

研究種目：特別推進研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18002002

研究課題名（和文）生命科学の時代が求める新材料—ソフト&ウェットマテリアルの創製

研究課題名（英文）Material Innovation for the Age of Life Science-Creation of Soft and Wet Materials

研究代表者

ぐん ちえんびん
龔 劍萍 (GONG JIAN PING)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：20250417

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：ソフト&ウェットマテリアル、高分子ゲル、高強度、低摩擦、生体材料、バイオ
トライボロジー、人工軟骨、細胞外マトリックス

1. 研究計画の概要

21世紀の生命科学の時代における緊急課題として、生体軟組織に代替するソフト&ウェットマテリアルを創製する。目標は下記の通りである。

(1) **機能性高強度ゲルの創製**：血管、軟骨や腱などの生体軟組織の秩序/複合/階層構造をヒントに、高い力学強度としなやかさ、それに高機能を同時に実現するようなゲルをデザインし、合成化学と生合成の手法を縦横に活用して創製する。

(2) **機能性高強度ゲルの特性解析**：上述のゲルが持つ力学特性、界面特性などを解析し、その秩序/複合/階層構造との関連を解明する。さらに、生体軟組織と比較することによって、生物の優れた機能発現の原理を物質科学的な視点から解明する。

(3) **生体適合性高機能ゲルの創製**：上記(1)(2)の成果を活かし、生体適合性と優れた機能を併せ持つゲルを開発し、ソフト&ウェットな人工血管、人工関節軟骨、人工腱などの真の生体代替軟組織に応用する。

2. 研究の進捗状況

(1) 機能性高強度ゲルの創製

① 硬い網目と柔らかい網目を組み合わせて、ゲルにダブルネットワーク (DN) 構造を最適化することで、軟骨や腱に凌駕する高弾性・高靱性ゲルの創成に成功した。

② DNゲルの構造因子を化学的に制御し、生体軟組織の幅広い力学物性にマッチングするゲルの創成にも成功した。

③ 剛直な主鎖を有する高分子電解質水

溶性ポリアラミド PBDT を DNゲルの第一網目として用い、配向構造を持つ高強度 DNゲルが創成した。

④ 血管・軟骨などの応用に不可欠な高強度 DNゲル自由成型法を見出した。

(2) 機能性高強度ゲルの特性解析

① 高強度 DNゲルの破壊エネルギーを測定し、その実験結果に基づき、破壊力学モデルを提案した。

② 擬似関節液 (ヒアルロン酸) 中での DNゲルの摩擦を測定し、ゲルの低摩擦挙動におけるゲルの柔らかさの効果、荷重の効果、および関節液の効果を解明した。

③ DNゲルの含水率を変化させ、その力学物性と含水率との相関を検討した。60-80wt%の含水率の時に、ゲルは最も高力学強度を示すことを見出した。

以上①、②、③で得た知見は生体組織 (含水率 60-80wt%) の高強度、低摩擦原理を物質科学的な視点から解明するヒントを与えた。

(3) 生体適合性高機能ゲルの創製

① 様々な DNゲルを家兎の体内に埋め込み、その生体適応性と安定性を評価した。PDMAAm/PAMPS DNゲルが生体適応性と安定性が優れていることを見出した。

② PDMAAm/PAMPS DNゲルを家兎の膝関節軟骨欠損部 (空隙) の基底に埋植することにより、明確な軟骨再生が発見した。

③ ゲル上で血管内皮細胞を培養し、内皮細胞の表面機能 (血小板吸着、表面摩擦) を評価し、固体基板の結果より優れていることを見出した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

項目(1)と(2)がおおむね当初計画のとおりで研究が進んでいる。項目(3)が連携研究者(北大安田和則)との共同研究で、計画以上の結果が得られている。ゲルによる軟骨の再生に関する発見は、一度損傷した関節(硝子)軟骨は自然再生(修復)しないという医学の常識を履返すものである。この研究成果は、損傷関節軟骨の再生治療にまったく新しい治療戦略を導くことになるため、新聞報道など国内外で注目を集めている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 機能性高強度ゲルの創製:

①血管・軟骨・腱などはその物理的な秩序構造により、一度破壊されても自己修復機能をもつ。ゲルに局所的秩序構造(結晶構造・液晶構造)を高強度ゲルに導入し、生体軟組織と同じ自己修復機能をもつ高強度DNゲルを創製する。

(2) 機能性高強度ゲルの特性解析

①高弾性・高靱性DNゲルの人膝並みの高荷重下(40-60MPa)での保水力を評価し、その保水機構を解明する。

②自己修復機能をもつ高強度DNゲルの弾性率の回復度、回復時間、衝撃吸収を評価する。

③高強度DNゲルの破壊メカニズムを分子レベルから、特に両網目間の相互作用の効果について解明し、生体軟組織の高強度原理を理解する。

(3) 生体適合性高機能ゲルの創製

①人工半月板の形に成型したDNゲルを羊などの大型動物の膝関節に埋め込み、評価する。

②ゲルを細胞外マトリックス(擬似足場)として応用し、軟骨細胞の増殖や胚性幹細胞(ES細胞)の分化誘導を行う。ゲルの表面物性と弾性率によるES細胞の自己増殖能、分化挙動に与える影響を研究する。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文](計85件)

①YM Chen, R Ogawa, A Kakugo, Y Osada, and JP Gong. Dynamic cell behavior on synthetic hydrogels with different charge densities. *Soft Matter*. 5, 1804-1811 (2009). 査読有

②K Yasuda, N Kitamura, JP Gong, K Arakaki, HJ Kwon, S Onodera, YM Chen, T Kurokawa, F Kanaya, Y Ohmiya, and Y Osada. A Novel Double-Network Hydrogel Induces Spontaneous Articular Cartilage Regeneration *in vivo* in a Large Osteochondral Defect. *Macromolecular Bioscience*. 9, 307-316(2009). 査読有

③ T Nakajima, H Furukawa, Y Tanaka, T

Kurokawa, Y Osada, and JP Gong. True Chemical Structure of Double Network Hydrogels. *Macromolecules*. 42, 2184-2189(2009). 査読有

④W Yang, H Furukawa, and JP Gong. Highly extensible double-network gels with self-assembling anisotropic structure. *Advanced Materials*. 20, 4499-4503(2008). 査読有

⑤M Du, Y Maki, T Tominaga, H Furukawa, JP Gong, Y Osada, and Q Zheng. Friction of soft gel in dilute polymer solution. *Macromolecules*. 40, 4313-4321(2007). 査読有

[学会発表](計278件)

①JP Gong, "Tough DN gel," 14th International Conference on Deformation, Yield and Fracture of Polymers, April, 6-9, 2009, Kerkrade, The Netherlands

②JP Gong, "Friction & Lubrication of Gels - Towards its Relevance to Biolubrication," Gordon Conference on Tribology, July 7, 2008, Colby College, Waterville, ME, USA

③龔劍萍、「ゲルの摩擦・潤滑から生体の低摩擦へ」、第31回日本バイオレオロジー学会年会、2008年6月5日、東京大学

[図書](計11件)

[産業財産権]

○出願状況(計8件)

[その他]

(1) 報道関連

①北海道新聞 2006年5月24日

②日経産業新聞 2007年10月9日

③Medical News TODAY(USA) 2008年3月12日

④In-Pharma (USA) 2008年3月19日

⑤Discovery News (USA) 2008年3月21日

⑥Baltimore Sun (USA) 2008年3月22日

⑦共同通信 2008年11月27日

⑧北海道医療新聞 2008年12月5日

(2) 公開行事

①LSW研究会シンポジウム 2006年3月2日、2007年1月12日、2008年1月11日、2009年1月9日

②高分子基礎講座 2006年6月17日、2007年6月16日、2008年6月21日

③北大 de Night Café 2007年4月6日

④イノベーション・ジャパン 2007-大学見本市 2007年9月12日~14日

⑤女子中高生理系進路選択支援「理系応援キャラバン隊」 2006年度~2008年度(10回)

⑥ひらめき☆ときめきサイエンス 2007年8月7日、2008年9月23日

⑦未来高分子教室 2008年10月18日

(3) ホームページ

<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g2/>