

まで)やベンキの成分なども高分子材料である。

4.5 初期の生体用高分子材料

臨床応用例を歴史的背景に沿って記述する。

4.5.1 コンタクトレンズ

臨床に用いられた最初の合成高分子材料は、1937年にコンタクトレンズ(図4-2)としてアメリカで用いられたポリメチルメタクリレート(PMMA, 通常アクリル樹脂と呼ばれる)である。その後、1960年に含水材料であるポリヒドロキシエチルメタクリレート(PHEMA)が、ソフトコンタクトレンズとして実用化された。白内障の治療に用いられる眼内レンズもPMMA製である。この場合、普通のコンタクトレンズにはない紫外線吸収性のような機能が付与されている。



図4-2 コンタクトレンズ。
アクリル樹脂製ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズは、親水性アクリル樹脂製である。

4.5.2 人工腎臓

世界で初めての透析治療は、1944年のKolfとBerkによるセロファン製平



図4-3 人工腎臓(透析膜)。

再生セルロース型透析器である。ポリカーボネート製ハウジング内に再生セルロースの中空糸が束ねられて入っている。

膜によるものである。人の命を1年以上延長することに成功した最初の人工臓器は、人工腎臓(図4-3)である。彼らは、そのとき透析膜を通して血液に酸素が付加されていることに気づき、後にポリプロピレン製人工肺を開発している。現在、透析治療を受けている患者は、わが国で20万人を超えており、最も成功した人工臓器の一つである。その膜素材として、長らくセロファン(セルロース)系が使われていたが、現在の主流はポリスルホン系になっている。また、当初は平膜であった形状は、現在では繊維の内部がマカロニ状空洞の中空糸が用いられている。

4.5.3 人工肺

現在用いられている人工肺(図4-4)は、心臓手術の際一時的に用いられる人工肺のパーツとしてである。埋め込み型の人工肺は、まだ開発されていない。心臓手術で心臓の拍動を止めると肺循環も停止するため、人工肺は血液ポンプに接続して用いられる。使用するのは心臓手術中に限られるので、3時間から長くても12時間程度である。当初の人工肺は、血液に直接酸素ガスを吹き込むタイプ、あるいは血液を平面に展開して酸素ガスと接触させるタイプのもものが使用されており、高分子材料は人工肺には使用されていなかった。これらの人工肺では気体と血液が直接接触するために、血球の破壊やたんぱく質



血液流入口

図 4-4 人工肺。

右上部のケース内に、ポリオレフィン製中空糸が多重に巻かれて入っている。左下部は熱交換機部である。

の変性のような血液の損傷が大きく、問題となっていた。1970年代に気体透過性に優れた高分子材料(表 4-1 参照)が開発された。また成形技術の進歩により、血液を気相と隔離した高分子裂膜型人工肺が開発された。その形状は、透析膜と同様に中空糸状である。現在では、機能の低下した肺を代替する目的で、1週間から1ヵ月程度の長期間使用する事例も増加している。

4.5.4 人工心臓

Akutsu と Kolf によって犬を用いた人工心臓の埋め込み実験が報告されたのは、1957年である。人工心臓(図 4-5)には、当初からポリ塩化ビニルのような高分子材料が用いられている。現在、患者の心臓をそっくり取り替える完全置換型の人工心臓のポンプ部分には、ポリウレタンが用いられている。わが国では、患者の心臓を残したまま人工心臓を装着して、その機能を助ける補助人工心臓2種類が、1990年に世界に先駆けて認可された。これらの人工心臓のポンプ部分には、いずれも機械的強度と血液適合性に優れたセグメント化ポリウ



図 4-5 米国 ABIOMED 社の全置換型人工心臓 AbioCor。

透明なポリマー製ハウジング内にステンレス鋼製ケースに収められた駆動部が入っている。全置換型なので人工弁が4個ついている。

レタンが用いられている。

4.5.5 人工股関節

摺動機能を回復させるために、不具合になった関節を切除後、人工関節(図 4-6)は体側と末梢側の骨に取り付けられる。摺動部の片側あるいは両側に、高分子材料が用いられている。人工股関節や人工膝関節のような関節には大きな繰り返し荷重が加わるので、使用年月の経過とともに摩擦や摺動の不具合のような問題が生じてくる。

1960年代に開発されたCharnley型人工股関節は、これらの問題解決に大き

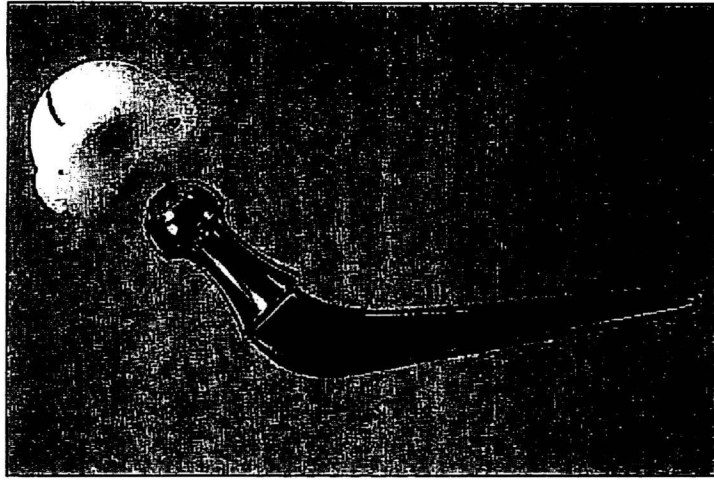


図 4-6 人工関節。
右上の樹脂製カップを骨盤に埋め込み、左下の金属製ステムを大腿骨に埋め込んで、不具合になった関節を修復する。

な貢献をした。この人工関節は、骨盤側には高分子ポリエチレン製カップをはめ込み、大腿骨側にはステンレス鋼製骨頭を接合する方法であった。現在使用されている人工関節は、Charnley 型を基本にして改良を重ねてきたものである。骨頭を付けたステムを大腿骨に埋め込むとき、骨セメントを用いる場合がある。骨セメントはアクリル樹脂を骨内で反応させて生成させるものであるが、反応率が100%にならない。反応率が100%でないとき未反応の単量体が残存する。このアクリルの単量体は生体に毒性があるために、しばしば問題を起こしている。そのために、現在では骨セメントを用いないセメントレス固定

型の人工股関節が登場している。

4.6 高分子材料の基礎

高分子材料・金属材料・無機材料では、原子や分子の結合様式が異なる。そのために、3者間で材料の特性を決める分子間力が異なる。金属材料は金属結合、無機材料はイオン結合あるいは共有結合をしている。高分子では、高分子材料とは異なって、原子が強力な結合力を有する結合方式によって結びつけられている。

一方、高分子材料は、炭素を主成分とする有機化合物であり、構成する単位は主として炭素からなる長い鎖状分子である。炭素同士は、共有結合で結合している。しかし、高分子は分子同士がファンデルワールス力や水素結合で寄り集まった状態で形をつくっている。鎖状高分子の多くは無定型な形をとっているために、分子内に余分な体積(自由体積)を抱えている。そのために、高分子材料では、外部から加えられた力に対して容易に変形し、大きな伸びを示す。さらに加えられた力が取り去られると、もとの無定型な形にもどろうとする力が働くために、変形から回復することができる。

高分子の鎖をきちんと折りたたむと、高分子は結晶化し、強度が高くなる。高分子材料を理解するためのキーワードの一つは、多分散性である。高分子は種々の分子量の重合体の混合物であるので、高分子を重合する際反応は均一に進まず、さまざまな大きさの高分子が生成される。このことを、多分散性という。

ある高分子材料をバイオマテリアルとして用いる場合の最も重要な特性評価の一つは、同一性の評価である。細胞毒性や動物実験で生体安全性を評価してきた材料と今まさに患者に用いられようとしている材料が同じものである、ということを示さなければならぬ。しかし、高分子の多分散性のために、これが容易ではない。分子量分布(4.6.2参照)があるので、分子量による同一性の証明は困難である。薬物のような低分子物質や液体であれば、物理的特性や化学的特性によって、高精度に同一性の証明が可能である。

一般の低分子化合物の同定に用いられる沸点上昇や浸透圧のような東・量^{*)}を高分子化合物に適用することも考えられる。しかし、平均値しか求められないので、この方法は高分子の絶対分子量の決定には有効でない。

低分子有機化合物では、分子量の増加とともに比重と融点は高くなるが、あるレベル以上には増加しない。一方、分子量の増加とともに、沸点は高くなるが、蒸気圧は低下する。これは、高分子は蒸留できず、沸点が存在しないことを意味する。すなわち、低分子の定義では、高分子は純物質ではない。

上記のように高分子の分子が分子量によって異なる特性を示すために、個々の高分子材料の特性を一つの値で示すことは非常に困難である。また合成時に開始剤・触媒・溶媒・安定剤のような化合物が用いられるので、高分子にはこれらの化合物が含まれている。これらの化合物の存在・分子量分布の存在・分子量の大きさが、高分子材料の同一性の判定を困難にする場合がある。

以上のような特徴を理解するために、次に示す高分子化学の基礎を理解することが必要である。

4.6.1 高分子の合成法

高分子は、構造単位となる低分子の分子を多数共有結合させることよって得られる。低分子量の分子を、単量体あるいはモノマー (monomer) という。同種のものである。あるいは異種の低分子が反応して高分子になる反応を、重合と呼ぶ。単量体が重合して高分子となるには、官能基と呼ばれる反応性を有する原子団が、一つの分子中に二つなければならぬ。炭素-炭素二重結合は開裂して反応性ラジカル^{**)}を生じるが、これは分子中に官能基が二つ存在する、いわゆる二官能性を見出すことができる。

^{*)} 東一量：沸点上昇や浸透圧のようなモル濃度に依存するが、化学組成に依存しないもの。

^{**)} 反応性ラジカル：原子の状態の一つである。通常は2個1組で軌道にある電子が、何らかの原因で一つなくなっている状態である。ラジカルな原子は不安定で、周りの原子や分子から欠けた電子を奪おうとするために、反応性は極めて強い。

これらの単量体の官能基が結合して高分子となる過程は、逐次反応と連鎖反応の二つに分類できる。

(1) 逐次反応

逐次反応とは、結合の結果生じる二量体、三量体、 \dots 、 x 量体が単量体と同様の官能基を有し、さらに互いに反応を続けることを意味する。一般的には、
$$M_n + M \longrightarrow M_{n+1} \quad (4-1)$$
と表現される。ここで、 M は単量体あるいは重合体、 M_n は M という単量体が x 個連結したものである。式(4-1)から、逐次反応は、単量体同士、単量体と重合体、あるいは重合体同士で反応することが分かる。逐次反応には、反応に際して水のような低分子を脱離しながら進行する重縮合と、脱離成分のない重付加、および付加と縮合を繰り返す付加縮合がある。

(2) 連鎖反応

連鎖反応とは、反応の片方が必ず単量体の反応のことである。連鎖反応では、成長末端は活性種(ラジカル)であるために、下記のように表現する。



M_n^* は、単量体 M が x 個連結した重合体の末端がラジカルとなっている重合体である。

連鎖反応には下記の3種類がある。

- (a) ビニルやジエンのように付加反応を繰り返す付加重合
- (b) 原子の結合配列が変わる異性化重合
- (c) 環状単量体の開裂による閉環重合

4.6.2 分子量分布

多分散性は、生成した重合体が同じ連結数を有さないために生じる。これらの重合体の分子量は、連結の度合がある確率に基づいて起こるために、一定の法則を有する分布構造をとる。これを高分子材料の分子量分布と呼ぶ。ここでは分子量分布が生じる原因について、例を用いて考えてみる。

(1) 逐次反応

逐次反応の代表として、広く使用されているポリエチレンテレフタレート(PET)を例にとる。

PETの原料(単量体)はエチレングリコールとテレフタル酸である。エチレングリコールは分子中に二つの水酸基を有し、テレフタル酸は分子中に二つのカルボン酸を有している。水酸基とカルボン酸の間の脱水縮合反応により、水が脱離し、エステル結合が生成する。この反応を表したのが図4-7である。1段階目の反応では、エチレングリコール(1)とテレフタル酸(2)の1分子ずつが反応して、(3)の分子を生成する。生成した(3)の分子も両末端に反応性の水酸基(-OH)とカルボキシ基(-COOH)を有し、反応系の中ではこれらが混合している状態である。そのために、エチレングリコール(1)、テレフタル酸(2)は生成物(3)と反応し、(4)のような比較的小さい分子を生成する。この(4)も両末端に同じような反応性官能基を有しているために、さらに種々の分子の組み合わせで反応が進行することになる。反応の途中段階で、種々の分子量の分子が生じ、反応時間が長ければ長ほど高分子量の分子が生成することになる。この脱水縮合反応は、水の脱離と付加の交換反応が起こる平衡反応である。したがって、もし反応系内から水を取り除くことができれば、エステル結合が生成する反応が進行することになり、高分子量のPETが生成することになる。

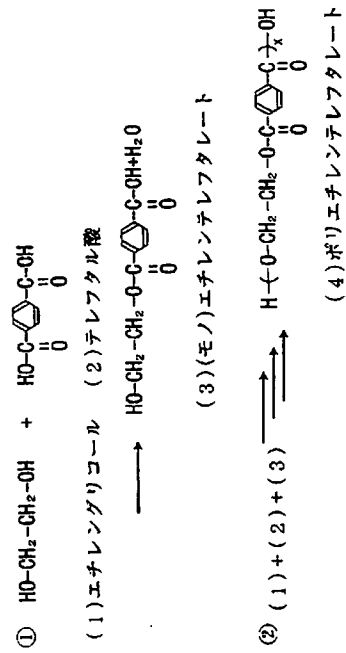


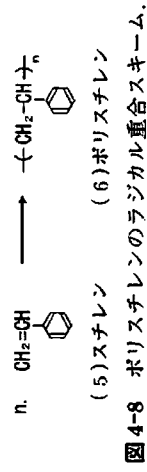
図4-7 ポリエチレンテレフタレート(PET)の縮合重合スキーム。

究極的には、エチレングリコールとテレフタル酸のいずれかの単量体を消費しつくして、1本の巨大分子が生成されるはずであるが、現実にはそのような巨大分子をつくるほどの重合、すなわち反応率100%となる反応は起こらない。

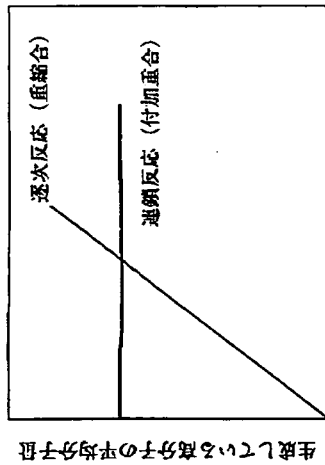
(2) 連鎖反応

連鎖反応の代表として、発泡スチロールなどの原料であるポリスチレンの合成を例にとつて説明する。

図4-8に、一般的なポリスチレン合成の反応式を示す。スチレン(5)が次々と反応してポリスチレン(6)となる反応は、付加重合と呼ばれる。実際は、開始剤と呼ばれる非常に不安定な低分子化合物がまず高反応性の分子種であるラジカルを生成し、これがスチレンの二重結合を攻撃してスチレンと反応し、ラジカルが消失する。反応させられたスチレンは二重結合を開裂し、開裂した結合の反対側に新たにラジカルを生成させる。このスチレンに生じたラジカルが次のスチレンと反応して、さらにラジカルを反応させる。この一連の反応が繰り返されることにより、高分子量のポリスチレンが生成する。この場合、開始剤から発生したラジカルの数は、スチレンと反応を繰り返している間と同数で変化しない。付加重合では、真珠のネックレスをつくるように、1本の高分子は成長する末端の分子で次々と反応して成長する。この反応は非常に迅速で、周囲の環境に応じてある長さまで一気に反応する。



上記のように、逐次重合と連鎖反応では、低分子から高分子への生成過程が全く異なる。図4-9に、両者の重合形式における反応進行度と生成する高分子の平均分子量の関係を示す。いずれの過程で得られる高分子にも、多分散性(分子量分布と同義)の問題がつきまとう。これに関して、平均重合度について逐次反応系であるポリエチレンテレフタレートを例にとつて考えてみる。



反応の進行度

図 4-9 ラジカル重合と縮合重合の反応度と平均分子量の関係。

エチレングリコールの分子数 N_1 とテレフタル酸の分子数 N_2 が等しいと仮定する (図 4-7 参照)。反応前の水酸基とカルボキシ基がそれぞれ N_0 個あるとする。図 4-7 から、 $N_0 = 2N_1 = 2N_2$ である。分子の総数も N_0 個である。反応の進行とともに、 N_0 は減少し、 N 個になったと仮定すると、そのときに生成した結合の数は $N_0 - N$ であり、結合 1 個当たり 2 個の官能基 (水酸基 1 個とカルボキシ基 1 個) が消費されるので、使用された官能基の数は $2(N_0 - N)$ 個である。最初に存在した官能基の総数は水酸基とカルボキシ基を合わせて $2N_0$ 個である。反応度 p は、

$$p = 2(N_0 - N) / 2N_0 = (N_0 - N) / N_0 \quad (4-3)$$

で定義される。平均の重合度 (正確には数平均重合度である) P_n は、初めに存在していた分子の数 N_0 を、そのときに存在する分子の数 N で割った値であるので、

$$P_n = N_0 / N$$

となる。この式に、式 (4-3) を代入すると、

$$P_n = N_0 / N = N_0 / (N_0(1-p)) = 1 / (1-p) \quad (4-4)$$

の関係が得られる。この式から、重合度を大きくするためには、反応度 p を高くする必要があることが分かる。式 (4-4) の関係を表に示す。表 4-3 より、重合度 1000、すなわち反応を 1000 回繰り返し起こさせて 1 分子が得られるよ

表 4-3 反応度 p と数平均重合度 P_n の関係。

p	0	0.5	0.9	0.95	0.99	0.999	0.9999
P_n	1	2	10	20	100	1000	10000

うにするためには、反応度として 0.999 が必要である。

PET の平均重合度は上述のようにして決まるが、すべての分子が同じように反応するわけではない。PET の場合でも、エチレングリコール・テレフタル酸・生成中の高分子のそれぞれの両端にある官能基の反応性は、その重合度によらずほぼ一定である。そのために、重合反応の各段階において、重合度の大小に関係なくどの反応も同じ確率で起こる。すると、重合度の大きい生成途中の分子同士が結合したものが多く場合高重合度となり、重合度の小さい生成途中の分子同士が結合したものが多く場合低重合度となる。このような不均一性は、例えば反応装置内の温度分布や攪拌効率の違いによって生じる。このように生成した高分子はいろいろな重合度の分子の混合物となる。つまり、分子数分布を持つことになる。

連鎖反応で生成する高分子においても、重合の開始から停止までの間に、反応に参加する単量体と出会う確率は個々の分子で一定であるが、その確率自体は必ずしも高くない。そのために、反応を邪魔するような分子と出会ってしまつた高分子は低重合度となり、一方、比較的長い間そのような分子に出会わなければ高重合度の高分子となる。このように、連鎖反応の場合にも統計的な要因によって、分子数分布を持つことになる。

4.6.3 平均分子量

上述のように高分子は一般に分子数分布を有しているので、高分子の分子量は個別に確定できない。しかし、分子数分布を持つとはいえず、分子量の情報は高分子の材料特性を決定するうえで重要なパラメータである。

そこで、分子数分布を有する個々の高分子の分子量を平均して表現する平均分子量の考え方が導入された。

平均分子量を求める方法には、次に示すような種類がある。ある高分子中に

分子量 M_1 の分子が N_1 個あるとする。

(1) 数平均分子量

数平均分子量 (M_n) は、高分子の分子数に直接関係する物性値である第一量を測定することによって求められる最も基本的な平均分子量である。

$$M_n = \frac{\sum M_i N_i}{\sum N_i} \quad (4-5)$$

(2) 重量平均分子量

重量平均分子量 (M_w) は、測定される物性値が高分子の重量に直接関係する場合に求められる平均分子量である。

$$M_w = \frac{\sum M_i^2 N_i}{\sum M_i N_i} \quad (4-6)$$

(3) 粘度平均分子量

粘度平均分子量 (M_v) は、式(4-7)で表される。あらかじめ分子量分布のない試料で極限粘度 $[\eta]$ と分子量 M を測定し、Mark-Houwink-桜田の式 $[\eta] = KM^a$ の定数 K と a を決定する ($0.5 < a < 0.8$)。その後、分子量を求めたい試料の溶液粘度から $[\eta]$ を決定することによって分子量は求められる。実際には基準の試料に分子量分布が存在するために、得られた値は相対的なものになる。

$$M_v = \left(\frac{\sum M_i^{a+1} N_i}{\sum N_i} \right)^{1/a} \quad (4-7)$$

(4) z 平均分子量

z 平均分子量 (M_z) は、式(4-8)で表される。最も高次の平均分子量である。

$$M_z = \frac{\sum M_i^3 N_i}{\sum M_i^2 N_i} \quad (4-8)$$

これらの平均分子量間には、 $M_z > M_w > M_v > M_n$ の関係がある。通常分子量分布の目安として、 M_w/M_n を採用し、これを分散度と呼ぶ。 M_w/M_n が1のとき、その高分子は単分散 (monodisperse) であるという。このような高分子は、

表 4-4 分子量測定法と対応する平均分子量。

方法	平均分子量	有効分子量範囲
沸点上昇	M_n	$< 10^4$
末端基定量 (線状高分子のみ)	M_n	$< 10^5$
NMR (線状高分子のみ)	M_n	$2 \times 10^4 \sim 2 \times 10^6$
浸透圧	M_w	$10^4 <$
光散乱	M_w, M_z	$10^2 \sim 5 \times 10^6$
沈降平衡	M_w, M_z	$10^3 \sim 10^6$
極限粘度*	M_w, M_z	$10^2 \sim 10^7$
GPC*	M_w, M_z	$10^2 \sim 10^7$

* 相対法

リビング重合*5 と呼ばれる特殊な重合法で合成が試みられている。

分子量を求める方法は、多数ある。その方法によって、適用できる平均分子量計算式の種類は異なる。それを、表 4-4 に示す。

平均分子量と分散度は高分子材料を特徴づける最も重要な因子である。一般に、分子量が増大すると硬くなり、強度が高くなる。分子量分布が増大すると軟らかくなり、強度は低下する。

4.6.4 高分子材料の特性

高分子材料の用途は、多岐にわたっている。求められる特性は、用途によって異なる。特性を、まとめて表 4-5 に示す。ここでは、生体用に用いる場合特に重要と考えられる特性を説明する。

金属材料やセラミックス材料と異なり、高分子材料は耐熱性が低い。しかし、水温から約 300°C までの範囲で、多彩な特性変化を示す高分子が種々存在す

*5 リビング重合：重合反応の中でも、連鎖重合においても移動反応や停止反応のよな副反応を伴わない重合のことである。特殊な開始剤と環境を用いて実現することができ、特徴としては、ポリマーの成長末端が常に重合活性である (living) である) ために、モノマーが完全に消費されたあと新たにモノマーを加えると重合がさらに進行することや、鎖の長さのそろったポリマーが得られるといったことが挙げられる。

表 4-5 高分子材料の特性.

特性	内容
物理的性質	比重, 融点, ガラス転位温度, 溶解性, 吸湿性, ガス透過性, 寸法安定性
機械的性質	弾性, 硬度, 屈曲性, 引張強さ, 衝撃強度, 耐摩耗性
熱的性質	耐熱性, 耐寒性, 可塑性, 成形性
光学的性質	透明性, 屈折率, 着色性, 光吸収性, フォトクロミズム, 光反応性, 光架橋性, 光崩壊性
電気的性質	誘電率, 絶縁性, 導電性, 磁気能率
化学的性質	耐水性, 耐酸性, 耐アルカリ性, 耐腐食性, 化学反応性, 触媒作用
生物学的性質	抗血栓性, 生体適合性, 非毒性, 抗原性, 生理活性
物理化学的性質	親または疎溶解性

る。この特性により、高硬度から低硬度までのあるいは不定形から溶解物までの多種類の高分子材料が開発できる。

よく知られている高分子材料の特性の一つは、ゴム弾性*6である。ゴム弾性は、高分子材料に特異的な熱特性である。これは、ガラス転移点以上で現れる特性である。熱可塑性は加熱により変形する特性であり、熱硬化性は加熱により硬化する特性である。例えば、温水に浸すことで軟化し成形が可能になる高分子材料がある。これにより、例えば、患者特有の骨形状にきっちり合うように、高分子材料を手術中に成形することができる。この場合、熱可塑性という特性がバイオマテリアルに生かされている。

ほとんどの高分子には、それぞれが溶解できる溶媒がある。水に溶解するものや、有機溶媒に溶解するものがある。溶解した状態で型に流し込んだ後溶媒を蒸発させることで、フィルムなどに成形することができる。ポリウレタンや軟質ポリ塩化ビニルのような高分子は柔軟で、伸びのような柔軟性は生体組織のそれに近い。それで、これらの高分子材料は傷口を覆う材料として使われる。

*6 ゴム弾性：理想的なゴムは力を加えると高度に引き伸ばすことができ、力を解放するともとの長さにもどる。また、急速に伸縮すると温度が上下(伸びのとき上、縮るとき下)に対応し、引き伸ばし前後の体積変化は非常に小さい。このような性質をゴム弾性といい、高分子材料の特性の一つである。エントロピー弾性ともいう。

高分子材料の中には、溶解せずに溶媒を吸収するものがある。溶媒を吸収するものはゲル、水を吸収するものは特にハイドロゲルと呼ばれる。水分と同時に変性しやすいたんぱく質のような薬物を吸収させた後、体内で薬物を必要な箇所で徐放するためのキャリアア用材料として使われる。

4.7 生体用高分子材料の応用例

応用例をあげて、生体用高分子材料の問題点とその解決法を述べる。特性とそれを生かした用途との関係を、表 4-5 に示す。

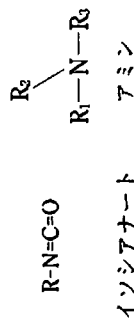
4.7.1 人工心臓膜用材料

人工心臓膜用材料には、高強度・高耐久性・高血液適合性が特に要求される。このための高分子材料として、分子レベルで開発が進められた。このような開発法は、例が少ない。現在、人工心臓は、その構造によって回転型と駆動型に分類できる。

回転型は、文字どおり回転する羽根が血液を送る。回転する羽根はステンレス鋼製あるいは高分子製である。回転型ポンプでは使用中材料が変形する部分が存在しないために、材料に要求される性能はそれほど高いものではない。一方、拍動型では、ダイアフラムと呼ばれる高分子膜が空気あるいは油を介して往復運動をすることによって送液する。ダイアフラムは1秒間に1回の拍動を行わねばならず、要求される性能は非常に高度なものである。

ほとんどの拍動型人工心臓の血液接触部分の材料は、ポリウレタンである。ポリウレタンの種類は、出発原料のイソシアナートとアミン*7の種類に依存する。その中で、強度と抗血栓性に優れた、セグメント化ポリウレタン(SPU)

*7 化学構造式



れた。

しかしながら、市販のSPUで実用に供されているのは、疎水性SPUである。それは、分子間凝集による強度保持のためには、疎水性ブロックのほうが有利であるからである。上記の親水性SPUについては、表面とバルクにおける分子の同存在をコントロールするのが困難なために、血液のような液体中では親水性ブロックに水分が進入し、それが全体の強度を低下させることが問題となっている。強度を必要としない部分へのSPUの使用は可能であるが、繰り返し荷重に対する耐久性が要求される人工心臓用ダイヤフラム膜への応用に際しては、分子レベルでの改良が必要である。

SPUの研究は1980年代に数多く行われ、多種多様なSPUが一般用・工業用で使用された。生体用材料としては、SPUが人工血管用や人工心臓用として検討が続けられ、現在そのうちのいくつかが人工心臓用として用いられている。しかし、人工心臓の臨床現場では、抗血栓性および血液適合性のより高度な材料に対する要求は依然として高い。

4.7.2 人工腎臓用および人工肺用材料(物質透過性材料)

人工腎臓には、種々の血中分子の選択的透過機能が求められる。人工肺には、気体の酸素と二酸化炭素の選択的透過機能が求められる。両者には、血液適合性も同時に必要である。

(1) 人工腎臓用材料

人工腎臓には、再生セルロース膜やポリスルホン膜が使用されている(表4-1参照)。再生セルロース膜の場合、抗血栓性の欠如と血中の免疫たんぱく質である補体の活性化とそれに伴う白血球減少が問題となっていた。しかし、表面の水酸基をマスキングすることで、これらの問題は解決できることが分かり、改良製品が開発された。現在広く用いられているポリスルホン膜の場合、補体活性化は起きないが、抗血栓性は救命という観点からは十分な効果をあげている。

人工腎臓による透析治療は救命という観点からは十分な効果をあげているが、今後はQOLの向上を目指した高機能人工腎臓の開発が望まれている。腎

不全患者は現在、週3回、1回当たり2時間ほどの透析時間が必要である。抗血液凝固剤であるヘパリンを静脈に注射するために、血液を体外に導くために、その細度穿刺する必要がある。十分な脱血量を得るために、注射針を使用するので、静脈が肥厚化し、注射ができなくなる。そのために、透析治療が長期化すると、血管の移植が必要になる。また、生体からは持続的に老廃物を産生されるので、週3回の透析では体調の維持が困難である。それで、持続透析に近い能力を持つ腹膜透析も開発されている。しかし、感染、事故、効率の経年劣化のような問題があるので、腹膜透析法は約10年間しか有効でない。

体内埋め込み型人工腎臓の開発が望まれているが、腎臓の高度な老廃物排泄と水分管理を実現できるシステムは概念設計にも至っていないのが現状である。水を能動的に分離・移動するようなシステム概念の構築がまず必要である。

(2) 人工肺用材料

人工肺の場合、膜自体の気体の選択的透過機能は非常に高く、現状以上の高度化は困難であるし、その必要もない。問題は、天然肺の毛細血管中を血液が流れる現象を人工肺を用いて実現できないことにある。そのために、埋め込み型の長期使用可能な人工肺は開発されていない。

天然肺は複雑な形状をしているので、非常に大きな表面積を有している。その表面近傍には毛細血管網が張り巡らされていて、ガス交換が行われている。現在の人工肺は中空糸膜を束ねた構造をしており、単位体積当たりの表面積で天然肺に及ばない。中空糸の口径を小さくして、表面積を増大させることも可能であるが、ある口径以下の中空糸内では血流への抵抗が増大し、通常の血管では流れなくなることが知られている。これに關して、材料表面と天然血管表面の違いのためである。毛細血管の柔軟性のためである。このような仮説が立てられているが、この血流抵抗増大の原因はまだ明らかにはされていない。また、細口径の中空糸内では血液凝固反応も昂進するために、素材自体に高い抗血栓性が必要である。これについても未解決である。

4.7.3 ドラッグデリバリー用材料

必要な時に必要な場所へ必要な量だけ、薬物を送り届けることを目的としたシステムを、ドラッグ・デリバリー・システム(Drug Delivery System: DDS)という(Appendix 1-3 参照)。薬の副作用の減少と適量による高い治療効果を目指して、現在、DDSは世界的にも広く研究されている。DDS用材料として、高分子材料が広く用いられている。DDSに求められる機能は、(1)ターゲティング能力、(2)薬物保持能力、(3)薬物放出制御能力、である(図4-12)。

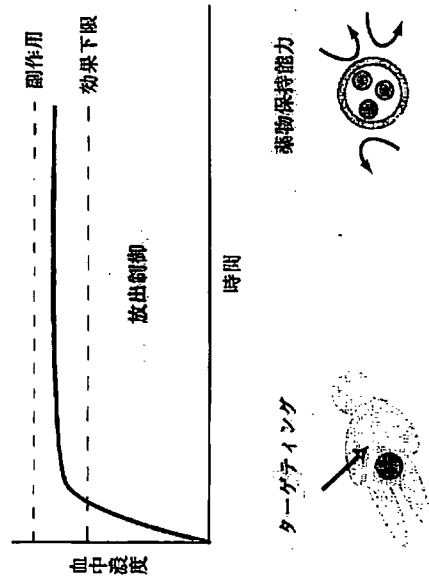


図4-12 DDSの概念。

(1) ターゲティング能力

文字通り、薬を送り込みたい部位にだけ薬を累積させる能力のことである。実際には、患部に局所的に注射することが最も効果的である。しかし、肝臓のような体の奥深い臓器や脳への注射は危険を伴うので、それは困難である。このような場合、血液中に投与された薬が、標的の臓器に留まるようなシステムがあればよい。

DDSでもっとも多く研究されているのは、抗癌剤に関するものである。癌細胞

特有のマーカーマーカー分子を用いて、薬物の患部へのターゲティングが試みられている。しかし、癌細胞自体が多様多様である。マーカーマーカー分子の発現が一定でない。マーカーマーカー分子に結合する化合物やたんぱく質(抗体)の能力が低い、これらのために満足できる成果をあげていない。能動的に患部に到達できる機能が理想的であるが、現時点ではそれを実現する方法論の提唱もされていない。現在、最も有力な手段は、癌組織周囲の血管壁の透過性が高いことを利用した送達システムである。

(2) 薬物保持能力

薬物を失活させるような環境から守り、かつ薬物の最初の濃縮した状態を維持する能力のことである。血液中には種々の分解酵素や不必要な物質を結合して排除するたんぱく質があり、これらから薬物を守る必要がある。また、経口投与の場合には、胃酸(pH1~2)や胆汁・胆汁液(約pH8)のような消化液の薬物への影響を制御する必要がある。薬物には大きく分けて脂溶性と水溶性の2種類がある。脂溶性の薬物は脂溶性の材料と混合しやすく、水溶性の薬物は親水性の材料と混合しやすい。

後に述べる薬物放出制御能力との兼ね合いで、DDSが薬物をより大量に保持できればよい、ということにはならない。通常、担体材料は薬物の物理化学特性に合わせて既存の高分子材料から選択される。複雑な薬物については、担体材料自体を開発する必要が生じることがある。

(3) 薬物放出制御能力

必要な時に必要な場所で必要な量だけ、薬物を放出させる能力のことである。過去には薬物を徐々に放出する(徐放)機能が注目を集めた。しかし、徐放の多くは薬物の拡散によるものであったために、思いどおりのパターンで放出させることは困難であった。特に、放出後に担体材料が分解することが望ましいとされて、生分解性高分子を用いた研究が多く行われた。ポリ乳酸を初めとする脂肪族系ポリエステルは大部分が疎水性(脂溶性)であるために、これらの材料に担がれた脂溶性の薬物は水に対してほとんど溶解しない。それで放出

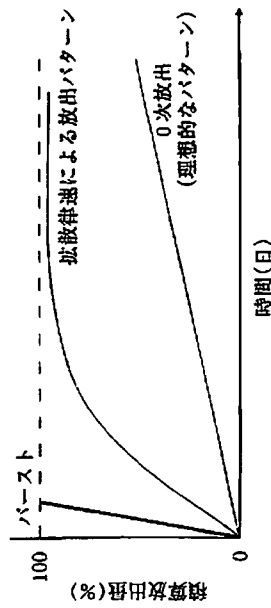


図 4-13 薬物放出のパターン。

が非常に遅い。また水溶性の薬物に用いた場合には、投与後直ちにほぼ全量が放出されてしまう(パースト現象)(図 4-13)。このような現象を改良するため、親水-疎水のバランスを調整する試みが行われている。さらに、希望したときに薬物を放出する機能の実現を目指して、温度変化や pH 変化によって物性を変化させる刺激応答性高分子を用いた研究が行われている。

4.8 生体用高分子材料の生体安全性

バイオマテリアルの生物学的安全性評価としては、生体安全性(無毒性)と生体適合性の二つの観点がある。無毒性は最も重要な材料特性であり、すべての条件に優先する。これに関しては、法令やガイドラインで定められている。生体適合性に関しては、4.9 で述べる。

バイオマテリアルの多くは体内に埋め込んで、あるいは生体と接触して使用される。それらの材料は、使用に先立って、生体への影響を試験しなければならぬ。市販予定の金属・無機材料を含むバイオマテリアルは、決められた生物学的適合性試験に合格しないと、販売は認可されない。生体適合性試験法は、ASTM (American Society for Testing Materials) や ISO (International Organization for Standardization) で決められている。これらの試験法では、生体適合性という単語は無毒性と同じ意味で使用されている。

試験法としては、生体外 (in vitro 試験管内) と生体内 (in vivo) で評価する 2

種類の方法がある。

通常は、まず in vitro 試験から実施する。この試験法にはいくつかの試験法がある。その一つに、材料と細胞が直接接触した状態で、材料の毒性を試験する方法がある (Appendix 2-7 参照)。細胞毒性評価法の特徴は、単に簡便であるだけでなく、実際に細胞が材料に接触している状況を現しているモデルであるということにある。他の細胞毒性試験法には、材料を擬似体液中で溶出させた後その抽出液を使った細胞毒性試験法/体内で材料からの溶出物を想定した試験による細胞毒性試験法がある。

細胞毒性試験法は、細胞毒性・免疫系への刺激・慢性炎症の惹起・血液と血液成分への影響・変異原性と腫瘍形成を含む遺伝因子への効果、について検討するようにデザインされている (2.8.2 参照)。一般に、カチオン性表面を持つ高分子材料表面では細胞の接着死・接着抑制・増殖抑制が観察される。カチオン性表面の毒性の原因は、細胞膜表面のたんぱく質や糖鎖と非常に強く相互作用するために細胞の生命活動が妨げられるため、といわれている。

in vitro 試験で毒性に問題がなかった材料については、次に in vivo 試験が必要である。動物を用いて、生体安全性と生体機能性を評価する。金属やセラミックのような硬組織用バイオマテリアル(人工関節、人工骨など)を試験するには、試験に必要な十分な緻密骨を得るために、イヌ・ヒツジ・ウサギのよ

うな比較的大型動物が必要になる。高分子のよ

うな比較的大型動物が必要になる。高分子のよ

4.9 高分子材料の生体適合性

理想的な傷病の治療法とは、不具合になる前の状態に戻すことである。現在

の高分子系バイオマテリアルは、金属系バイオマテリアルやセラミックス系バイオマテリアルと同様に、医療に資するところは大きい。完全な治癒を実現するには至っていない。それは、生体安全性や生体適合性の問題の解決が容易ではないからである(1.4.3参照)。

生体適合性の統一された定義は存在しない。定義の一つに、「必要とする期間、生体に悪影響を与えないこと、必要とする機能を発揮しながら、生体と共存できる材料の性質」がある。

表4-6に、高分子材料の特性と対応する用途を示す。生体適合性は、力学的適合性と界面的適合性に大きく分類できる。材料の非異物化のような化学的適合性は界面適合性に含める。力学的適合性は、材料全体のデザインと個々の材料の力学的特性に関係する性質である。界面的適合性は、材料表面とそれに接触する生体組織とのミクロあるいはナノレベルの界面現象に関係する性質である。この両者が満足されて初めて、生体適合性に優れた材料といえることができる。

表4-6 高分子材料の特性と対応する用途。

特性	医療用材料
機械的強度	心臓弁、人工心臓膜、人工腱帯、人工腱
物質透過性	人工腎臓、人工肺、血漿分離膜
安定性	インプラント材料全般
光学的特性	コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工角膜
表面特性	血液接触材料全般、インプラント材料全般
生分解性	縫合糸

4.9.1 力学的適合性

体内に埋め込まれたバイオマテリアルは必ず周囲の生体組織に力学的刺激を与える。特に、骨や歯のような硬組織においては、材料からの力学的刺激に応じて骨組織の吸収と形成が起こる。そのために、材料選択とデザインを誤ると、バイオマテリアルが所期どおりの生体機能を長期間にわたって代行することとは不可能となる。人工股関節・人工膝関節・人工歯根・義歯床のような大きな繰り返し荷重のかかる医用機器では、力学的適合性が特に強く要求される。

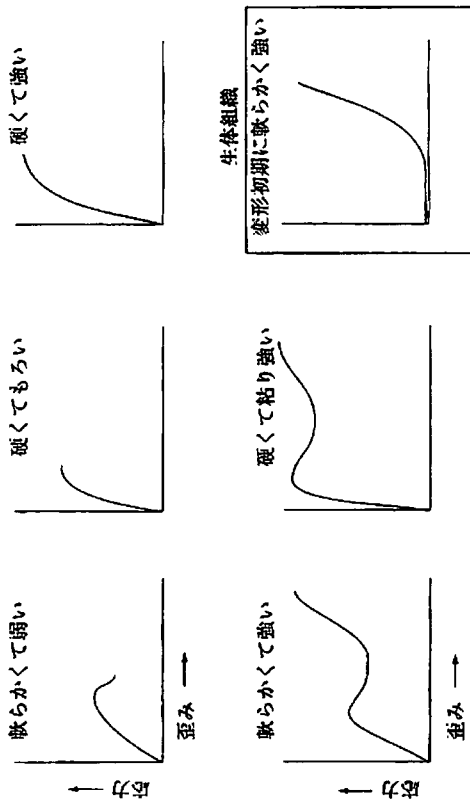


図4-14 合成高分子材料と生体組織の応力-歪み曲線(模式図)の比較。

軟組織の治療用に用いられる高分子材料においても、力学的適合性はおろそかにできない。例えば、損傷した皮膚表面を被覆するための材料に必要なのは伸びのよい軟らかさであるが、高分子材料の力学特性を天然皮膚の力学的特性に近づけることは容易ではない。

図4-14に模式図を示すように、天然皮膚や天然血管のような生体組織の初期弾性率は、合成ゴムに比較して非常に低い。いいかえると、生体組織には必ず力学的遊びが存在する。これは、生体組織がマトリックスと繊維の複合組織構造をとっているためと考えられる。このように、生体組織と生体用高分子材料とは応力-歪み曲線が大きく異なるために、既存の高分子材料を皮膚創傷カバーとして使用できない。

人工気管・人工食道・人工血管などにおいても、宿主組織との力学的性質の同等性は重要である。これを表現するには、生体組織のような高次物理構造、つまり複合材料に関する活発な研究の推進を必要とする。

4.9.2 界面的適合性

材料の界面的適合性の評価では、力学的適合性の評価とは異なって、動物体内埋め込み試験や臨床応用試験の必要はない。そのために、これまでに界面的適合性に関しては、多くの *in vitro* での研究が積み重ねられてきた。

表 4-7 生体適合性の分類

分類	内容	細目
バルクの	力学的整合性 デザインの適合性	
界面的	非刺激性 (非異物性)	物理的非刺激性 挿体非活性 抗血栓性(=血液適合性)
	非カプセル性 接着性	硬組織接着性 軟組織接着性

界面的適合性は、表 4-7 に示すように非刺激性・非カプセル性・接着性の3種類に大別できる。この3種類の界面適合性に共通しているのは、材料表面と生体との分子的相互作用が決定的な役割を果たしていることである。ところが、材料の表面特性は後述するように千差万別であり、生体側の応答も多様である。そのため、界面的適合性には多額の研究費が投入されているにも関わらず、いまだに不明な点が多い。

金属やセラミックスの材料表面は非常に硬く、ミクロな分子運動も制限されている。それに対して、高分子材料表面ははるかに軟らかく、ミクロな分子運動が可能である。また、金属やセラミックスではプラズマ処理やエッチングによって清浄な表面をつくり出すことができるが、高分子材料表面はそのような処理に耐えきれない。

このように高分子材料は動的であるために、その表面の構造を明確にすることは、高性能分析機器を用いても容易ではない。バイオマテリアルは、使用中水分が材料周囲に必ず存在する。そのために、水と高分子の界面構造をあらかじめ

じめ知っておくことが必要である。この方面における研究の進展が待たれている。

生体は、水・低分子イオン・糖・アミノ酸・脂質・多糖類・たんぱく質・脂肪・細胞・生体組織のような物質の集合体である。したがって、材料が生体と接触したときまず起こる反応は、これらの生体成分との相互作用である。この中で材料の界面的適合性をほぼ決定しているのは、材料へのたんぱく質の吸着とそれに続いて起こる細胞接着であると考えられている(1.6参照)。そのたんぱく質や細胞の中でも特に重要なのは、免疫系たんぱく質、血液凝固系たんぱく質、免疫系細胞、血小板、などであり、これらの物質は生体防衛を担当している。これらのことを踏まえて、材料表面に界面的適合性を付与しようという試みを紹介する。

(1) 材料表面の抗血栓性

体内に埋め込まれる材料は、免疫学的に生体がそれを異物と認識しないようにすること(非異物化)が必要である。そのためには、材料表面が生体組織や細胞に与える分子レベルの化学的刺激を防止することが必要になる。このような非異物性が材料表面に最も強く要求されるのは、材料が血液と接触する場合である。生体適合性に関して精力的に研究されたのは、材料表面で全く血栓を生成しない完全抗血栓性化表面をつくる研究である。現在研究されている抗血栓性表面は大きくは次の三つに分類できる。(a)生理活性物質を利用する表面、(b)血清アルブミンを選択的に吸着する表面、および、(c)血漿たんぱく質を吸着しない表面、である。

(a) 生理活性物質を利用する表面

抗血栓のために用いられている生理活性物質は、ヘパリンもしくはウロキナーゼである。

ヘパリンは、血液凝固系において中心的な役割を果たすフィブリンの生成を阻止する硫酸基を有する多糖である。したがって、抗血栓性材料を得るには、ヘパリンを材料内部に包含させて血液中に徐放させるか、ヘパリンを材料表面に固定すればよい。ヘパリン徐放材料の欠点は、ある期間が過ぎればヘパリン

が枯渇するために長期間に渡る抗血栓性を期待するのが無理なこと、血小板の凝集をヘパリンが阻止できないこと、である。そこで、強いアニオン性のヘパリンとカチオン性の脂質とを混合した後、アニオン性とカチオン性の静電相互作用で複合化し、それで材料表面をコーティングする方法が開発された。このコーティングを施した表面は、長期にわたって抗血栓性を維持することが明らかとなり、人工肺へのコーティングが実用化されている。この方法の優れている点は、目的の人工臓器だけでなく、血液が流れる人工血管の内面すべてをコーティングできる点である。

一方、ウロキナーゼは、フィブリン溶解酵素のプラスミンがプラスミノゲンから生成するときに働いて酵素であり、血栓を溶解する作用を有する。ウロキナーゼは共有結合によって材料表面に固定され、臨床で用いられている。

ヘパリンは血栓形成を抑制し、ウロキナーゼは血栓を溶解する。作用機序が異なるこれら2種の生理活性物質は、それぞれ目的に応じて使い分けられている。

(b) 血清アルブミンを選択的に吸着する表面

血液中には100種類ほどのたんぱく質が含まれている。その中でもっとも含有量が多いのは血清アルブミンであり、血中濃度は35-55 mg/mlである。血液凝固に関して不活性なこのたんぱく質が変性しない状態で材料表面全体を被覆していれば、その上に他のたんぱく質が吸着することも、あるいは血小板が粘着することもない。実際にあらかじめ材料表面に血清アルブミンを吸着させておくと、細胞はその表面にはほとんど接着せず、血清アルブミン未吸着の材料表面とは大きな相違がある。しかし、現実には、あらかじめアルブミンを吸着させておいても時間とともに他のたんぱく質による吸着置換が起こるために、良好な成績は得られにくい。

ところが、アルブミンを積極的に吸着し、しかも他のたんぱく質によって吸着置換されにくい表面が開発された⁽¹⁾。それらは、アルブミン分子が脂肪酸を運搬するための疎水性ポケットを持っていることに着目し、脂肪酸を材料表面に化学結合させることによって固定する方法である。炭素数が16から18の炭化水素鎖で表面をアルキル化した場合に良好な結果が得られている。

(c) 血漿たんぱく質を吸着しない表面

あらゆるたんぱく質を常に吸着しないような材料が存在するならば、それは抗血栓性材料となるはずである。通常の材料表面に血液が接触すると、血漿たんぱく質が直ちに吸着する。それは、血液と材料との間に表面自由エネルギーのギャップが存在するからである。水中にある材料の表面へたんぱく質のような物質が吸着したときの接着(吸着)仕事を計算すると、疎水性が非常に高い表面、あるいは逆に親水性が非常に高い表面を有する材料が、たんぱく質の吸着しにくい材料という結果が得られている。実際に、解離基を含まない均一平滑表面を有する種々の高分子材料に免疫たんぱく質のIgG^{*9}を吸着させたときの水接触角を図4-15に、繊維芽細胞を培養したときの細胞接着数と接触角との

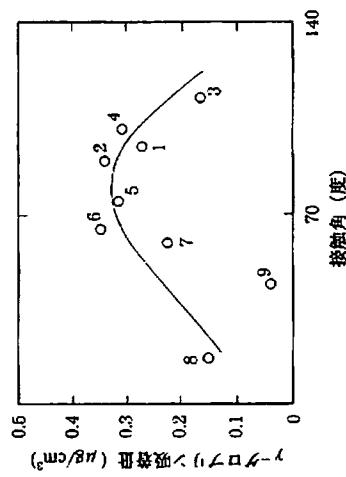


図4-15 種々の高分子材料の対水接触角とγ-グロブリンの吸着。

1. ポリエチレン, 2. ポリプロピレン, 3. ポリテトラフルオロエチレン, 4. シリコン, 5. ポリスチレン, 6. ポリエチレンテレフタレート, 7. ビニルアルコール-エチレン共重合体, 8. セルロース, 9. ポリビニルアルコール。

*9 IgG: 免疫を担当するたんぱく質である抗体の一種。抗体は、免疫グロブリン (Immunoglobulin) とも呼ばれる。リンパ球のB細胞が産生する糖たんぱく質で、特定の分子(抗原)を認識して結合する働きを持つ。抗体は、構造の違いにより、IgG, IgA, IgM, IgD, IgEの5種類のクラスに分類される。このうち、IgGはヒトでは免疫グロブリンの70%以上を占め、血漿中に最も多い抗体である。分子量は約15万。

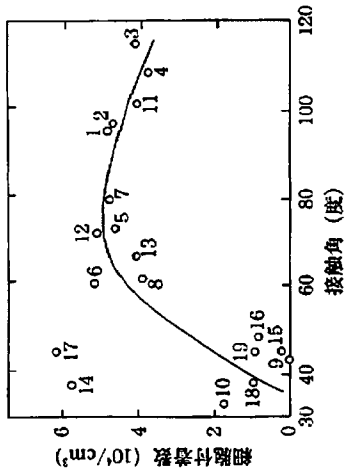


図4-16 種々の高分子材料の対水接触角と繊維芽細胞の接着数との関係。
 1. ポリエチレン, 2. ポリプロピレン, 3. ポリテトラフルオロエチレン, 4. テ
 トラフルオロエチレン-ヘキサフルオロプロピレン共重合体, 5. ポリエチレ
 ンテトラレート, 6. ポリメチルメタクリレート, 7. ナイロン-6, 8. ビニル
 アルコール-エチレン共重合体, 9. ポリビニルアルコール, 10. セルロース,
 11. シリコン, 12. ポリスチレン, 13. 市販培養皿, 14. ガラス, 15. ポリア
 クリルアミドグラフト化ポリエチレン, 16. ポリアクリル酸グラフト化ポリ
 エチレン, 17. フィブロンキチングラフト化ポリエチレン, 18. コラーゲン
 グラフト化ポリエチレン, 19. BSA グラフト化ポリエチレン。

関係を図4-16に示す。これらの図より、接触角が約70°の材料表面に最も多
 くのたんばく質が吸着するとともに細胞もよく吸着して増殖すること、逆に親
 水性や疎水性の高い表面ではたんばく質の吸着や細胞の接着が少ないことが分
 かる。

現在のところ、シリコンやフッ素系高分子より高い疎水性を持つ材料は存
 在しない。一方、高親水性表面としてよく知られている高分子材料は、含水架
 橋体であるポリHEMA(図4-1参照)であるが、これはたんばく質の吸着を完
 全に抑制できるほどの高い親水性を示さない。そこで、従来にはない、図4-
 17に示すような構造の親水性表面を有する材料が開発研究されている⁽⁹⁾。そ
 の一つが水溶性モノマーの表面グラフト重合体である。たんばく質を吸着する
 ような疎水性の固相表面(図4-17(c)参照)を親水性に改質する方法として、水
 溶性高分子を表面に結合する方法がある。表面に高分子鎖が枝付け(グラフト)

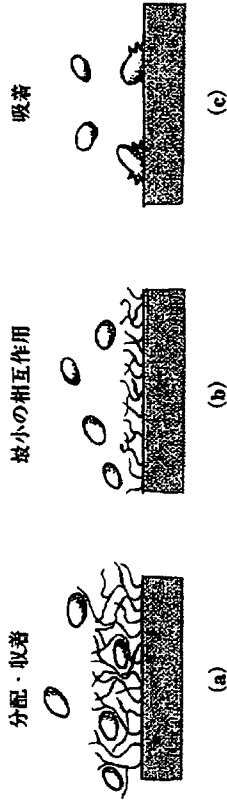


図4-17 グラフト表面とバイオコロイドとの相互作用様式。
 (a) グラフト架の多い表面, (b) 適度の水溶性グラフト鎖を持つ表面,
 (c) 固相表面。

されているように見えるために、表面グラフト法と呼ばれている。表面グラフ
 ト用水溶性モノマーとしては、ゼロ界面自由エネルギーに限りなく近づけると
 いう考えから非イオン性のものが用いられている。しかし、水溶性鎖の密度が
 高くなりすぎると、血漿たんばく質が表面から内部層にまで侵入して数多く吸
 着(図4-17(a)参照)し、血液凝固の活性化の機会が高くなる。結局、たんばく
 質の吸着を生じない表面は、図4-17(b)に示したように、適度の水溶性鎖を持
 つ表面ということになる。図4-15と図4-16において9番のポリビニルアル
 コールが最小の生体成分接着を示したのは、このポリビニルアルコール表面そ
 のものが、図4-17(b)のような構造をしているためと思われる。これらの結果
 を基にして、新しい技術が開発された⁽⁹⁾。

水溶性鎖の密度を極限まで高めると、分子同士の排除体積効果^{*10}が働き、

*10 排除体積効果：すべての原子・分子は、それが存在することによって、周りの
 原子・分子が入り込めない空間(排除体積)を実現する。小さな分子と異なり、高
 分子の原子は鎖状に結合しており、個々の結合の回転・伸縮・移動に大きな制約が
 かかる。このために、高分子は、それを構成する原子の排除体積よりも数段大きな
 排除体積を有する。溶液中に孤立している高分子鎖は最大の排除体積を有するが、
 濃度が上昇すると互いを排除しようとして、その形態に相互に影響を与える。この
 ために高分子溶液の粘度が上昇したり、浸透圧が生じたりする。濃厚ポリマー表面の
 場合には、リビング重合反応が表面から開始し、互いに排除しようとする排除体積
 効果により、ポリマーが伸びてゆくように反応が進んで、高密度なブラシ状表面を与
 える。

表面から外界に向けてグラフト鎖が引き延ばされた構造をとるようになる。この状態を、濃厚ブラシと呼ぶ。濃厚ブラシ現象下では、高分子鎖は極限まで引き延ばされるほど高密度に密集するために、たんぱく質が分子鎖の間隙に侵入することができない。この濃厚ブラシをたんぱく質と相互作用の小さい高分子で構築すれば、たんぱく質との相互作用が非常に小さい表面が得られると期待される。このような濃厚ブラシ表面がリビングラジカル重合を用いて作製された。たんぱく質吸着量を調べたところ、質量が 1 cm^2 当たり ng (ナノグラム)の精度で測定できる特殊な装置の測定限界以下の吸着量しか示さなかった。すなわち、上記の仮説が実証されたと考えられる⁽⁹⁾。

(2) 非カプセル化

材料を体内に埋め込むと、一般に材料表面に結合した生体組織によるカプセル化(1.4.3参照)が起こる。カプセル化した組織が厚くなると、材料表面と生体組織の界面に必要とする接着強度が得られなくなる。そのために、カプセル化しない材料表面の開発が囁きだされている。材料の表面が周囲の生体組織に強い刺激を与え続けると、カプセルは厚くなる。それで、カプセルの厚さを薄くするために、刺激をできるだけ弱めなければならぬと考えられている。生体に対する刺激は水が最も弱いので、高含水率表面を持つ高分子材料がカプセルを生成しにくくすると考えられている。

(3) 生体組織接着性

上記のカプセル化組織と材料とは完全には接着しておらず、むしろその間には血管が入り込めない隙間である死腔さえ存在する。このような感染の原因となる死腔を生成させずに、生体組織と材料をしっかりと接着させるのも生体組織接着性の問題に帰する(1.6参照)。

材料表面にコラーゲンあるいは骨成分である水酸アパタイトを固定すると、材料表面とそれに接触している生体組織とが強力に接着する可能性が高い。さらに、生体のコラーゲン分子は線維芽細胞から産生されるので、コラーゲン産生が促進されるように線維芽細胞がよく付着できることも材料表面にとって必

要である。実際に、細胞接着に重要な役割を果たしているフィブロネクチンやコラーゲンを表面に固定した材料を動物に埋め込むと、材料表面と生体組織はしっかりと接着しており、両者間には死腔は存在しない。

4.10 将来への展開

バイオマテリアルとしての高分子材料は、今後、ますます重要性を増していく。その理由は、人工臓器・DDS・再生医療・ナノメディシンのような新しい医療技術のコンセプトが次々に提案されてきており、それらを具体化する技術の一翼を高分子材料が担う場面が増加しているからである。高分子材料には多彩な分子種があるために、新規な技術からの要請に迅速に応えることができ、また、材料自体の機能の向上だけでなく、加工技術・成形技術・表面修饰技術・複合化技術のような周辺技術も進歩している。これらが相補的に高分子材料の全体的技術を進歩させ、その結果、バイオマテリアルとしての高分子の使用は量的に増加しそして多様化している。

将来的には、高分子材料に対して、下記の発展が期待されている。

- (a) 2種類の刺激に対する応答のような、より高次の機能の発現
- (b) 生体からエネルギーを得て仕事をする機能の発現
- (c) 肺や肝臓のような生体部位の超複雑構造を再現するための成型法の開発
- (d) 廃棄物の処理コストのかかるポリ塩化ビニルの代替品の開発

第4章 参考書

- (1) 伊勢典夫 他：新高分子化学序論，化学同人 (1995)
- (2) 筏義人 他：高分子事典，高分子刊行会 (1971)
- (3) 高分子学会 編：医療機能材料，共立出版 (1990)
- (4) 筏義人：バイオマテリアル，日刊工業新聞社 (1988)
- (5) 中林宣男 他：バイオマテリアル，コロナ社 (1999)
- (6) 石原一彦 他：バイオマテリアルサイエンス，東京化学同人 (2003)
- (7) 筏義人：生体材料学，産業図書 (1994)
- (8) 松田武久：医用高分子材料，生体コロイドⅡ (嶋林三郎 他編)，廣川書店 (1990)
- (9) 瀬崎仁 編：ドラッグデリバリーシステム，南江堂 (1986)
- (10) Williams, D. F.: Definitions in Biomaterials, Elsevier, Amsterdam (1987)
- (11) Boss, J. L.: Biomaterials and Bioengineering Handbook (ed. Wise, D. L.), Marcel Dekker, Inc., New York (2000)
- (12) 医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン 1995 解説 (厚生省薬務局医療機器開発課監修)，薬事日報社 (1996)

第4章 引用文献

- (1) Eberhart, R. C., Munro, M. S., Williams, G. B., Kulkarni, P. V., Shannon, W. A. Jr., Brink, B. E. and Fry, W. J.: Albumin adsorption and retention on C18-alkylderivatized polyurethane vascular grafts. *Artif Organs*, **11** (5): 375-82 (1987)
- (2) Ikada, Y.: Surface modification of polymers for medical applications. *Biomaterials*, **725-736**, **15**(10) (1994)
- (3) Yoshikawa, C., Goto, A., Tsujii, Y., Fukuda, T., Kimura, T., Yamamoto, K. and Kishida, A.: Protein repellency of well-defined, concentrated poly (2-hydroxyethyl methacrylate) brushes by the size-exclusion effect. *Macromolecules*, **2284-2290**, **39** (2006)

材料学シリーズ 監修者

益山昌男

東京大学名誉教授

帝京科学大学名誉教授

Ph. D., 工学博士

小川恵一

横浜山中央図書館館長

元横浜市立大学学長

Ph. D.

北田正弘

東京芸術大学教授

工学博士

編者

田中順三(たなか じゅんぞう)

東京工業大学大学院理工学研究

科 教授

工学博士

角田 方衛(すみだ まさえ)

前シンガポール国立大学バイオ

工学領域 客員教授

工学博士

立石 哲也(たていし てつや)

物質・材料研究機構 生体材料

センター 名誉フェロー

工学博士

著者

角田 方衛

同上 (第1章, 第2章)

磯 隆夫(いそ たかお)

東京医科歯科大学 生体材料工

学研究所 教授

理学博士, 博士(工学) (第2章)

博士(理学) (第3章)

大槻 主税(おおつき ちから)

名古屋大学大学院工学研究科

教授

博士(工学) (第6章)

岸田 品夫(きしだ あきお)

東京医科歯科大学 生体材料工

学研究所 教授

工学博士 (第4章)

谷口 彰良(たにぐち あきよし)

物質・材料研究機構 生体材料

センター グループリーダー

博士(工学) (第5章)

菊池 正紀(きくち まさのり)

物質・材料研究機構 生体材料

センター グループリーダー

博士(工学) (第6章)

検印省略

2008年7月25日 第1版発行

材料学シリーズ

バイオマテリアル

材料と生体の相互作用

編者 © 出 中 順 三

立 角 出 方 衛 也

行 内 田 学

印 刷 者 山 岡 景 仁

発行所 株式会社 内田老鶴堂 〒112-0012 東京都文京区火塚3丁目34番3号

電話 (03) 3945-6781(代)・FAX (03) 3945-6782

印刷・製本/三美印刷 K. K.

Published by UCHIDA ROKAKUHO PUBLISHING CO., LTD.

3-34-3 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

U. R. No. 565-1

ISBN 978-4-7536-5633-2 C3042

バイオマテリアル

材料と生体の相互作用

田中順三・角田方衛・立石哲也 編
 角田方衛・埴 隆夫・大槻主税 著
 岸田晶夫・谷口彰良・菊池正紀

A5判・264頁・定価3990円(本体3800円)
 ISBN978-4-7536-5633-2

人間の体内という厳しい環境下で安全に、持続的にある機能、部位を代替することが求められるのがバイオマテリアル(生体材料)である。バイオマテリアルの理解には材料の3要素である金属材料、セラミック材料、高分子材料の理解はもちろん、生体側の医学、遺伝子工学、細胞工学、再生医療に関する基礎知識も欠かせない。本書は、この広大な学際領域を平易に記述し、どの分野の学習者が読んでもバイオマテリアルの全体感が掴めるように執筆されたものである。

材料を、人体との相互作用を軸にわかりやすく体系付け、バイオマテリアルとしての本質を把握できるようにするため、論理的かつできるだけ平易な短い文章で記述し、数式はできるだけ使わない、式を使う場合はその物理化学的意味を明確にする、専門用語の使用はできるだけ避けるがやむをえず使用する場合は脚注などで説明する、など数々の工夫を凝らしたテキストである。

内容目録

第1章 バイオマテリアルの概念

- 1.1 バイオマテリアルの定義
- 1.2 バイオマテリアルの種類と分類
- 1.3 材料の性質
- 1.4 人体内環境
- 1.5 バイオマテリアルに求められる特性
- 1.6 バイオマテリアルと生体組織との界面
- 1.7 新しいバイオマテリアル
- 1.8 各章の概要

Appendix 破壊靱性/バイオセンサ/
 DDS(ドラッグ・デリバリー・システム)

第2章 金属系バイオマテリアル

- 2.1 金属の特徴
- 2.2 バイオマテリアルとしての金属の歴史
- 2.3 金属系バイオマテリアルの用途と種類
- 2.4 生体用金属材料
- 2.5 金属材料の内部構造—組織と強度
- 2.6 金属系バイオマテリアルの
腐食と耐食機構
- 2.7 金属系バイオマテリアルの耐久性
- 2.8 金属材料の安全性
- 2.9 生体適合性に優れているチタン系材料
- 2.10 新しい生体用金属材料

Appendix 応力と変形/金属の結晶構

造/形状記憶と超弾性/平衡状態図/双晶
 変形/腐食の電気化学の基礎/細胞毒性

第3章 セラミック系 バイオマテリアル

- 3.1 セラミックとは何か
- 3.2 セラミックの特徴
- 3.3 バイオマテリアルとしての
セラミックの歴史
- 3.4 骨や関節を修復するためのセラミック
- 3.5 歯科用セラミック
- 3.6 セラミックの金属材料基板
へのコーティング
- 3.7 癌治療用セラミック
- 3.8 将来への展開

Appendix シリカガラスと実用ガラス
 /水酸アパタイトのコーティング法

第4章 生体用高分子材料

- 4.1 高分子材料の定義
- 4.2 高分子の種類
- 4.3 高分子の呼称法
- 4.4 日常生活に密着している高分子材料
- 4.5 初期の生体用高分子材料
- 4.6 高分子材料の基礎

- 4.7 生体用高分子材料の応用例
- 4.8 生体用高分子材料の生体安全性
- 4.9 高分子材料の生体適合性
- 4.10 将来への展開

第5章 材料工学者のための 遺伝子工学と細胞工学

- 5.1 知っておきたい遺伝子工学の基礎
- 5.2 知っておきたい細胞工学の基礎
- 5.3 遺伝子工学と細胞工学を
用いた材料研究

第6章 再生医療の足場材料 とナノテクノロジー

- 6.1 再生医療とは何か
 - 6.2 体組織とバイオマテリアルの違い
 - 6.3 足場材料に求められる特性
 - 6.4 ナノテクノロジーの
足場材料製法への応用
 - 6.5 再生医療の現状と将来
- Appendix iPS細胞

注文書

お名前

	定価(税込)	部数
バイオマテリアル	3990円	

おところ 〒

TEL ()

表示の価格は税込定価(本体価格+税5%)です。

(株)内田老鶴園

〒112-0012 東京都文京区大塚 3-34-3
 TEL 03-3945-6781 FAX 03-3945-6782