

## 論文内容の要旨

博士論文題目

Development of heteroarm star polymer for antithrombogenic and antimicrobial coating materials

(抗血栓性および抗菌性コート材料への応用を目指したヘテロアームスターポリマーの開発)

氏 名

戸谷 匡康

(論文内容の要旨)

血液に接触する人工臓器表面は、血小板粘着による血栓形成により機能が低下する問題がある。また、皮膚等の常在菌であるバクテリアがその表面に接着し増殖することによりバイオフィルムを形成し感染症を起こす問題がある。これら問題を解決するために、人工臓器表面に被覆する抗血栓性および抗菌性コーティング材料の開発が求められている。これまで、シリカやガラス基板に表面開始リビングラジカル重合法によってpoly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) を高密度にグラフトした表面は、親水性ポリマーの分子運動やグラフト鎖の排除体積効果に基づきタンパク質吸着などの異物反応が抑制されることが報告されてきた。しかし、既存するpoly(ethylene terephthalate) (PET) 製の人工血管などに親水性ポリマーを基材表面から高密度に重合することや、鎖長の長い親水性ポリマーをカップリング反応により基材表面へ高密度にグラフト化することは困難であり、未だ人工臓器表面に親水性ポリマーを高密度にグラフトした抗血栓性および抗菌性材料は存在しない。

本研究では、親水性ポリマーを基材表面に高密度にグラフトした構造と類似した材料表面を作製するため親水性ポリマーと疎水性ポリマーを有する heteroarm star polymer を用いることを考えた。この heteroarm star polymer は分子内に血小板粘着抑制のための機能性部位(親水性ポリマー、PHEMA)と基材表面への接着性部位(疎水性ポリマー、poly(methyl methacrylate) (PMMA))を有しており、さらに star polymer という特殊構造のため、それぞれの枝ポリマーが高密度に結合している。このようなポリマーを基材表面にコートすることにより、優れたタンパク質吸着抑制能と長期間の安定性を同時に達成できると期待される。Heteroarm star polymer の合成法とし

て、ハロゲン末端を持つ 2 種類の異なるリビングポリマーを混合し、ジビニルモノマーをリビングラジカル重合することによりリンキングした。星型ポリマーの収率は約 90%であり、高収率で星型ポリマーが得られた。また、親水性鎖の前駆体ポリマーと PMMA の仕込み比を変えることで、ほぼ仕込み比と同等の割合で親水性鎖 (PHEMA) および疎水性鎖 (PMMA) を有する heteroarm star polymer が得られた。

得られた heteroarm star polymer を PET 基板にコートし、コート表面の性質を評価した。コート表面の親水性を静的接触角、水中接触角で評価したところ、空気下における静的接触角は直鎖状の PHEMA と同程度の接触角を示したが、水中における空気の接触角は直鎖状の PHEMA よりも大幅に親水性が増大し、測定困難なほど親水性を示した。コート表面の耐久性をひっかき試験により評価した結果、疎水性鎖を導入したことによって PET 基板表面に対する安定性が向上したことが分かった。

Heteroarm star polymer コート表面の血小板粘着抑制能を評価した結果、未コート of PET 基板表面に比べ、約 88%の血小板粘着が抑制されることが分かった。この値は直鎖状の PHEMA をコートしたものよりも高く、star polymer のコートによる表面のブラシ状構造の形成に由来するものであることが示唆された。

さらに、Heteroarm star polymer コート表面のバクテリア接着抑制能を評価した結果、約 97%の大腸菌接着が抑制されることが分かった。以上の結果から、heteroarm star polymer の特殊構造が表面改質に有用であることを実証した。

以上のように、本論文では、(1)親水性鎖および疎水性鎖を有するheteroarm star polymerコート表面の安定性を評価し、(2)そのコート表面の顕著な抗血栓性、(3)顕著な抗菌性を有することを明らかにしている。本研究で用いたheteroarm star polymer は、機能性部位と接着性部位を分子内に有しつつも、三次元的に分離されており、一次元的に分離される直鎖状のblock copolymerとは明らかに異なった構造を持つ。このようなポリマーを表面のコート剤として用いると、表面における分子形態は、同様のモノマー組成をもつrandom copolymerやblock copolymerとは異なった高密度ブラシ構造を取ると予想される。この概念はさまざまな基材表面の機能化へ適用可能であり、抗血栓性表面の他にも、例えば抗菌性表面、低摩擦表面、撥水性表面などへの応用展開が考えられ、波及効果は大きいものと期待される。

氏 名	戸谷 匡康
-----	-------

(論文審査結果の要旨)

高密度に親水性鎖をグラフトした表面は、抗血栓性および抗菌性材料として人工臓器表面への応用に期待できる。しかしながら、ポリエチレンテレフタレート (PET) などの人工血管に直接親水性ポリマーを高密度に化学修飾することは困難である。この問題を解決するために、高密度に親水性鎖と疎水性鎖を有する星型ポリマーを PET 表面にコートすることで、高密度に親水性鎖をグラフトした表面と類似したコート表面を作製することを考えた。本研究では、親水性鎖および疎水性鎖を有する星型ポリマーの特殊構造に着目し、そのコート表面に対し抗血栓性能と抗菌性能を評価することを目的として研究に取り組み、以下の成果を得た。

1. 親水性鎖と疎水性鎖の異なる組成比を有する星型ポリマーを得るための適切な合成方法を見出した。星型ポリマーの分子内に疎水性鎖を導入したことによって、コート表面の安定性が向上したことが示された。また、水中では星型ポリマーをコートした表面のみ高い親水性を示すことが分かった。
2. 合成した親水性鎖および疎水性鎖を有する星型ポリマー(heteroarm star)は、高い血小板粘着抑制を示しており、未コートの PET 基材表面に対し約 88%の抑制能を示すことを明らかにした。また、このコート表面のみ、一部の粘着した血小板の形態が変化していないことから、粘着後に活性化していないことも認められた。この heteroarm star コート表面の抗血栓性について、星型ポリマーが有する高密度の親水性鎖が水中側に広がりブラシ表面を形成しているという特性に基づき考察した。
3. heteroarm star コート表面の抗菌性について、大腸菌の接着抑制能を評価した。未コートの PET 基材表面に対し約 97%の抑制能を示すことを明らかにした。このことから確かに heteroarm star コート表面はバクテリアの接着抑制能を有していることを実証した。

以上のように、本論文では比較的簡単な合成方法により親水性鎖および疎水性鎖を有する星型ポリマーを創成した。この星型ポリマーは直鎖状の親水性ポリマーのコート表面とは異なる抗血栓性と抗菌性を示すことを実証した。

本研究の成果は、さまざまな基材表面に種々の機能を付与することが可能であり、抗血栓性表面の他にも、例えば抗菌性表面、低摩擦表面、撥水性表面などへの応用展開が考えられ、波及効果は大きいものと期待される。よって審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。