 1.5 mm, 長さ 20 cm の PVC 製あるいはポリウレタン製チューブに FPU-20E を塗布し、ウサギの動静脈 (A-V) シヤントとして埋込んで、抗凝血剤なしで、チューブが閉塞するまでの日数を測定した。シリコンの場合では平均 3 日で完全に閉塞したのに対し、FPU-20E では最長開存日数は 24 日であり、極めて良好な抗血栓性を示した。

このように、*in-vivo* における試験の結果、FPU-20E が実用的な長期の抗血栓性を有していることが確認された。

4. 含フッ素セグメント化ポリウレタンの人工心臓用エラストマー材料としての応用評価¹⁸⁻²⁰⁾

FPU-20 E が人工心臓用エラストマー材料として適しているかどうか、広く血液適合性、耐久性および加工性の面から評価を行った。

まず、PVC ペースト製人工心臓ポンプの内面に、FPU-20 E をコートし、*in-vitro* で耐久性試験を行い、被膜の強度を調べた。3 回のコートで約 50 μm の厚さの被膜が形成され、強度的にも約 40 日間のポンピングによっても膜の破損は見られなかった。

ついで、実際に内面に FPU-20 E をコートしたポンプをヤギに装着し、長時間駆動した。ヤギの死後、肉眼および SEM による観察を行った。またカルシウム沈着の有無を X 線マイクロアナライザー (EDAX) にて分析した。

ヤギは 41 日間生存したが、死後の肉眼による観察結果では、ポンプ内面は非常にきれいで、血栓の付着は全く認められなかった(図 6)。SEM 観察でも、内面に血球成分の付着はほとんど認められず、微小フィブリンの付着も少なかった。図 7 に示すように、ポンプ内面へのカルシウム沈着も検知できなかった。また、41 日間のポンピングによる FPU-20 E 被膜の破損や剝離は生じなかった。

これらの結果は、含フッ素セグメント化ポリウレタン

Fig. 7 SEM-EDAX of FPU coated surface.

Fig. 6 Macroscopic view of FPU (for right side) and Cardiothane (for left side) coated PVC paste pump used to goat as Total Artificial Heart (TAH) for 41 days without anticoagulant.

が抗血栓性エラストマー材料として極めて有望であることを示しており、今後より広く応用評価を行う価値があることが明らかになった。

5. ま と め

抗血栓性エラストマー材料を目的に、開発を行った含フッ素セグメント化ポリウレタンは、フッ素骨格を導入して疎水部の疎水性を強めることで、数 $10 \text{ \AA}$ の極めて明確なマイクロ相分離構造を有し、その結果として優れた機械強度と良好な抗血栓性を示した。血管カテーテル、ドレイン、体外循環用血液回路、カニューレ、人工心臓ポンプ、大動脈バルーンポンピング用材料などに用いられる抗血栓医用エラストマーとして有望で、今後、広い分野での応用展開を企りたい。また、ポリマーの構成成分の変化に伴うマイクロ多相構造の変化、およびこのマイクロ多相構造と抗血栓性ならびに機械的物性との相関関係を明らかにしていく予定である。

6. お わ り に

ヤギやウサギを用いたポリマーの抗血栓性の評価は、それぞれ東京大学医用電子研究施設渥美研究室と、東京女子医科大学医用工学研究施設桜井研究室に研究委託して行った。井街宏博士、岡野光夫博士、片岡一則博士に感謝します。また本研究の開発に当たり、適切な助言を与えて頂いた当社研究開発部の西村啓道博士に感謝します。なお本研究の一部は、工業技術院未踏革新技術補助金を受け実施したものであり、関係各位に深く感謝します。

(昭和59年6月23日受理)

文 献

- 1) 太田和夫, 阿岸鉄三編, “人工臓器-機能代行の現状と将来”, 南江堂 (1983)
- 2) 医用高分子材料に関する最近の成書, 総説として
 - a) “Biomedical Polymers”, ed. by E. P. Goldberg, A. Nakajima, Academic Press (1980)
 - b) 医用高分子材料編集委員会編, “医用高分子材料”, 学会出版センター (1981)
 - c) 今西幸男, 桜井靖久, 妹尾 学, 竹本喜一編, “医用材料と生体”, 講談社 (1982)
 - d) 鶴田禎二, 桜井靖久編, “バイオマテリアルサイエンス, 第1, 2集”, 化学の領域増刊134号, 南江堂 (1982)
 - e) 片岡一則, 化学工業, 32, 149 (1981)
 - f) 松本久紀, 機能材料, 2, 57 (1982)
 - g) 渥美和彦, 井街 宏, 機能材料, 1, 49 (1981)
 - h) 赤池敏宏, 機能材料, 2 (5), 45 (1982); 2 (7), 50 (1982)
 - i) 今井庸二, 人工臓器, 12, 963 (1983)
- 3) 今井庸二, 渡辺昭彦, 増原英一, 人工臓器, 2, 95 (1973)
- 4) E. Nyilas, R. S. Ward Jr., *J. Biomed. Mater. Res. Symposium*, 8, 69 (1977)
- 5) S. D. Bruck, *Chem. Tech.*, 23, 240 (1977)
- 6) 田中昌和, 村山 健, 宮川善明, 日特開 昭 57-11657 (1982)
- 7) 松本博志, 日本医師会雑誌, 80, 25 (1978)
- 8) T. Okano, S. Nishiyama, I. Shinohara, T. Akaike, Y. Sakurai, *Polym. J.*, 10, 223 (1978)
- 9) “Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry”, ed. by R. Filler, Y. Kobayashi, Kodan-Sha (1982)
- 10) 加藤正雄, 高倉輝夫, 山辺正顕, 日特開 昭 58-41563 (1983); 第9回フッ素化学討論会予稿集, 74 (1983); USP, 4,412,054 (1983)
- 11) M. Kato, T. Takakura, M. Yamabe, *Polymer Prepr. Jpn.*, 31, 271 (1982)
- 12) 加藤正雄, 高倉輝夫, 山辺正顕, 日特開 昭 57-108055 (1982)
- 13) 加藤正雄, 高倉輝夫, 山辺正顕, 日特開 昭 57-99551, 57-99552 (1982); 第7回フッ素化学討論会講演予稿集, 34 (1981)
- 14) M. Kato, T. Takakura, H. Nishimura, M. Yamabe, T. Okano, K. Kataoka, Y. Sakurai, *Polymer Prepr. Jpn.*, 32, 1999 (1983)
- 15) 加藤正雄, 高倉輝夫, 山辺正顕, 岡野光夫, 片岡一則, 桜井靖久, 第12回医用高分子シンポジウム講演要旨集, 5 (1983)
- 16) M. Kato, T. Takakura, M. Yamabe, T. Okano, K. Kataoka, Y. Sakurai, K. Imachi, K. Atsumi, *Artificial Organs*, 7 (A), 90 (1983)
- 17) Y. Sakurai, T. Akaike, K. Kataoka, T. Okano, “Biomedical Polymers”, ed. by E. P. Goldberg, A. Nakajima, p.335, Academic Press (1980)
- 18) 井街 宏, 藤正 敏, 滝戸直人, 中島正治, 河野明正, 渥美和彦, 加藤正雄, 高倉輝夫, 山辺正顕, 第12回医用高分子シンポジウム講演要旨集, 39 (1983)
- 19) 井街 宏, 藤正 敏, 中島正治, 塚越 茂, 満洲邦彦, 河野明正, 小野俊哉, 加藤正雄, 高倉輝夫, 山辺正顕, 渥美和彦, 人工臓器, 13, 190 (1984)
- 20) K. Imachi, I. Fujiyama, M. Nakajima, S. Tsukagoshi, K. Mabuchi, M. Kato, T. Takakura, M. Yamabe, K. Atsumi, *Biomaterials '84 Transactions*, 7, 12 (1984)
- 21) C. B. Wang, S. L. Cooper, *Macromolecules*, 16, 755 (1983)