

## 医療分野研究成果展開事業/戦略的イノベーション創出推進プログラム (S-イノベ)

### 平成 27 年度成果報告書 (公開)

プロジェクトマネージャー (研究リーダー)	東京大学 大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 石原 一彦
開発リーダー (企業責任者)	日油株式会社 ライフサイエンス事業部 ライフサイエンス研究所 北野 茂
参加機関	関西大学、京セラメディカル株式会社、国立循環器病研究センター
研究開発課題	マテリアル光科学の創成を基盤とする超バイオ機能表面構築技術の開拓

#### 1. 研究開発の目的

エネルギー伝達の効率が高く、さらに時空間で調節することが可能な光信号の特徴を活かして、医療デバイス表面に生体親和性を与えるポリマーマテリアル創製、高効率光反応系の確立、表面光反応技術などのマテリアル光科学を創成する。ポリマーマテリアルに関しては、将来の使用量の予測に合わせて工業的スケールでの製造技術を開発する。光反応性ポリマーを利用することで、医療デバイスの表面修飾による高機能化を実現する。長期間にわたり医療機能性を発現するためにバイオマテリアルに求められる性能として、生体親和性（血液適合性（抗血栓性）、組織親和性、組織活性化特性）と高度潤滑特性（表面を潤滑させることで生体を損傷させない、高潤滑性を活かした耐摩耗滑動面の構築）を実現する。これらのマテリアル光科学を基盤として、実際に医療デバイスを開発する。運動系医療デバイスとして「人工股関節」、循環器系医療デバイスとして「人工弁」を念頭に、これらの加工技術、表面構築技術、表面解析技術を確立する。

#### 2. 研究開発の概要

基板となる材料として、加工性、軽量性、機械的特性などの観点から、スーパーエンジニアリングプラスチックであるポリエーテルエーテルケトン(PEEK)は、金属、セラミックスの代わりに工業的に利用されてきているが、バイオ関連で使用する際には、その表面特性に問題がある。これにマテリアル光科学を基盤として表面処理し、新しい価値を付加することで高次元の医療機能表面を有するポリマーバイオマテリアルにする。さらに、生体内に埋め込まれている医療デバイスの”その場”修復を、光反応性ポリマーを利用した内視鏡治療で実現する。

表面に形成されるポリマー層の厚みとしては数 nm のオーダーから 100–200 nm に制御し、水系での反応、光反応時間が 10 分間以内となるようにポリマーの分子設計を行う。生体親和性に関しては、*in vitro*において血液細胞系や免疫系が活性化しないタンパク質吸着抑制効果を実現する。目標としてフィブリノーゲンの吸着量で血小板の粘着が起らない  $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  ( $100 \text{ ng}/\text{cm}^2$ ) 以下とし、最終的には血小板の活性化が生じないとされる  $30 \text{ ng}/\text{cm}^2$  以下を目指す。また動物実験においては埋め込み後 60 日間で工学的、生理学的问题が生じず、医療機能性が継続して発現することを目標とする。

表面潤滑性については、ボール・平面法 (Pin-on-disk 型) による摩擦測定で、動的摩擦係数が軟骨表面の値に遜色がない程度 (0.02–0.03) となるように、ポリマーグラフト処理の条件を決定する。また、耐摩耗性については ISO 準拠の股関節シミュレーターによる 500 万サイクル (5 年間の生活時歩行に対応)

試験にて 1%以下の摩耗量を目指す。

### 3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

#### （1）光化学反応を利用した医療デバイスの表面生体親和化

光反応による医療デバイス表面修飾法の開発を遂行している。平成 27 年度は、光反応性モノマーの合成に関して、工業的に有利な製造法の開拓とモノマー精製条件の検討を行った。水酸基を持つモノマーを出発原料とする縮合反応系では反応効率が高いために、光反応性基を導入する反応においてほぼ反応条件の最適化と精製法の確立ができ、80%程度の収率を達成した。しかしながら、副生成する塩酸などを処理する工程が必要となるために、副生成物の生じない付加反応系を検討した。エポキシ基を有するモノマーを出発原料とする付加反応において、光反応性基の導入が確認されモノマーが得られた。現在、反応後の生成物の回収段階で改善法を見出しており、次年度にかけて収率 90%以上、最終収率 95%以上とする。

水媒体とした系での表面との反応時間を 5 分間以内とするように光反応効率の向上に関しては、ポリマー末端に疎水性基を導入し、さらにこの周囲に光反応性基を集中させると効率が上がることを見出した。これは、生体内にて医療デバイスを直接修復する技術の開発に重要なマテリアル設計を提案するものである。基材を選ぶことなく光反応するリビングラジカル重合開始剤を合成し、これを利用して表面から化学的なグラフト重合を進め、最終的にポリマー鎖の密度が 0.1 本/ $\text{nm}^2$  以上となるような高密度ブラシ表面の構築に成功した（0.25 本/ $\text{nm}^2$  を実現した）。

スーパーエンジニアリングプラスチックであるポリエーテルエーテルケトン(PEEK)を光反応で修飾した表面の機能解析を続行しており、無機塩添加による重合時間の短縮を検討した。その結果、5 分間の重合時間で、十分な潤滑特性を有する厚さ 100  $\mu\text{m}$  の表面が生成することを明らかにできた。

#### （2）表面での抗血液凝固特性の評価

循環器系医療デバイスである人工弁開発の重要課題は、基材表面および形状に基づく血栓形成の抑制と、接合部における組織反応性の制御である。一般的な抗血栓性試験法であるタンパク吸着実験・血小板粘着実験・全血接触実験や、齧歯類を用いた組織反応試験など評価では実際の人工弁有用性の判断に結びつけるのは困難であり、本研究では、大型実験動物のミニブタを用いた大動脈置換術を選択し、人工弁の機能継続性の直接的観察を目的した。

PEEK は、汎用プラスチック材料としてだけでなく、バイオマテリアルとしても優れた特性を有している。PEEK の優れた力学特性と加工性、MPC ポリマーの優れた抗血栓性を複合し、PEEK 表面に MPC ポリマー層を構築する技術を利用して人工心臓弁を開発する。人工弁に成形した際に、従来のパイロライトカーボン製機械弁が必要とする抗血小板薬の常時投与を、可能な限りなくすることが最終目標である。PEEK 表面に MPC を光反応でグラフト重合し、MPC ポリマー層の厚みを 100–150 nm とすることで、タンパク質吸着抑制効果、血小板粘着抑制効果、および潤滑効果は劇的に減少し、生体親和性が獲得できることを見出した。パイロライトカーボン製機械弁と同じ形状の PEEK 弁プロトタイプを作製し、大動脈置換実験、および、基部置換実験により評価を進めた。平成 27 年度は、まず 24 時間連続モニターにより MPC ポリマー修飾 PEEK 部分の優れた抗血栓特性を証明することができた。