

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

機能性TR流体を用いた動脈塞栓による癌治療に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

担当責任者 八尾 滋

平成27 (2016)年 3月

目 次

I . 委託業務成果報告（総括）	1
機能性TR流体を用いた動脈塞栓による癌治療に関する研究	
. 委託業務成果報告	
1 . TR流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体のミセル形成能・組成・分子量依存性	7
中野涼子、大熊 徹、八尾 滋	
2 . 滅菌処理したポリエチレン微粒子を用いた極性溶媒系TR流体	10
八尾 滋、平川倅希、中野涼子	
3 . 熱レオロジー流体効果の球状PE微粒子種依存性	13
中野涼子、金澤悠里、八尾 滋	
4 . 熱レオロジー流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体の濃度依存性	16
八尾 滋、長谷部勇輔、中野涼子	
5 . 温度により粘度の変化するTR流体の血管内塞栓物質としての基礎的検討	19
新田哲久	
. 学会等発表実績	21
. 研究成果の刊行物・別刷	24

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

機能性TR流体を用いた動脈塞栓による癌治療に関する研究

担当責任者 八尾 滋 福岡大学工学部教授

研究要旨

低温で低粘度液体、高温で固形物となるTR流体を、肝臓がんの治療法である動脈塞栓材料として適用することを目的とし、TR流体の機能発現に関する基礎研究と、動物を用いた機能確認研究を実施した。

八尾 滋
福岡大学工学部化学システム工学科
教授

A．研究目的

昨今患者の心身の負担の軽減を目的とした低侵襲性治療が盛んに検討されている。肝臓癌治療においても、腫瘍に繋がる動脈をカテーテルを使用して血管塞栓材で塞ぎがん細胞を死滅させる動脈塞栓術が効果が大きく患者の負担が少ない治療法として注目を集めている(日本インターベンショナルラジオロジー学会HP参照)。しかし現在塞栓に使われているゼラチンスポンジはX線透視下で確認することができないため不十分な塞栓になることが多く、またカテーテルで押し出すには固すぎるなど、塞栓材料の選定が課題とされていた。一方八尾らは2011年に、ポリエチレン微粒子分散系に新たに合成した側鎖結晶性ブロック共重合体を添加することにより、低温では低粘度流体、高温では固化す

る熱レオロジー流体（Thermal Rheological Fluid：TR流体）が出来たことを世界で初めて見出した（S Yao, et.al., Nihon Reorogi Gakkaishi, 39(4), 181-182 (2011)）。その後当該TR流体に関する基礎研究を継続した結果、水のような極性溶媒にも応用でき、固化する転移温度を調整できることを見出した。これらの結果を受け八尾は滋賀医科大学の新田と協力し、(1)TR流体を体内でも害がない組成に変更、(2)液体から固体に変わる温度を体温付近になるように調整、(3)カテーテルからの注入時にX線透視下でTR流体を確認できるようにするなどのTR流体の最適化を実施した。この開発されたTR流体を用い、新田がカテーテルを用いてウサギの腎動脈に対して適用を試みた結果、X線透視下で位置を確認しながら目的部位に機能性TR流体を押し出すことができ、さらに体温で固化することで、腎動脈を安全に塞栓できることを確認できた。

本研究はこれらの成果を踏まえた、肝

臓癌の動脈塞栓術に最適な機能性TR流体の研究開発に関わるものである。また血液塞栓術は、肝臓癌だけでなく子宮筋腫や動脈瘤への適用も考えることが出来るため、その方面への展開も考慮した基礎研究を行うものである。

B．研究方法

本研究で研究対象とする機能性TR流体は、ポリエチレン粒子と側鎖結晶性ブロック共重合体、およびX線造影剤と極性溶媒から構成されており、その物性は側鎖結晶性ブロック共重合体の組成や構造にまた微粒子の粒子径および分布に依存する。これらの前提条件を踏まえ、福岡大学における機能性TR流体創製に関する基礎研究と滋賀医科大学における適用研究に関し、以下のように研究を執り行う。

福岡大学

側鎖結晶性ブロック共重合体の基本的な化学構造は、平成25年度の滋賀医科大学での検討で良好な結果が得られているために確立しているが、分子組成・分子量の影響はまだ未検討である。またポリエチレン粒子径依存性も未検討である。従って側鎖結晶性ブロック共重合体の分子組成・分子量を精密に調整できる重合方法の確立を行い、TR流体効果への影響を調べる。また溶液中での側鎖結晶性高分子の挙動を物理的に評価するため、光散乱装置を自作する。合成した側鎖結晶性高分子を用いた試作機能性TR流体は、滋賀医科大学へサンプル提供を行う。

滋賀医科大学

滋賀医科大学では福岡大学で調製され

た機能性TR流体を用い、塞栓効果の確認を行い、最適な作動温度や粘度など、目標物性を確定し、その結果を福岡大学にフィードバックする。試験方法としては、日本白色ウサギの肝臓にVX2腫瘍を移植する2週間飼育し肝臓癌モデルとして使用する。機能性TR流体1mlに対して、肝臓の治療で使用されるシスプラチン粉末製剤を4mg加えたものを使用する。肝動脈を4Frコブラ型カテーテルを用いて選択し、1.9Frマイクロカテーテルを固有肝動脈まで挿入し抗癌剤を含む機能性TR流体を注入する。注入は1mlシリンジを用いてX線透視下にて行う。肝動脈の塞栓程度をX線撮影し記録する。薬剤注入直後と30分後と1時間後に採血を行う。採取した血液は、シスプラチンの濃度測定に使用する。その後ウサギを犠牲死させ肝臓を摘出し腫瘍部分と周辺組織の病理評価とを行う。また腫瘍の一部と周辺部分の組織を採取しシスプラチンの濃度測定を行う。機能性TR流体1種類に対して5羽のウサギを用いて上記実験を行う。抗癌剤を混合した際に最良の機能性TR流体の作製までに4 - 5種類の異なる機能性TR流体を用いて上記の試験を繰り返す必要があると予想される。シスプラチンの濃度測定は、原子吸光法を用いて行う。

なお、研究遂行に当たっては、メールベースはもとより、打ち合わせを適宜実施する。(倫理面への配慮)

動物実験等の実施に当たっては、動物愛護法及び飼育保護基準に即し、動物実験等の原則である代替法の利用、使用数の削減及び苦痛の軽減の3R(Replacement,

Reduction, Refinement)に基づき、適正な動物実験の実施を予定している。そのために動物実験施設による教育訓練を受け、実験動物学概論、動物実験の倫理と動物福祉、滋賀医科大学動物生命科学研究センターの利用方法等について熟知する。さらに理解度確認のための資格認定試験を受け、基準点を上回れば「動物実験(基礎)」の認定書が授与され、動物実験の実施が可能となり、動物実験計画書の作成・提出を許可される。提出した動物実験計画書は、動物実験倫理委員会で審議の上、妥当な動物実験か否かが判断され、実験の遂行が許可される。

C . 研究結果

平成26年度、福岡大学においては側鎖結晶性ブロック共重合体の分子組成・分子量、及び濃度のTR効果に与える影響について研究を行った。その結果、ブロック共重合体の濃度が高い場合、ブロック共重合体同士がミセルを形成する可能性があり、これがTR流体の粘度や転移温度に大きく影響を与えることが見出された。現在この挙動を評価するためのミセル結晶散乱装置(光散乱装置)を自作中である。またPE粒子の滅菌処理の影響についても検討を行った。その結果、TR流体挙動に若干の変化はみられるが、実質的には影響がないと判断できることが明らかとなった。さらにこの滅菌粒子を用い、滋賀医科大学において滅菌環境内で機能性TR流体試作し、滋賀医科大学にサンプル提供を行った。また必要に応じて滋賀医科大学でも自作できるよう、作成方法を教示した。一方精密重合

法の検討では、当初計画していた手法では銅イオンが残留することが判明し、これに関しては他の方策を検討中である。

滋賀医科大学においては福岡大学から提供されたTR流体を用い、12羽のうさぎを使って腎動脈を塞栓し、6羽を1週間、残り6羽を1ヶ月で経過観察を行った。またこの際、TR流体がX線で確認できるために、動脈塞栓が安全に行えることも確認している。塞栓効果は、まず血管造影で、その後組織を取り出して行い、比較的中枢の動脈が塞栓されていることを確認した。一方でうさぎ3羽の皮下にTR流体を5ml注入して安全性の確認を実施した。この結果、3ヶ月の経過で特に異常は認められていない。

D . 考察

以上の研究の結果、最適な機能性TR流体の創製には、ブロック共重合体に用いるモノマー種および溶媒種に応じて、最適な分子量および組成があることが明らかとなった。この設計指針を確立するための研究が今後必要であると考えられる。一方滅菌処理はTR効果には影響を与えないことが明らかとなり、動脈塞栓材料として適用できる可能性が見出された。

滋賀医科大学の研究成果においても特に異常はみられておらず、当該機能性TR流体の持つ可能性は高いと考えられる。

E . 結論

今年度の研究を通じ、当該機能性

TR 流体の動脈塞栓術により肝臓癌治療のための塞栓材料としての潜在能力の高さが示されたと考えられる。

今後種々の治療薬に応じた適用性を付与するための、材料設計指針の確立が求められる。

F. 健康危険情報

特に該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) "Thermal Rheological Fluid with Side-Chain Crystalline Block Co-Polymer", Toru Okuma, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, Shigeru Yao, Proceedings of the 9th JFPS International Symposium on Fluid Power, 2014, 442-446 (2014).

2. 学会発表

- 1) "Supramolecular interaction between surface crystal and side chain crystal and its application", Shigeru Yao, Toru Okuma, Ai Maeda, Koki Hirakawa, Yusuke Hasebe, Fumiharu Yamasaki, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, 249th ACS National Meeting & Exposition, 2015年3月25日
- 2) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の濃度の熱レオロジー流体の粘度-温度依存性に及ぼす影響」、長谷部勇輔、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、化学工学会第 80 年会、2015 年 3 月 20 日
- 3) 「親水性ブロックを持つ側鎖結晶性

ブロック共重合体を用いた極性溶媒系 TR 流体とその応用」、平川 倅希、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、化学工学会第 80 年会、2015 年 3 月 20 日

- 4) "Crystalline Supramolecular Interaction between Crystalline Polymer and Side Chain Crystalline Polymer and its Application", YAO Shigeru, OKUMA Toru, MAEDA Ai, NAKANO Ryoko, Sekiguchi Hiroshi, 2015 SYMPOSIUM FOR THE PROMOTION OF APPLIED RESEARCH COLLABORATION IN ASIA (SPARCA 2015), 2015 年 2 月 10 日
- 5) "The study of new surface modification effect by Side Chain Crystalline Block Copolymer", NAKANO Ryoko, YAO Shigeru, Sekiguchi Hiroshi, IPC 2014, 2014 年 12 月 3 日
- 6) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の示す結晶化超分子間力とそれを用いた機能性 TR 流体」、八尾滋、大熊徹、平川倅希、長谷部勇輔、金澤悠里、関口博史、中野涼子、成形加工シンポジア'14、2014 年 11 月 14 日
- 7) 「熱レオロジー流体特性のポリエチレン微粒子濃度依存性」、長谷部勇輔、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 8) 「TR 流体機能に影響する側鎖結晶性

- 高分子の組成・分子量依存性」、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 9) 「各種球状ポリエチレン微粒子を用いた TR 流体の粘弾性的性質」、金澤 悠里、大熊 徹、長谷部勇輔、平川倅 希、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 10) 「極性溶媒系 TR 流体の創製とその機能」、平川倅希、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 62 回レオロジー討論会、2014 年 10 月 15 日
- 11) 「TR 流体機能のポリエチレン微粒子濃度依存性」、長谷部 勇輔、大熊 徹、関口 博史、中野 涼子、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 26 日
- 12) 「親水性ユニットを導入した側鎖結晶性ブロック共重合体を用いた極性溶媒系 TR 流体」、平川 倅希、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 26 日
- 13) 「TR 流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体のミセル形成能・組成・分子量依存性」、大熊 徹、中野 涼子、関口博史、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 25 日
- 14) 「TR 流体機能のポリエチレン微粒子種依存性」、金澤 悠里、大熊 徹、長谷部 勇輔、平川 倅希、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、第 63 回高分子討論会、2014 年 9 月 25 日
- 15) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の結晶化超分子間力を用いた機能材料創製」、八尾 滋、大熊 徹、佐野 祐介、中野 涼子、関口 博史、化学工学会第 46 回秋季会、2014 年 9 月 18 日
- 16) "Interface Adhesion Phenomenon between Polyethylene Surface and Side Chain Crystalline Block Co-polymer and TR fluid behaviour", Shigeru Yao, Toru Okuma, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, 6th Pacific Rim Conference on Rheology, 2014 年 7 月 21 日
- 17) 「側鎖結晶性高分子が発現する熱レオロジー流体機能の温度応答性」、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、第 63 回高分子学会年次大会、2014 年 5 月 30 日
- 18) 「機能性 TR 流体を用いた感温性塞栓材料」、八尾 滋、末永 拓也、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、新田 哲久、渡辺 尚武、村田 喜代史、中村 尚武、第 63 回高分子学会年次大会、2014 年 5 月 28 日
- 19) 「ベヘニルアクリレート系側鎖結晶性ブロック共重合体を示す TR 流体機能」、長谷部 勇輔、大熊 徹、中野 涼子、関口 博史、八尾 滋、第 63 回高分子学会年次大会、2014 年 5 月 28 日
- 20) 「側鎖結晶性ブロック共重合体を示す結晶性接着力を用いた機能性素材創製」、八尾 滋、大熊 徹、佐野祐介、中野涼子、関口博史、材料学会第 63

期通常総会・学術講演会、2014年5月18日

21) 「極性溶媒系 TR 流体の創製」、平川倅希、大熊 徹、中野涼子、関口博史、八尾 滋、レオロジー学会第41年会、2014年5月15日

22) 「温度により粘度の変化するTR流体の血管内塞栓物質としての基礎的検討」、渡辺尚武、新田哲久、大田信一、

園田明永、友澤裕樹、高橋雅士、村田喜代史(滋賀医科大学 放射線科)、八尾滋(福岡大学工学部化学システム工学科)、第57回IVR研究会、2014年7月5日

H. 知的財産権の出願・登録状況
「血管塞栓材」、特願2013-211804

TR 流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体のミセル形成能・組成・分子量依存性

研究要旨

TR 流体特性は側鎖結晶性ブロック共重合体のミセル形成能に応じて大きく変化する。またミセル形成能はその組成や分子量に大きく依存する。これら基礎物性に関して研究を行った。

中野涼子(福岡大学 助教)

大熊 徹(福岡大学 大学院生)

八尾 滋(福岡大学 教授)

[緒言]

側鎖に長いアルカン鎖(炭素連鎖で 10 程度以上)を有する側鎖結晶性ブロックと溶媒親和性を持つブロックからなる側鎖結晶性ブロック共重合体(Side Chain Crystalline Block Copolymer : SCCBC)はポリエチレン(Polyethylene : PE)表面に対し、非常に強い吸着性の結晶化超分子間力を示す。またこの結晶化超分子間力は、SCCBC と PE が形成する擬結晶によるものであり、昇温により簡単に消失できる可逆的な超分子間力である。この SCCBC を PE 微粒子濃厚分散系に添加した流体はこの PE-SCCBC 間の特異的な結晶性超分子間力により、可逆的に高温で固体ゲル化し、低温で低粘度流体となる。我々はこの流体を熱レオロジー流体(Thermal

Rheological fluid : TR 流体)と称している。

Fig.1 に TR 流体機能の発現メカニズムと典型的な TR 流体の様子を示す。図中の SCCBC の側鎖結晶性ブロック(PE との吸着部位)を青のライン、溶媒親和性ブロックを赤のラインで示す。低温では PE 表面に吸着・粒子表面を親溶媒化していた SCCBC が、高温では離脱することにより粒子の凝集・高粘度化する。また TR 流体の様子からも、実際の流体の粘度は著しく異なることがわかる。

Fig.2 には SCCBC 添加前・後の PE 微粒子の走査型電子顕微鏡(SEM)画像を示す。

Fig.2(b) より SCCBC が PE 粒子表面に吸着

Table.1 Molecular weight of each unit of the SCCBC

SCCBC	Mw (STA units)	Mw (nBA units)
N1239	~3,000	~9,000
N1156	~5,000	~6,000
N1293	~9,000	~3,000

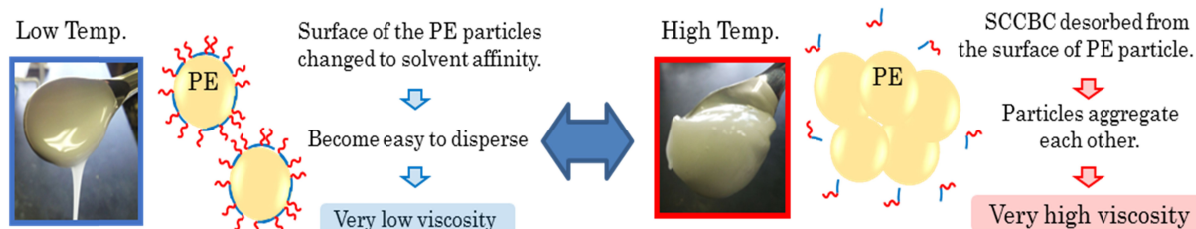


Fig.1 The mechanism of the TR fluid effect

し、PE 表面が滑らかになっていることがわかる。

今回は TR 効果における SCCBC のミセル形成能・組成・分子量依存性について検討したので、報告する。

[実験]

今回使用した SCCBC は側鎖結晶性ブロックとしてステアリルアクリレート(Stearyl acrylate : STA)、溶媒親和性ブロックとしてノルマルブチルアクリレート(n-butyl acrylate : nBA)を用い、リビングラジカル重合(NMP)で合成した。Table.1 に今回用いた SCCBC の名称、重量平均分子量を示す。TR 流体は分散粒子(PE 微粒子 : Ceridust®3620 ...平均粒子径 7.4 μ m)、分散溶媒(フタル酸ジエチル)を粒子 : 溶媒=4 : 6(wt 単位)の混合比で作製し、3 種類の SCCBC を分散粒子重量の 0.5, 1, 3wt%をそれぞれ添加して作成した。試料はコーンプレート型レオメータ (Rheosol-G2000W)による粘弾性測定(定常流粘度測定(せん断速度 0.02 ~ 100(sec⁻¹))、複素粘度測定(周波数 0.03 ~ 30(rad/sec))を、測定温度 35 ~ 65)で行い、粘度の温度依存性・濃度依存性の検討を行った。

[結果と考察]

Fig.3 には 35 における定常流粘度測定による各 TR 流体(SCCBC 濃度 0.5wt%)と SCCBC 無添加 PE 微粒子分散系の粘度のせん断速度依存性を示す。N1239、N1156 は分散効果を発揮し、N1293 は効果が現れないことがわかる。これは N1239 の側鎖結晶性部位の分子量が高いため、低濃度でもミセル形成能が高くなるために、PE 粒子表面に吸着する SCCBC の量が少なくなっていること、また SCCBC の溶媒親和性部位(nBA)の分子量が小さいために PE 粒子と溶媒との親和力が小さいこと

が合いまっているためであると考えられる。一方 N1156 の方が N1239 よりも粘度が低くなっているが、これは側鎖結晶性部位の分子量が N1156 の方が多いため、PE 粒子への吸着能が高く、表面を修飾する SCCBC の量が多いためであると考えられる。

Fig.4 には 65 における定常流粘度測定による各 TR 流体(SCCBC 濃度 1wt%)と SCCBC 無添加 PE 微粒子分散系のせん断粘度のせん断速度依存性を示す。図から明らかのように、SCCBC の種類によらず、せん断粘度のせん断速度依存性は SCCBC 無添加の系とほぼ同等の依存性を示すことがわかる。この結果より SCCBC の種類によらず、高温で SCCBC が PE 粒子表面から離脱した時は、同様の TR 効果が発現することがわかった。この TR 流体は血管塞栓材料などのバイオ分野からエンジニアリング分野まで幅広い利用が見込まれている。また SCCBC が発現する結晶性超分子間力を用いることで、新たな結晶性高分子表面改質法の開発、自己で温度を感知し物性調節することができる知的材料の創製が可能であると考えている。

[参考文献]

- 1) S.Yao, T,Ohkuma, et al. Materials Transactions Vol.54 No.08, 1381-1384 (2013)
- 2) S.Yao, H.Sekiguchi et al. Nihon Reoroji Gakkaishi(J. Soc. Rheol, Japan), 41(1), 7-12 (2013)
- 3) T. Ohkuma, S.Yao, et al. IEICE Technical Report. 113(167), 81-82(2013)
- 4) S.Yao, et al. Nihon Reoroji Gakkaishi, 40,253(2012)

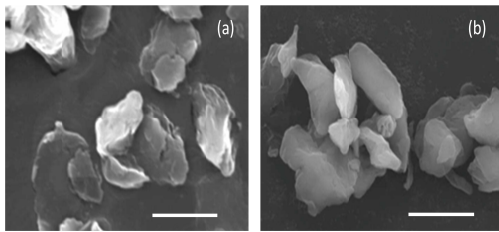


Fig.2 SEM images of PE particles. (a) : particles without SCCBC, (b) : particles with SCCBC. Scale bar is 10 μ m

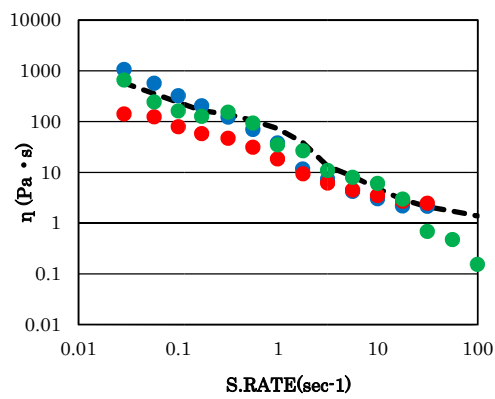


Fig.3 Shear rate dependence of viscosity of original and SCCBC (N1239, N1156, N1293) added PE particle dispersion. (35% concentration of SCCBC is 0.5wt%)

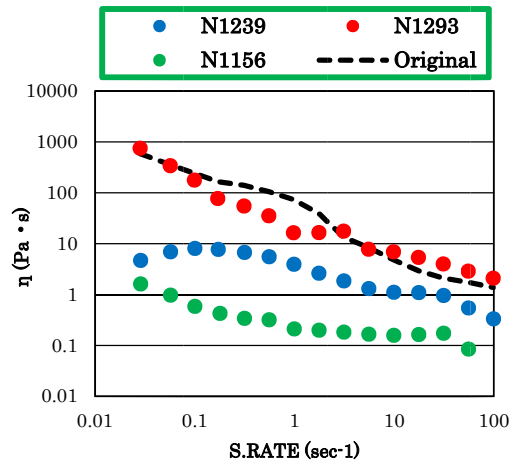


Fig.4 Shear rate dependence of viscosity of original and SCCBC (N1239, N1156, N1293) added PE particle dispersion. (65% concentration of SCCBC is 1wt%)

滅菌処理したポリエチレン微粒子を用いた極性溶媒系 TR 流体

研究要旨

機能性 TR 流体を動脈塞栓材料として生体内に適用するためには、構成要素の内のポリエチレン微粒子を滅菌処理を行う必要がある。殺菌ガスで滅菌前後での TR 挙動について研究を行った。

八尾 滋(福岡大学 教授)
平川倅希(福岡大学 大学院生)
中野涼子(福岡大学 助教)

と同等レベルまで増加・固化し、降温により再度粘度が低下する現象を可逆的に示す熱レオロジー流体 (Thermal Rheological Fluid : TR Fluid) となることも明らかとなっている。

[緒言]

側鎖に長鎖アルカン鎖を持つ部位と溶媒親和性などの機能性を示す部位からなるブロック共重合体は、長鎖アルカン鎖部位で結晶化を起こす側鎖結晶性ブロック共重合体 (Side Chain Block Co-polymer : SCCBC) となる。これまでの我々の研究により¹⁾⁻⁴⁾、この SCCBC はポリエチレン (Polyethylene : PE) と結晶化超分子間力により良好な吸着性能を示し、PE 表面の特性を親溶媒性や極性に改質できることが明らかとなっている。またこの結晶化超分子間力は SCCBC の長鎖アルカン鎖部位と PE 結晶との疑似結晶化により生じているため、加温などにより PE と SCCBC で構成された疑似結晶の融点以上では SCCBC が PE 表面から完全に脱離するために、粘度が未添加系

我々はこれまで側鎖結晶性部位にステアリルアクリレート (Stearyl acrylate : STA) 機能性部位に親水性の特性を持つジ(エチレングリコール)エチルエーテルアクリレート (Di(ethylene glycol) ethyl ether acrylate : DEEA) を用いた新たな SCCBC の合成を行い、水などの極性溶媒に対しても PE 微粒子を分散することが出来、またこの分散系は極性 TR 流体としての機能を発現することを見出した。またこの種の TR 流体の一種は、肝臓癌治療に適用可能な動脈血管塞栓材料として、現在適用研究を実施している。

今回我々は、上記用途のために、滅菌処理した PE を用いて極性溶媒系 TR 流体を作成し、分散剤効果及び TR 効果の確認を行った。また、滅菌処理していない PE を用いた極性 TR

Table 1 Molecular weight of each units and polydispersity of SCCBC.

SCCBC	Mw (Crystalline units)	Mw (Functional units)	Mw/Mn
HDA-DEEA	~ 5000	~ 5000	1.4
STA-DEEA	~ 5000	~ 7000	1.3

流体との挙動の違いを比較したので報告する。

【実験】

親水性を示す SCCBC を合成するために、機能性部位に DEEA を用い、リビングラジカル重合で SCCBC の重合を行った。側鎖結晶性部位のモノマーとしては、アクリル酸ヘキサデシル (Hexadecyl Acrylate:HDA) および STA を用いた。重合された SCCBC の各成分の分子量および分子量分布は Table 1 に示すとおりである。PE 微粒子分散系の作成に際しては、PE 微粒子として Ceridust®3620 を用いた。分散系は溶媒として造影剤であるイオメロン(Iomeron : IM)、エタノール(Ethanol : EN) を用い、混合比率は、PE:IM:EN=35:40:25(wt%) とした。また SCCBC は PE 粒子濃度に対して 2wt%添加した。作成した極性溶媒系 PE 微粒子分散系はレオメータ(Rheosol-2000)を用いて、粘度および複素粘度のせん断速度および角周波数依存性の温度変化を調べた。

【結果と考察】

Fig.1 は PE(Ceridust®3620):IM:EN=35:40:25(wt%)で STA-DEEA系の SCCBC を添加した際のせん断速度の温度変化を示す。35 から45 付近にかけて大きな粘度上昇がみられる。体温付近で TR効果が発現することが重要な肝動脈塞栓術への応用を考えると望ましい結果である。

Fig.2 は滅菌 PE(Ceridust®3620):IM:EN=35:40:25(wt%) で STA-DEEA 系の SCCBCを添加した際のせん断速度の温度変化を示す。25 から35 付近にかけて粘度上昇が見られ、さらに35 から45 にかけて上昇している。非滅菌 PE系と比較すると、滅菌PEの方が高温域での粘度が1桁近く増加しているこ

とが判る。これより滅菌処理したPEを用いた場合でもTR効果が発現することが確認できた。

Fig.3は滅菌PE(Ceridust®3620):IM:EN=35:40:25(wt%) で HDA-DEEA 系の SCCBCを添加した際のせん断速度の温度変化を示す。25 から35 付近にかけて大きな粘度上昇が見られ、Fig.1、2と比較すると転移温度が低いことが判る。これはHDAの側鎖の炭素数がSTAよりも少ないためであると推測される。また、低せん断速度域では粘度変化が大きく高せん断速度域では粘度変化が小さいことが判る。

【結論】

今回、PE粒子の滅菌を行っても分散剤効果及びTR効果の発現は転移温度には影響が出ないことを確認することができた。

一方、高温での粘度は、滅菌処理において大幅に増加することが判った。この現象は動脈塞栓剤としての粘度には問題はないが、原因は不明であり今後検討を行う必要がある。また、側鎖結晶性部位をHDAに変えることにより転移温度を低温側にシフトすることが可能であることも見出された。この効果は、今後転移温度を細かくコントロールする必要がある時に有効に利用することができる。

【参考文献】

- 1) 大熊徹ら、電子情報通信学会技術研究報告,113(167), 81-82 (2013).
- 2) Shigeru Yao, et. al., MATERIALS TRANSACTIONS, 54(8), 1381-1384 (2013).

3) Shigeru Yao, et. al., Nihon Reoroji Gakkaishi(J. Soc. Rheol, Japan), 41(1), 7-12 (2013).

4) Shigeru Yao,et.al., Nihon Reoroji Gakkaishi (J. Soc. Rheol, Japan), 40(5), 253-256 (2012)

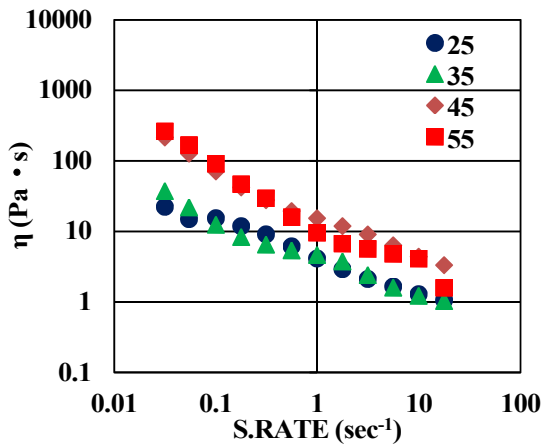


Fig.1 Temperature and shear rate dependence of viscosity of 2wt% SCCBC (STA-DEEA) PE(Ceridust®3620) particle dispersion mixing ratio 35:40:25(wt)

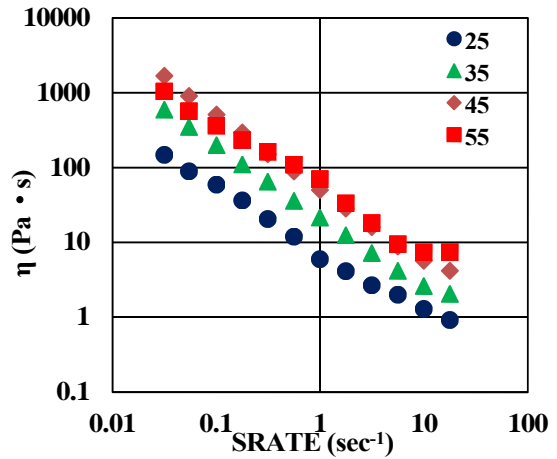


Fig.2 Temperature and shear rate dependence of viscosity of 2wt% SCCBC (STA-DEEA) sterile treated PE(Ceridust®3620) particle dispersion mixing ratio 35:40:25(wt)

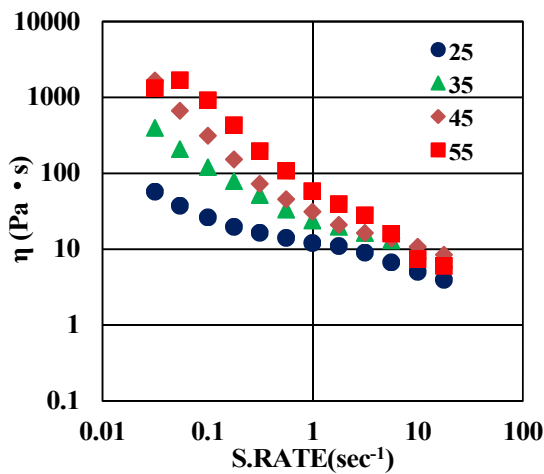


Fig.3 Temperature and shear rate dependence of viscosity of 2wt% SCCBC (HDA-DEEA) sterile treated PE(Ceridust®3620) particle dispersion mixing ratio 35:40:25(wt)

熱レオロジー流体効果の球状 PE 微粒子種依存性

研究要旨

TR 流体機能は分散するポリエチレンの粒子径のみならず、粒子の種類、形態に大きく依存する。市販のポリエチレン微粒子に対して、その依存性を検討した。

中野涼子(福岡大学 助教)
金澤悠里(福岡大学 大学生)
八尾 滋(福岡大学 教授)

【緒言】

側鎖に長いアルカン鎖を有する側鎖結晶性部位と溶媒親和性部位からなる側鎖結晶性ブロック共重合体 (Side Chain Crystalline Block Co-Polymer : SCCBC) はポリエチレン (Polyethylene : PE) 表面に対し、非常に強い結晶化超分子間力を発揮する。濃厚 PE 微粒子分散系に SCCBC を添加した系は、この PE-SCCBC 間の特異な結晶性超分子間力により、低温では低粘度流体となり、高温で粘度増加(ゲル化・固化)する。この流体の挙動は、熱レオロジー流体 (Thermal Rheological fluid : TR 流体) と称することができる。Fig.1 にはこの TR 流体効果の発現メカニズムとその典型的な流体の様子を示す。図中、SCCBC の PE 吸着部位を青のラインで、溶媒親和性部位を赤のラインで示す。低温では SCCBC が PE 表面に吸着することで粒子表面を親溶媒化するため、粒子表面が溶媒に濡れやすくなり、粒子が個々に分散することによって系が低粘度流体化する。一方温度が上昇すると、結晶化超分子間力が消失するために

SCCBC が PE 表面から脱離し、粒子同士が凝集することで系が高粘度化する。図中の写真からも温度によるこの粘度変化が分かる。

上記のように TR 流体機構は、SCCBC と PE 表面の結晶との結晶化超分子間力に著しく依存する。またこの力は PE の結晶性あるいは結晶化度にも影響を受けると考えることが出来る。今回我々は密度、粒子径の異なる球状の PE 微粒子 4 種類使用し、それぞれが TR 流体機能へどのような影響を与えるか調べたので報告する。

【実験】

今回分散粒子として低密度 PE 微粒子 LE-1080(平均粒子径 $6\mu\text{m}$ 、密度 919kg/m^3 : 住友精化製) および低密度 PE 微粒子 LE-2080(平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 、密度 919kg/m^3 : 住友精化製)、高密度 PE 微粒子 HE-3040(平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 、密度

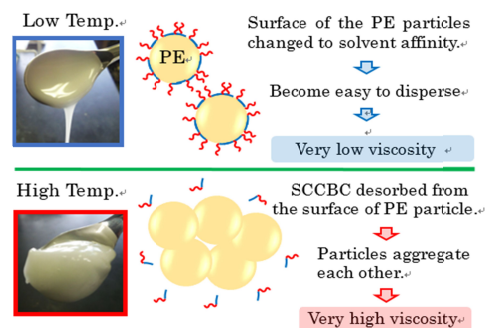


Fig.1 The mechanism of the TR Fluid effect

961kg/m³：住友精化製)、超高分子量 PE 微粒子 PM-200(平均粒子径 10 μ m、密度 940kg/m³：三井化学製)を用いた。LE-1080、LE-2080、HE-3040 は真球状の微粒子、PM-200 は球状の微粒子である。Fig.2 に各 PE 微粒子の SEM 写真を示す。分散溶媒としてフタル酸ジエチルを用い、各 PE 微粒子:溶媒=4:6(wt 単位)の混合比で濃厚微粒子分散系をオリジナル試料とした。オリジナル試料に SCCBC を分散粒子重量の 1wt%を加え、よくなじんだものを TR 流体試料とした。今回用いた SCCBC は側鎖結晶性部位としてステアリルアクリレート(STA)、溶媒親和性部位としてノルマルブチルアクリレート(nBA)を用い、リビンググラジカル重合(NMP 法)で合成したものを使用した。全体の重量平均分子量 M_w は約 11,000、STA 部位(M_w =約 5,000)、nBA 部位(M_w =約 6,000)である。粘弾性測定にはコーンプレート型レオメーター Rheosol-G2000(株式会社 UBM 製)を用いた。測定温度は 25 ~ 75 °C である。

【結果と考察】

Fig.3 にせん断速度 1sec⁻¹での定常流粘性測定における 4 種類の PE 微粒子を使用したオリジナルおよび TR 流体のせん断粘度の温度応答性を示す。TR 流体において、高密度 PE 微粒子からなる HE-3040 系の場合、粘度が 50 °C 付近で最小値をとり、その後 70 °C から 80 °C にかけて上昇する複雑な挙動を示した。この理由として、SCCBC は常温時に溶液中でミセルを形成しており、ミセルを形成しなかった一部の SCCBC のみが PE 微粒子の表面に吸着するために粘度を低下させる効果が小さか

ったと考えられる。50 °C 付近においてはこの SCCBC のミセルが崩壊し、さらに SCCBC が粒子表面に対してまだ結晶化超分子間力を示す表面構造を高密度 PE 粒子が保持しているためミセル形成能を失った SCCBC が粒子表面に常温時と比べ多く吸着するために PE 微粒子の溶媒親和性が高くなり、粘度が大きく低下したと考えることが出来る。その後、70 °C 以上において結晶化超分子間力の消失に伴う PE 微粒子の親溶媒性の消失により、粘度が上昇したと考えられる。この現象は超高分子量 PE 微粒子からなる PM-200 系においても見られた。ただし、こちらは 40 °C 付近で粘度の最小値をとる。なお、PM-200 は密度 940kg/m³であり、中密度 PE に該当する。一方、低密度 PE 微粒子からなる LE-1080 系および LE-2080 系の場合はミセルが消失する温度となっても粘度は最小値を示さず、温度の上昇と共に単調に上昇する挙動を示す。これは、低密度 PE と SCCBC との超分子間力は高密度 PE のそれと比較すると小さいためだと推察している。低密度 PE 微粒子系の 2 種は粒子径がほぼ 2 倍異なるにもかかわらず、示す定常粘度の値がほぼ等しい。この結果は、微粒子が十分に溶媒親和性を示し、個々に分散している場合には定常粘度は粒子の濃度のみに依存していることを示している。

【結論】

TR 流体は、癌治療に用いる動脈塞栓の材料などの医療分野での適用やバイオ、エンジニアリング分野まで幅広い利用が見込まれている新規素材である。PE 微粒子種の違いによる温度応答性の SCCBC 濃度

依存性についてはいまだ不明確な部分もあるため、今後もさらに基礎研究が必要である。

[参考資料]

1) T. Ohkuma, S. Yao, et al. IEICE Technical

Report. 113(167), 81-82(2013)

2) S. Yao, T. Ohkuma, et al. Materials Transactions Vol.54 No.08, 1381-1384 (2013)

3) S. Yao, et al. Nihon Reoroji Gakkaishi, 41, 7(2013)

4) S. Yao, et al. Nihon Reoroji Gakkaishi, 40,253(2012)

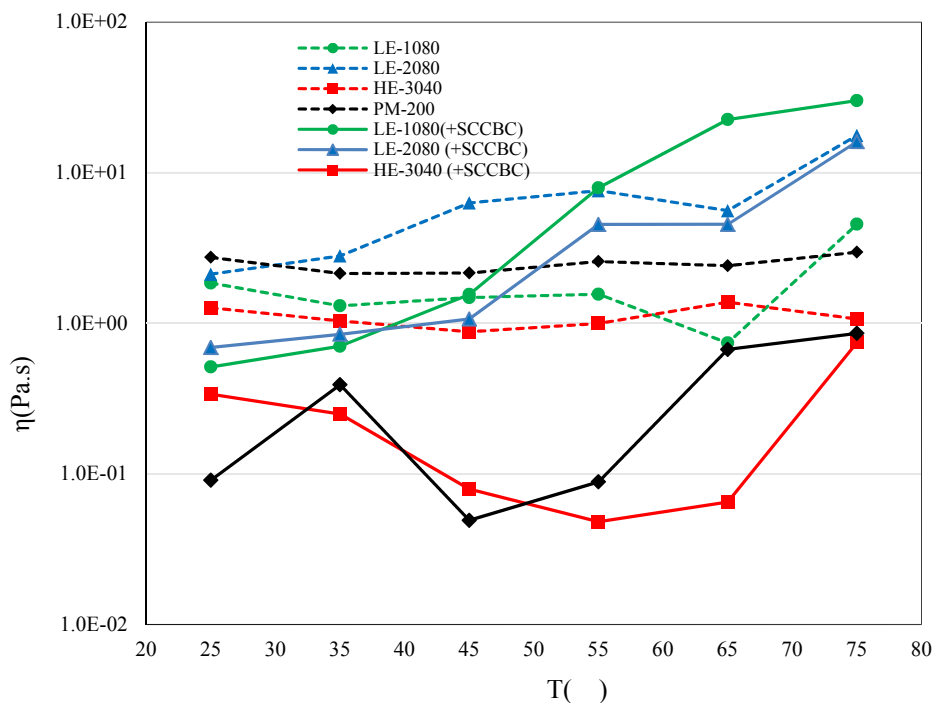


Fig.3 Temperature dependence of shear viscosity at 1sec^{-1} of the three PE particle dispersion.

熱レオロジー流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体の濃度依存性

研究要旨

TR 流体機能は、側鎖結晶性ブロック共重合体の濃度に大きく依存する。塞栓材料として体温付近で動作する濃度を見極め、材料設計を行うために、この特性に関する研究を行った。

八尾 滋(福岡大学 教授)
長谷部勇輔(福岡大学 大学院生)
中野涼子(福岡大学 助教)

【 緒言 】

側鎖に長鎖アルカン鎖を持つ部位と溶媒親和性などの機能性を示す部位からなるブロック共重合体は、長鎖アルカン鎖部位で結晶化を起こす側鎖結晶性ブロック共重合体 (Side Chain Crystalline Block Co-polymer : SCCBC) となる。これまでの研究により¹⁾⁻⁶⁾、この SCCBC はポリエチレン (Polyethylene : PE) と良好な吸着性能を示す結晶化超分子間力を持ち、PE 表面の特性を親溶媒性や極性などの任意の表面に改質できることが明らかとなっている。またこの結晶化超分子間力は、SCCBC の長鎖アルカン鎖部位と PE の表面分子が疑似結晶を形成することにより生じており、昇温などにより融解し完全に SCCBC が PE 表面から完全に脱離することも明らかとなっている。

これまでの研究で側鎖結晶性部位にベヘニルアクリレート (Behenyl acrylate : BHA) を用いた SCCBC を、有機溶媒系 PE 微粒子濃厚分散系 (original) に PE 微粒子濃度の約 1wt% 程度添加することにより、当該微粒子分散系の粘

度が 1/100 以下までに低下する分散剤効果がわかっている。さらに、この分散系は昇温により粘度が original と同程度まで増加・固化し、降温により再度粘度が低下する現象を可逆的に示す熱レオロジー流体 (Thermal Rheological Fluid : TR Fluid) となることも見出してきた。

これまでの研究では SCCBC の濃度依存性や PE 微粒子濃度の割合の変化による分散効果、TR 流体機能の変化について発表してきた。

今回我々は、PE の種類を変化させることによって TR 流体機能に関する検討を行ったので報告する。

【 実験 】

SCCBC の重合はリビングラジカル法で用い、側鎖結晶性成分である BHA から重合し、所定時間経過後、溶媒親和性成分としてノルマルブチルアクリレート (n-Butyl acrylate : n-BA) を添加する逐次添加法で行った。開始剤として Bloc Builder[®] (Arkema 社製) を用い、重合温度は 110 とした。SCCBC の分子量・分子量分布は Table1 に示す。今回 PE 微粒子

Table1 Molecular weight of each units and polydispersity of the SCCBC.

Mw (BHA)	Mw (nBA)	Mw/Mn
~6,000	~7,000	1.25

分散系の調製は PE 微粒子に Ceridust[®]3620 と FLO-BEADS (HE-3040)の 2 種類を用い、溶媒にはジエチルフタレート (Diethyl phthalate:DEP) を用いた。PE 微粒子分散系の混合比率は PE:DEP=40:60(wt%)とし、SCCBC は PE 微粒子に対して変化させた。

【結果と考察】

Fig.1(a)には Ceridust[®]3620 を用いた PE 微粒子分散系のせん断速度の温度変化を示す。

35 から 55 の間では original に対して粘度が 2 ケタ以上低下しており、SCCBC を添加することにより分散効果が現れることがわかる。その後、温度が上昇すると 65 付近で粘度が増加し始め、75 と 85 では original とほぼ同程度まで粘度が増加している。このように Ceridust[®]3620 を用いた PE 微粒子分散系では良好な TR 流体機能が現れている。

次に Fig.1(b)には FLO-BEADS (HE-3040)を用いた PE 微粒子分散系のせん断速度の温度変化を示す。図から明らかなように、この分散系では TR 効果はうまく現れなかった。

Fig.2 は Ceridust[®]3620 と FLO-BEADS (HE-3040)のせん断速度 0.1sec^{-1} および角周波数 $0.1\text{rad}\cdot\text{sec}^{-1}$ におけるせん断粘度および複素粘度の温度依存性を示したものである。

Fig.2(a)は温度上昇とともに粘度が増加し 60 から 70 付近で 1 ケタ程度の粘度変化が起こり 75 付近では original とほぼ同粘度まで増加している。Fig.2(b)は対照的に温度上昇

とともに粘度が低下し、75 で最も粘度が減少している。

【結論】

今回 2 種類の PE を用いて比較したが Ceridust[®]3620 では良好な分散効果と TR 流体機能が見られた。しかし、FLO-BEADS (HE-3040)では TR 流体機能は現れなかった。改善方法としては PE 微粒子分散系の調製方法を変化されるなどがあり、今後検討していく。

【参考文献】

- 1) 大熊徹ら、電子情報通信学会技術研究報告,113(167), 81-82 (2013).
- 2) Shigeru Yao, et. al., MATERIALS TRANSACTIONS, Advanced Materials Development and Integration of Novel Structured Metallic and Inorganic Materials, 54(8), 1381-1384 (2013).
- 3) Shigeru Yao, et. al., Nihon Reoroji Gakkaishi(J. Soc. Rheol, Japan), 41(1), 7-12 (2013).
- 4) Shigeru Yao,et.al., Nihon Reoroji Gakkaishi(J. Soc. Rheol, Japan), 40(5), 253-256 (2012).
- 5) 市川賢ら、日本レオロジー学会誌, 40(1), 37-40 (2012).
- 6) Shigeru Yao, et.al., Nihon Reoroji Gakkaishi(J. Soc. Rheol, Japan), 39(4), 181-182 (2011).

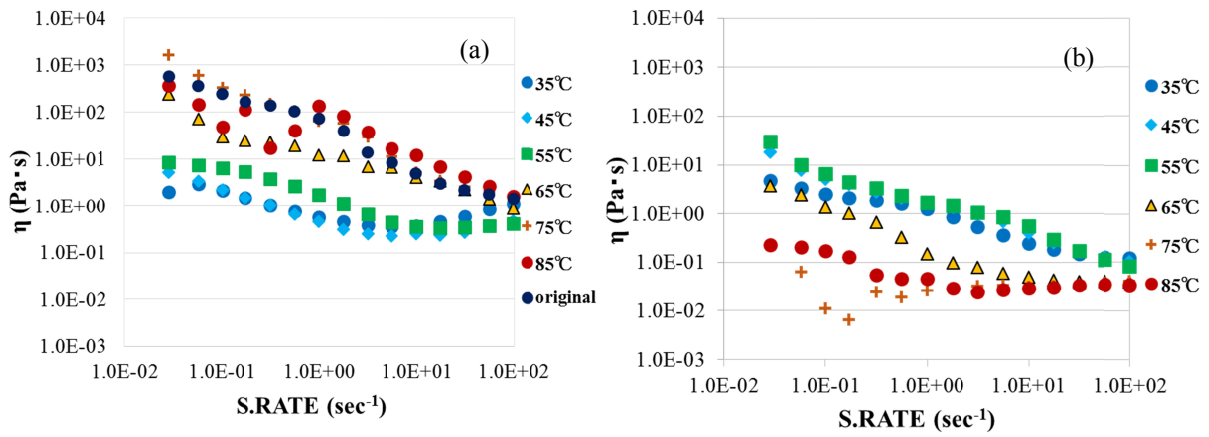


Fig.1 Temperature and shear rate dependence of viscosity of 1wt% SCCBC PE particle dispersion : (a) Ceridust[®]3620 : (b) FLO-BEADS (HE-3040).

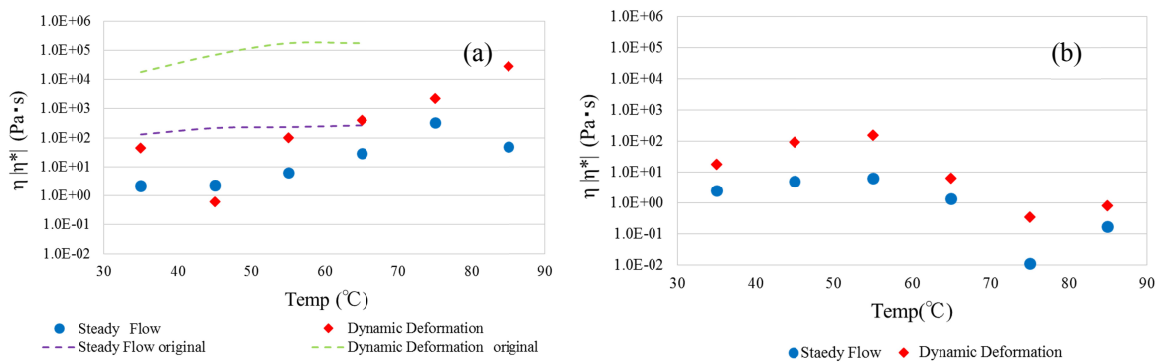


Fig.2 Temperature dependence of viscosity and complex viscosity at 0.1sec^{-1} shear rate and $0.1\text{rad}\cdot\text{sec}^{-1}$ frequency. (a) Ceridust[®]3620 : (b) FLO-BEADS (HE-3040).

温度により粘度の変化するTR流体の血管内塞栓物質としての基礎的検討

研究要旨

福岡大学で創製された機能性 TR 流体が、血管塞栓材料として有効に機能するのか、また動物の安全性に問題はないかについて研究を行った。

新田哲久(滋賀医科大学 准教授)

【緒言】

八尾らにより開発された熱レオロジー (Thermal Rheological:TR)流体は低温では低粘度だが加温すると粘度が増加して固化する性質を持つ。また溶液組成に造影剤を使用することでX線透視下でTR流体自身を視認することが可能となる。我々はその性質に着目しTR流体の血管塞栓物質としての有用性を検討した。

【実験】

日本白色ウサギ12羽を6羽ずつ2群に分類。それぞれカテーテルで腎動脈を選択しTR流体で塞栓した。一定期間後に確認の造影を行った後、犠牲死させ塞栓腎を摘出。病理標本作製、病理学的評価を行った。

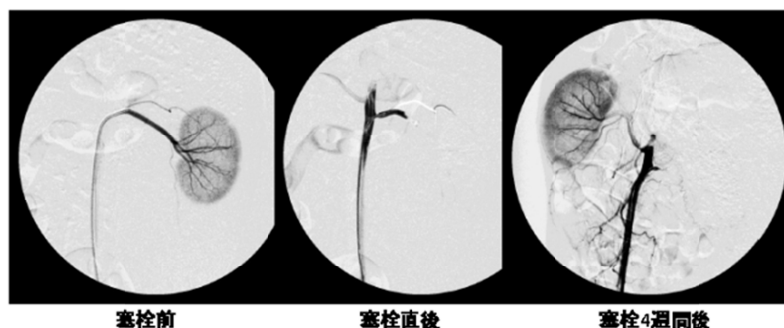
【結果と考察】

Fig.1に示すように、全例でTR流体がカテーテルから良好に押し出され腎動脈を閉塞することを確認。1週間、4週間の全例で腎動脈の塞栓効果は持続。血管の再開通や塞栓物質のwash outは認められなかった。

病理ではFig.2に示すように固化したTR流体が血管内に鑄型状に存在、塞栓部血管の拡張、周囲炎症細胞浸潤、周辺腎実質壊死が全例で認められた。

【結論】

TR 流体は長期間にわたって十分な塞栓効果を示すこと、塞栓部の病理学的変化も既存の塞栓物質の変化と大差ないことが分かった。さらなる研究改良が必要だが TR 流体は新たな塞栓物質となる可能性があると考えられた。



塞栓前

塞栓直後

塞栓4週間後

Fig.1 塞栓前後での腎臓の造影観察結果。

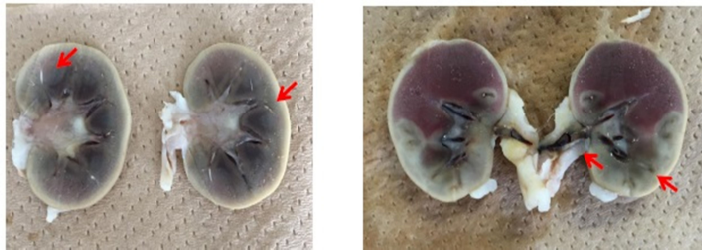


Fig.2 ホルマリン固定後提出した腎臓の滑面観察。 がT R 流体

学会等発表実績

1. 論文発表

- 1) "Thermal Rheological Fluid with Side-Chain Crystalline Block Co-Polymer", Toru Okuma, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, Shigeru Yao, Proceedings of the 9th JFPS International Symposium on Fluid Power, 2014, 442-446 (2014).

2. 学会発表

- 1) "Supramolecular interaction between surface crystal and side chain crystal and its application", Shigeru Yao, Toru Okuma, Ai Maeda, Koki Hirakawa, Yusuke Hasebe, Fumiharu Yamasaki, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, 249th ACS National Meeting & Exposition, 2015年3月25日
- 2) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の濃度の熱レオロジー流体の粘度-温度依存性に及ぼす影響」, 長谷部勇輔, 大熊 徹, 中野 涼子, 関口 博史, 八尾 滋, 化学工学会第 80 年会, 2015年3月20日
- 3) 「親水性ブロックを持つ側鎖結晶性ブロック共重合体を用いた極性溶媒系 TR 流体とその応用」, 平川 倅希, 大熊 徹, 中野 涼子, 関口 博史, 八尾 滋, 化学工学会第 80 年会, 2015年3月20日
- 4) "Crystalline Supramolecular Interaction between Crystalline Polymer and Side Chain Crystalline Polymer and its Application", YAO Shigeru, OKUMA Toru, MAEDA Ai, NAKANO Ryoko, Sekiguchi Hiroshi, 2015 SYMPOSIUM FOR THE PROMOTION OF APPLIED RESEARCH COLLABORATION IN ASIA (SPARCA 2015), 2015年2月10日
- 5) "The study of new surface modification effect by Side Chain Crystalline Block Copolymer", NAKANO Ryoko, YAO Shigeru, Sekiguchi Hiroshi, IPC 2014, 2014年12月3日
- 6) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の示す結晶化超分子間力とそれを用いた機能性 TR 流体」, 八尾滋, 大熊徹, 平川倅希, 長谷部勇輔, 金澤悠里, 関口博史, 中野涼子, 成形加工シンポジア'14, 2014年11月14日
- 7) 「熱レオロジー流体特性のポリエチレン微粒子濃度依存性」, 長谷部勇輔・大熊 徹・中野涼子・関口博史・八尾 滋, 第 62 回レオロジー討論会, 2014年10月15日
- 8) 「TR 流体機能に影響する側鎖結晶性高分子の組成・分子量依存性」, 大熊徹・中野涼子・関口博史・八尾 滋, 第 62 回レオロジー討論会, 2014年10月15日
- 9) 「各種球状ポリエチレン微粒子を用いた TR 流体の粘弾性的性質」, 金澤

- 悠里・大熊 徹・長谷部勇輔・平川倅希・中野涼子・関口博史・八尾 滋, 第 62 回レオロジー討論会, 2014 年 10 月 15 日
- 10) 「極性溶媒系 TR 流体の創製とその機能」, 平川倅希・大熊 徹・中野涼子・関口博史・八尾 滋, 第 62 回レオロジー討論会, 2014 年 10 月 15 日
- 11) 「TR 流体機能のポリエチレン微粒子濃度依存性」, 長谷部 勇輔・大熊 徹・関口 博史・中野 涼子・八尾 滋, 第 63 回高分子討論会, 2014 年 9 月 26 日
- 12) 「親水性ユニットを導入した側鎖結晶性ブロック共重合体を用いた極性溶媒系 TR 流体」, 平川 倅希・大熊 徹・中野 涼子・関口 博史・八尾 滋, 第 63 回高分子討論会, 2014 年 9 月 26 日
- 13) 「TR 流体特性の側鎖結晶性ブロック共重合体のミセル形成能・組成・分子量依存性」, 大熊 徹・中野 涼子・関口博史・八尾 滋, 第 63 回高分子討論会, 2014 年 9 月 25 日
- 14) 「TR 流体機能のポリエチレン微粒子種依存性」, 金澤 悠里・大熊 徹・長谷部 勇輔・平川 倅希・中野 涼子・関口 博史・八尾 滋, 第 63 回高分子討論会, 2014 年 9 月 25 日
- 15) 「側鎖結晶性ブロック共重合体の結晶化超分子間力を用いた機能材料創製」, 八尾 滋・大熊 徹・佐野 祐介・中野 涼子・関口 博史, 化学工学会第 46 回秋季会, 2014 年 9 月 18 日
- 16) "Interface Adhesion Phenomenon between Polyethylene Surface and Side Chain Crystalline Block Co-polymer and TR fluid behaviour", Shigeru Yao, Toru Okuma, Ryoko Nakano, Hiroshi Sekiguchi, 6th Pacific Rim Conference on Rheology. 2014 年 7 月 21 日
- 17) 「側鎖結晶性高分子が発現する熱レオロジー流体機能の温度応答性」, 大熊 徹, 中野涼子, 関口博史, 八尾 滋, 第 63 回高分子学会年次大会, 2014 年 5 月 30 日
- 18) 「機能性 TR 流体を用いた感温性塞栓材料」, 八尾 滋, 末永 拓也, 大熊 徹, 中野 涼子, 関口 博史, 新田 哲久, 渡辺 尚武, 村田 喜代史, 中村 尚武, 第 63 回高分子学会年次大会, 2014 年 5 月 28 日
- 19) 「側鎖結晶性ブロック共重合体が見出す結晶性接着力を用いた機能性素材創製」, 八尾 滋, 大熊 徹, 佐野 祐介, 中野涼子, 関口博史, 材料学会第 63 期通常総会・学術講演会, 2014 年 5 月 18 日
- 20) 「極性溶媒系 TR 流体の創製」, 平川倅希, 大熊 徹, 中野涼子, 関口博史, 八尾 滋, レオロジー学会第 41 年会, 2014 年 5 月 15 日
- 21) 「温度により粘度の変化する TR 流体の血管内塞栓物質としての基礎的検討」, 渡辺尚武, 新田哲久, 大田信一, 園田明永, 友澤裕樹, 高橋雅士, 村田喜代史 (滋賀医科大学 放射線科)、八尾滋 (福岡大学工学部化学システム

工学科)、第57回IVR研究会, 2014
年7月5日