

研究助成研究成果報告書

研究課題

液晶を利用した高生体親和性・生分解性エラストマーの開発と組織工学材料への展開

福島和樹（東京大学大学院工学系研究科）

6.研究内容及び成果の本文

<緒言>

生体の軟組織の再生には、柔軟性と伸縮性を兼ね備えた生分解性・生体吸収性の足場材料が求められており、これを人工材料で達成することは学術的にも重要な課題である。組織再生において最もチャレンジングな部位の一つである血管への応用を目指す場合、さらに血液適合性も必要とされる。「再生型人工血管」として、生分解性高分子であるポリ乳酸やポリトリメチレンカーボネート (PTMC) を用いたエラストマー材料が検討されているが^[1]、他の人工血管材料と同様に血液適合性の課題は残したままであった。

研究代表者はこれまでに抗血小板粘着性を含む高い生体親和性を示す生分解性ポリカーボネート PMEMTC や、そのエラストマーを開発している^[2,3]。しかし、血管再生の足場材料として理想とされる、低弾性率、高破断伸度の実現には至っていない。

本研究では、液晶エラストマー (LCE) の要素を PMEMTC に導入し、その生体親和性と力学特性について評価することを検討した。そしてこの PMEMTC-LCE の開発を通して、液晶性を示す部位 (メソゲン) と PMEMTC セグメントとの組み合わせ方、一次元構造設計が、生体親和性と生分解性、力学特性とどのように影響するか、についても明らかにすることを目的とした。

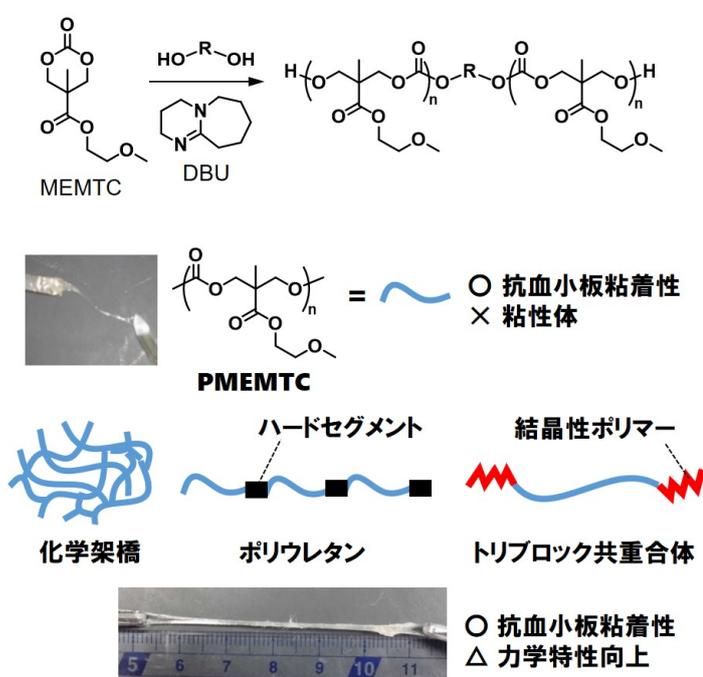


図 1. これまでに検討された生体親和性・生分解性エラストマー

<結果>

1. メソゲン骨格含有ジオール 1 の合成と開環重合開始剤への検討

主鎖型液晶高分子構造の応用を目的として、PMEMTC のモノマーである MEMTC の重合開始剤としてメソゲン構造を含む開始剤の合成を検討した。生体材料への応用を想定し、その構成分子には天然物由来である 4-ヒドロキシ安息香酸の誘導体を利用することとした。

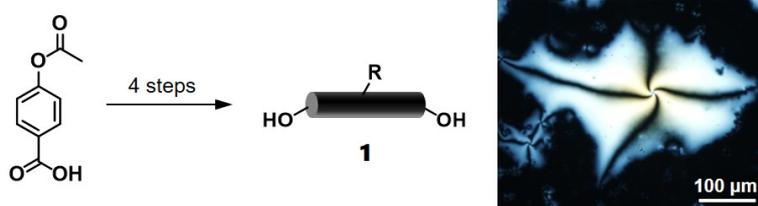


図 2. 4-ヒドロキシ安息香酸誘導体からのメソゲン骨格含有ジオール 1 の合成と偏光顕微鏡像

既出の手法^[4,5]を参考に、4段階の合成を経て

メソゲン骨格含有ジオール 1 を合成した (収率 14%)。また、偏光顕微鏡観察、X 線回折、示差走査熱量測定を通して、ジオール 1 がネマチック液晶相を示すことを確認した (図 2)。その後、有機塩基触媒 DBU を用いた MEMTC の開環重合の開始剤としてのジオール 1 の適用を検討した (図 1 上参照)。DBU を触媒とした重合系に最適なハロゲン系溶媒や芳香族系溶媒に対してジオール 1 は、重合に有効な濃度範囲で良好な溶解性を示さなかった。このため、次にメソゲン骨格の側鎖に置換基 R を導入したジオール 1 の合成と開環重合を検討した結果、MEMTC の重合が可能となり、分子量 2,000-3,000 のメソゲン含有 PMEMTC 誘導体の生成を確認した。今後は PMEMTC 誘導体の特性解析を詳細に進めるとともに、生体親和性についても調べていく。

2. 天然物由来生体親和性ポリカーボネートの合成

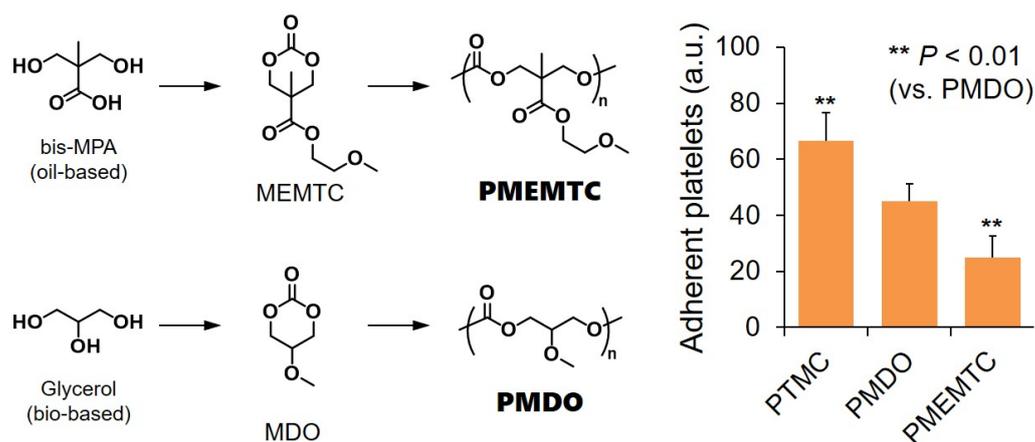


図 3. グリセロール由来生体親和性ポリカーボネートの合成と血小板粘着性

PMEMTC は生体親和性に優れる一方で、石油由来の bis-MPA を出発物質としており、ポリマーの分解後の体内動態に関して懸念が残る。このため、多くの植物油や細胞膜の構造単位として存在するグリセロールから同様の生体親和性脂肪族ポリカーボネートを合成することを検討した。既報^[6]を参考に、モノマー MDO を収率 34% で合成し、その後、DBU を用いた開環重合によって分子量 1 万程度の PMDO が得られることを確認した。その後、血小板粘着性を調べたところ、PMEMTC のレベルには届かなかったものの、無置換の脂肪族ポリカーボネートである PTMC に比べて有意に血小板粘着を抑制することを確認した。また、側鎖に導入したメトキシ基によって水との相互作用が向上し、PTMC が酵素存在下でのみ加水分解性を示す^[7]のに対して、PMDO は緩やかではあるが無触媒条件でも中性 pH 域で加水分解性を示すことが明らかとなった。

<参考文献>

- [1] Song, Y.; Wennink, J. W.; Kamphuis, M. M.; Sterk, L. M.; Vermes, I.; Poot, A. A.; Feijen, J.; Grijpma, D. W., *Tissue Eng Part A*, **17**, 381-387 (2011).
- [2] Fukushima, K.; Inoue, Y.; Haga, Y.; Ota, T.; Honda, K.; Sato, C.; Tanaka, M., *Biomacromolecules*, **18**, 3834-3843 (2017).
- [3] Fukushima, K.; Honda, K.; Inoue, Y.; Tanaka, M. *Eur. Polym. J.*, **95**, 728-736 (2017).
- [4] Fukushi, Y.; Yoshino, H.; Ishikawa, J.; Sagisaka, M.; Kashiwakura I.; Yoshizawa, A., *J. Mater. Chem. B*, **2**, 1335-1343 (2014).
- [5] Mulani, K. B.; Ganjave, N. V.; Chavan, N. N., *Indian J. Chem.*, **53B**, 591-596 (2014).
- [6] Wang, X.-L.; Zhuo, R.-X.; Liu, L.-J.; He, F.; Liu, G., *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **40**, 70-75 (2002).
- [7] Fukushima, K. *Biomater. Sci.*, **4**, 9-24 (2016).