

生体適合性 水系ポリウレタン樹脂の開発

門 柚里 | 研究本部 研究カンパニー部 水系ウレタングループ

はじめに

2023年の医療機器の世界需要は、前年比+5.9%の6067億米ドルとなる見込みであり、高齢化や新興国でのインフラ整備などともない、今後も継続的に成長が見込まれる市場である。また、国内出荷金額は4兆円を超え、国内においても緩やかな市場拡大が見込まれている¹⁾。

医療機器において必要とされるのが「生体適合性」である。生体適合性とは生体組織と親和性があり、接触時に異物反応や拒絶反応などを生じないことである。生体適合性を発現するために必要な因子は明らかとなっておらず、医療機器の開発は非常に難しいことが課題点として挙げられる。

生体適合性発現メカニズム解明のためにさまざまな研究が行われており、九

州大学の田中賢教授は「生体適合性を有する材料には共通して中間水が存在する」という「中間水コンセプト」を提唱している²⁾。本稿では中間水コンセプトをもとにした医療機器用コーティング材向け生体適合性水系ポリウレタン樹脂の開発について述べる。

医療機器用コーティング材

医療機器に対して生体適合性を付与するために、種々のコーティング材が用いられている。生体適合性として求められる性能は医療機器の用途や使用部位によって異なり、抗血栓性や組織密着性、柔軟性や撻動性など、多岐にわたる。

血液と直接接する医療機器には「抗血栓性」が必要不可欠である。抗血栓性とは血液と材料が接触した際に血液が固まり、血栓ができるのを

防ぐ機能である³⁾。コロナ渦に際し、呼吸機能の衰えた患者に対し体外式膜型人工心肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)を適用して治療を行う事例が多くなった。しかしECMOは使用時に血栓を生じる問題がある。血栓によって装置内のチューブが詰まったり、微小血栓によって血管が詰まり脳塞栓症などの重篤な疾患を引き起こしたりする場合がある。

現在、血栓形成問題の回避のために生体由来材料の抗血液凝固剤である「ヘパリン」を用いる。ヘパリンは、ブタなどの動物の腸から採取されたものを使用しており、品質安定性やウイルス感染などに問題がある。そのため、近年は合成高分子を用いて抗血栓性を発現する材料が重要となっている。また、糖尿病患者の増加による人工透析の増加もあり、血

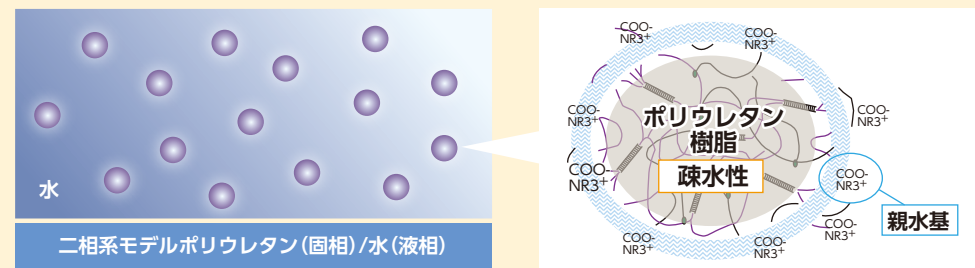


図3 水系ウレタン樹脂の構造モデル

液に接触する医療機器に対する抗血栓性性能の改善は不可欠である。

現在使用されている抗血栓性コーティング材としてはpoly(2-methoxyethyl acrylate)(PMEA)やpoly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)(PMPC)などが挙げられる。これらの合成高分子は優れた血液適合性を有するものの、PMEAはガラス転移点が低く成型物にできない³⁾、PMPCは水溶性で医療機器にコーティングする場合、他のポリマーと共重合させる必要がある⁴⁾、などといった問題点が存在する。

中間水コンセプト

医療機器開発において課題となるのが、用いる部材の生体適合性発現のメカニズムが不明瞭ということである。生体適合性の発現メカニズムを解明するためにさまざまな研究が行われており、九州大学の田中賢教授は生体内での材料の水和状態に着目した「中間水コンセプト」を提唱している。

田中教授によると、材料が生体適合性を発現するメカニズムを理解するためには、含水時の材料表面の状態と生体表面との相互作用を理解する必要がある。生体組織が医療機器表面に接触すると、①生体組織液中の水分子やイオンが表面に吸着、②タンパク質が表面に吸着、③細胞が表面

に接着の3段階の現象が起こる。

- ①で表面に吸着した水分子は、
- ・不凍水：表面に強く結合し分子運動性が低下した水分子
- ・自由水：表面に弱く結合し分子運動性が高い水分子
- ・中間水：自由水と不凍水の中間的な性質を示す水分子

の3種類に分類され、生体を構成する生体分子および生体適合性に優れた合成高分子には中間水が形成されることが知られている⁵⁾。中間水はさまざまな測定方法によって観測されているが、特に材料含水時の示差走査熱量測定(DSC測定)で観測される⁶⁾。

生体適合性水系ポリウレタン樹脂の開発

一般的なウレタン材料には抗血栓性が不足しているが、強靱性や柔軟性は魅力的である。当社の水系ウレタン樹脂は主に工業製品での利用が多く、自動車の内装やガラス繊維集束剤、フィルム用接着剤など多岐にわたる。一方でライフサイエンス分野への利用は少なく、本技術は新しい分野に展開するための切り口になることが期待できる。

水系ウレタン樹脂は主にポリオールとポリイソシアネートの組み合わせからなり、親水基を導入することで水に分散させている³⁾。ポリオール、ポリイソシアネート、親水基の組み合わせと構

造を適切に設計することで中間水の制御が可能ではないかと考えた。

本技術では水系ウレタン樹脂の構造を最適化し、力学的強度および生体適合性を有する水系ウレタン樹脂を開発した。

抗血栓性を有する水系ポリウレタン樹脂の検討

ポリオール、ポリイソシアネート、親水基の種類を変動させ、数十種類の開発品を合成した。合成したサンプル皮膜を含水させ、DSC測定することで中間水の有無を確認し、スクリーニングを実施した。図4(a)では代表的な開発品①、比較品、PMEAの結果を記載する。比較品では0℃未満での氷の低温・融解挙動が観測されなかった一方で、開発品①では観測され、中間水に帰属される水が存在することを確認した。

血小板は血液中に存在する細胞成分の一種で、基材表面に粘着すると活性化して構造変化(I型→II型→III型)を起こし、凝集して血栓を形成する。抗血栓性には血小板が粘着しないこと、また血小板が粘着しても構造変化を起こさないことが重要となる。

DSC測定において中間水の存在が確認できた開発品①、および抗血栓性を発現しないpolyethylene terephthalate(PET)、抗血栓性材料であるPMEA、PMPC(MPCおよび2-butyl methacrylate(BuMA)の共重合体)の抗

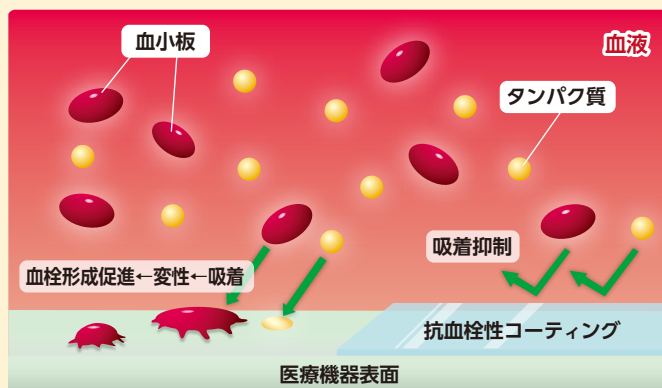


図1 医療機器用コーティング材の抗血栓性機能発現イメージ



図2 生体適合性高分子表面の水和状態イメージ⁵⁾

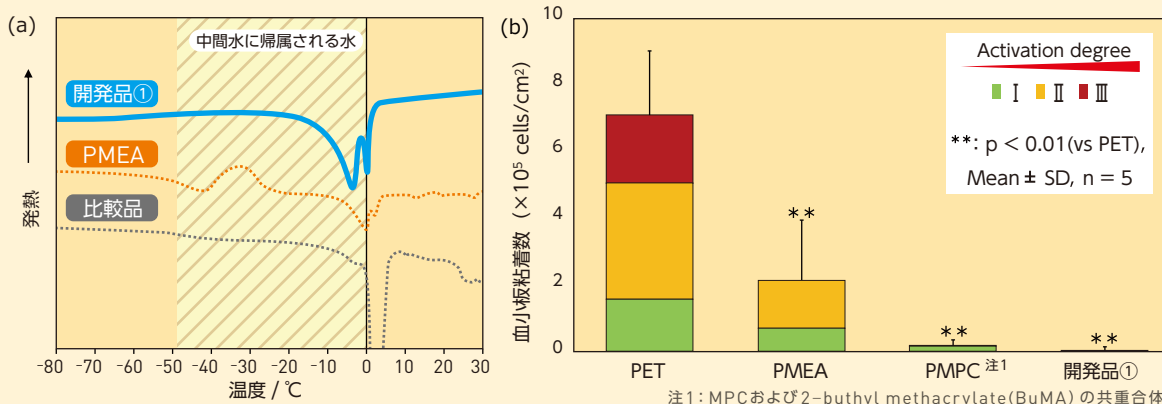


図4 (a) DSC測定結果, (b) 血小板粘着試験結果 (Mean±SD, n=5, **: p<0.01 vs. PET)

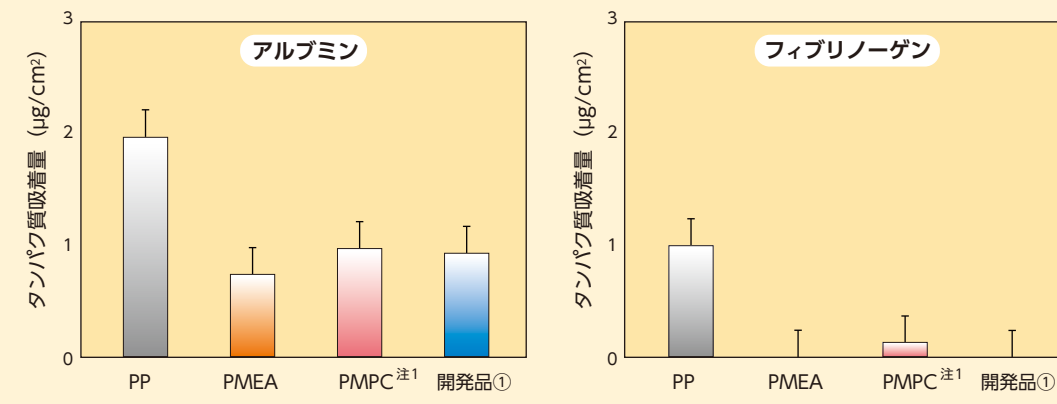


図6 各タンパク質吸着量 (Mean±SD, n=5)

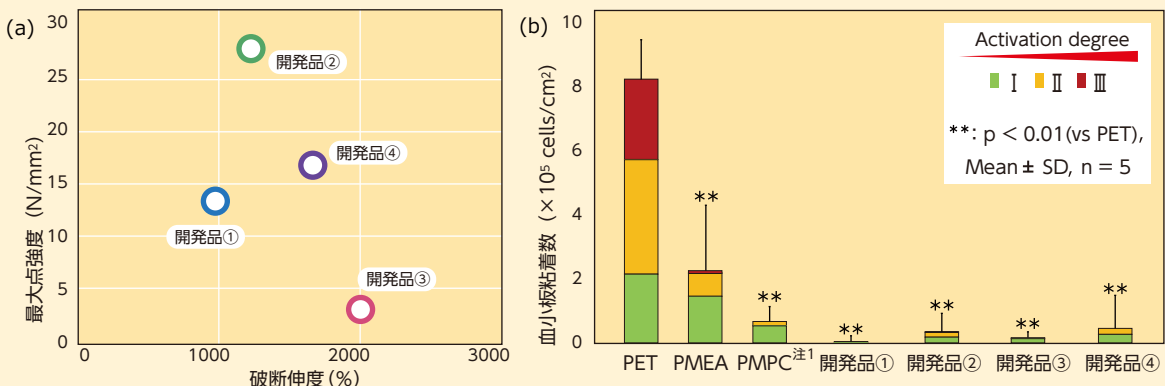


図5 (a) 生体適合性水系ポリウレタン皮膜の力学的物性, (b) 血小板粘着試験結果 (Mean±SD, n=5, **: p<0.01 vs. PET)

血栓性評価を行った。その結果、中間水の存在する開発品①はPMEa、PMPCと同程度の抗血栓性を示した (図4 (b))。

力学物性制御

開発品①より、抗血栓性を有する水系ウレタン樹脂の開発に成功した。そこで開発品①をもとにしてウレタン樹脂の構造を変化させることで強靱性や柔軟性を制御することを試みた。

その結果、開発品①から柔軟性や強靱性を変更した開発品②～④の作製に成功した (図5 (a))。また、それぞれ開発品について抗血栓性評価を行ったところ、いずれもPMEa、PMPCと同程度の抗血栓性を示した (図5 (b))。これにより力学的特性と抗血栓性を制御する技術を確立した。

その他用途への展開

上述から、得られた力学的特性と抗血栓性を制御する技術を生かし、その他用途への応用展開例を紹介する。冒頭に示したように、血栓の形成はそれ以前に起こるタンパク質の吸着に起因される。血小板が粘着しないということは、タンパク質の吸着を抑制し、それに起因する他の細胞の接着を抑制することが考えられる。本開発品は抗血栓性以外の生体適合性機能も発揮できる可能性があるため、さらに検討を実施した。

タンパク質吸着抑制

生体内において材料表面には含水した後にタンパク質が吸着する。タンパク質が医療機器に吸着することが、血栓形成や菌の繁殖などの問題を誘発

する可能性がある。タンパク質の吸着を抑制することも生体適合性機能発現のためには非常に重要な因子となる。

そこで開発品①に対する各タンパク質の吸着量を測定した。その結果、血中に最も多く含まれているタンパク質であるアルブミンや血栓形成に関与するタンパク質であるフィブリノーゲンの吸着量がPMEa、PMPCと比較して同等程度であることが判明した (図6)。以上から、開発品①はタンパク質吸着抑制能を有していることが明らかとなった。

タンパク質は表面に吸着することで細菌が繁殖しバイオフィーム形成の原因となったり、汚れの原因となったりする。本開発品はこれらへの対策として医療機器および医療機器以外の用途でも有用であることが考えられる。

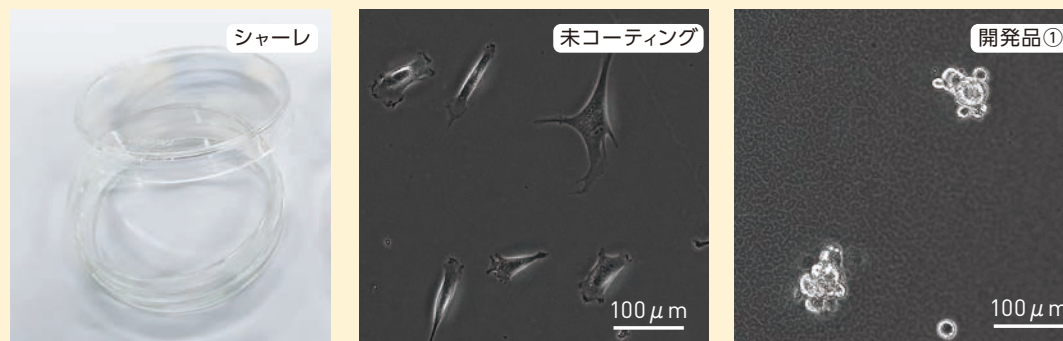


図7 NHDF細胞播種1日後の細胞観察結果

細胞培養基材への応用

細胞の三次元的集合体であるスフェロイドは、近年創薬や再生医療分野などで注目されている。細胞は生体内で三次元的に組織化しているため、体外培養においても三次元化することにより生体に近い機能を持つとされている。応用例として患者から採取したがん細胞を体外で培養しスフェロイド化することでがん組織モデルとして抗がん剤の選定に役立つ。また、細胞を三次元的に組織化することでオルガノイドといった人工臓器を作製し再生治療に利用できる。

細胞を体外で培養する場合、細胞は培養基材であるシャーレの底面に接着して二次元的に増殖する。シャーレ底面に接着できない場合、細胞同士で凝集するため、スフェロイドの形

成のためには細胞がシャーレに接着しない環境が必要である。本開発品はタンパク質吸着を抑制することから、それに起因する細胞接着も抑制できると考えられるため、細胞培養用途での検討を実施した。

開発品①をコーティングしたシャーレ上に正常ヒト線維芽細胞 (NHDF細胞) を播種した結果、シャーレ上に細胞は接着せず、スフェロイドが確認された (図7)。このことから本開発品は細胞培養基材としての展開も期待できる。

おわりに

今回の検討において生体適合性という新しい機能を有した水系ポリウレタン樹脂を開発した。この材料はライフサイエンス分野において活用が期待できる。

今後は本技術の展開先の開拓およ

び用途に合わせた物性の調整を実施していく予定である。



門 柚里
研究本部
研究カンパニー部 水系ウレタングループ

参考文献

- 1) 医療機器業界動向 経済産業省 (2023)
- 2) 中間水コンセプトによる生体親和性高分子の分子設計 田中賢 日本接着学会誌 (2015) Vol. 51 NO. 9
- 3) 水界面におけるバイオナート高分子の凝集状態と熱運動特性 松野寿生、田中敬二 高分子論文集 Vol.76, No.3, pp.185-195 (2019)
- 4) 表面設計による付着制御とバイオマテリアルへの応用 岩崎泰彦 オレオサイエンス 第12巻、第11号 (2012)
- 5) 九州大学 田中賢研究室ホームページ <https://www.soft-material.jp/>
- 6) バイオ界面における水分子の状態 田中賢 高分子 (2019) 68巻 6月号