

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620100

研究課題名(和文) 超分子ヒドロゲル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 supramolecular hydrogels

研究代表者

高島 義徳 (Takashima, Yoshinori)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40379277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：血管内治療において、塞栓物質が注目されている。本研究課題においては、血管内塞栓物質を超分子材料で作製した。機能性の血管内塞栓物質とするために、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(CD)を導入した。CDの導入によって、薬物送達能、自己修復性能、さらには高靱性を有する血管内塞栓超分子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。また高靱性の付与により、破壊を伴わない、弾性変形が確認された。今後、血管内で材料の劣化や損傷が起きても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 area of the endovascular treatment, the development and the clinical application have been widely used due to the high the therapeutic effect for cancer and tumor. In this research project, we have focused on supramolecular materials to apply the endovascular treatment. To prepare functional embolization materials, cyclodextrins (CDs) have been introduced into the supramolecular materials. By the introduction of CD molecules into the materials, we have successfully prepared the endovascular embolized supramolecular materials with drug delivery, self-healable, and high-elastic properties. Especially, self-healing and self-repairing materials formed by host-guest interactions recover to the initial strength even after the materials were cut in half, and then rejoined.

Moreover, we have prepared the high elastic supramolecular materials to show the reversible elastic deformation without breaking.

研究分野：高分子科学

キーワード：血管内塞栓物質 超分子ヒドロゲル 超分子材料 刺激応答性材料 自己修復性材料 ホスト-ゲスト相互作用 シクロデキストリン 高靱性材料

### 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。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、近年、塞栓術は標的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ぐ方法で、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ている。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、ビーズ自身への機能化は発展段階にあり、今後様々な展開の可能性がある。物性値の至適値と塞栓効果に関する研究実績も乏しい。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。一方で、これらの高分子材料は高分子ゲルとして、日本では広く研究されている。様々な機能性の官能基を修飾することで、必要に応じた機能制御を行うことが可能である。

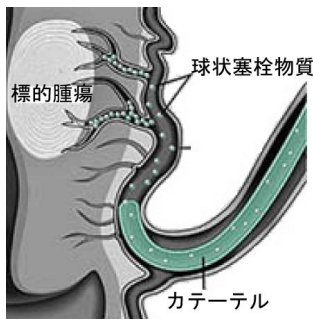


図1. 血管塞栓術の概要図

### 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に加えて、革新的機能を備えた血管内塞栓物質の作製に取り掛かった。血管内塞栓物質の機能化を行うに当たり、環状のホスト分子であるシクロデキストリン(CD)を導入した。CDは環状の空孔内部に疎水性の有機分子を包接する能力を有する。この包接能を利用して、薬物などを送達する研究が行われている。血管内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ことが期待される。また今回に血管内塞栓物質の目指す機能として、自己修復機能の付与を計画した。これは材料物性に損傷が生じて、CDを通した錯体形成によって、材料物性が回復することを目指した。また高靱性機能についてもCDの包接錯体形成を利用して、可逆的な結合から由来する高靱性機能を生

み出せたため、紹介する。このような包接錯体の可逆性は刺激応答性とも大きく関連があり、新たな超分子材料を作製した。

### 3. 研究の方法

本研究は超分子材料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た。超分子材料内部に薬物送達用のCDユニットを導入し、球状塞栓物質を開発した。今回、擬似薬物として、ナフタレン誘導体やフェノールフタレイン誘導体を用いて、その導入状況を紫外可視・吸収測定または蛍光測定により評価した。作製した超分子材料の物性評価は圧縮試験、引っ張り試験、動的粘弾性測定などによって、評価した。特に圧縮試験によってYoung率を決定し、擬似血管に流し込むときの適切な弾性率を評価した。また作製した球状高分子ゲルの膨潤収縮挙動は顕微鏡測定で体積変化を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 超分子材料の作製と球状成型

超分子材料の作製はアクリルアミドを主鎖成分としてヒドロゲルの作製を行った。機能性官能基として、CDやアダマンタン、フェノールフタレイン、アゾベンゼンの導入は対応するモノマーを合成し、共重合を行うことで導入した(図2)。

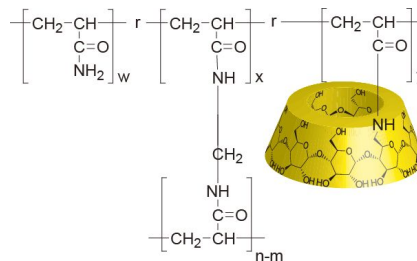


図2. ホスト分子修飾塞栓物質の主骨格となる基本化学構造。シクロデキストリンをホスト分子として用いた構造を示す。

また球状超分子材料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ヒドロゲルの作製を行い、その材料強度の計測を行った(図3)。その結果、適切に架橋剤を導入することで、必要に応じた材料強度の調整が可能であり、シクロデキストリンの含有量に応じて弾性率が変化した。

球状への成型は水溶液の重合溶液を調整し、ヘキサン溶媒に滴下する方法で球状ゲルを作製する方法を選択した。粒径サイズは液滴のサイズに依存して、調整可能であった。

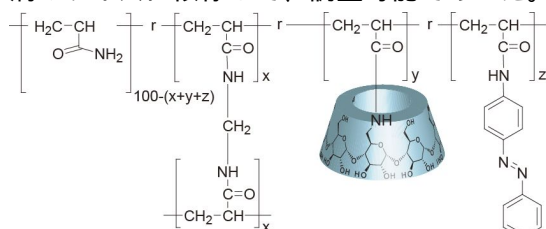


図3. CD修飾塞栓物質の基本化学構造。材料強度向上のため、一部架橋したαCD-Azo gel。

## (2) 自己修復性超分子ヒドロゲルの作製

ヒドロゲルの作製方法において、化学架橋剤を用いた場合、力学的応力に対する耐性が低く、一度破断した結合が再形成されることはない。一方でCD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的な包接錯体形成を基礎としている為、一度破断した結合でも、再形成することが可能であり、応力に対する耐性が向上できる。我々はCDとそれに対応するゲスト分子を導入した超分子ヒドロゲルを作製した。自己修復性超分子ヒドロゲルの作成方法はCD修飾モノマーとゲスト分子修飾モノマーを水中にて包接錯体を形成させた後、主鎖成分モノマー（アクリルアミド）とラジカル共重合を行うことにより作製した(図4)。この重合方法により、一分子鎖中にホスト分子とゲスト分子が導入できる。特に大きな特徴として、化学架橋剤を添加せずにゲルが形成できている点である。得られた超分子ヒドロゲルの形態保持にはCDとゲスト分子の包接錯体が機能しており、この包接錯体が架橋点として機能することで、形態の安定化に寄与している。この超分子ヒドロゲルの自己修復性について評価した。破断試験にて、初期応力を決定し、破断面同士を接触させたところ、速やかに接着する様子が確認された(図5)。このような接着性は破断面選択的に進行し、非破断面に対して、接触させても、接着は見られなかった。また乾燥させたキセロゲル状態においても、少量の水分を添加することで接着した。血管内塞栓物質として利用することを考えると、有利な条件と考えられる。

Host-Guest Plastics:  $\beta$ CD-Ad P(x, y)

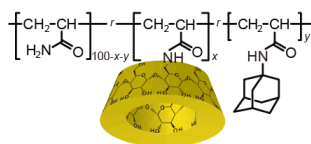


図4. 超分子材料の化学構造式 (R = Adamantyl)

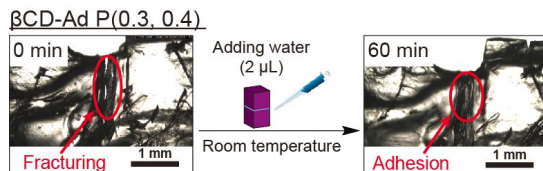


図5. 超分子キセロゲルの自己修復的接着挙動

## (3) 高靱性超分子材料の材料特性

ホスト-ゲスト相互作用から得られた超分子ヒドロゲルは予想外にも高い靱性を示した。このような機能は化学架橋させた材料では得られず、天然のゴムよりも高い伸張性を示した。引っ張り試験機を用いて伸び率を計測したところ、1200%の伸び率を示した(図6)。一方で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。さらに主鎖成分をヒ

ドロキシエチルアクリレートに変更したところ、2500%まで伸び率が上昇した。このような高靱性は様々な形状の血管内部や細い血管内部においても自在に変形することが期待さて、より正確に密栓する能力が期待される。擬似血管への導入においても、変形しながら効率よく密栓していた。

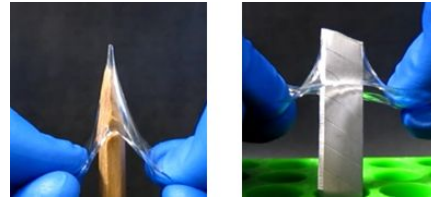


図6. 超分子ヒドロゲルの高靱性挙動

## (4) マクロポーラスを導入した超分子アクリルアミドの光応答性

先のCD-Azo gelの光刺激応答性はゲルの膨潤収縮によって生み出されており、如何に効率よく、ゲルの吸水と離水を機能させるか膨潤収縮率の向上と応答性の改善に繋がると考えた。そこでゲルの作成方法をこれまでの均一溶媒系から水層とオイル層からなるエマルジョン系にて重合を行い、ゲル内部にマクロポーラスを導入することで膨潤収縮機能の向上を試みた。

作成方法は図7に示しているが、これまでのアクリルアミド骨格に対して、さらにアクリル酸成分を組み込み、マクロポーラス構造を構築した後、アミノアゾベンゼンテトラエチレングリコールを縮合反応にて導入することにより、光刺激応答性マクロポーラスゲルを作製した。その結果、従来の均一系から構築したCD-Azo gelよりもマクロポーラス構造を導入することで、応答速度も変化率も向上することが明らかと成った。このようなポーラス内部に薬物を内包させることで、刺激に反応して薬物の徐放を制御できる。

(a) ポーラス構造導入 $\alpha$ CD-Azoゲルの作製方法

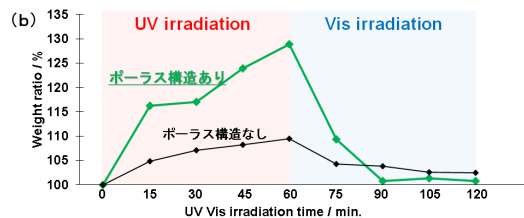
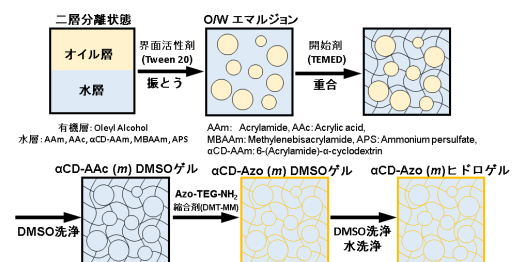


図7. (a)  $\alpha$ CD-Azo gelへのマクロポーラス構造の導入。(b) 均一条件から作製したゲルとポーラス構造を導入したゲルの膨潤収縮性。

## 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4件)

- (1) “Adhesion between Semihard Polymer Materials Containing Cyclodextrin and Adamantane Based on Host–Guest Interactions” Kakuta, T.; Takashima, Y.; Sano, T.; Nakamura, T.; Kobayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* **2015**, *48*, 732–738. (DOI: 10.1021/ma502316d)
- (2) “Supramolecular Polymeric Materials via Cyclodextrin–Guest Interactions” Harada, A.; Takashima, Y.; Nakahata, M. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2128–2140. (DOI: 10.1021/ar500109h)
- (3) “pH- and Sugar-Responsive Gel Assemblies Based on Boronate-Catechol Interactions” Nakahata, M.; Mori, S.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *ACS Macro Lett.*, **2014**, *3*, 337–340. (DOI: 10.1021/mz500035w)
- (4) “Redox–Responsive Macroscopic Gel Assembly Based on Discrete Dual Interactions” Nakahata, M.; Takashima, Y.; Harada, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*(14), 3617–3621. (DOI: 10.1002/anie.201310295).

〔学会発表〕(計6件)

- (1) China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures [2013年10月26日(土), Soochow Univ., Suzhou, China] Yoshinori Takashima “Stimuli Responsive Supramolecular Materials Formed from Host and Guest Polymers”
- (2) Polymer Society Conference Korea 2014 [2014年4月10日(木), Daejeon Convention Center, Daejeon, Korea] Yoshinori Takashima “Stimuli Responsive Supramolecular Materials Formed from Host and Guest Polymers and Its Functions”
- (3) 5th Joint CSJ RSC Symposium on Supramolecular Chemistry [2014年7月1日(火), Chartered Accountants House, Dublin, Ireland] Yoshinori Takashima “Stimuli responsive and self-healing supramolecular materials through host and guest interactions ”
- (4) IUMRS-ICA 2014 [2014年8月26日(火) Fukuoka University, Fukuoka, Japan ]

Yoshinori Takashima “Stimuli Responsive Supramolecular Materials Formed from Host and Guest Polymers”

- (5) International Cyclodextrin Symposium 17 [2014年5月30日(金) Saarland University, Saarbrücken, Germany] Yoshinori Takashima “Stimuli Responsive Supramolecular Materials Formed from Host and Guest Polymers”
- (6) PN & G2014 (22nd Polymer Networks Group Meeting (PNG) and the 10th Gel Symposium) [2014年11月12日(水) The University of Tokyo, Tokyo, Japan] Yoshinori Takashima “Self-Healing Properties of Supramolecular Hydrogels Formed by Cyclodextrins and Hydrophobic Guest Groups ”

〔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  
高島 義徳 (TAKASHIMA YOSHINORI)  
大阪大学・大学院理学研究科・助教  
研究者番号：40379277
- (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