

機能性高分子を用いたバイオマテリアルの開発

Development of functional polymers for biomedical applications

小土橋 陽平*

Yohei KOTSUCHIBASHI

Abstract: Various types of synthetic polymers have been developed with unique physical, chemical, and biological properties for a range of applications. ‘Smart’ polymers that can reversibly change their physicochemical properties by an external stimulus can detect even the slight difference in physical or chemical properties such as temperature, pH, and molecular concentrations. Moreover, the development of controlled living radical polymerizations (CLRPs) and click chemistry has achieved to prepare various kinds of polymeric structures (e.g., linear, branched, cyclic polymers, and gels). These designed polymers can construct nano-scale materials via the self-assembly and/or self-organization. We have developed unique functional polymers as potent biomaterials for rapid diagnosis and therapy.

1. はじめに

病気の早期発見や治療をサポートする機能性高分子は、40兆円を超える我が国の医療費を削減し、quality of life (QOL)を高めることが期待される。機能性高分子は構成するモノマーの特性のみならず、その構造(直鎖、分岐、環状、ゲルなど)により物理化学的な性質が変化する。これらの性質は自己集合や自己組織化の引き金となり、ナノスケールで構造制御された材料をボトムアップ式にて構築することができる。近年では精密重合やクリックケミストリーの台頭により、デザインした機能性高分子を比較的容易に具現化することが可能になってきた¹⁾。我々は新規な機能性高分子を、特にバイオマテリアルとして開発し、医療現場での応用を目指す。本稿では、我々の近直の研究成果の概要を報告する。

2. 研究成果

2.1 二段階の温度応答性を有する高分子

生命現象の理解に向け、様々な合成高分子が開発されている。温度応答性高分子は、その脱水和挙動が、タンパク質の変性のモデルやナノ粒子形成の駆動力として扱われている。当然ながら、タンパク質の折りたたみ構造や、ウイルスの様に粒子表面に多機能性を付与する事を、温度応答性のホモポリマーのみで表現することは難しい。我々は、複数の温度応答性を有するブロック共重合体に着目し、温度変化による多段階的な動的構造変化を報告してきた。近年、特に二段階の温度応答性高分子に関する報告が増加している。書者らは、これまでに報告されている二段階の温度応答性高分子をまとめたレビューを発表し、バイオマテリアルとして医療分野への応用を検討し

た(Fig. 1)²⁾。

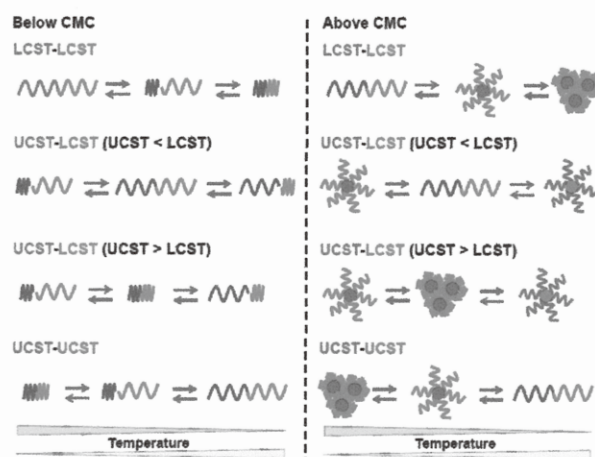


Fig. 1 Conformation change of dual thermoresponsive block copolymers at below or above the critical micelle concentration (CMC).

2.2 ケロイド形成を防ぐ高分子被覆材の開発

やけどや切り傷により生じるケロイド形成を防ぐため、薬物を内包した温度応答性ゲル被覆材を開発した。ゲルの膨潤をモノマーの組成により制御する事に成功した。また温度により薬物の放出を制御することにも成功している。本研究は、国立中山大学(台湾)の Weichih Lin 助教授と実施している³⁾。

2.3 肺炎治療の為の新規ベンゾオキサボロール誘導体専用ナノ粒子の開発

2017年1月31日受理

* 理工学部 物質生命科学科

現在、我が国の肺炎による死者は 12 万人を超え、死因の第 3 位となっている(人口動態統計, 厚生労働省). 原因微生物としては、細菌, 真菌, ウイルスなどが挙げられる. 近年、ホウ素を含有した 5 員環の化合物であるベンゾオキサボロール誘導体に様々な抗菌性があるとして注目されている. 本研究では、可逆的な共有結合によりベンゾオキサボロール誘導体と相互作用を起こす、ジオール基を有する高分子を合成した. 合成した高分子がベンゾオキサボロール誘導体と共有結合により結合する事を確かめた.

2.4 ポリビニルアルコール(PVA)の簡便な機能化方法について

PVA は世界にて年間 500 万トン生産される高分子であり、食品フィルムや接着剤などに応用されている. 本研究では、PVA のヒドロキシル基と可逆的に共有結合を結ぶ事ができるベンゾオキサボロール含有の温度応答性高分子を合成し、新規な機能性 PVA フィルムを開発する. PVA とベンゾオキサボロール含有高分子を混合することでゲル化を起こすことに成功した. 調製した機能化 PVA フィルムの水中での安定性は、溶液の条件により異なる事が示唆された.

2.5 インフルエンザ予防を指向した鼻腔/気道上皮細胞用のナノマスクの開発

インフルエンザウイルスは、鼻腔および上/中気道細胞上にあるシアル酸残基を介し、細胞に吸着することで感染することが知られている. 本研究では、インフルエンザウイルスの感染経路である鼻腔および上/中気道細胞表面のシアル酸を一時的に保護する新規高分子材料を開発し、効果的な予防を行うことを目的とする. 調製した新規高分子材料はシアル酸と結合することが確認され、ラベル化した FITC の蛍光を追跡することで、高分子が細胞(HepG2)の表面に吸着する事が示唆された(Fig. 2).

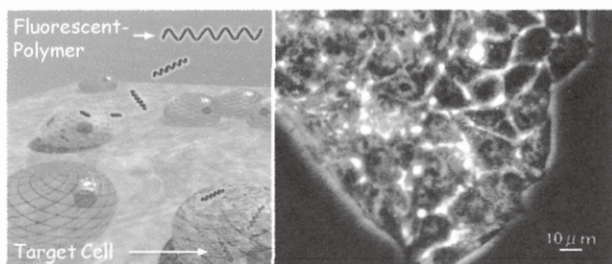


Fig. 2 Cell attachable fluorescent polymers. The polymers were incubated with HepG2 cell for 4 h at 37 °C. The fluorescent microscope image was taken by KEYENCE.

3. まとめ

医療現場で求められる高分子は、目的や用途によって様々である. 天然/合成によらず高分子の多様性を利用し、産学官の連携のもと、引き続き実用的な機能性高分子の開発を遂行していきたい.

謝辞

2.2 の研究は Sin-Han Liou 特別研究員(国立中山大学, 台湾)とともに実施しました. 2.3 の研究の一部は、科研費若手 B により実施されました. 2.4 の研究の一部は、鈴与教育研究活動支援金により実施されました. 2.5 の研究の蛍光顕微鏡観察において、株式会社キーエンス様より御協力をいただきました. 深く感謝申し上げます.

参考文献

- 1) M. A. C. Stuart, W. T. S. Huck, J. Genzer, M. Müller, C. Ober, M. Stamm, G. B. Sukhorukov, I. Szleifer, V. V. Tsukruk, M. Urban *et al.*, “Emerging Applications of Stimuli-Responsive Polymer Materials”, *Nat. Mater.*, **9** (2010) 101.
- 2) Y. Kotsuchibashi, M. Ebara, T. Aoyagi, and R. Narain, “Recent Advances in Dual Temperature Responsive Block Copolymers and Their Potential as Biomedical Applications”, *Polymers* **8** (2016) polym8110380 (Front Cover).
- 3) S.-H. Liou, Y. kotsuchibashi, Y.-N. Chen, and W.-C. Lin, “Development of MEO₂MA Based Drug Delivery Hydrogel Film for Keloid Therapy”, in preparation.