

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 6 日現在

機関番号：12601
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23700555
 研究課題名（和文） 新規高強度ハイドロゲル—テトラ PEG ゲルの医用構造材料へ向けた評価と機能性の付与
 研究課題名（英文） Evaluation and functionalization of Tetra-PEG gels as medical structural materials
 研究代表者
 酒井 崇匡（SAKAI TAKAMASA）
 東京大学・大学院工学系研究科・助教
 研究者番号：70456151

研究成果の概要（和文）：

新規高強度ゲルである Tetra-PEG ゲルの医用構造材料への応用へ向けて、生体適合性の評価、薬物放出挙動の評価、分解性の付与をおこなった。原材料・ゲル作製過程・作製されたゲルの生体適合性を調べ、生体内で on-site で作製可能なゲルであることを確認した。分子量の異なる高分子モデル薬物のゲルからの放出挙動を調べ、ゲル網目がモデル薬物の放出挙動に及ぼす影響を明らかにした。新たな分子設計によりゲルの分解挙動を制御する事に成功した。

研究成果の概要（英文）：

In order to apply Tetra-PEG gel for biomedical structural materials, we evaluated the biocompatibility and drug releasing behavior, and introduced the biodegradability to Tetra-PEG gel. We confirmed the biocompatibility of raw material, gelation reaction, and formed gels. We investigated the release of model drugs from Tetra-PEG gels, and clarified the effect of mesh size on the drug releasing behavior. We designed the novel molecules and succeeded in the fabrication of biodegradable Tetra-PEG gels.

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	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・工学医用生体材料・生体材料学

キーワード：ハイドロゲル、Tetra-PEG ゲル、医用構造材料、生分解性

1. 研究開始当初の背景

我々の開発した新規なハイドロゲル、Tetra-PEG ゲル（図 1, 2）は簡便な作製方法により作製が可能であるにもかかわらず、高い力学特性を有しており、生体軟組織の代替や再生用の担体としての応用が期待されていた。しかし、実際の応用に向けて多くの課題を残していた。

2. 研究の目的

新規高強度ゲルである Tetra-PEG ゲルの医用構造材料への応用へ向けて、生体適合

性の評価、薬物放出挙動の評価、分解性の付与をおこなうことを目的とした。

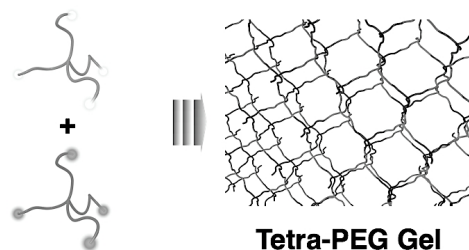


図 1 : Tetra-PEG ゲルの概念図

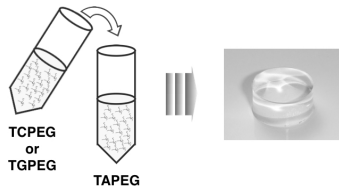


図 2 : Tetra-PEG ゲルの作製 (二液混合)

3. 研究の方法

細胞培養実験により、原材料・ゲル作製過程・作製されたゲルの生体適合性を調べた。膜透過実験を行い、分子量の異なる高分子モデル薬物のゲルからの放出挙動を調べた。分解性のゲルを作製するための、プレポリマーを合成し、その分解挙動を膨潤度測定により調査した。

4. 研究成果

原材料・ゲル作製過程・作製されたゲルの生体適合性を調べ、生体内で on-site で作製可能なゲルであることを確認した。分子量の異なる高分子モデル薬物のゲルからの放出挙動を調べ、ゲル網目がモデル薬物の放出挙動に及ぼす影響を明らかにした (図 3)。新たな分子設計によりゲルの分解挙動を制御する事に成功した (図 4, 5)。本研究の遂行により、Tetra-PEG ゲルの医用構造材料としての基礎的な検討がなされ、その結果、企業との共同研究を開始するに至った。

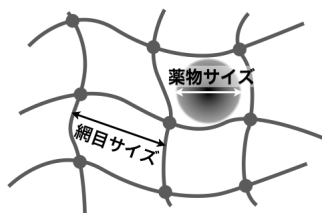


図 3 : 網目サイズと薬物サイズの関係

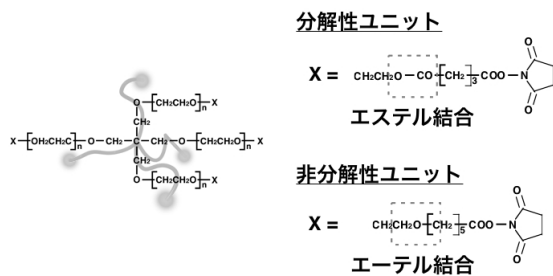


図 4 : 分解性ユニットの設計

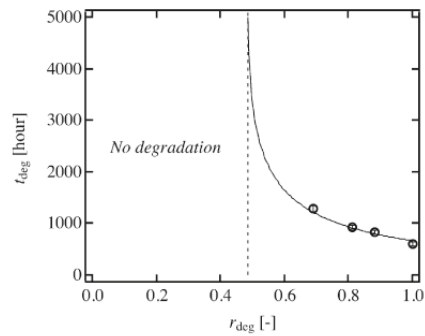


図 5 : ゲルの分解時間と分解性ユニット導入量の関係

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 16 件 (すべて査読有))

1. H. Asai, K. Fujii, K. Nishi, T. Sakai, K. Ohara, Y. Umebayashi and M. Shibayama “Solvation Structure of Poly(ethylene glycol) in Ionic Liquids Studied by High-energy X-ray Diffraction and Molecular Dynamics Simulations” *Macromolecules*, ASAP (2013), DOI: 10.1021/ma400218e
2. Y. Akagi, JP. Gong, U. Chung and T. Sakai “Transition between phantom and affine network model observed in polymer network with controlled network structure” *Macromolecules*, 46, 1035-1040 (2013), DOI: 10.1021/ma302270a
3. H. Asai, K. Nishi, T. Hiroi, K. Fujii, T. Sakai and M. Shibayama “Gelation process of Tetra-PEG ion-gel investigated by time-resolved dynamic light scattering” *Polymer*, 54, 1160-1166 (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2012.12.053>
4. K. Nishi, M. Chijiishi, Y. Katsumoto, T. Nakao, K. Fujii, U. Chung, H. Noguchi, T. Sakai and M. Shibayama “Rubber Elasticity for Incomplete Polymer Networks” *Journal of Chemical Physics*, 137, 224903 (2012), doi: 10.1063/1.4769829
5. A. Sugimura, M. Asai, T. Matsunaga, Y. Akagi, T. Sakai, H. Noguchi and M. Shibayama “Mechanical properties of a polymer network of Tetra-PEG gel” *Polymer Journal*, online (2012), doi:10.1038/pj.2012.149
6. H. Kamata, U. Chung, M. Shibayama, and T. Sakai ” Anomalous volume phase transition

- in a polymer gel with alternative hydrophilic/amphiphilic sequence" *Soft Matter*, 8, 2730-2736 (2012), DOI: 10.1039/C2SM25168J
7. T. Katashima, K. Urayama, U. Chung and T. Sakai "Strain energy density function of near-ideal polymer network estimated by biaxial deformation of Tetra-PEG gel" *Soft Matter*, 8, 8217-8222 (2012), DOI: 10.1039/C2SM25340B
 8. S. Choi, I. Liu, K. Yamamoto, K. Igawa, M. Mochizuki, T. Sakai, E. Ryosuke, M. Honnami, S. Suzuki, U. Chung, N. Sasaki "Development and evaluation of tetrapod-shaped granular artificial bones" *Acta Biomaterialia*, 8, 2340-2347 (2012), doi: 10.1016/j.actbio.2012.02.019
 9. T. Sakai, M. Kurakazu, Y. Akagi, M. Shibayama and U. Chung "Effect of swelling and deswelling on the elasticity of polymer networks in dilute to semi-dilute region" *Soft Matter*, 8, 2730-2736 (2012), DOI: 10.1039/C2SM07043J
 10. K. Nishi, K. Fujii, M. Chijiishi, Y. Katsumoto, U. Chung, T. Sakai, and M. Shibayama "Kinetic Study for AB-Type Coupling Reaction of Tetra-Arm Polymers" *Macromolecules*, 45, 1031-1036 (2012), DOI: 10.1021/ma202386k
 11. K. Fujii, H. Asai, T. Ueki, T. Sakai, S. Imaizumi, U. Chung, M. Watanabe and M. Shibayama, "High-performance ion gel with Tetra-PEG network" *Soft Matter*, 8, 1756 - 1759 (2012), DOI: 10.1039/C2SM07119C
 12. X. Li, Y. Tsutsui, T. Matsunaga, M. Shibayama, U. Chung, T. Sakai, "Precise control and prediction of hydrogel degradation behavior" *Macromolecules*, 44, 3567-3571 (2011), DOI: 10.1021/ma2004234
 13. K. Numata, T. Katashima, T. Sakai, "State of Water, Molecular Structure, and Cytotoxicity of Silk Hydrogels" *Biomacromolecules*, 12, 2137-2144 (2011), DOI: 10.1021/bm200221u
 14. Y. Akagi, T. Katashima, Y. Katsumoto, K. Fujii, T. Matsunaga, U. Chung, M. Shibayama, T. Sakai, "Examination of the theories of rubber elasticity using an ideal polymer network" *Macromolecules*, 44, 5817-5821 (2011), DOI: 10.1021/ma201088r
 15. F. Lange, K. Schwenke, M. Kurakazu, Y. Akagi, U. Chung, M. Lane, J. Sommer, T. Sakai, K. Saalwachter "Connectivity and Structural Defects in Model Hydrogels: A Combined Proton NMR and Monte Carlo Simulation Study" *Macromolecules*, 44, 9666-9674 (2011), DOI: 10.1021/ma201847v
 16. Y. Nomoto, T. Matsunaga, T. Sakai, M. Tosaka, M. Shibayama, "Structure and physical properties of dried Tetra-PEG gel" *Polymer*, 52, 4123-4128 (2011), <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2011.06.053>
- [学会発表] (計 58 件)
1. 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルのバイマテリアルへの応用へ向けた試み, 第 47 回高分子学会筑波地区活動講演会, 2012/11/8, つくば市, 茨城県
 2. 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルの力学特性に及ぼす網目構造の影響, つくばソフトマター研究会, 2012/8/30-31, 那珂郡, 茨城県
 3. Yuki Akagi, Ung-il Chung, Takamasa Sakai, Evaluation of the mechanical properties and structure of a polymer network formed by cross-end coupling, nanobio seattle 2012, 2012/7/23-24, Seattle, USA
 4. 石原俊也, 鄭雄一, 酒井崇匡, 高分子網目形成に及ぼすプレポリマー分岐構造の影響, 田中豊一記念シンポジウム, 2012, 2012/6/29-30, 江別市, 北海道
 5. 片島拓弥, 浦山健治, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG gel の二軸延伸による理想網目構造の歪エネルギー密度関数の推定, 田中豊一記念シンポジウム 2012, 2012/6/29-30, 江別市, 北海道
 6. 赤木友紀, 片島拓弥, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG Gel の最大変形率に及ぼす構造パラメータの影響, 田中豊一記念シンポジウム 2012, 2012/6/29-30, 江別市, 北海道
 7. 近藤真司, 酒井崇匡, 鄭雄一, 高分子網目における網目サイズの不均一分布が力学特性に及ぼす影響, 田中豊一記念シンポジウム 2012, 2012/6/29-30, 江別市, 北海道
 8. 酒井崇匡, 四分岐ポリマーからなる Tetra-PEG ゲルにおける構造解析と物性との相関, 精密ネットワークポリマー研究会, 2012/4/20, 目黒区, 東京都
 9. Yuki Akagi, Ung-il Chung, Takamasa Sakai, Evaluation of the mechanical properties and structure of a polymer network formed by cross-end coupling, SIMS2012, 2012/3/17-19, Tsukuba, Ibaragi.
 10. リキョウ, 筒井裕亮, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルの分解挙動の精密制御, 理化学研究所・若手勉強会, 2012/1/27, 横浜市, 神奈川県
 11. 酒井崇匡, 高い均一性を有する Tetra-PEG ゲルの合成と応用, 第 21 回高分子ゲル研究会講座, 2011/11/18, 新宿区, 東京都

12. 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルの構造と物性の相関とその応用, 高分子ゲルワークショップ, 2011/9/30-10/1 岡山市, 岡山県
13. リキョウ, 筒井裕亮, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ケールの分解挙動の精密制御, 高分子ゲルワークショップ, 2011/9/30-10/1 岡山市, 岡山県
14. リキョウ, 筒井裕亮, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ケールの分解挙動の精密制御, 第 60 回高分子学会討論会, 2011/9/28-30, 岡山市, 岡山県
15. 千々石雅志, 西健吾, 赤木友紀, 勝本之晶, 藤井健太, 柴山充弘, 鄭雄一, 酒井崇匡, 高分子ゲルの構造に及ぼす結合欠陥の影響, 第 60 回高分子学会討論会, 2011/9/28-30, 岡山市, 岡山県
16. 片島拓弥, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ゲルを用いたゴム弾性の分子論的研究, 第 60 回高分子学会討論会, 2011/9/28-30, 岡山市, 岡山県
17. 赤木友紀, 石原峻也, 藤井健太, 松永拓郎, 柴山充弘, 鄭雄一, 酒井崇匡, ゲルの構造形成に及ぼすプレポリマー分岐数の効果, 第 60 回高分子学会討論会, 2011/9/28-30, 岡山市, 岡山県
18. 酒井崇匡, 四分岐ポリマーからなる Tetra-PEG ゲルの構造と物性, 2011 年度繊維学会年次大会, 2011/6/8-10, 江戸川区, 東京都
19. リキョウ, 筒井裕亮, 鄭雄一, 酒井崇匡, Tetra-PEG ケールの分解挙動の精密制御, 第 60 回高分子学会年次大会, 2011/5/25-27, 大阪市, 大阪府
20. 片島拓弥, 近藤真司, 鄭雄一, 酒井崇匡, ゲルの構造形成に及ぼすプレポリマー形状の効果, 第 60 回高分子学会年次大会, 2011/5/25-27, 大阪市, 大阪府
21. 赤木友紀, 柴山充弘, 鄭雄一, 酒井崇匡, ゲルの構造形成に及ぼすプレポリマー分岐数の効果, 第 60 回高分子学会年次大会, 2011/5/25-27, 大阪市, 大阪府

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称: イオン液体含有ゲル状組成物、ゲル状薄膜、及びその製造方法
 発明者: 鄭雄一、酒井崇匡、柴山充弘、上木岳士、藤井健太、渡邊正義
 権利者: 国立大学法人東京大学、国立大学法人横浜国立大学

番号: 特願 2011-198851

出願年月日: 2011/9/12

国内外の別: 国内外

名称: イオン液体含有ゲルの製造方法
 発明者: 鄭雄一、酒井崇匡、柴山充弘、藤井健太

権利者: 国立大学法人東京大学

番号: 特願 2012-078853

出願年月日: 2012/3/30

国内外の別: 国内外

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/sakai/saito/Main.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 崇匡 (SAKAI TAKAMASA)

東京大学・大学院工学系研究科・助教

研究者番号: 70456151