

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer : Strategic Promotion of Innovative Research and Development

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Development of technologies for constructing hyper-biofunctional surface based on the creation of photochemical material science

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 教授
石原一彦

所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, School of Engineering, Department of Materials Engineering, Professor, Kazuhiko Ishihara

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 光反応による医療デバイス表面修飾法の開発
開発課題名： (英語) Development of photoreactive surface modification process on medical devices

分担研究 (日本語) 光反応性ポリマーの工業的プロセス及び光反応による医療デバイスの表面
処理法の確立
開発課題名： (英語) Establishment of the manufacturing process of photoreactive polymer, and establishment of the surface treatment methods to medical device with photoreactive polymer

研究開発分担者 (日本語) 日油株式会社 ライフサイエンス研究所長 北野 茂
所属 役職 氏名： (英語) Dr. Shigeru Kitano, GENERAL MANAGER, LIFE SCIENCE RESEARCH LAB.,
NOF CORPORATION

分担研究 (日本語) 光反応性ポリマーを用いた新規人工関節材料の開発
開発課題名： (英語) Development of a novel artificial joint material using photo reactive polymer

研究開発分担者 (日本語) 京セラ株式会社 研究開発本部 メディカル開発センター 課責任者 京本政之

所属 役職 氏名 : (英語) KYOCERA Corporation Corporate R&D Group, Medical R&D Center, Manager, Masayuki Kyomoto

分担研究 (日本語) 光科学を利用したデバイス表面の処理

開発課題名 : (英語) Surface modification of medical devices with photochemical material Science

研究開発分担者 (日本語) 関西大学 化学生命工学部 化学・物質工学科 教授 岩崎泰彦

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Chemistry and Materials Engineering, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University
Professor Yasuhiko Iwasaki

研究開発分担者 (日本語) 関西大学 化学生命工学部 化学・物質工学科 教授 宮田隆志

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Chemistry and Materials Engineering, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University
Professor Takashi Miyata

分担研究 (日本語) 光科学を利用した抗血栓性 PEEK 弁の開発

開発課題名 : (英語) Development of antithrombogenic PEEK valve

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター研究所
生体医工学部 部長 山岡 哲二

所属 役職 氏名 : (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute
Department of Biomedical Engineering, Director, Tetsuji Yamaoka

II. 成果の概要（総括研究報告）

[和文]

超高齢社会を支える医療において極めて重要な要素として、①健康を回復するために使用する医療デバイスの安全性の向上や機能寿命を延長することで治療効果を高めるために必要なマテリアル技術、②患者が高齢となった場合においても、医療デバイスの埋め込み医療に関連する身体的負担を低減する医療デバイスの開発を支援するマテリアル技術が挙げられる。本研究開発では、高効率光反応性高分子の合成と光反応プロセスを確立し、新しいマテリアル光科学を基盤として超バイオ機能表面構築技術を開発する。最終的には、この技術を実装した医療デバイスの開発、埋め込んだ後に不具合の生じた医療デバイスの生体内における修復技術の確立など、総合的にも患者の負担を大きく軽減できる医療新技術の提供を目指す。

プロジェクトマネージャー・研究リーダーの石原一彦教授（東京大学 大学院工学系研究科）は、岩崎泰彦教授、宮田隆志教授（関西大学 化学生命工学部）と共同して、プラスチックや金属の表面を、光反応性高分子を利用して高効率で機能化する方法を開拓した。これによりタンパク質や細胞の非特異的な反応を阻止できるとともに、生体組織を選択的に誘引する特性を医療デバイスに与えることが可能となり、感染を低減できる医療デバイスが実現につながる。さらに、石原教授は、この光反応性高分子の大量製造、高度精製技術を開発リーダーの北野 茂所長（日油株式会社 ライフサイエンス研究所）と共同で開発し、原料化合物と生体親和性高分子の製造に着手している。また、歯学部との共同研究でこれらの光反応性と生体親和性を有する高分子により、誤嚥性肺炎の原因となる口腔内環境での義歯の汚れを防止する簡便な方法を提供できることを示している。

また、石原教授と京本政之課責任者（京セラ株式会社 メディカル開発センター）が共同で開発したスーパーエンジニアリングプラスチックへの自己開始表面光重合反応を利用して、次世代のオールプラスチック医療デバイスの作製に欠かせない表面処理・機能化技術を研究した。その結果、安全な水媒体系で重合反応が進行し、表面に機能性高分子層が安定に形成されることを見出した。その表面では、親水性が高まり血液凝固反応に関わるタンパク質吸着や血小板粘着が低減すること、細菌付着が阻止できることが認められた。このことは埋め込み型循環器系医療デバイスの開発につながるため、山岡哲二部長（国立循環器病研究センター研究所 生体工学部）と共同で、この光表面修飾技術を実装したオールプラスチック医療デバイスを試作するとともに、*in vivo* 評価を実施した。その結果、良好な血液適合性を示す知見を得ている。

光反応性高分子で表面修飾したスーパーエンジニアリングプラスチックは、極めて優れた潤滑性を示すことから、新しい運動器系医療デバイスとしての評価も進めており、摩擦せず長期間利用できる人工関節の実現を目指して特性を解析している。その結果、表面に生成する高分子層の厚さを制御すると、摩擦係数が生体軟骨に匹敵する値となることを見出した。

これらの研究成果は、現在の医療デバイスが抱える問題点を解決するだけでなく、さらに新しい機能を付加した高性能医療デバイスの開発に結実すると考えられる。

[英文]

As extremely important factors in medicine that supports super-aged society as Japan, (1) material technology necessary to improve the safety of medical devices used for restoring health and extending the high quality of life, (2) a material technology that supports the development of medical devices that reduce the physical burden associated with implanted medical treatment of

medical devices, even in the case of elder people are important. In this research and development, it is conducting the development of production and evaluation of photoreaction process of highly efficient photoreactive polymers. They can provide a super-biofunctional surface construction technology based on new material photochemistry. Ultimately, the new medical technology will be realized, which can comprehensively alleviate the burden on patients comprehensively, such as the development of medical devices implementing this technology, the establishment of repair technology in vivo of defective medical devices after implantation.

Professor Kazuhiko Ishihara (School of Engineering, the University of Tokyo), a project manager and research leader, collaborated with Professors Yasuhiko Iwasaki and Takashi Miyata of Kansai University (Department of Chemistry and Biotechnology, Kansai University) are using the photoreactive polymers for modification on the surface of plastics and metals to obtain a methodology to function with high efficiency. This makes it possible to prevent nonspecific reactions of proteins and cells, and to provide medical devices with characteristics that selectively attract natural living tissues, leading to realization of medical devices that can reduce infection. In addition, concerning mass production of this photoreactive polymer and development of well-purification technology, Prof. Ishihara conducted in collaboration with Dr. Shigeru Kitano, Director of Development Leader (NOF Co., Life Science Laboratory). They are now preparing several photoreactive polymers including biocompatible polymers. They showed that by collaborating with the department of dentistry in the university, it is possible to provide a simple surface treatment procedure to prevent contamination of denture in the oral environment that causes aspiration pneumonia due to enhancement of biocompatibility with safer and short-term photoreactions.

Moreover, the fabrication of next generation all-plastic medical devices, it is utilizing a self-initiated surface-induced photopolymerization on a super-engineering plastic jointly developed by Prof. Ishihara and Dr. Masayuki Kyomoto (Medical R&D Center, KYOCERA Corporation). As a result, it was found that the polymerization reaction proceeds in aqueous medium system, and the functional polymer layer was stably formed on the surface. It was recognized that hydrophilicity increased, protein adsorption and blood platelet adhesion related to blood coagulation reaction decreased, bacterial adhesion could be prevented. These lead to the development of an implantable cardiovascular medical device. Prof. Ishihara and Dr. Tetuji Yamaoka, Department of Biomedical Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, developed all-plastic medical devices with this photo-reactive surface modification technology. They conducted in vivo evaluation and obtained the finding that it shows good blood compatibility with respect to its characteristics.

Since surface-modified super-engineering plastics with photoreactive polymer showed extremely excellent lubricity, it is realized an artificial joint that can be used for a long time without wearing. Evaluation of characteristics is carried out, they found that controlling the thickness of the polymer layer formed on the surface would have a friction coefficient comparable to that of the natural cartilage of the living system.

These research results are expected not only to solve the problems of current medical devices

but also to the development of high performance medical devices with the addition of new functions.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 4 件)

1. Lin X, Fukazawa K, Ishihara K. Photoinduced inhibition of DNA unwinding in vitro with water-soluble polymers containing both phosphorylcholine and photoreactive groups. *Acta Biomater.* 2016;40:226-234. Doi:10.1016/j.actbio.2016.03.040.
2. Shiojima T, Inoue Y, Kyomoto M, Ishihara K. High-efficiency preparation of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting layer on poly(ether etherketone) by photoinduced and self-initiated graft polymerization in an aqueous solution in the presence of inorganic salt additives. *Acta Biomater.* 2016;40:38-45. Doi: 10.1016/j.actbio.2016.05.004.
3. Fukazawa K, Nakao A, Maeda M, Ishihara K. Photoreactive Initiator for Surface-initiated ATRP on versatile polymeric substrates. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8(38):24994-24998. Doi: 10.1021/acsami.6b07145.
4. S. Yamane, M. Kyomoto, T. Moro, M. Hashimoto, Y. Takatori, S. Tanaka, K. Ishihara. Wear resistance of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted carbon fiber reinforced poly(ether ether ketone) liners against metal and ceramic femoral heads. *J Biomed Mater Res B* published on WEB (2017) DOI: 10.1002/jbm.b.33918.
5. 石原一彦、茂呂 徹, 流体潤滑機構を搭載した新しい生体親和型人工股関節の創出, *バイオマテリアル* 35(2) 90-97(2017).
6. 石原一彦 スーパーエンジニアリングプラスチック表面への生体親和性修飾, 生体適合性高分子材料の最前線 (第 3 章) (2017) シーエムシー出版 pp63-72 (2017).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. K. Fukazawa and K. Ishihara, Surface functionalization on biomaterials by precise fabrication of the phospholipid polymer brush layer, 2016 年 5 月 17 日, 10th World Biomaterials Congress, Montreal (Canada), 口頭, 国外.
2. T. Noda, M. Matsuda, N. Sakamoto, S. Kitano, Y. Inoue, K. Fukazawa and K. Ishihara, Novel photoreactive phospholipid polymers for preparing a stable biocompatible surface with a smart process, 2016 年 5 月 17 日, 10th World Biomaterials Congress, Montreal (Canada), ポスター, 国外.
3. 神戸裕介, 田中裕史, 馬原 淳, 深澤今日子, 塩島太郎, マリア ムニツ, 柿木佐知朗, 染川将太, 村越成恵, 徳重恭之, 迎田拓也, 北川和宣, 湊谷謙司, 石原一彦, 山岡哲二, 抗血栓性処理 PEEK 製機械弁の創出とワーファリンフリー生涯型弁への挑戦, 2016 年 7 月 26 日, 第 45 回医用高分子シンポジウム, 東京, 口頭, 国内
4. S. Yamane, K. Watanabe, T. Moro, K. Saiga, M. Kyomoto, Y. Takatori, S. Tanaka, K. Ishihara, Cartilage-like functional interface with hydrophilic phospholipid polymer for the novel metal-free orthopaedic bearing, 2016 年 9 月 14 日, 3rd International Conference of

Biotribology, London (UK), 口頭, 国外.

5. K. Ishihara, Bioinspired phospholipid polymer materials for advanced medical devices, 2016年10月31日, 14th International Conference on Frontiers of Polymers and Advanced Materials (ICFPAM 2016), Daejeon (Korea), 口頭 (基調講演), 国外.
6. 辻 和志, 井上祐貴, 石原一彦, 医療デバイスの生体内修復を目指した光反応性リン脂質ポリマーによる表面修飾, 2016年11月21日, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム, 福岡, ポスター, 国内.
7. 小山 潤, 深澤今日子, 井上祐貴, 石原一彦, 森 良之, MPCポリマーを用いた歯科用修復物の in situ 防汚処理, 2016年11月21日, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム, 福岡, ポスター, 国内.
8. Y. Kambe, H. Tanaka, S. Kakinoki, T. Tateishi, S. Somekawa, T. Oda, K. Fukazawa, M. C. Musisso, A. Murakoshi, K. Hiraku, A. Mahara, H. Yamanaka, T. Shiojima, Y. Liu, T. Tokushige, T. Mukaeda, K. Kitagawa, K. Minatoya, K. Ishihara, T. Yamaoka, Preliminary evaluation of MPC-grafted PEEK mechanical heart valves in porcine model, 2016年12月12日, TERMIS-AM, San Diego (USA), ポスター, 国外.
9. S. Yanokuchi, Y. Inoue, K. Ishihara, Patterned and nano-ordered surface modification of poly(ether ether ketone) by photoinduced and self-initiated graft polymerization, 2016年12月19日, 日本MRS学会, 横浜, ポスター, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Bioinspired polymeric materials: Progress from molecular science to medical devices, Kazuhiko Ishihara, 10th World Biomaterials Congress (*Plenary Lecture*), 2016年5月21日, 国外 (Montreal Canada)
2. 細胞膜に倣ったポリマーによる革新的バイオメディカルデバイスへの挑戦, 石原一彦, 第87回高分子学会高分子若手研究会 (関西), 2016年11月20日, 国内 (神戸)
3. バイオマテリアルの基礎研究から臨床に結実する道程, 石原一彦, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム, 2016年11月21日, 国内 (福岡)
4. 先端バイオマテリアル研究から誰もが使うデバイス技術へ, 石原一彦, 関西大学『人に届く』関大メディカルポリマーによる未来医療の創出プロジェクト公開シンポジウム, 2017年3月14日, 国内 (大阪)
5. 本研究課題に関する研究内容や成果、情報発信の状況など知的財産権に抵触しないように留意しながら、プロジェクト採択当時より WEB サイトにて情報を公開している。
(<http://www.mpc.t.u-tokyo.ac.jp/s-innova/index.html>)

(4) 特許出願

該当なし