

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月3日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550197

研究課題名（和文） 医用接着・シーリング材料の開発を志向した天然ナノ複合材料の開発

研究課題名（英文） DEVELOPMENT OF NANOCOMPOSITE MATERIALS FOR MEDICAL DRESSING

研究代表者

齋本 博之（SAIMOTO HIROYUKI）

鳥取大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20186977

研究成果の概要（和文）：キチンナノファイバー分散液と硬化性キチン，キトサン誘導体との複合化については、多重分岐型キトサン誘導体等に比べ、より優れた均一複合化が可能なキチン誘導体を見出すことができた。接着強度については、コラーゲン膜を利用したモデルにより評価することができた。キチン誘導体のみを用いた場合に比べ、キチンナノファイバーとキチン誘導体を複合材料化することにより、接着性能を大きく改善することができた。

研究成果の概要（英文）：Compared with hyperbranched chitosan derivatives, anionic chitin derivatives showed better dispersion performance in chitin nanofiber suspension. Adhesion properties were evaluated by using collagen films. Newly developed nanocomposite materials consist of chitin derivatives and chitin nanofibers showed promising adhesion properties.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：天然有機材料

科研費の分科・細目：材料化学、高分子・繊維材料

キーワード：キチン、キトサン、医用接着材、シーリング材料

1. 研究開始当初の背景

- (1) 外科領域では、切開部分の縫合が行われてきたが、手技が複雑であるため「より迅速な接着、シーリング手法」が求められている。
- (2) 近年、患者への負担を軽減するために内視鏡を用いた手術が増加しており、内視鏡でも利用可能な接着技術が要望されている。
- (3) 従来の生体接着としては、血液製剤を応用したものがあるが、ウィルス感染の危険があり、より安全な材料が求められている。
- (4) 合成樹脂を用いた生体接着も開発され

ているが、生体内消化性がないため、生体内に残留するなどの問題があった。

2. 研究の目的

- (1) 縫合に比較して、手技が単純で迅速に処置することが可能な生体接着・シーリング材料の開発。
- (2) ウィルス感染の危険性が無く、しかも天然高分子の長所を生かした生体内消化性の新材料の開発。

3. 研究の方法

(1) 生体親和性について知見を蓄積している天然高分子材料であるキチン、キトサンを主材料として活用する。天然高分子材料という観点からは、植物由来のセルロース（綿、木材等の構成成分）が最も一般的に利用され、研究の歴史も長い。これに対して、主としてカニ殻、エビ殻等から得られるキチン、キトサンは近代になって、ようやく研究・利用が始まった材料であり、特に、創傷治癒効果や抗菌作用等、医用材料分野で特徴を示してきた。しかし、キチン、キトサンそのものは中性の水に溶解しないので、直接接着材料とすることはできない。本研究では、分子デザインに基づき、種々の誘導体化サンプルを調製し、溶解性、硬化性等の試験を行なう。例えば、多重分岐キトサンやカルボキシメチル化キチン等の水溶性を改善した誘導体を基材として利用する。さらに、硬化性を付与するため、重合性の官能基を導入した各種誘導体を調製し、接着性能を比較検討する。

(2) 接着材料の強度をアップする試み：有力候補として、鋼鉄並みの強度を有する軽量材料であるキチンナノファイバーを抽出した世界初の技術を応用することを計画し、上記のキチン、キトサン誘導体とのナノ複合材料の調製を検討する。

(3) 接着性能の評価に関しては、簡易的にはコラーゲン膜を用いたモデル実験で予備検討する。図1に示した引っ張り試験において、コラーゲン膜を接着した部分が破断するときの力を比較する。次に、20年以上の共同研究実績のある獣医外科学教室の協力のもとに、生体での評価を実施して、その結果を材料設計にフィードバックすることにより、新材料の最適化を図る。

4. 研究成果

(1) 硬化性キチン、キトサン誘導体の調製および接着性、溶解性の評価：準備研究において中性の水への溶解性を示した多重分岐型キトサンと、カルボキシメチル化キチンを置換度及び分子量を変えて、10種類程度合成した。単独で硬化させた場合は、コラーゲン膜の切開部分の接着試験で多重分岐型キトサン誘導体の方が優れた接着性を示した。しかし、本研究が目指すナノ複合材料において、硬化性キチン、キトサン誘導体は、均一に溶解する成分であり、均一に分散するが溶解することのない成分であるキチンナノファイバーを強固にバインドする機能が最重要であるため、キチンナノファイバーの分散液中での溶解性を試験した。その結果、多重分岐型キトサン誘導体に比較して、カルボキシメチル化キチン誘導体の方が優れた均一分散性を示すことが判明した。これら以外にも様々な誘導体を調製・試験したが、カルボキ

シメチル化キチン誘導体が最良であった。

(2) カルボキシメチル化キチン誘導体とキチンナノファイバーとの複合材料の接着性の評価：生体モデルとしてコラーゲン膜を用い、サンプルにより接着した後に引っ張り強度試験により評価した。予想以上の接着強度であることが判明し、コラーゲン膜の接着部分が強固に接着している状態で、コラーゲン膜そのものの方が先に破断する例が多数発生した。この問題を解決するために、コラーゲン膜を重ねて用いて試験し、濃度、時間等の各種条件下で接着性を比較検討した。その結果、カルボキシメチル化キチン誘導体のみを用いた場合と比較して、ナノ複合材料化することにより有意に接着強度が向上することを見出した。ウイルス感染の危険が無い生体親和性材料に、接着性という機能を付与することができた。



引っ張り強度試験機のフック

コラーゲン膜の接着部分が破断

フック

図1. 引っ張り強度試験による評価

(3) 国内外における位置づけ：本研究は、通常では均一分散液を調製することができないキチンを、「ナノファイバー」として用いることにより、高い強度を保持したまま、あたかも均一溶液であるかのように扱うことが可能になったことで初めて実現できた。このようなキチンナノファイバーにより初めて可能になった研究を日本から発信することは大きなインパクトがあり、キチン、キトサン分野の国際会議が12年間のブランクを経て、2013年10月に米子（鳥取）で開催される予定である。

(4) 初期の目標を達成した上で、今後の研究の方向性を探索：獣医学科において、ラットを用いた試験をしていただき、実際の生体内でも接着性があることが分り、本研究の将来性が確認できた。一方、キチンナノファイバーは優れた天然ナノ材料であるが、これまでの医用材料分野での開発経験から、「キチン」と「キトサン」の両方を比較検討すべきであると判断し、ナノファイバー表面はキトサン型であるが、ナノファイバーの心棒部分はキ

チン型を保持しているサンプルを用いて探索実験を行ったところ、期待のもてる接着性が見られた。以上の知見から、今後、これらの観点を加えることにより、より実際の生体接着材料の開発が期待できることが判明した。

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19件)

- ① Chitin Nanofibers: Preparations, Modifications, and Applications, S. Ifuku, H. Saimoto, *Nanoscale*, **4**, 3308-3318 (2012). 査読有, Doi: 10.1039/C2NR30383C
- ② Synthesis of organosoluble chitosan derivatives with polyphenolic side chains, M. Morimoto, T. Nakajima, M. Ishikura, Y. Shigemasa, S. Ifuku, H. Saimoto, *Carbohydrate Polymers*, **90**(3), 1259-1264 (2012). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.067
- ③ A short synthesis of highly soluble chemoselective chitosan derivatives via "click chemistry", S. Ifuku, M. Wada, M. Morimoto, H. Saimoto, *Carbohydrate Polymers*, **90**, 1182-1186 (2012). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.074
- ④ Nano-fibrillation of dry chitin powder by Star Burst system, S. Ifuku, K. Yamada, M. Morimoto, H. Saimoto, *Journal of Nanomaterials*, **2012**, 1-7 (2012). 査読有, Doi: 10.1155/2012/645624
- ⑤ Graft polymerization of acrylic acid onto chitin nanofiber to improve dispersibility in basic water, S. Ifuku, M. Iwasaki, M. Morimoto, H. Saimoto, *Carbohydrate Polymers*, **90**(1), 623-627 (2012). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2012.05.087
- ⑥ α -Chitin nanofibrils improve inflammatory and fibrosis responses in inflammatory bowel disease mice model, K. Azuma, T. Osaki, S. Ifuku, H. Saimoto, T. Tsuka, T. Imagawa, Y. Okamoto, S. Minami, *Carbohydrate Polymers*, **90**(1), 197-200 (2012). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2012.05.023
- ⑦ Preparation of polysilsesquioxane-urethaneacrylate copolymer film reinforced with chitin nanofibers, S. Ifuku, A. Ikuta, T. Hosomi, S. Kanaya, Z. Shervani, M. Morimoto, H. Saimoto, *Carbohydrate Polymers*, **89**(3), 865-869 (2012). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2012.04.022
- ⑧ Beneficial and preventive effect of chitin nanofibers in a dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis model, K. Azuma, T. Osaki, T. Wakuda, S. Ifuku, H. Saimoto, T. Imagawa, Y. Okamoto, S. Minami, *Carbohydrate Polymers*, **87**(2), 1399-1403 (2012). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2011.09.036
- ⑨ Preparation of chitin nanofibers from mushrooms, S. Ifuku, R. Nomura, M. Morimoto, H. Saimoto, *Materials*, **4**, 1417-1425 (2011). 査読有, Doi: 10.3390/ma4081417
- ⑩ Preparation and characterization of optically transparent chitin nanofiber/(meth)acrylic resin composites, S. Ifuku, S. Morooka, A. N. Nakagaito, M. Morimoto, H. Saimoto, *Green Chemistry*, **13**(7), 1708-1711 (2011). 査読有, Doi: 10.1039/c1gc15321h
- ⑪ Preparation of highly chemoselective N-phthaloyl chitosan in aqueous media, S. Ifuku, T. Miwa, M. Morimoto, H. Saimoto, *Green Chemistry*, **13**(6), 1499-1502 (2011). 査読有, Doi: 10.1039/c0gc00860e
- ⑫ Simple preparation method of chitin nanofibers from prawn shell under neutral conditions, S. Ifuku, M. Nogi, K. Abe, M. Yoshioka, M. Morimoto, H. Saimoto, Hiroyuki Yano, *Carbohydr. Polym.*, **84**(2), 762-764 (2011). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2010.04.039
- ⑬ Synthesis of Novel Chitosan with Chitosan Side Chains, Minoru Morimoto, Masaru Nakao, Naoya Ishibashi, Yoshihiro Shigemasa, Shinsuke Ifuku, Hiroyuki Saimoto, *Carbohydr. Polym.*, **84**(2), 727-731 (2011). 査読有, Doi: 10.1016/j.carbpol.2010.03.035
- ⑭ Acetylation of Chitin Nanofibers and their Transparent Nanocomposite Films, S. Ifuku, S. Morooka, M.

Morimoto, H. Saimoto, *Biomacromolecules*, 11(5), 1326-1330 (2010). 査読有, Doi: 10.1021/bm100109a

[学会発表] (計 24 件)

- ① □ S. Minami, K. Azuma, T. Osaki, T. Imagawa, T. Tsuka, Y. Okamoto, S. Ifuku, H. Saimoto, Effect of Chitin Nanofibrils on Ulcerative Colitis Mouse Model and Its Mechanism, 12th International Conference on Chitin and Chitosan, 2012年9月3日、Fortaleza, Brazil.
- ② □ 大崎智弘、伊藤育子、今川智敬、柄武志、岡本芳晴、伊福伸介、齋本博之、南三郎、キチンナノファイバーの皮膚に対する効果、第26回キチン・キトサンシンポジウム、2012年7月12日、札幌。
- ③ □ 和田昌浩、松本智里、伊福伸介、森本稔、齋本博之、クリックケミストリーを利用した高位置選択的キトサン誘導体の調製、第25回キチン・キトサンシンポジウム、2011年8月31日、奈良。
- ④ □ 南三郎、大崎智弘、今川智敬、柄武志、岡本芳晴、伊福伸介、齋本博之、第25回キチン・キトサンシンポジウム、2011年8月31日、奈良。
- ⑤ □ 伊福伸介、森本稔、齋本博之、キチンナノファイバーの製造とその利用開発、第25回キチン・キトサンシンポジウム、2011年8月30日、奈良。
- ⑥ □ H. Saimoto, Synthesis of organosoluble chitosan derivatives with polyphenolic side chains, 10th International Conference of European Chitin Society, May 21, 2011, St. Petersburg, Russia.
- ⑦ □ M. Morimoto, T. Tono, Y. Hakone, S. Ifuku, H. Saimoto, Synthesis of soluble chitosan derivatives with polyphenolic side chains, The 2nd International and Cross-Strait Chitin and Chitosan Symposium, Nov. 7, 2010年Qianjiang, China.
- ⑧ □ 三輪剛士、伊福伸介、森本稔、齋本博之、水系でのキトサンのフタロイル化、第24回キチン・キトサンシンポジウム、2010年7月14日、東京。
- ⑨ □ 伊福伸介、吉岡勝史、森本稔、齋本博之、乾燥キチンからの簡便なナノファイバー製造技術とその透明複合フィルムの開発、第24回キチン・キトサンシンポジウム、2010年7月13日、東京。
- ⑩ □ 山本知加子、寺田敦、石橋直也、伊福伸介、森本稔、齋本博之、CM-キチンを用いた光硬化性キチン誘導体の合成、第24回キチン・キトサンシンポジウム、2010年

7月13日、東京。

- ⑪ □ 岩崎暢昌、伊福伸介、森本稔、齋本博之、Poly-NIPAmをグラフとしたキチンナノファイバーの調製、第24回キチン・キトサンシンポジウム、2010年7月13日、東京。
- ⑫ □ 諸岡慎、伊福伸介、森本稔、齋本博之、キチンナノファイバー補強透明ナノコンポジットのキャラクタリゼーション、第24回キチン・キトサンシンポジウム、2010年7月13日、東京。

[図書] (計 3 件)

- ① S. Ifuku, Preparation, modification and application of chitin nanofibers in "Nanofibers: Synthesis, Preparations, and Application, NOVA Publishers, pp.167-182 (2012). ISBN: 978-1-62257-085-0

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称: キチンナノファイバーの製造方法、キチンナノファイバーを含む複合材料および塗料組成物、ならびにキトサンナノファイバーの製造方法、キトサンナノファイバーを含む複合材料および塗料組成物
発明者: 伊福伸介、齋本博之、矢野浩之、能木雅也、大村善彦
権利者: 国立大学法人鳥取大学、国立大学法人京都大学、大村塗料株式会社
種類: 特許
番号: 特許第 5186694 号
取得年月日: 平成 25 年 2 月 1 日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等
<http://saimotolab.sakura.ne.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋本 博之 (SAIMOTO HIROYUKI)
鳥取大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 20186977

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

南 三郎 (MINAMI SABURO)
鳥取大学・農学部・教授

研究者番号：70032307
森本 稔 (MORIMOTO MINORU)
鳥取大学・生命機能研究支援センター・准
教授
研究者番号：10273880
伊福 伸介 (IFUKU SHINSUKE)
鳥取大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：70402980