

生体適合性高分子／水界面の構造・物性解析

○村上大樹、小林慎吾、田中 賢
九州大学先導物質化学研究所

人工心肺や人工血管などに代表される生体接触環境下で用いられる医療製品には、生体中で異物反応が起こらず、高い安全性や機能性を長期間維持することができる生体適合性が求められる。高分子材料が血液や組織といった生体成分と接触すると、初めに生体成分中の水分子が高分子材料表面に吸着し、次いでこの水分子を介してタンパク質や細胞の接着が起こる(図1)。そのため、高分子材料表面の生体適合性を考える上で、その最表面における水の構造に関する考察は欠かすことができない要因の一つである。

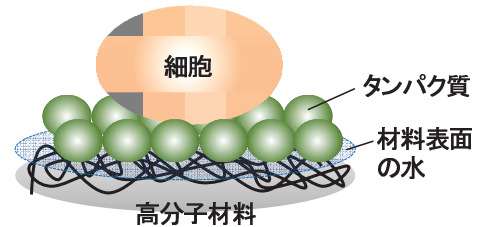


図1. 高分子材料表面におけるタンパク質・細胞接着の様子

一般に含水した高分子材料中には、高分子鎖と強く相互作用して低温でも凍結することのない不凍水と、バルク水と類似の性質を示す自由水が存在することが知られている。さらに我々のグループのこれまでの一連の研究から、高い生体適合性を示す高分子材料には不凍水とも自由水とも異なる「中間水」と呼ばれる水が多く存在し、その機能発現に大きく関与していることが明らかとなってきた。しかしながら中間水の存在が具体的にどのようにして生体適合性に繋がっているのかはこれまでのところ明確には分かっていない。本研究発表では、原子間力顕微鏡を用いた高分子材料／水界面の構造観察の結果を中心に、材料の表面構造と生体適合性や中間水理論との関係について報告する。また含水した高分子材料の構造・物性解析における放射光を用いた研究展開についても議論を行う予定である。

生体適合性マテリアルとは

体内埋入型高分子材料



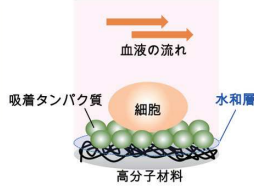
人工心臓



人工血管

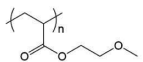
<http://www.jll.co.jp>

タンパク質・細胞の吸着



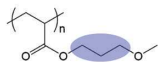
生体成分中の材料表面には水 ⇒ タンパク質 ⇒ 細胞の順に吸着・粘着
材料最表面水和層が生体適合性のキーファクター

マテリアル



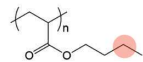
PMEA
Poly(2-methoxyethyl acrylate)

- ◆ 優れた生体適合性 ◀ 多量の間水を有する
 - ◆ 高い実用性
 - 非水溶性
 - 合成が簡便・低コスト
- Tanaka, M. et al., *Biomaterials*, 2000.



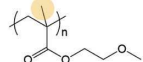
PMC₃A
Poly(3-methoxypropyl acrylate)

中間水量 多
生体適合性 高



PBuA
Poly(butyl acrylate)

中間水量 少
生体適合性 低



PMEMA
Poly(2-methoxyethyl methacrylate)

中間水量 少
生体適合性 低

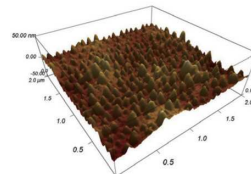
原子間力顕微鏡(AFM)観察

サンプル調整

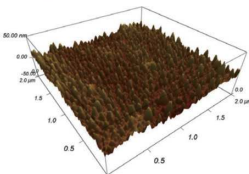
0.2wt%メタノール溶液



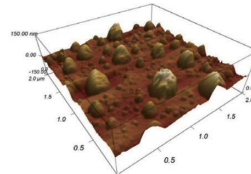
PMEA (中間水有)



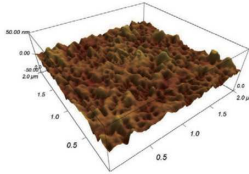
PMC₃A (中間水有)



PBuA (中間水無)



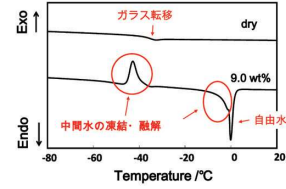
PMEMA (中間水無)



- ◆ 中間水を有する高分子 / PBS界面では数十ナノメートルの微細な凹凸構造が界面に一樣に観察された。
- ◆ 対照的に中間水を有さない高分子では、界面に明確な規則構造は見られなかった。

中間水理論

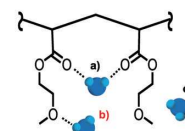
含水PMEAの示差走査熱量測定 (DSC)



中間水を有する高分子では 0 °C 以下の温度での水の凍結・融解を観測

Tanaka, M. et al., *Polym. J.*, 2013.

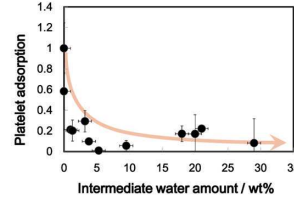
含水PMEAの時間分解赤外測定 (ATR-FTIR)



- a) 不凍水: 高分子鎖と強く相互作用
- b) 中間水: 高分子鎖と緩やかに相互作用
- c) 自由水: 高分子鎖と弱く相互作用

S. Morita et al., *Langmuir*, 2007.

血小板粘着試験



材料に含まれている中間水の量は生体適合性と密接に関係している

中間水が観測される高分子の例

- 生体高分子
 - ・タンパク質
 - ・多糖
 - ・核酸 (DNA, RNA)
 - 合成高分子
 - ・ポリエチレングリコール (PEG)
 - ・ポリピペチン類 (PMPC)
- etc.

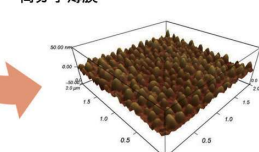
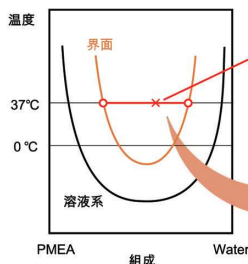
問題点

中間水の存在がどのように生体適合性発現に寄与しているのかは不明瞭なままである。



考察

下部臨界溶解(LCST)型相図



水界面で膨潤した高分子鎖の2次元面内相分離挙動による微細構造形成
分子構造と生体適合性発現や中間水の存在との相関解明の核となる可能性

今後の展開・放射光の利用

- ◆ タンパク質や細胞の吸着・接着の様子を原子間力顕微鏡観察により直接観察することにより、界面構造の奇与を具体的に検討
- ◆ 表面反射小角X線散乱 (GI-SAXS) 測定による界面微細構造の詳細構造解析や経時変化測定
- ◆ X線光電子分光法(XPS)やX線発光分光など、軟X線を用いた水の構造解析
- ◆ X線光子相関分光法(XPCS)による界面分子鎖運動の動力学解析

放射光研究を取り入れることで、より詳細な構造解析と機能相関の解明を!