

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655104

研究課題名（和文） ホスト分子修飾ポリマーを利用した革新的血管内塞栓物質の開発

研究課題名（英文） Development of innovative embolization materials using host molecules modified polymers

研究代表者 原田 明 (HARADA AKIRA)
大阪大学・理学研究科・教授

研究者番号：80127282

研究成果の概要（和文）：本研究課題においては、血管内治療として使用される血管内塞栓物質に注目した。一般に使用される血管内塞栓材料がゼラチン系材料が多いのに対して、近年、高分子ゲルを主材料とした新規血管塞栓材料が報告されつつある、そこで本研究においては高分子ゲルからなる塞栓材料に対して、超分子科学に代表される環状化合物であるシクロデキストリンを導入することによって、薬物送達能を有する塞栓材料と自己修復性能を有する塞栓材料の作製に成功した。特に自己修復性については、材料が破断しても速やかに材料同士が接着する挙動が確認され、材料強度が回復する性能が確認された。今後、血管内で材料の劣化や損傷が起きて自己修復によって初期の機能回復が期待される。

研究成果の概要（英文）：In the modern world, expanding the useful lifespan of materials is becoming highly desirable. Thus, self-healing and self-repairing materials should become valuable commodities. To create self-healing materials, our research focuses on the formation of supramolecular materials through host-guest interactions, which is a powerful method to create nonconventional materials. We employ CD and aliphatic groups as host and guest molecules, respectively, to construct supramolecular self-healing materials. Host-guest interactions have unique features due to selective complementary interactions, which have easily tuned material strength and self-healing efficiencies. Supramolecular materials formed by host-guest interactions recover to the initial strength even after the materials were cut in half, and then rejoined.

Moreover, we report the formation of supramolecular hydrogels and their redox-responsive and self-healing properties due to host-guest interactions. Redox stimuli induce a sol-gel phase transition in the supramolecular hydrogel and can control self-healing properties such as re-adhesion between cut surfaces.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

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：生体関連高分子

1. 研究開始当初の背景

腫瘍治療の方法として、薬剤投与による方法から外科的手法まで様々なアプローチが医療分野で実施されているが、その中で血管内

治療(IVR)はカテーテル技術にて行うため、手術を必要としない新しい治療法と言われ、患者への負担が少なく、正確な治療が可能と言われる(図1)。IVRの中でも塞栓術は標的

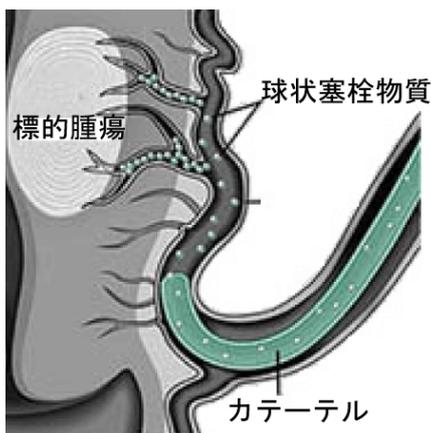


図 1. 血管塞栓術の概要図

腫瘍までカテーテルを挿入し、腫瘍に栄養を送り込んでいる動脈血管を塞いでしまう方法で近年、大変注目されている。この塞ぐ物質（塞栓物質）として、球状高分子材料が欧米を中心に臨床に用いられつつある。物性の違いによるビーズの変形度合いや塞栓深度の違いなど血管内動態の比較検討が重要であるが、ビーズの血管内挙動を規定する適切な物性指標はまだ十分解明されておらず、従って、至適塞栓効果を得るための各ビーズに関する情報も乏しい。特に大きな問題が日本では従来型塞栓物質のゼラチンスポンジしか臨床許可が下りていないため、世界から取り残されつつある。

2. 研究の目的

このような状況の中で、本課題においては、生体適合性を担保しつつそのような物性を実現する高分子材料の実現に向けて、多様な粒径サイズと弾性を備えた球状高分子エラストマーの合成を行い、血管内塞栓性能について検討を行った。主に高分子エラストマーに環状のホスト分子であるシクロデキストリン(CD)を導入して、血管塞栓物質に薬物が分子認識され、薬物送達材料として機能する材料の作製を行った。塞栓も行いながら、薬剤溶出によって腫瘍を効率よく死滅させる球状高分子の開発に取り組んだ。さらに血管内で材料に損傷が生じて、再接着し、更には材料強度が回復するような自己修復機能を分子設計に組み込んだ。

3. 研究の方法

本研究は高分子エラストマーからなる球状塞栓物質の合成を行い、力学物性も含めた基礎的知見を得た後、血管内塞栓物質への利用を目指している。球状エラストマーに必要な力学強度を決定した後、薬物輸送を目的にホスト分子であるシクロデキストリン (CD) を導入した球状塞栓物質の開発を行う。CD を選択することにより、薬物に応じたホスト分子を種々選択することが可能になる。

4. 研究成果

(1) 塞栓物質の合成と球状成型

アクリル酸共重合体を基本骨格からなる球状物質の作成を行う。また材料強度・疎水性の調整として必要に応じてアクリル酸メチルユニットを導入した (図 2)。球状エラストマーへ成型にあたっては①ポリマー水溶液とアルギン酸ナトリウムの混合水溶液を塩化カルシウム水溶液に接触させる方法、②ポリマー水溶液を飽和ホウ酸水溶液と接触させる方法、③ポリマー水溶液を噴霧口金から噴霧させて形成された液滴を塩化カルシウム水溶液と接触させる方法、④金属メッシュフィルターを通過した液滴を塩化カルシウム水溶液に落とす方法、などで試みた。またシクロデキストリン修飾共重合ポリマー (図 3) を用いた場合にも同様に球状構造体が形成可能か検証した。粒径サイズとしては $100 \mu\text{m} \sim 3 \text{mm}$ まで作製することに成功した。

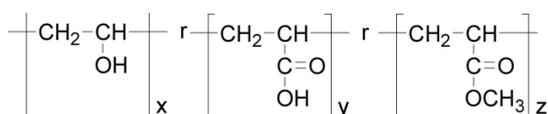


図 2. 塞栓物質の主骨格となる基本化学構造 (ポリビニルアルコール・アクリル酸・アクリル酸メチル共重合体)。

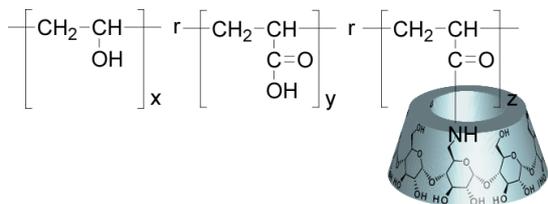


図 3. ホスト分子修飾塞栓物質の主骨格となる基本化学構造。シクロデキストリンをホスト分子として用いた構造を示す。

(2) 材料強度の評価・分子設計の改良

得られた球状エラストマーの物理特性は血管内に導入されたときに非常に重要な要素となる。固すぎると導入自身が困難になり、導入中に破損が生じる可能性がある。加えて、目的とする場所の手前にて止栓される可能性がある。一方でソフトなエラストマーにおいては血管内に密着しやすく、カテーテルでの導入も容易と考えられる。一方で目的とする塞栓位置よりも先で止栓される可能性があり、この場合に塞栓物質を大量に流し込む必要が生じ、患者への負担が懸念される。要求される弾性を指標として決定する必要がある、高分子エラストマーの分子量、それぞれのポリマーユニット比を調整した。また球状エラストマーの必要とする弾性を調整するために、様々な化学架橋率のエラストマー

の作製を行い、その材料強度の計測を行った(図4)。その結果、過度に架橋剤を導入すると、材料強度は上昇するが、非常に脆くなり、エラストマーの強度上昇に加えて、弾性率の向上が大きな課題となった。

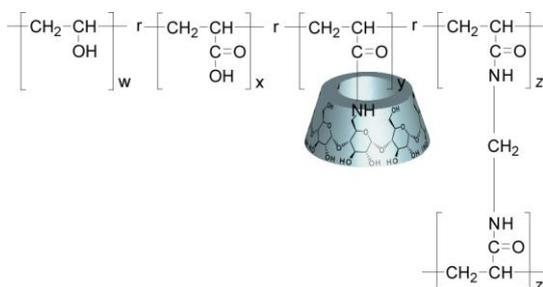


図4. CD修飾塞栓物質の基本化学構造。材料強度向上のため、一部架橋する。

(3) CDを用いた超分子ヒドロゲルの作製

先に示したヒドロゲルの作製方法においては、化学架橋剤を用いている為、引っ張りや圧縮といった力学的応力に対する耐性が低い。一方でCDなどのホスト分子を用いたホスト-ゲスト相互作用による非共有結合は可逆性があるため、応力に対する耐性も向上できるのではないかと考えた。そこで我々はCDの包接錯体形成を利用して、超分子ヒドロゲルの作製を試みた。特にCD分子とゲスト分子を一分子鎖中に導入した。CDと相互作用する炭化水素系ゲスト分子誘導体を用いて水中で重合し、図5に示した化学構造からなる超分子ヒドロゲルを作製した。形成された超分子ヒドロゲルの特徴として、化学架橋点を導入しておらず、確認されたヒドロゲルはホスト-ゲスト相互作用により非共有結合型の錯体形成が架橋点となっていると考えられる。レオメーターによる粘弾性測定においても、錯体形成により架橋したヒドロゲルは、メチレンビスアクリルアミドにより架橋した化学架橋型のアクリルアミドゲルと類似した粘弾性挙動を示した。このことは、ホスト-ゲスト相互作用のみでヒドロゲルの作製が可能であることを示している。

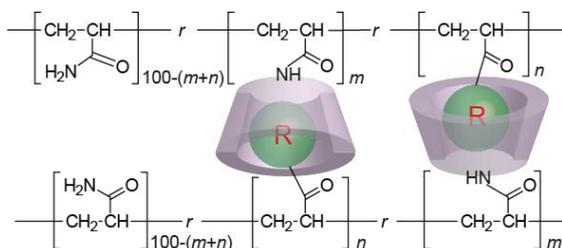


図5. 超分子ヒドロゲルの化学構造式 (R = *n*-Butyl, Adamantyl)

(4) CD超分子ヒドロゲルの材料特性

超分子ヒドロゲルは、ゴムの様な伸縮性を有していた。超分子ヒドロゲルは、破断時まで延伸すると、990%の高い靱性を示した。このゲルを競争分子溶液へ浸漬すると、相互作用する分子に選択性を示した。包接錯体で架橋されているためと考えられる。伸ばした超分子ヒドロゲルは、数分間静置するだけで、元の形状まで戻る挙動を示した(図6)。また化学架橋によって形成されたゲルは、170%までしか伸びず、延伸後に形状が戻らない挙動を示した。したがって、包接錯体の架橋により機能が発現したと考えられる。これを定量的に評価した。一定応力により延伸し、延伸後の応力緩和を材料に与え、ひずみを測定した。結果、180%まで伸ばした材料は、300秒以内に0%の一定ひずみを示した。この挙動は、3回の繰返しに耐える事も明らかとなった。

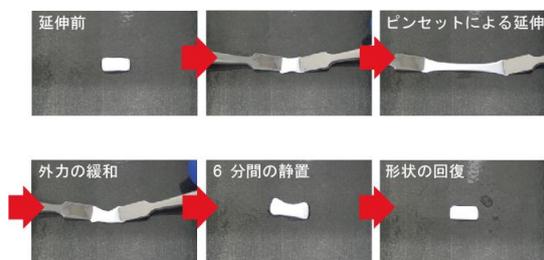


図6. ホスト-ゲスト相互作用により形成されたヒドロゲルの靱性と形状回復性

(5) CD超分子ヒドロゲルの接着特性

得られた超分子ヒドロゲルを二つに切り、切断面を接触させ24h静置後に引き上げた。その結果、接触後24h経過するまでに再接着が確認された。接着性がホスト-ゲスト相互作用による架橋によるものなのかは、競争ゲスト分子・競争ホスト分子を切断面に塗布することで評価した。接着が確認された時と同様の条件で、競争ゲスト分子または競争ホスト分子を切断面に塗布したところ、再接着は確認されなかった。これは、切断面において競争ゲスト・競争ホストが包接錯体の形成を阻害したためと考えられる。接着能の定量的な評価は、傷のない状態のゲルに対してクリープメーターを用いて破断応力(S0)を測定し、24h接着後、再度接着部位での破断応力(S1)を測定することで行った。初期応力からの応力回復率は、CDの会合定数に応じた強度回復を示し、接着後24h経過した時点で、ほぼ100%となる材料も作製できた。

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 5 件)

- (1) “Preorganized Hydrogel: Self-Healing Properties of Supramolecular Hydrogels Formed by Polymerization of Host-Guest-Monomers that Contain Cyclodextrins and Hydrophobic Guest Groups” Kakuta, T.; Takashima, Y.; Nakahata, M.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A *Adv. Mater.* **2013**, *25*(20), 2849-2853. (DOI: 10.1002/adma.201205321)
- (2) 「超分子ポリマーとは？」-概要と研究トレンド- 原田明 月刊マテリアルステージ, **2013**, *13*(2), 4-8.
- (3) “Supramolecular Hydrogels Formed from Poly(viologen) Crosslinked with Cyclodextrin Dimers and Their Physical Properties” Takashima, Y.; Yang, Y.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1594-1600. (DOI:10.3762/bjoc.8.182)
- (4) “ホスト-ゲスト相互作用を利用した自己修復性超分子材料の構築とその刺激応答性” 高島義徳・角田貴洋・中畑雅樹・原田明, 日本ゴム協会誌 **2012**, *85* (8), 260-264.
- (5) “刺激応答性超分子マテリアルの構築とその性質” 高島義徳・原田明 化学工業 **2011**, *62*(12), 903-909.

[学会発表] (計 5 件)

- (1) 日本化学会第 93 春季年会 [2013 年 3 月 22 日 (金) -25 日 (月), 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス, 滋賀県草津市] 4C5- 07 角田 貴洋・高島 義徳・中畑雅樹・山口 浩靖・原田 明 “包接錯体を用いた超分子ヒドロゲルの作製及び形状回復性”
- (2) 第 13 回リングチューブ超分子研究会 [2013 年 2 月 22 日 (金) -23 日 (土), 東京工業大学すずかけ台キャンパス, 神奈川県横浜市] P-10 角田 貴洋・高島 義徳・山口 浩靖・原田 明 “包接錯体の重合による超分子ヒドロゲルの作製とその機能性の評価”
- (3) Osaka University Macromolecular Symposium '12 [Nov. 10-11th, Osaka University, Toyonaka, Japan.] P-7 Takahiro Kakuta, Akira Harada “Formation of Self-healable Hydrogels through Host-Guest Interaction”
- (4) BP Lectures 2012 [Oct. 23-25th, University of Cambridge, UK]

Invited lecture Akira Harada “Functionalized Antibodies” “Polyrotaxanes and Supramolecular Catalysis” “Macroscopic Self-Assembly and Self-Healing through Molecular Recognition”

- (5) 高分子学会 ゲルワークショップ イン名古屋 [2012 年 9 月 21 (金) -22 日 (土) KKR ホテル名古屋, 愛知県名古屋市] 基調講演 原田 明 “分子認識ヒドロゲル”

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/harada/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 明 (HARADA AKIRA)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：80127282

(2) 研究分担者

大須賀 慶悟 (OSUGA KEIGO)

大阪大学・医学研究科・講師

研究者番号：90332741

(3) 研究分担者

日高 国幸 (HIDAKA KUNIYUKI)

大阪大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：50437430