

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)  
 研究期間： 2006 ~ 2008  
 課題番号： 18500363  
 研究課題名 (和文) 疎水性/疎水性ブロック共重合体系熱可塑性エラストマーの改質と医用材料への応用  
 研究課題名 (英文) Modification of Hydrophobic/Hydrophobic Thermo-Elastic Block Copolymer and Application to Biomaterials  
 研究代表者  
 奈倉正宣 (Nagura Masanobu)  
 信州大学・繊維学部・教授  
 研究者番号：70021178

研究成果の概要：セツ氏百数十度程度まで加熱することにより軟化し、いろいろな形状に成形できるプラスチックであるスチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体の表面は水に親和性のない二つの微細な相に分離している。このうちブタジエン相表面のみに分子量の低いポリエチレングリコールを結合させ親水性に改質した。この表面に関し、血栓の原因となる各種血液成分の粘着実験を行ったところ、血栓をほとんど形成しない表面を持つことがわかり、各種形状の抗血栓性材料の創製の可能性を明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	500,000	0	500,000
2007 年度	500,000	150,000	650,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,600,000	330,000	1,930,000

研究分野：医用材料

科研費の分科・細目：複合領域，医用生体工学・生体材料学

キーワード：スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体，ブタジエンラバー，抗血栓性，血小板粘着性，全血粘着性，ポリエチレングリコール，グラフト

## 1. 研究開始当初の背景

- 1) 1975年にLymanらは熱可塑性エラストマーであるポリウレタンが抗血栓性に優れている理由はマイクロ相分離構造を有するためであることを明らかにした {Trans. ASAIO, 21,49(1975)} . ミ

クロ相分離構造が抗血栓性発現を示す理由については岡野らによって、親水性/疎水性型マイクロ相分離構造への異種タンパク質の付着と細胞膜中に存在する各種タンパク質の存在部位の正常状態の保持にあることが明らかにされ

た {高分子論文集, 36,209(1979)} .  
その後, ポリウレタンの抗血栓性向上のための検討が進められている. 本研究は熱可塑性エラストマーを用い抗血栓性材料を創製する方向性を持ちつつ, ポリウレタンとは異なる素材を用いて, より一層の抗血栓向上を目指している.

- 2) 熱可塑性エラストマーであるポリスチレン/ジエン系ポリマー/ポリスチレンは溶媒に溶解してキャストしたフィルムでマイクロ相分離構造が形成されることは多くの研究者によって明らかにされている. 一方, 熱可塑性エラストマーの特徴を生かした加熱流動化によって成形物を得ようとする試みは J.M.Windmaierによって行われた {J. Polymer Sci., Polymer Phys. Ed., 18, 2217(1980)} . また, 加熱によるマイクロ相分離構造の崩壊と冷却によるこの構造の再形成については, Hashimotoらによって解明された {J. Polymer Sci., Polymer Lett. Ed., 18, 585(1980)} .
- 3) 疎水性/疎水性型共重合体熱可塑性エラストマーの親水性/疎水性型共重合体への改質による抗血栓性化の試みは1988年に初めてYangらによってジエン系ポリマー部を親水性化することにより達成可能との報告がなされた {J. Biomed. RES., 6, 170(1988)} . 彼らは成膜を溶媒に溶解後キャストする方法で行っており, 本研究のような熱可塑性エラストマーを用いて加熱流動化による簡便且つ各種形状の抗血栓性医用材料を作成しようとする研究はなされていない.
- 4) 高含水性のソフトコンタクトレンズについてはBowersらによるポリHEMAの架橋に関する研究 {Biomaterials, 8, 83(1987)} と玄らによるポリビニルアルコールの研究 {日本眼科学会誌, 94, 480(1990)} がある. その性能においては実用上ほぼ問題がないものとなっている. しかし, これらのソフトコンタクトレンズの成形は溶液からキャストする方法を取るため, 形状の変化等の問題点がある.

## 2. 研究の目的

- 1) 加熱流動化後の保持温度および保持時間とマイクロ相分離構造形成との関係については, 全く検討されていない. そこで, 熱可塑性エラストマーで疎水性/疎水性型のスチレン/ブタジエン/スチレンブロック共重合体を加熱流動化により膜状に成形する (本研究では熱プレス機を用いるが射出成形機によっても作製可能である). この際, 明瞭なマイクロ相分離構造を形成することが出来る条件 (加熱温度およびその温度での保持時間) を検討する.
- 2) マイクロ相分離構造の形成をバルクの状態を検討し, 更に表面のマイクロ相分離構造について確認を行なう.
- 3) 得られた試料膜表面のポリブタジエン部の二重結合を利用し, ジボランを用いてハイドロボレーションを行なう. 次いで時間を変えて過酸化水素を作用させ, 水酸基の結合度合いの異なる親水性ブロックを形成させることにより, 表面が親水性/疎水性型のマイクロ相分離構造に改質する.
- 4) 得られた試料膜表面のポリブタジエン部の二重結合を利用し, 各種低分子量のポリエチレングリコールをグラフトし親水性ブロックを形成させることにより, 表面が親水性/疎水性型のマイクロ相分離構造に改質する.
- 5) 3)4)で得られた水酸基を利用してポリエチレンオキサイドを各種度合い結合させることにより, 3)とは異なる表面が親水性/疎水性型にマイクロ相分離した構造に改質する.
- 6) 3)4)で得られた試料膜表面の親水性化の度合いを定量化する.
- 7) 3)4)で得られた試料膜表面の凹凸を観察する.
- 8) 3)4)で得られた試料についてヒトの血

小板および全血の粘着性を検討する。

- 9) 2), 5), 6), 7)の結果を比較検討し、加熱流動化により得られる親水性/疎水性型ブロック共重合体膜表面の抗血栓性発現の主要な要因につき検討する。また、抗血栓性材料の製造の可能性について検討する。

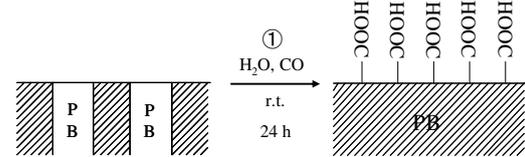
- 10) ポリブタジエンブロックを出来るだけ親水性化させた後、加熱流動化による成形した膜を作製する。

- 11) 9)で得られた試料が、高含水、柔軟、且つ透明性の高い性質となるかどうか検討し、加熱流動成形によりソフトコンタクトレンズの作製の可能性につき検討する。

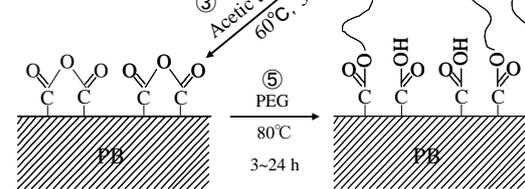
### 3. 研究の方法

- 1) キャスト膜は、SBS ブロック共重合体 (PS/PB=0.24/0.76,  $M_w=130 \times 10^3$ ) を THF に溶解してシャーレ上にキャストし、これを風乾して得た。
- 2) PEG を表面にグラフとするために以下の3つの方法を行った。
- a) キャスト膜を、150°C、2時間、窒素気流下で加熱処理を行ない、試料表面のブタジエン部に熱酸化による水酸基とカルボニル基の導入を試みた。ついで、これらの基と末端にエポキシ基を有するポリエチレングリコールとを反応させ、分子鎖の長い親水性の PEG の付加を試みた。
- b) 試料表面のブタジエン部に熱酸化による水酸基とカルボニル基の導入を試みた。ついで、これらの基と末端にエポキシ基を有するポリエチレングリコールとを反応させ、分子鎖の長い親水性の PEG の付加を試みた。
- c) 異なる分子量 ( $M_w = 400, 600, 1000$ ) の PEG を SBS ブロック共重合体表面に Pd 触媒を用いグラフさせた。
- d) ブタジエンゴム (以下 BR と略す) にも上記の方法で PEG をグラフすることで、一様な PEG グラフト層を有した表面を作製した。

#### <Pd触媒を利用したカルボキシル化>



#### <PEG グラフト>



- e) PEG グラフト量と抗血栓性の関係を調べるために、PEG グラフト処理時間を変化させることにより、グラフト量を変化させた試料を作製した。

- f) 1)-3) で得られたキャスト膜に加え、SBS ブロック共重合体溶解成形フィルムに c)の方法により PEG をグラフした。

- 3) 2)で得られた試料につき、その表面に PEG がグラフされたかどうかを FT-IR、水滴の接触角、XPS 測定を行い検討した。

- 4) 2)で得られた試料につき血小板粘着性を LDH 法と走査型電子顕微鏡で評価した。また全血の各成分の粘着性をプロテインアッセイ法と走査型電子顕微鏡により評価した。

### 4. 研究成果

- 1) 3. の2)の方法で得られた各種試料表面につき FT-IR を ATR 法により検討したところ、エーテル基の増加が確認された。また、これらの試料は水滴の接触角の低下が見られた。さらに、XPS 測定によって酸素原子の増加が確認された。以上のことから PEG によりグラフされることが明らかとなった。
- 2) 試料表面の SPM 像の観察から数十 nm サイズの凹凸があり、このことが PEG のグラフト量が極めて多い原因と考えられた。
- 3) キャスト試料の抗血栓性を評価するために血小板粘着試験を行った結果、PB 部表面に PEG をグラフした SBS (SBS-*g*-PEG) 表面の抗血栓性は、PB 部表面をジボランにより単に水酸化した SBS 試料と比べ良好であり、且つ世界的に最も優れた抗血栓性を有すると言われている Poly-

(MPC<sub>0.3</sub>-*co*-BMA<sub>0.7</sub>) 共重合体を塗布したガラス表面に匹敵することがわかった。特に分子量600のPEGをグラフとした試料が優れた抗血栓性を示した。

SBS-*g*-PEG 表面に付着した血小板は形態変化せず、活性化しないことが観察された。一方, BRにPEGをグラフとした表面には活性化した血小板が多数見受けられた。

これらのことは, PEG鎖の分子排除効果に加え, 親水性/疎水性型マイクロ相分離構造が更なる効果を与えることが判明した。

4) 熔融成形フィルムでも1)から3)の結果と同様な結果が得られた。

5) キャスト試料の全血に関する抗血栓性をプロテインアッセイ法にて評価した。PEGをグラフしたSBS (SBS-*g*-PEG) 表面の抗血栓性は, PB部表面を単に水酸化したSBS試料と比べ極めて良好であることが分かった。

熔融成形フィルムでも同様な結果が得られ, 実用的な評価として十分な抗血栓性を有することが明らかとなった。以上のことから簡便な熔融成形による各種形体の抗血栓性材料の創製に道を開くものと期待される。

なお, 実際に使用される際には滅菌を行うので, この工程によって抗血栓性が影響を受けないかどうか確認する必要があると考えられる。

6) 熔融成形性が良く高光透過性を有するSBSを酸素透過性を高めることにより, 医用材料ともいえるソフトコンタクトレンズの安価な製造の可能性についても検討した。SBSをテトラヒドロフランに溶解し, これにジメチルジエトキシシラン, 水, 酢酸を加えゾルーゲル法によりポリジメチルシランを重合させキャストした膜は水をしのぐ酸素透過係数を示すことが分かった。しかし, 可視光領域の光透過率は十分でなくソフトコンタクトレンズには不向きであると判定された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

M.Nagura, Y.Nomura, Y.Gotoh, Y.Ohkoshi,  
Anti-thrombogenicity of styrene

-butadiene - styrene triblock copolymer grafted with poly(ethylene glycol)s, Journal of Applied Polymer Science, 113, 2462-2478(2009)

[学会発表] (計5件)

1) M.Nagura, Y.Nomura, Y.Gotoh, Y.Ohkoshi, “Modification of Tri-block Copolymer Surface and the Anti-thrombogenicity”, 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 2008, Amsterdam

2) 中村正彦, 奈倉正宣, 後藤康夫, 大越 豊, “SBS ブロック共重合体の表面改質による抗血栓性材料の創製”, 平成20年度繊維学会年次大会, p368(2008)

3) 野村康寿, 奈倉正宣, 後藤康夫, 大越 豊, “SBS ブロック共重合体の表面改質”, Polymer Preprints, Japan, Vol.56, No1, 1778 (2007)

4) ゲキ延志, 遠藤弘憲, 奈倉正宣, 後藤康夫, 大越 豊, “ブロック共重合体を用いた高光透過性、高酸素透過性材料の創製 “第38回中部化学関係学協会支部連合秋季大会講演予稿集, p163 (2007)

5) 野村康寿, 大橋 択矢, 奈倉正宣, 後藤康夫, 大越 豊, “加熱圧縮成形によるSBSブロック共重合体膜表面のマイクロ相分離構造と改質”, Polymer Preprints, Japan, Vol.55, No2, 3482 (2006)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

特願 2008-130246 「疎水性/疎水性ブロック共重合体系熱可塑性エラストマーの改質による抗血栓性材料」, 平成20年5月19日

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

奈倉正宣 (Nagura Masanobu)  
信州大学・繊維学部・教授  
研究者番号: 70021178

(2) 研究分担者

大越 豊 (Ohkoshi Yutaka)  
信州大学・繊維学部・教授  
研究者番号: 40185236

後藤康夫 (Gotoh Yasuo)

信州大学・繊維学部・准教授

研究者番号：60262698

(3)連携研究者  
該当なし