

物性化学 第13回

生体材料

近年，医療用の素材など，生体に関わる部分で利用される材料が数多く開発されるようになってきている。

こういった生体中で使用される材料は生体材料や生体機能材料，バイオマテリアルなどと呼ばれて，さまざまな有機物や無機物が使用されている。

今回の講義では，これら生体関連材料のなかで，有機物を用いたものについて見ていこう。

※生体材料（等）の用語は，生物由来の材料や，生体分子を模倣した物質などを指す場合もあるなど，分野によって指すものが変わることがあるので注意が必要。

1. バイオマテリアルとは

医療は、治癒を促進するさまざまな薬剤の開発によって大きな進歩を遂げてきた。

しかしその一方、自己治癒が不可能な症例の存在や、自己治癒まで患者を生存させるために何らかの支援が必要な症例が多数存在することが知られるようになってきている。

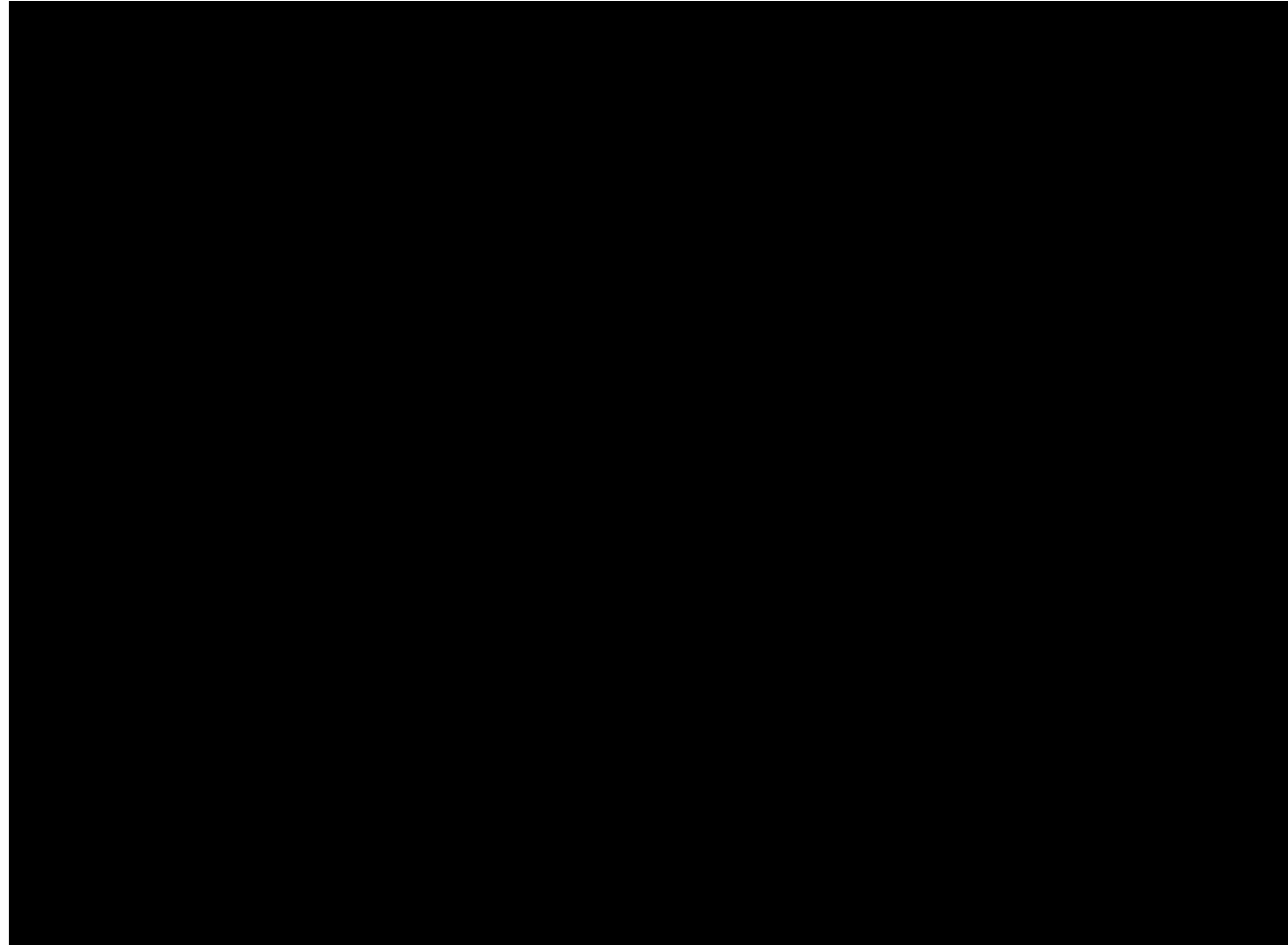
例えば歯の組織は（現在のところ）再生が期待できないため、欠損部は何らかの人工的な素材で埋めてやる必要があるし、大きな怪我では治癒するまでの出血を防ぐために縫合が不可欠である。

こういった場面で利用される材料は、「生体機能材料」（バイオマテリアル）などと呼ばれ、一般的な用途とはまた異なる特性が要求される。

バイオマテリアルにはどのようなものがあるのだろうか？
一例であるが，以下のような場面で利用されている。

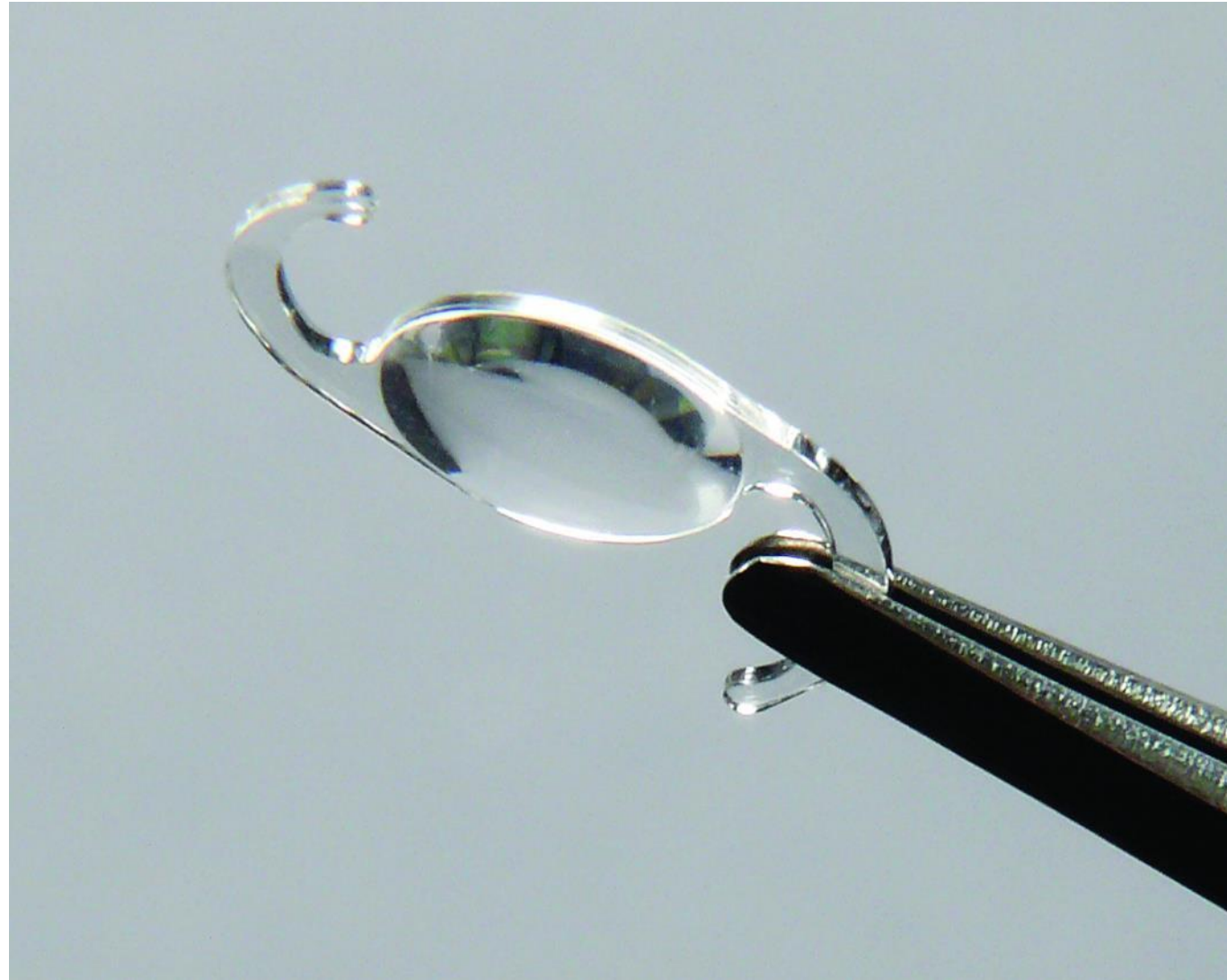
- 縫合糸：怪我等の治療，手術時の縫合等)
- カテーテル：各種薬剤等の導入など。
- 接着剤：傷の止血，臓器や組織の癒合
(医療用の瞬間接着剤などが存在)
- コンタクトレンズ
- 眼内レンズ：白内障の治療などで，濁った水晶体を破砕して
取り除き，かわりにポリマー製のレンズを挿入
することで補う。
- 人工血管：動脈瘤などの治療他
- 人工肺：人工心肺の一部として，ガス交換を行う
- 人工関節：損傷した関節のかわり，無機材料製も多い。

例：カテーテルを用いたステントの設置



テルモ「医療の挑戦者たち 第4回 心臓カテーテル法」より
<http://challengers.terumo.co.jp/challengers/04.html>

例：眼内レンズ



<http://pabook2.libraries.psu.edu/palitmap/Lenses.html>

2. 生体適合性と生体反応

生体中で使用される材料にとって、最も重要となってくる性質が「生体適合性」である。生体適合性は、「生体組織に有害な作用を及ぼさない」と言い換えることもできる。

よく知られたように、生物にはさまざまな異物に対応するための自己防衛システム・免疫システムをもっている。もし埋め込まれた生体材料が異物と認識されてしまうと、その部分で炎症などの防御反応を引き起こしてしまい、組織にダメージを与えてしまう。

また柔軟性などが周囲の組織と異なれば運動の際に組織を傷つける事もあるし、生体に有害な分子やイオンが溶出すると、それもまた組織を傷つけてしまう。

このため、生体材料としては

- ・ 化学的に不活性
- ・ 毒性がほぼ無い
- ・ 生体内での分解・劣化が少ない
- ・ 溶出するものが少ない
- ・ 吸着性が低い（余計なものを沈着させない）
- ・ ほどよい柔らかさ（何に使うかにもよる）
- ・ 耐摩耗性や耐疲労性（特に人工関節等）
- ・ 生体に余計な防御反応を引き起こさない
 抗原性が無い，血液凝固や溶血を起こさない等

といった特徴が必要とされる（用途によっても異なる）。
また感染症予防のための殺菌の必要性から，薬液や加熱処理への耐性もあったほうがよい。

生体反応を引き起こさないにはどうすれば良いだろうか？

→ そもそも，生体反応がどのように始まるかを考えることが重要

生体反応の主な流れ（未解明な点も多い）

材料（異物）の表面に各種タンパク質が吸着



それらのタンパク質に結合しやすい細胞などが吸着



生体反応の誘発

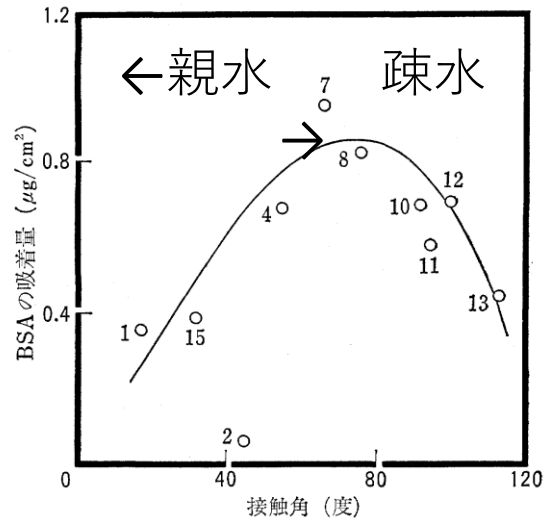
例：血小板が吸着 → 血栓が生成（血流障害）
抗体が吸着 → 補体が結合 → 免疫応答（炎症等）

生体応答を回避するには.....

- ・最初のタンパク質の吸着を防ぐ（化学）
- ・後続の生物的応答を薬剤で阻害（生化学）

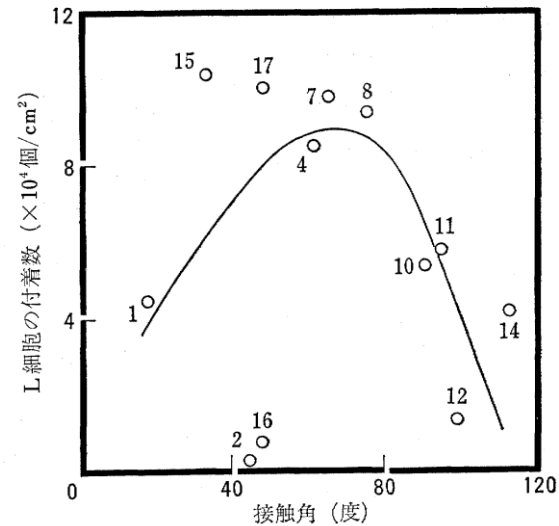
どうやれば吸着を防ぐことができるのか？

経験的に、親水性が関係（接触角70度あたりで最大）



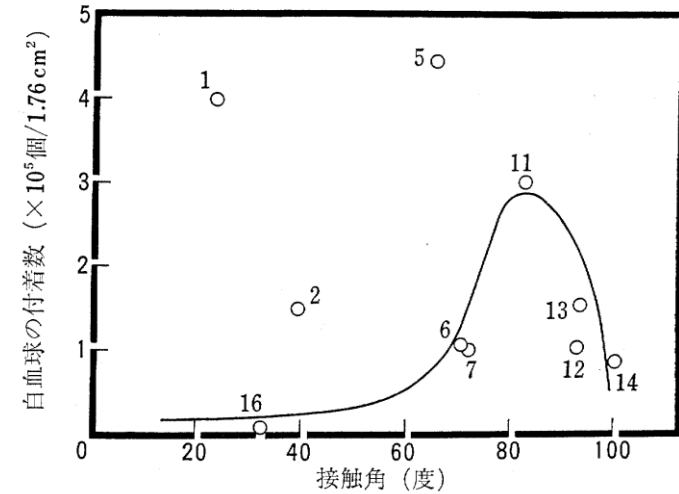
BSAの吸着と親水性

BSA:牛血清アルブミン



L細胞の付着と親水性

L細胞：繊維芽細胞の一種



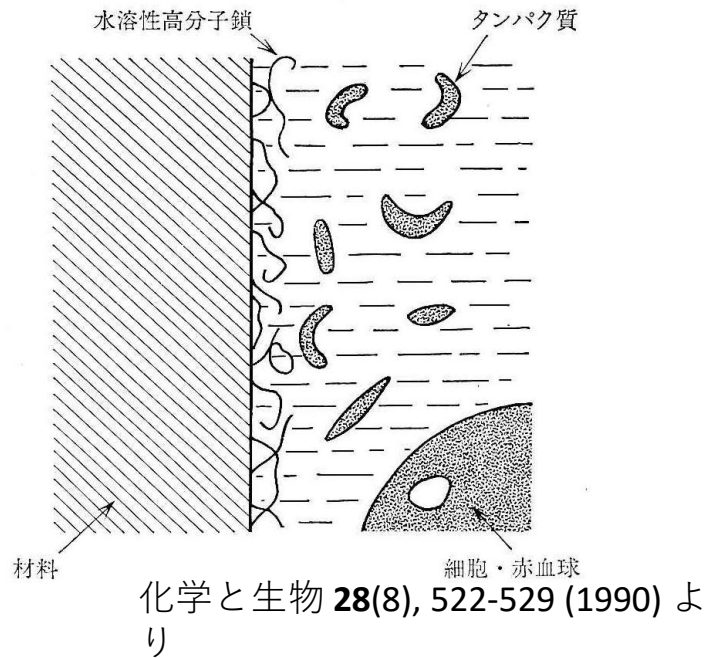
白血球の付着と親水性

筏義人 『人工臓器用材料に対する生体反応』 化学と生物 **28**(8), 522-529 (1990) より

材料をかなり疎水性 or 親水性にすると、付着を防げる

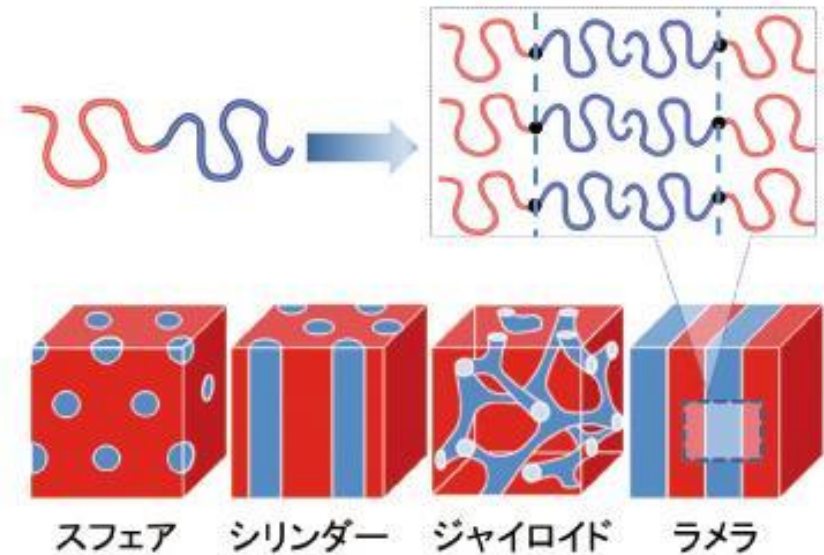
他にも.....

最表面を
親水性のポリマーで修飾



フレキシブルに動き回る表面
→ ものが付着しにくい

ブロック共重合体の
ミクロ相分離構造



http://cd.engg.nagoya-u.ac.jp/press_e/future/f35_01.html

タンパク質が吸着しにくい事が
知られる (理由は議論あり)

生体適合性を考えるには、可塑剤にも気を配る必要がある。

多くの樹脂では、分子の結晶化を抑制し柔軟性をもたせるため、可塑剤と呼ばれる分子を添加している。

体内に埋め込むなどして長期間使用する生体材料の場合、この可塑剤が徐々に溶け出し、周辺組織などに悪影響を与えたり、可塑剤の溶出により材料が劣化するなど問題を起こす事がある。

このため、どのような可塑剤が用いられているかまできちんと考慮する必要がある。

※可塑剤フリーな材料も存在するが、力学的特性面では可塑剤を含むものの方が優れており、なかなか悩ましい。

3. 主要な素材と主な用途

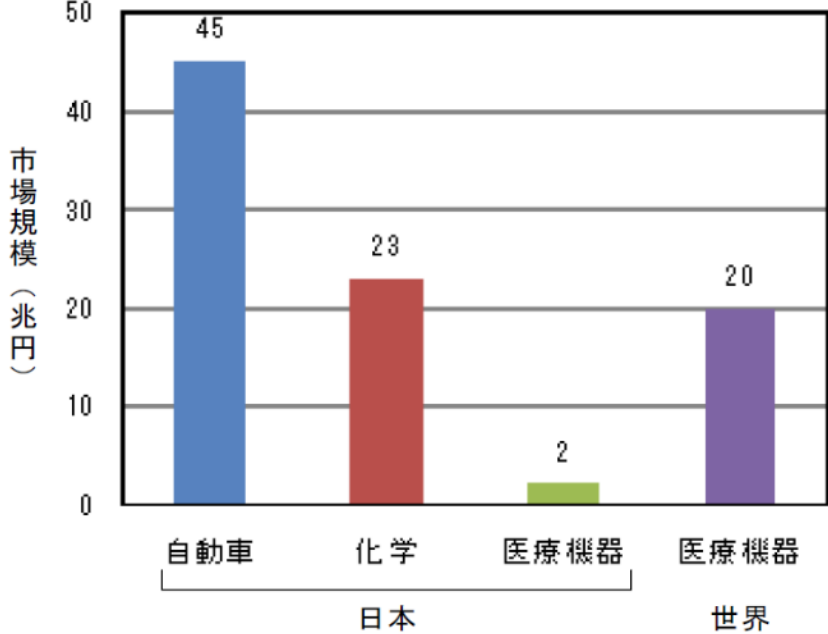
医療用に用いられる主な生体材料

用途	素材
ディスポーザル カテーテル類	ポリ塩化ビニル, シリコーンゴム, 天然ゴム, ポリウレタン, ポリエチレン 等
人工血管	PET, PTFE (テフロン)
非吸収性縫合糸	ナイロン (炎症を起こすとの報告あり), PET, ポリプロピレン, ポリエステル, <u>絹 (非推奨)</u> 等
吸収性縫合糸 (後述)	ポリグリコール酸, ポリ (乳酸+グリコール酸), ポリジオキサノン, トリメチレンカーボネイト 等
人工肺膜 (膜型人工肺用 ガス交換膜)	ポリプロピレン (多孔質膜, 多孔質中空糸), シリコーンゴム 等
透析膜	セルロース, 酢酸セルロース, ポリアクリロニトリル (PAN), ポリメチルメタクリレート (PMMA, アクリル 樹脂の一種) 等
眼内レンズ	PMMA 等

生体材料として用いられている高分子の多くは、一般的に利用されている高分子材料を転用したものであり、医療用に専用に開発された材料はあまり多くはない。

これは、医療用の材料市場の規模がそれほど大きくなく、専用品を新たに開発しても大きな売り上げが見込めないことも影響している。

図 1-2 医療機器産業と他の産業の市場規模の比較



また、医療用材料は何か問題が発生した場合の賠償額が大きくなる可能性があり、各メーカー積極的な商品開発を行いにくいという面もある。（市場規模が小さい割に、リスクは大きい）

このため、近年では素材メーカーの責任をある程度抑制しようという動き（一部責任の減免を定めた法律の制定等）もある。ただ、実際にどの程度の効果があるのかはまだはっきりとしておらず、今後の実例を待つこととなる。

（実際の裁判では減免が認められず大きな賠償額を負う可能性がのこっている）

医療用最も重要視される点が「安全性」であることは、他の面からも新素材の開発を難しくしている。

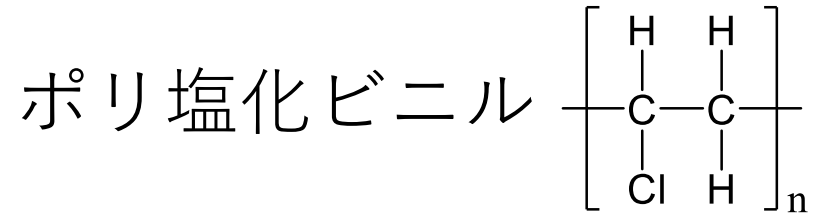
実験室レベルでは高機能性が示された物質であっても、数年にわたる長期使用で問題が出ないとも限らない。

医療においては、不具合が患者の生死に直結することも珍しくなく、そのため安全性が十分確認された素材以外は忌避される傾向がある。

そのため、新しい素材が開発されても、普及するためにはそれなりに時間が必要である。

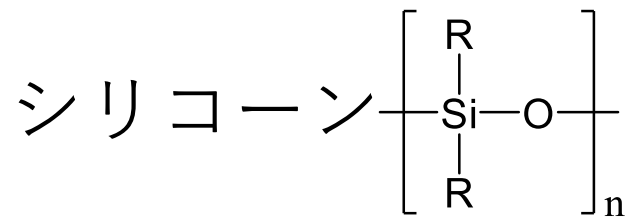
多くの場合、多少特性が悪くても十分安全性が検証されている古い素材を使用することが多くなるため、新素材が普及するのは（よほど画期的でもなければ）遅くなりがちである。

いくつかの主要な生体材料の特徴



- ・ 化学的な安定性が高いため耐久性に優れる
- ・ 可塑剤の量により，硬質～軟質まで作成可能
- ・ 高圧蒸気滅菌可，透明，加工が容易，そこそこの強度
→ さまざまな容器やチューブとして多用

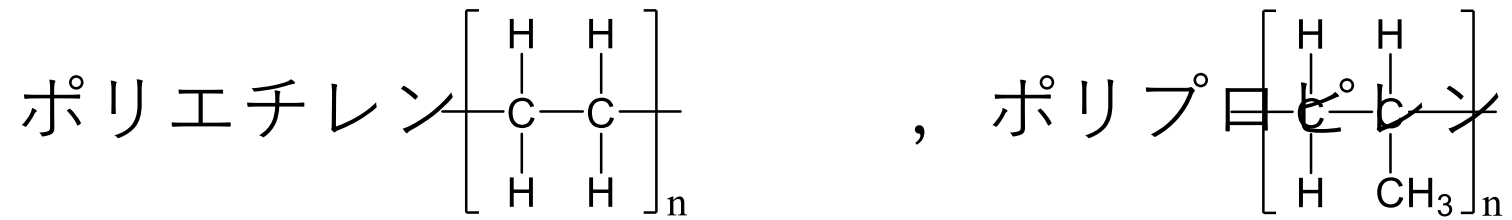
※可塑剤のDEHP（フタル酸ビス2-エチルヘキシル）の毒性が問題視されたこともあるが，あまり高濃度でなければ無視できる事が判明し，現在でも使用。
一部，可塑剤を別の物質に変更したり，柔軟な他の分子を共重合させ柔らかくした代替品もあるが，強度や耐久性などで劣ることも多い。



- Si-O結合がかなり強く，化学的安定性が高い。
(ただし，強めの酸や塩基で分解される)
- 熱に強いいため滅菌も容易。
- Rとしてはメチル基が多い。
- Rを他の置換基にしたり，架橋剤の量，重合度の調整で硬さを制御可能。可塑剤無しもOK。
- 有機ケイ素化合物は自然界に存在せず，体内で代謝される可能性が低い（生理的に不活性）。
- 水や気体類をある程度透過する。
→ 表皮の一時的な代用品や人工肺膜

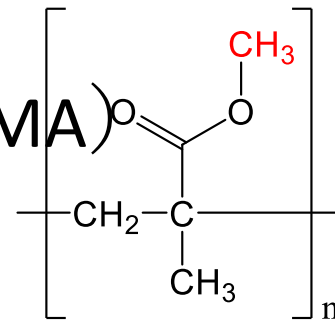
優れた特性を活かし，シリコーンはさまざまな場面で利用

- 各種チューブ類
水頭症シャントシステム（過剰な脳脊髄液をバイパス）
高カロリー輸液用カテーテル
- 整形外科，形成外科
人工関節，シリコン素材の埋め込み 等
- 熱傷（火傷），創傷治療材料
多層型人工皮膚の表層，創傷部の保護
- **DDS**（ドラッグデリバリー）関連用途
透過性を利用し，薬剤を長期的に徐々に放出
→ 長期的で安定した薬剤やホルモンの投与 等



- 化学的な安定性が高い（特に高密度なもの）
- 合成法により重合度や枝分かれの度合いを変えられ、柔らかいものから硬いものまで作成可能。
- 硬いものは各種の容器，注射器などに利用。
- 非常に硬い超高分子量ポリエチレンは人工関節にも。
- 柔らかいものは，チューブやフィルム等に多用される。
- 加工性の高さを活かして中空糸膜が作られ，人工肺膜や血漿分離膜に利用されている。

ポリメタクリル酸メチル (PMMA)
およびその類縁体

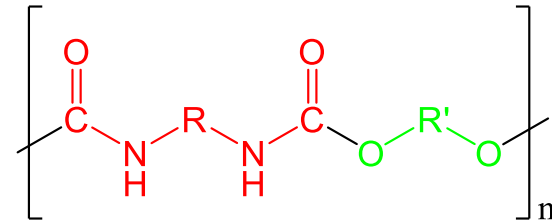


- 他の分子との共重合や，メトキシ基を他のエステルにすることにより硬さなどを広い範囲で調節可能
- 透明性が非常に高く（アクリル），生体への悪影響も無い
→ 眼内レンズ，コンタクトレンズ
- 微細な穴のある膜が比較的作りやすく，人工高分子系の透析膜が東レにより**1977年**に初めて開発された。
(現在でもPMMA系の透析膜は利用されている)
- さまざまなメタクリレート系分子が歯科用充填剤（レジン）として利用されている

セグメント化ポリウレタン (SPU)

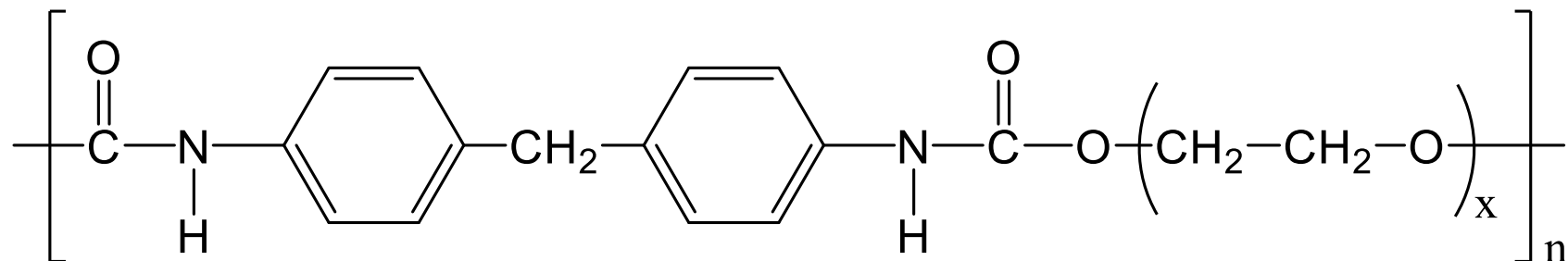
ポリウレタン：

「**O=C=N-R-N=C=O**」と「**HO-R'-OH**」が結合したポリマー

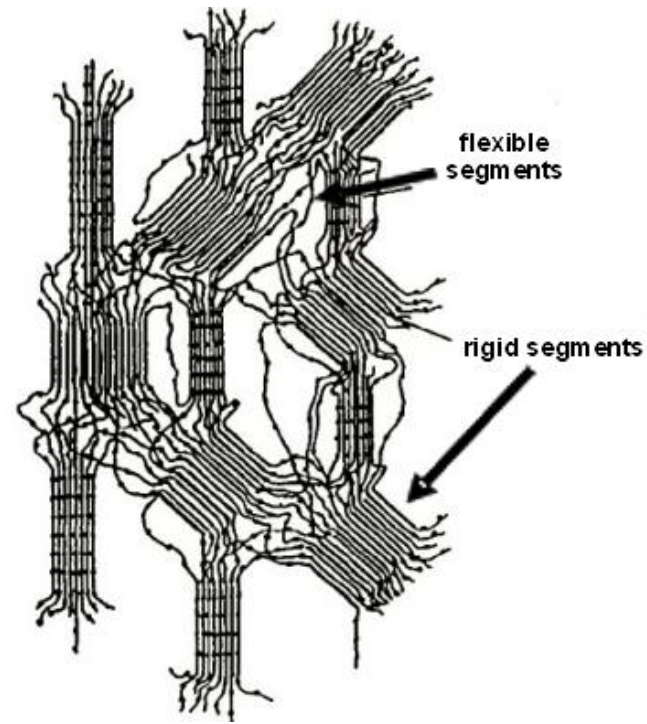


セグメント化ポリウレタン：

ポリウレタンの一種で，分子内にある程度の長さをもつ「硬い」部分およびフレキシブルな「柔らかい」部分をもっている（下図は一例．さまざまな分子がある）．



セグメント化ポリウレタンは、
固体中では「硬い」部分同士、
「柔らかい」部分同士が集合、
ミクロに相分離した構造と
なっていると考えられている。



<http://www.whatischemistry.unina.it/en/maglpolyuretan.html>

理由はまだ完全には解明されていないが、このような構造をもつ
ポリマーは血液凝固を引き起こしにくい。
そのためセグメント化ポリウレタンは人工血管や人工心臓など、
血液に触れる部位の素材として利用されている。

4. 新たな発想に基づくバイオマテリアル(1)

第二世代型

初期の（そして現在の大部分の）生体材料は，どうやって生体反応を引き起こさないようにするか？を狙って開発されてきた。

生体分子がくっつかないよう，生体中で分解されないよう，生体中で反応を起こさないよう，生体中で何も溶出させないよう..... etc.

つまりできるだけ何も起こさず，こっそりとその場所にとり続ける，
というのを最善としてきたわけだ。

これをここでは便宜的に第一世代の生体材料と呼ぼう。

これに対し，近年ではより積極的に生体との相互作用を活用しよう，
という材料開発が行なわれつつある。

例えば、以下のような物質が開発されている。

- ・ 生分解性生体材料

体内での反応により徐々に分解される生体材料。

一時的には必要だが、長期的には不要になる存在（例えば縫合糸など）に利用する。

- ・ 表面修飾型生体材料

材料の表面を何らかの生理活性物質で修飾。これにより

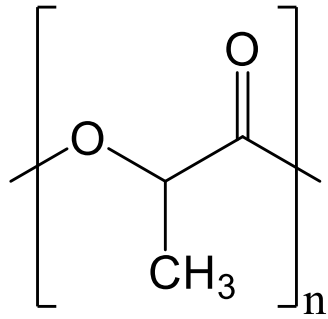
抗血栓性などを付与できる。

こういった、生体反応をより積極的に利用した材料は、第二世代の生体材料などとも呼ばれる。

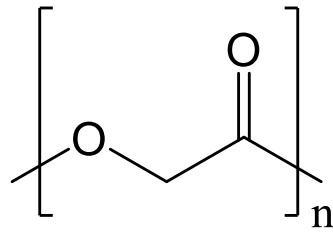
生分解性生体材料に必要とされる要件

- ・ 重合箇所が加水分解等を受ける
- ・ ただし、あまり急速には分解されない
(ある程度の期間は機能を維持する)
- ・ 分解生成物がもともと体内に存在 **or** 代謝生成物
(もともからあるものなので、発生しても害が無い)

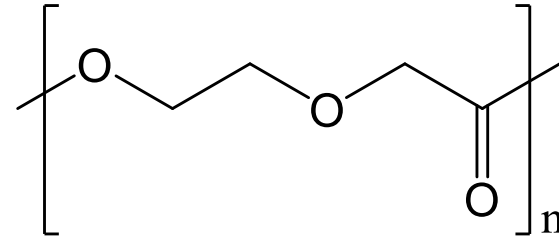
代表的な生分解性生体材料（エステルが多い）



ポリ乳酸
(PLA)



ポリグルコール酸
(PGA)



ポリ-*p*-ジオキサノン

等

- ポリ乳酸は原料となる乳酸にL体とD体が存在。
- 一方でできたポリ乳酸やポリグルコール酸は分子が規則的に配列し，高結晶性（硬い）
- LとDを混ぜたり，異種分子の共重合体は結晶化が困難になるため，比較的柔軟性に富む（柔らかい）

生分解性生体材料の主な用途

- 縫合糸（抜糸が不要）
- 骨折治療用のスクリューやプレート
治療時に骨を固定し，その後溶けて無くなるので，取り出すための再手術が不要。
- 生分解性ステント（狭窄した血管を広げて保持）
長期残存することによる炎症やアレルギーを防止
- 再生医療の「足場」として
細胞が付着しやすく加工した網状の生分解性の生体材料で
枠組みを作り，そこで細胞を培養
（生体中で使用したり，体外での培養で使用）

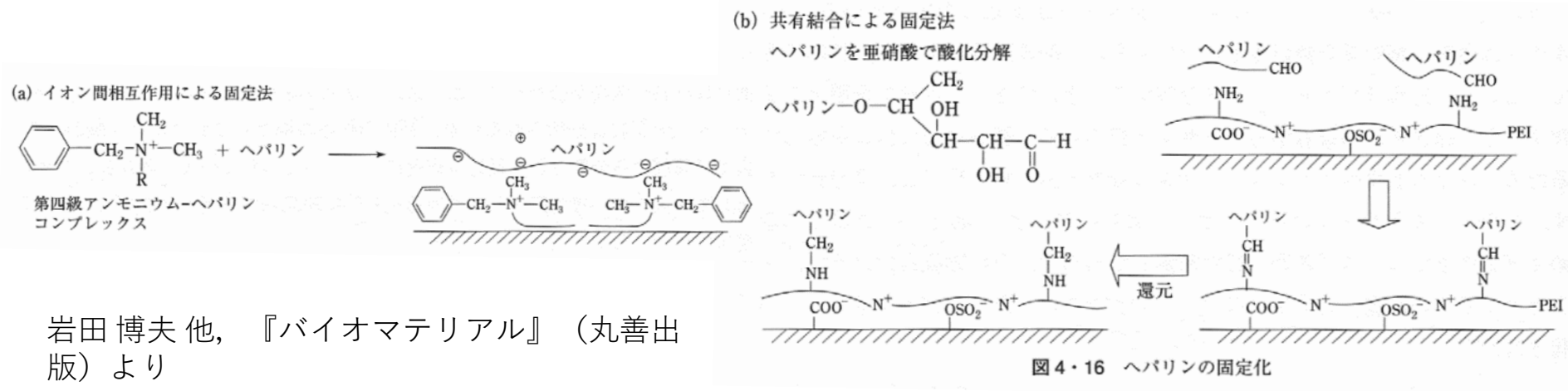
主要な表面修飾型生体材料

・ヘパリン修飾による抗血栓性材料

ヘパリン：アンチトロンピンを活性化し，凝血を防止

*アンチトロンピン：血液を凝固させる酵素であるトロンピンを不活化

血液と触れる各種生体材料の表面にヘパリンを固定しておくことで，血栓の発生を予防できる。



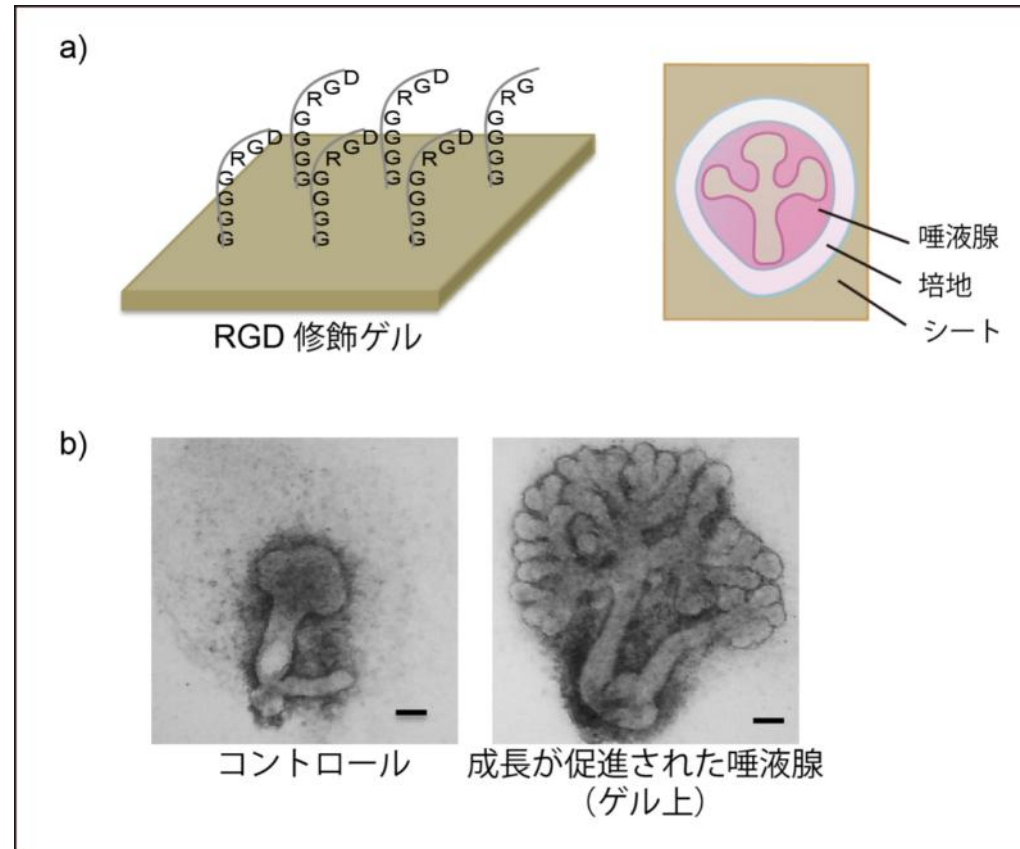
使用例：人工血管，カテーテル，人工心臓，人工肺 等

- ・ **フィブロネクチン**修飾による細胞の固定化

フィブロネクチン：細胞と強く結合するタンパク質

生体材料表面にフィブロネクチン（or その活性ドメイン）を固定しておくことで、接触した細胞が固定される。

再生医療などでの組織培養に有効。



4. 新たな発想に基づくバイオマテリアル(2)

第三世代型

第一世代の生体材料は、「存在を隠す」ことにより生体反応を防止する，というものだった。

第二世代の生体材料は，より積極的な生体反応の利用により，自然分解したり組織との親和性を高めたものだ。

そして現在では，より進化した，第三世代の生体材料と呼べるようなものが開発されつつある。

この第三世代型の生体材料は，「治癒を促進する」という生体応答のより積極的な利用を目指すものとなる。

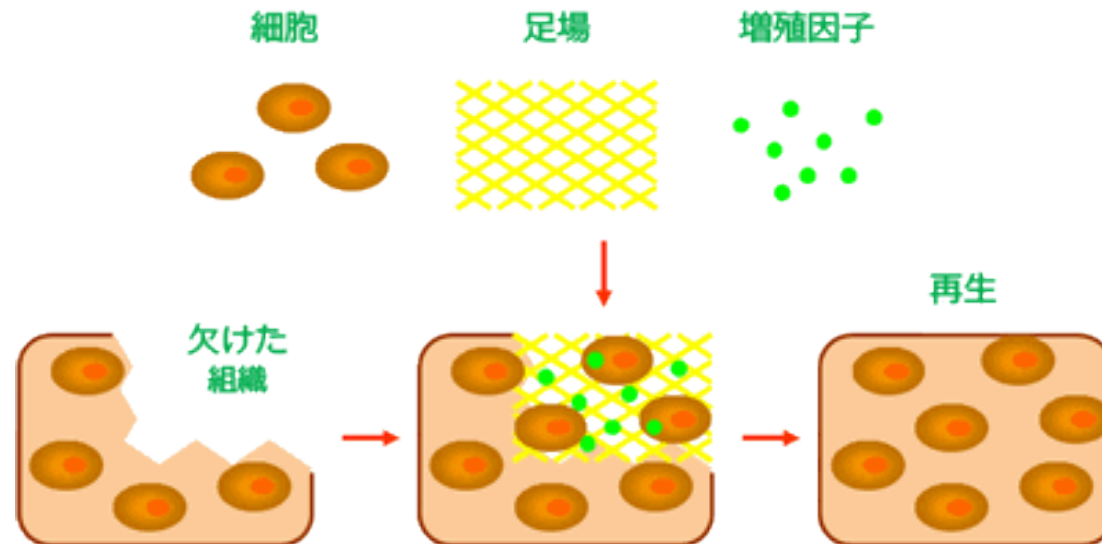
例えばこんな原理で治癒を促進

1. 細胞増殖因子を徐々に放出

細胞増殖因子：細胞に分裂を指示し成長させるタンパク質

→ 欠損部位に作用させると，治癒が早まる

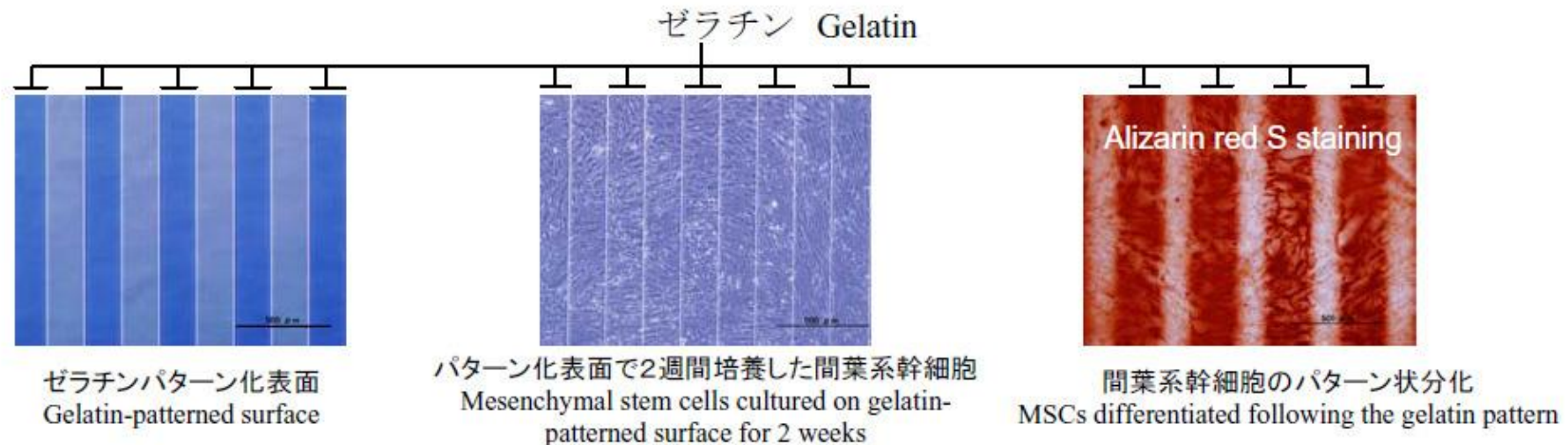
生分解性生体材料（足場）の表面や内部に細胞増殖因子を固定，
これが徐々に放出され再生を促す



2. 細胞の分化を特定の方向に誘導

細胞が増殖する際に、どのような組織に成長するかは、周囲の細胞の出す化学物質であるとか、細胞の接触面の構造や性質により変化している。

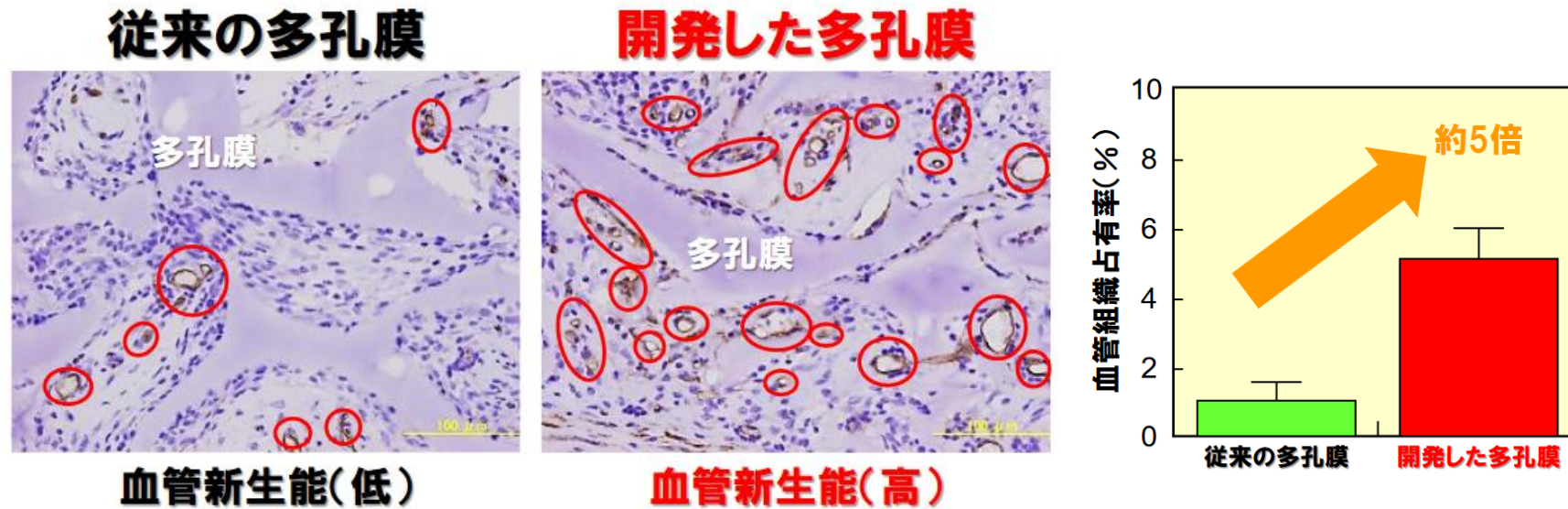
これを利用し、培養時に特定の組織へと誘導したり、欠損部に十分な血管を再生させたりできる。



<http://www.nims.go.jp/bmc/group/polymeric/index.html>より

実用化例は現時点ではそれほど多くないが，研究は盛んに行われており，例えばこんな研究結果がある．

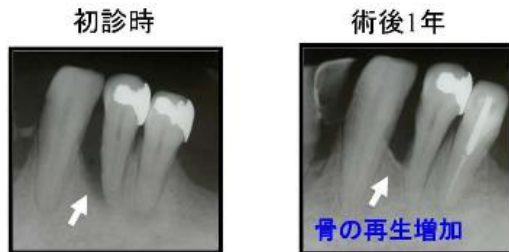
- 血管内皮細胞増殖因子を取り込みやすい新規材料
生分解される過程で，取り込んだ増殖因子を徐々に放出
→ より多くの血管が誘導される



徐放化細胞増殖因子による血管新生と心筋細胞移植とを組み合わせた虚血性心筋梗塞部の心筋再生



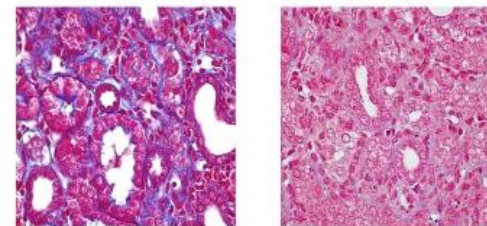
徐放化細胞増殖因子による歯槽骨および歯肉の再生治療



従来は不可能であった歯槽骨の垂直再生と歯肉の再生が可能。

徐放化核酸による内科的再生誘導治療

未処理群 徐放化HSP47-siRNA処理群



HSP47: Heat shock protein 47
siRNA: small interfering RNA

徐放化HSP47-siRNAを用いた内科的薬物治療によって線維化した腎臓が再生修復

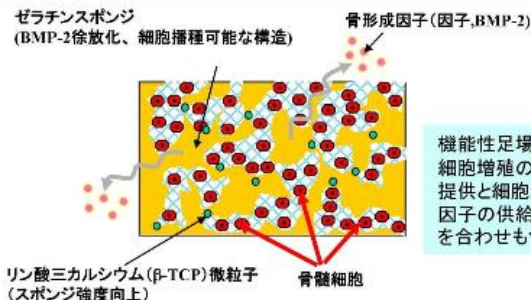
徐放化細胞増殖因子によるパージヤー病患者の下肢虚血に対する血管新生治療



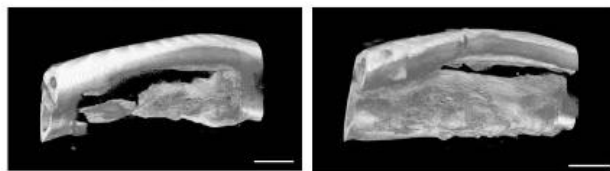
新生血管によって下肢潰瘍が治癒



機能化足場を用いた骨再生誘導治療



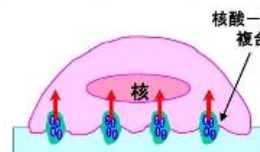
機能性足場
細胞増殖の場の提供と細胞増殖因子の供給機能を合わせもつ



β-TCP微粒子の組み合わせで力学補強されたBMP-2含浸ゼラチンスポンジを骨髓細胞とともにX線照射骨欠損部位へ埋入することで、骨の再生修復が見られた。

基礎細胞生物医学研究のための核酸導入法

カチオン化多糖を用いたリバーストランスフェクション法



核酸-高分子複合体を固定化した基材上で細胞を培養。低毒性での細胞内への核酸導入と作用発現を実現

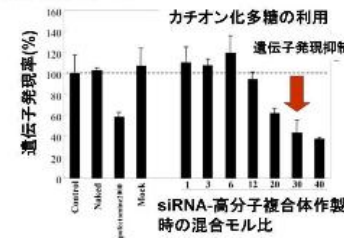
リバーストランスフェクション法を用いたサルノ骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)の神経分化誘導



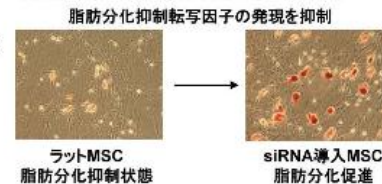
脆弱なMSCに対して、細胞毒性がなく、核酸導入、神経分化誘導に成功

カチオン化多糖を用いたSmall interfering RNA (siRNA)の活性増強

siRNAの細胞内の導入による遺伝子の特異的発現抑制



siRNA-カチオン化多糖複合体を用いた遺伝子発現抑制による組織幹細胞分化の修飾



カチオン化多糖誘導体を用いて分化抑制因子を抑制することで、細胞分化の方向性を修飾することが可能に。

このような、「望んだ組織を、望んだ形に再生する」という
新材料の開発は現在ホットな研究テーマであり、今後再生医療
などの分野で非常に大きな発展を引き起こすと期待されている。