

# 小口径・閉鎖系内表面の抗血栓性を可能にする新規バイオマテリアル創製技術

福岡大学 工学部 化学システム工学科  
教授 八尾 滋

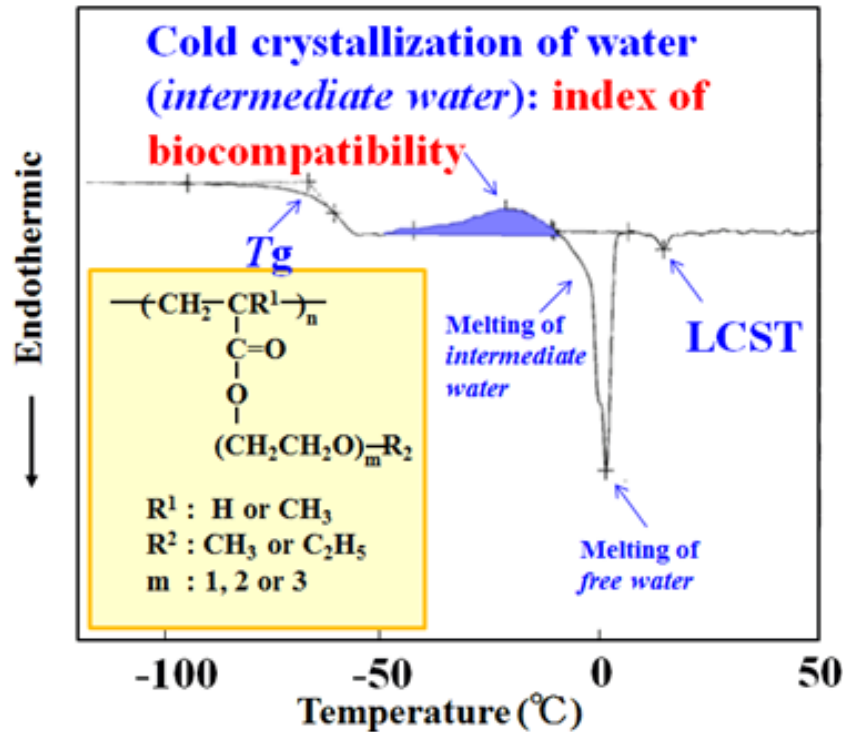
令和2年5月14日

## 発明の概要

これまで創製が不可能であった、流動系・閉鎖系においても、これまで以上の抗血栓性を発現するバイオマテリアルを創製する手法の開発

→実用性・実効性のあるバイオマテリアルの創製を可能とした発明である

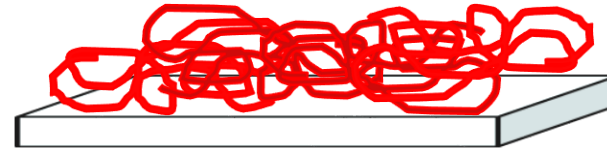
# 既存のバイオマテリアルー1



中間水を持つ左に挙げた化学構造を持つ高分子が良好な抗血栓性を示す

バイオマテリアルへの応用方法

↓  
生体機能性素材を基板にコーティングする



田中研究室のHPから

## 課題点

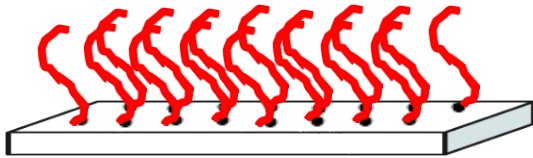
- ・基板との接着性←血流により剥がれる
- ・膜厚のコントロール
- ・平滑性
- ・細孔内・閉鎖系への応用

# 既存のバイオマテリアルー2

表面開始ラジカル重合：生体機能性素材を基板から成長させる

## 課題点

- 基板の改質
  - 難改質性基板への適用性
  - 成長点の不均一さ
  - 細孔内・閉鎖系への不適用性
- 手法の難度の高さ(企業化できる機関が不在)
- 触媒の担持の難度と除去の難度
- モノマ一種の制限
- 適用面積の制限
- コスト

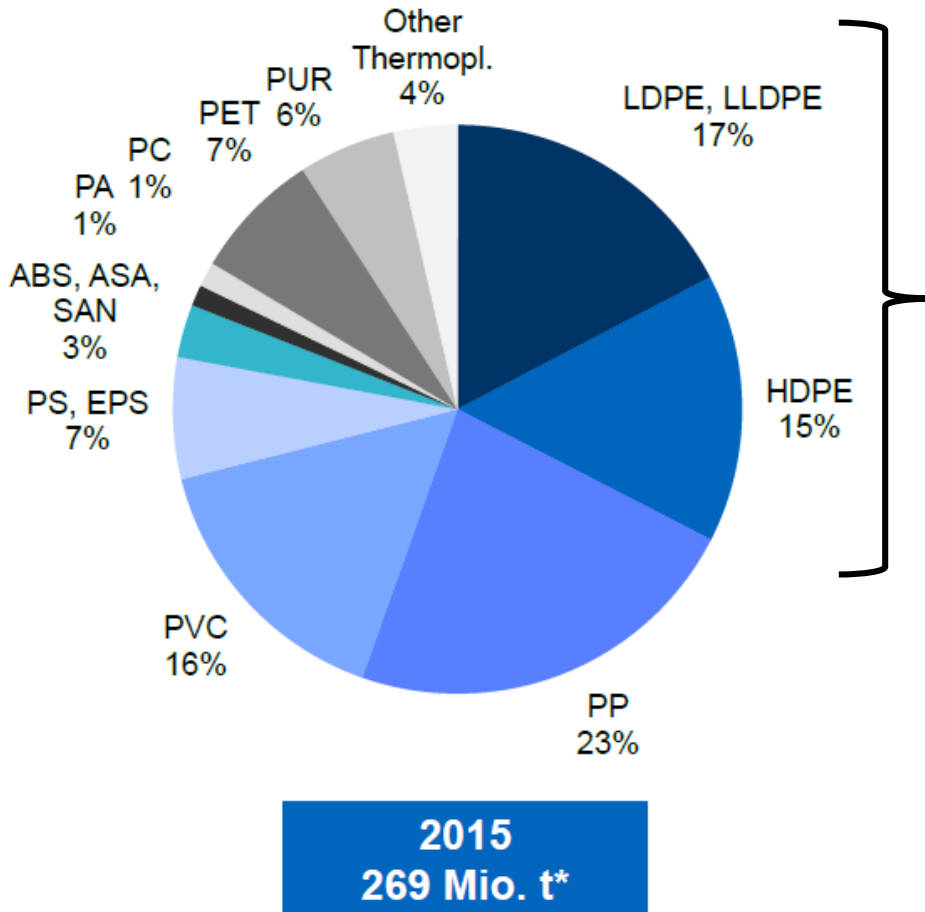


⇒ 基本的に、基礎研究のみに適用可能

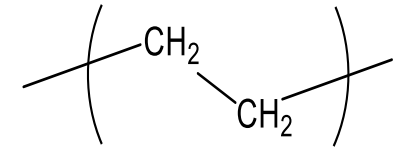
血管・臓器：閉鎖系、あるいは小口径・複雑形状をした内面構造を持つ  
張り合わせや接着などでの対応は非常に困難

既存手法で実現性のあるバイオマテリアルの創製は非常に困難

# ポリエチレン: Polyethylene (PE)



- 安価
- 軽量
- 良好な加工性
- 低摩擦抵抗性
- 良耐溶剤性
- 良好な生体親和性



PEを利用したバイオマテリアル



PE製小口径管の内部を抗血栓性化できれば、人工血管など種々のバイオマテリアルを創製することが可能となる

# PEの欠点：化学的改質性が著しく乏しい

**アロンアルファ**  
速効多用途(スリム) **EXTRA**<sup>エクストラ</sup>

本パッケージは捨てずに、  
ご使用前に必ずお読みください

製造年月日  
170427

**用途** 用途が広い。針での穴あけ不要。

- 小物類 ●木製家具・陶器の置物 ●プラスチック模型
- 部品・金具類など

**接着できないもの**

- ポリエチレン ●ポリプロピレン
- シリコン樹脂 ●フッ素樹脂 ●PET樹脂

**強く接着できない条件**

- 接着面同士が密着しないとき ●接着する面が小さいとき  
(メガネフレームなど) ●メッキ面

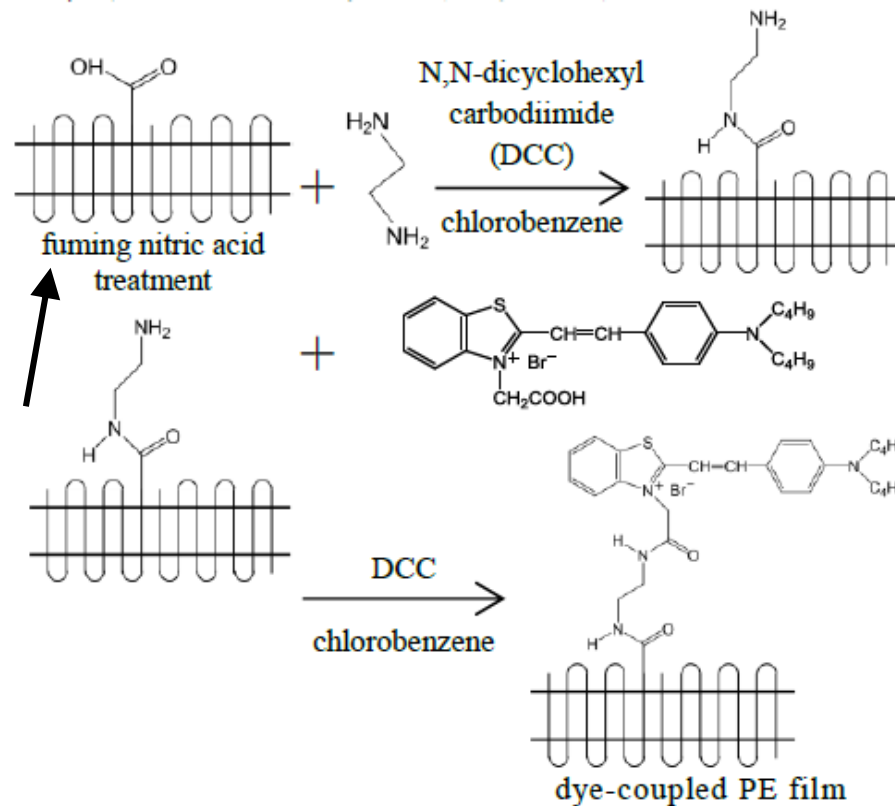
**ひび割れ、溶けることあり**

- アクリル ●ポリカーボネート ●ポリスチレン

他の材料との  
相互作用力が  
著しく低い

# 化学的手法によるPEの改質 バイオマテリアルへの応用性

発煙硝酸による改質



岡山大学の内田先生たちによる人工網膜研究

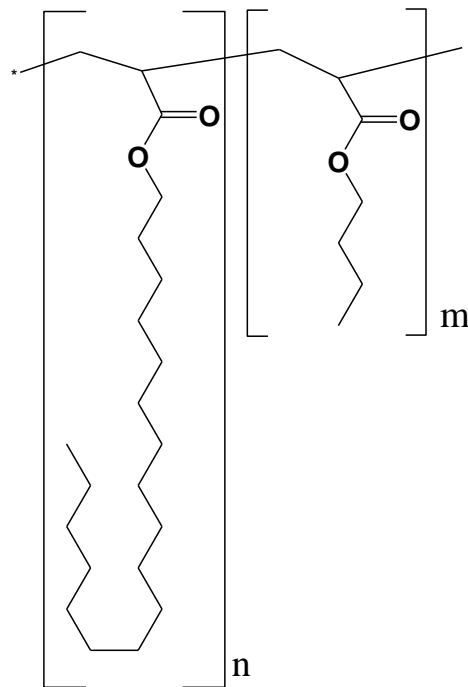
- ・劇薬を用いる非常に条件出しの厳しい反応
- ・複数の化学反応による改質
- ・小口径管内部・閉鎖系への応用は不可

# 側鎖結晶性ブロック共重合体

(Side Chain Crystalline Block Co-Polymer:SCCBC)

側鎖に長鎖アルカン鎖を持つ側鎖結晶性モノマーと、溶媒親和性などの機能を持つモノマーからなるブロック共重合体

Typical example

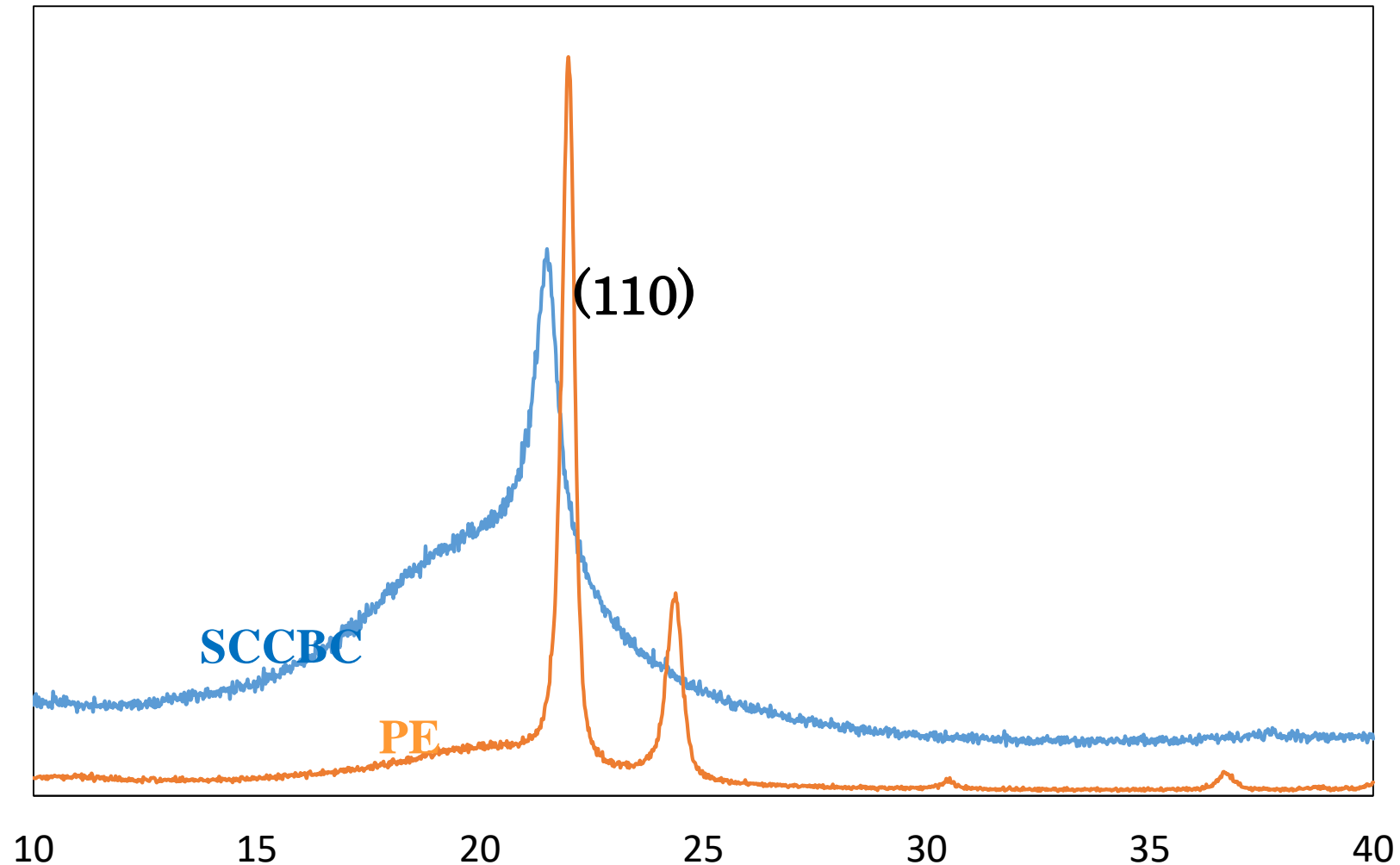


monomer	Chemical Structure	Function
stearyl acrylate (STA)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	Side chain crystal
n-butyl acrylate (NBA)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Solvent affinity

Polymerization Method : Living Radical Polymerization,  
Successively add the monomers  
Initiator :3,7-Dioxa-4-aza-6-phosphananoic acid,4,5-bis  
(1,1-dimethylethyl)-6-ethoxy-2,2-dimethyl-,6-oxide  
(SG-1-MA (BlocBuilder @ ARKEMA))  
Solvent : acetic acid n-butyl ester

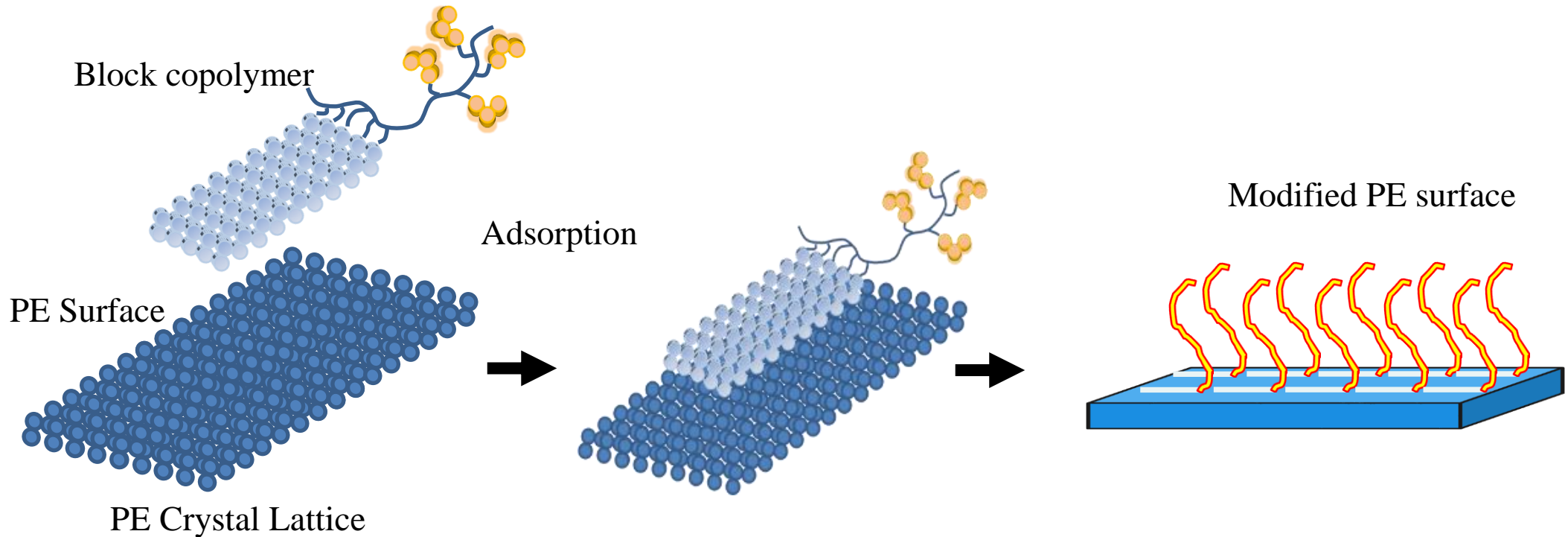


# SCCBCとポリエチレンのXRD 散乱プロファイル



SCCBC はPEの (110) 回折面と類似構造を持つ

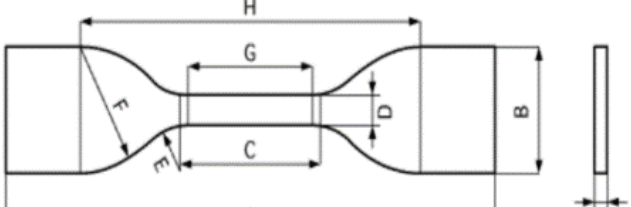
# SCCBCによるPE表面への吸着・改質メカニズム



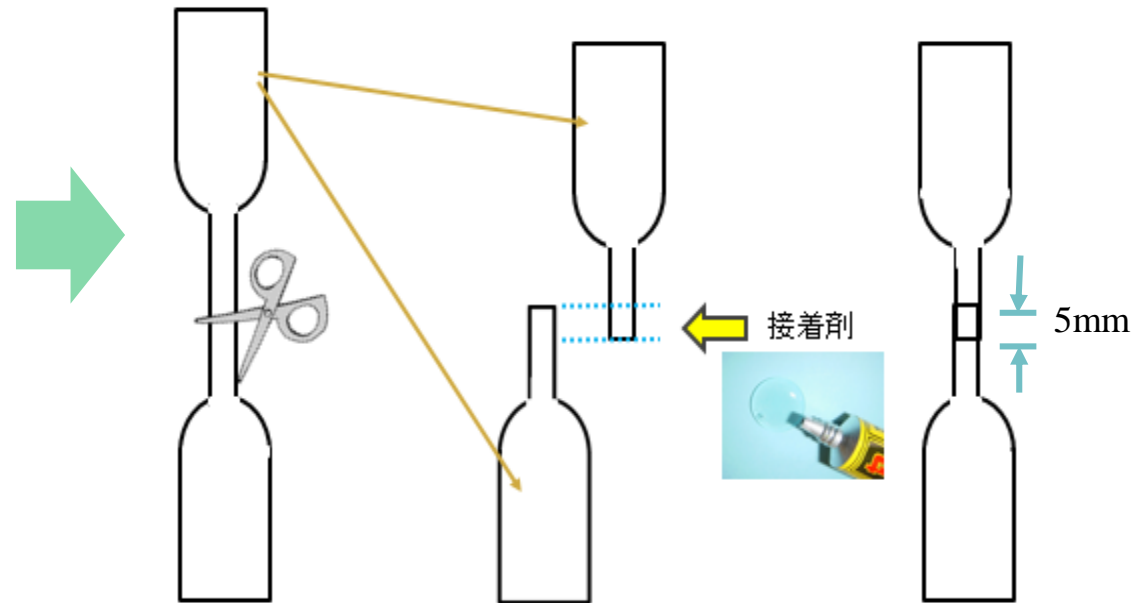
- 複雑なプロセス無しで、PE表面に種々の機能高分子をブラシ状に生やすことが可能
- 親水性・接着性、生体親和性を付与することが可能

# 引張試験による吸着力評価

1. PEフィルムをダンベル型に打ち抜く
2. 1のフィルムをSCCBC酢酸ブチル溶液にディッピング
3. 下図のように接着（エポキシ樹脂、アロンアルファを使用）
4. PEのみ、酢酸ブチルのみの条件で同様の試料を作成し、これを使用



A:全長	57
B:両端の幅	$8 \pm 0.5$
C:平行部分の長さ	$11 \pm 1$
D:平行部分の幅	$2 \pm 0.2$
E:小半径	$4.7 \pm 0.5$
F:大半径	$8 \pm 0.5$
G:標線間距離	$8 \pm 0.5$
H:つかみ具間距離	$27 \pm 2$
I:厚さ	$2 \pm 0.15$



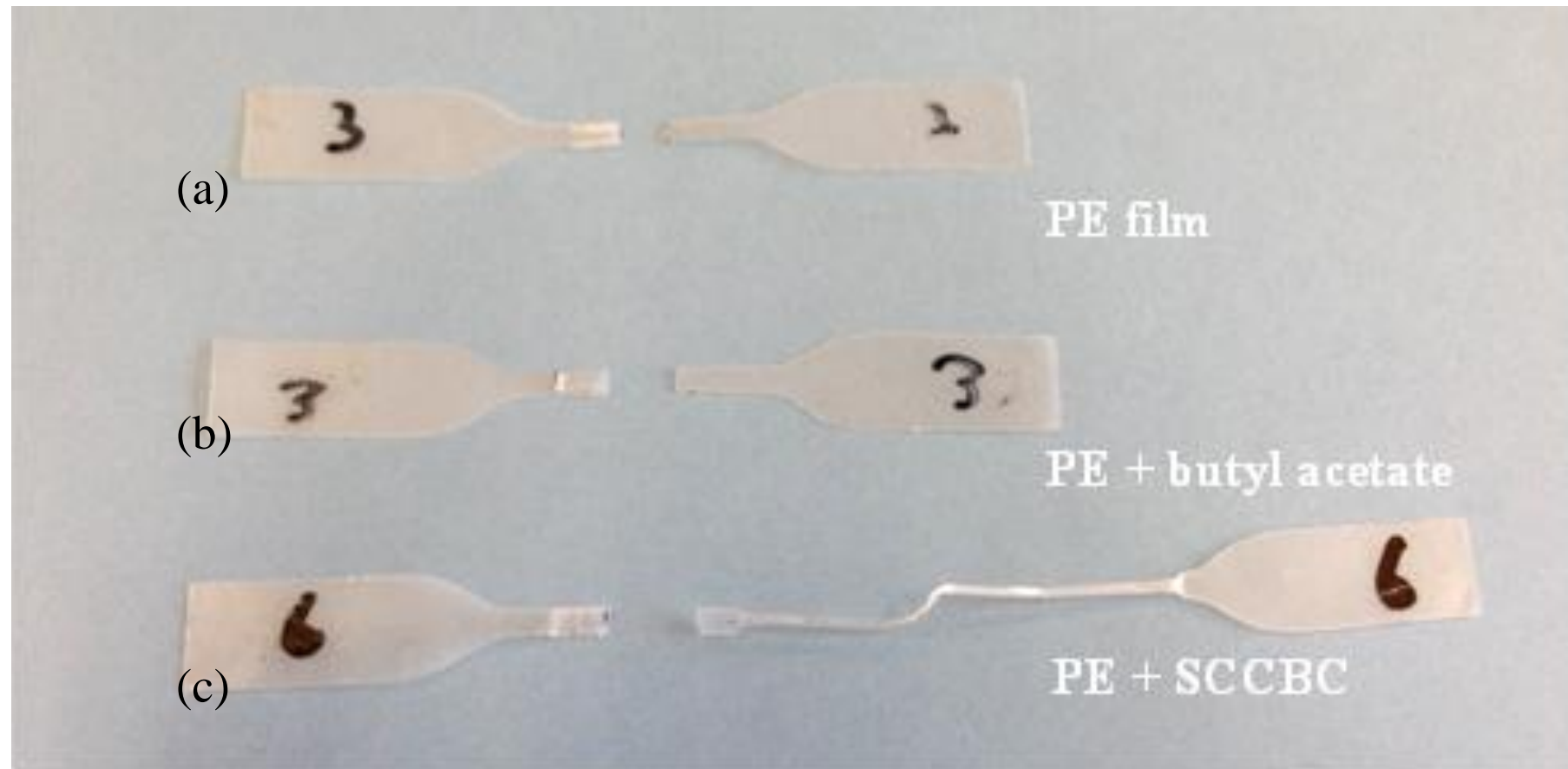


Fig. 9 The photos of after tensile tests. (a) : PE film, (b) : PE film wiped with butyl acetate, and (c) : PE film modified with SCCBC.

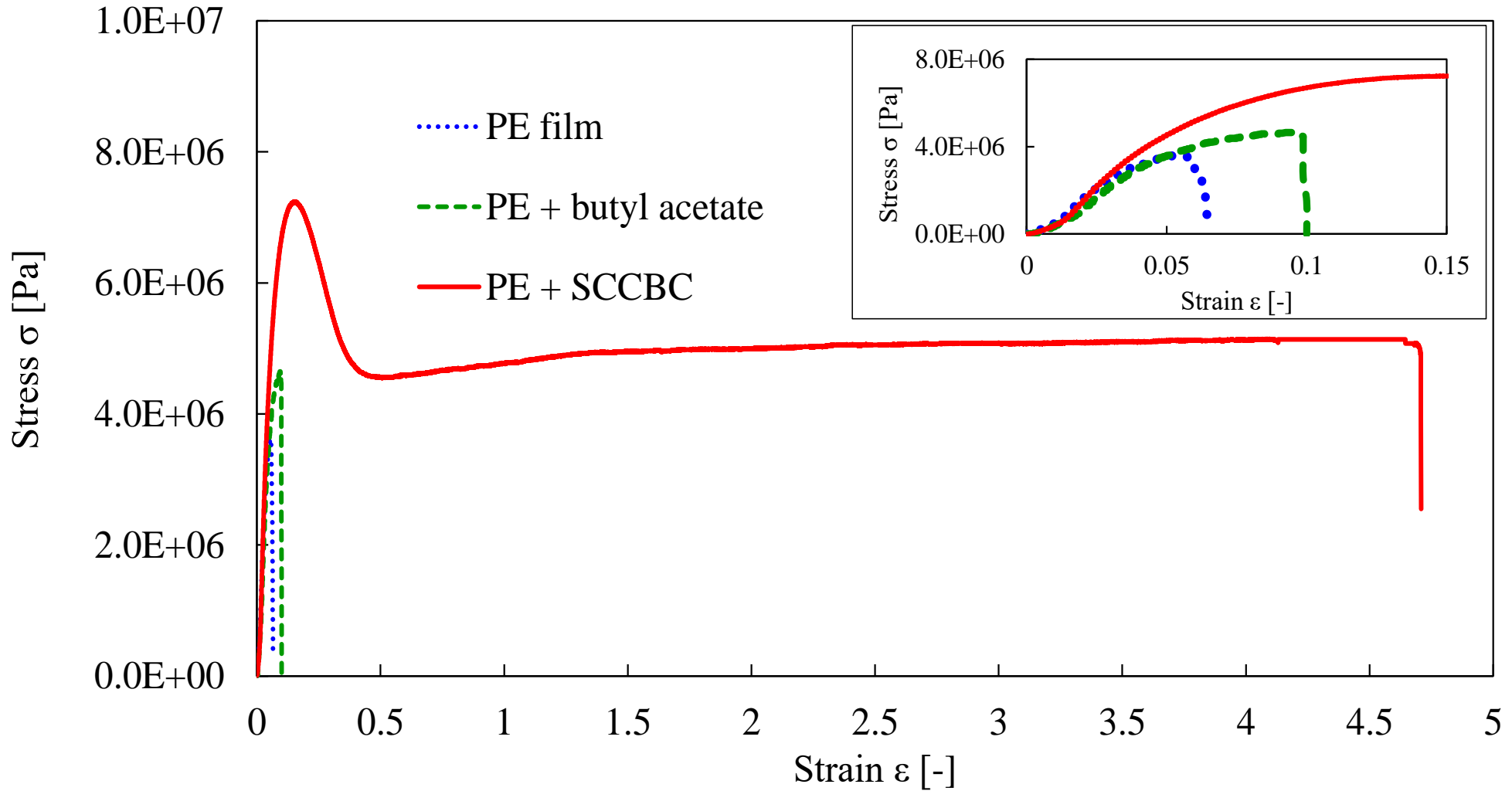
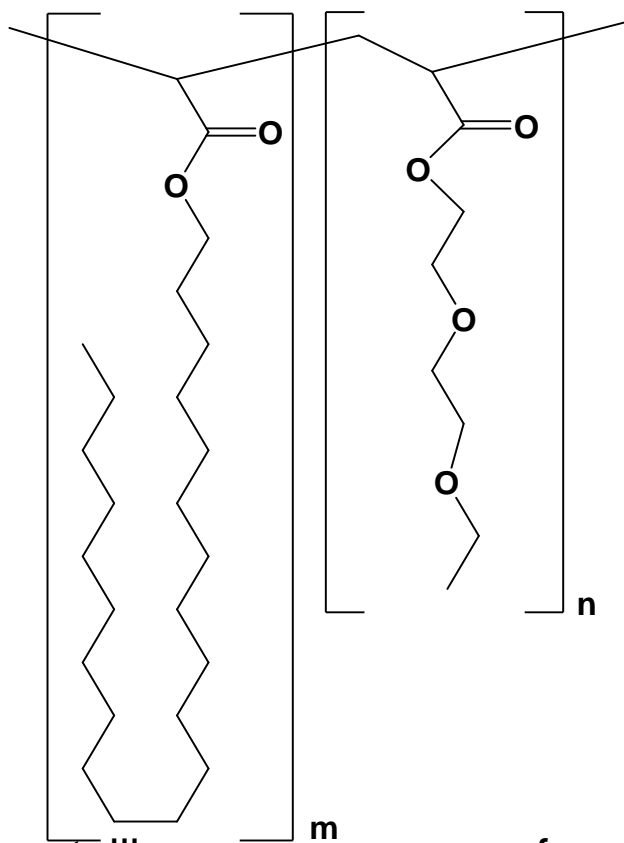


Fig. 8 The results of tensile test (stress- strain diagram). Blue dot line shows PE film, green dot line shows PE film wiped with butyl acetate, and red line shows PE film modified with SCCBC.

# 表面親水化

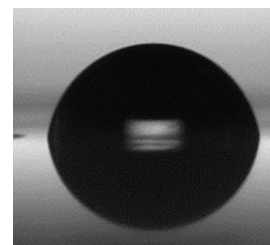


side-chain crystalline  
monomer

Behenyl  
Acrylate:BHA

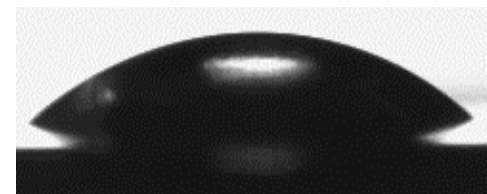
functional monomer  
(hydrophilic)

Di(ethylene glycol)  
ethyl ether  
acrylate:DEEA



Original PE film

85.4°



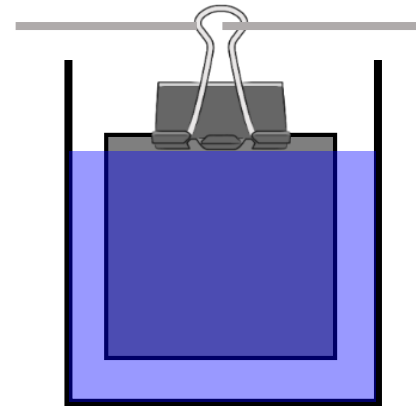
0.3wt% 溶液のコーティング

40.0°

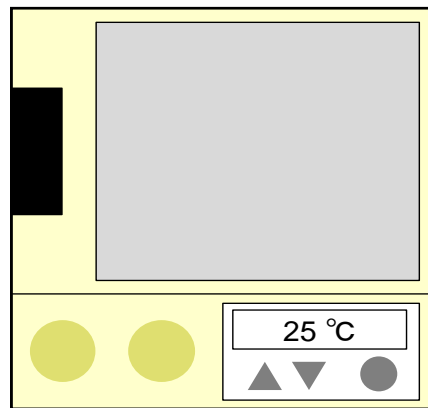
# 改質基板に対する血小板粘着試験



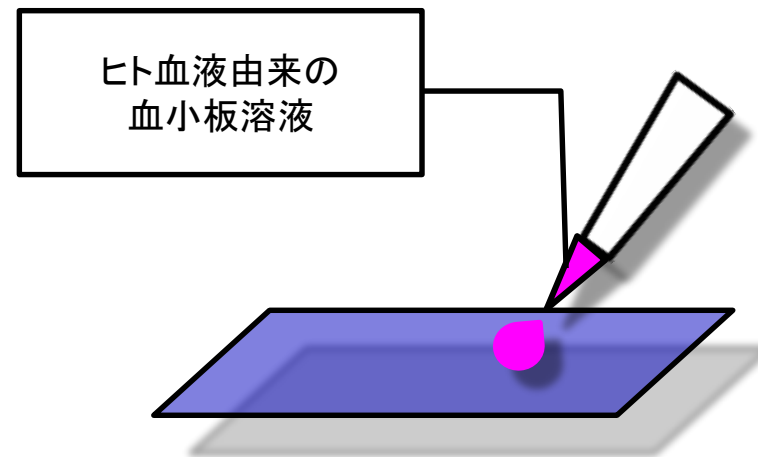
PE基板



酢酸ブチル溶液に浸漬

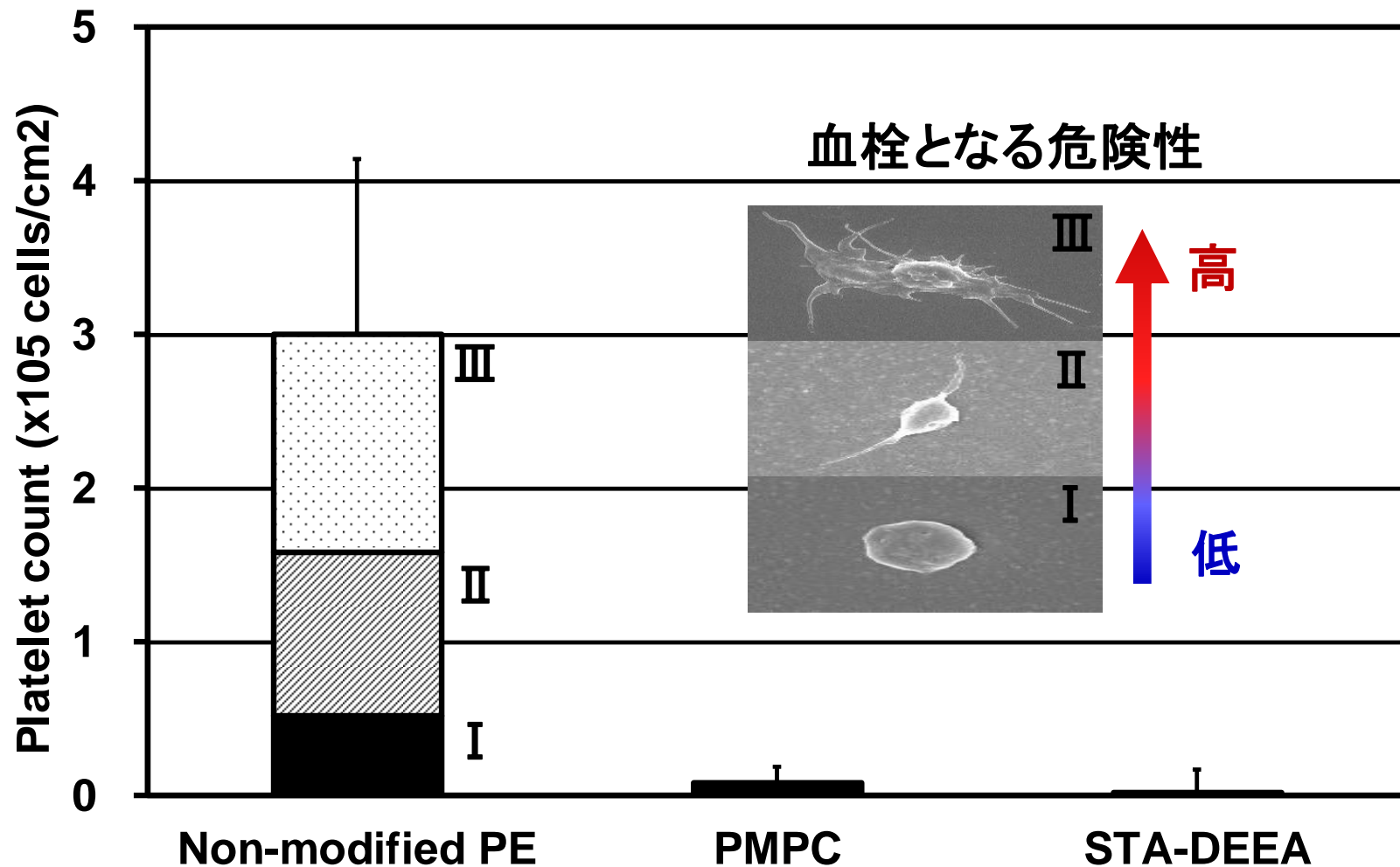


真空乾燥  
常温, 30 min



血小板粘着試験

# 改質基板の抗血栓性



- 非改質: かたちが異なる血小板が多数吸着・付着した
- STA-DEEA: 医療用ポリマー(PMPC)に類似し血小板の吸着・付着はなかった

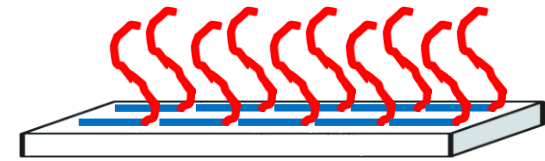


# 本手法の特徴

基本的に、目的生体機能性を機能性部位に持つ側鎖結晶性ブロック共重合体の希薄溶液(～1wt%)に浸漬するのみ

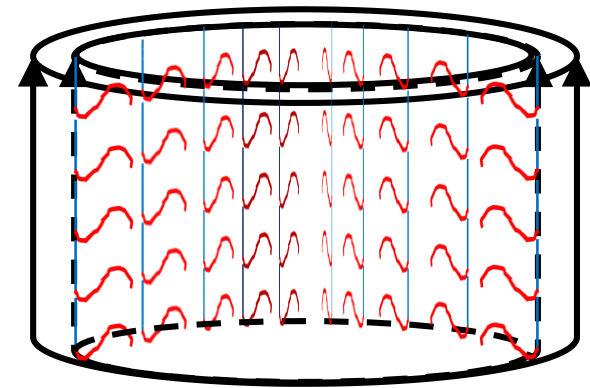


平板はもとより、閉鎖系、あるいは小口径や複雑形状をした内面構造、さらにはごく薄膜の構造体に対しても適用が可能

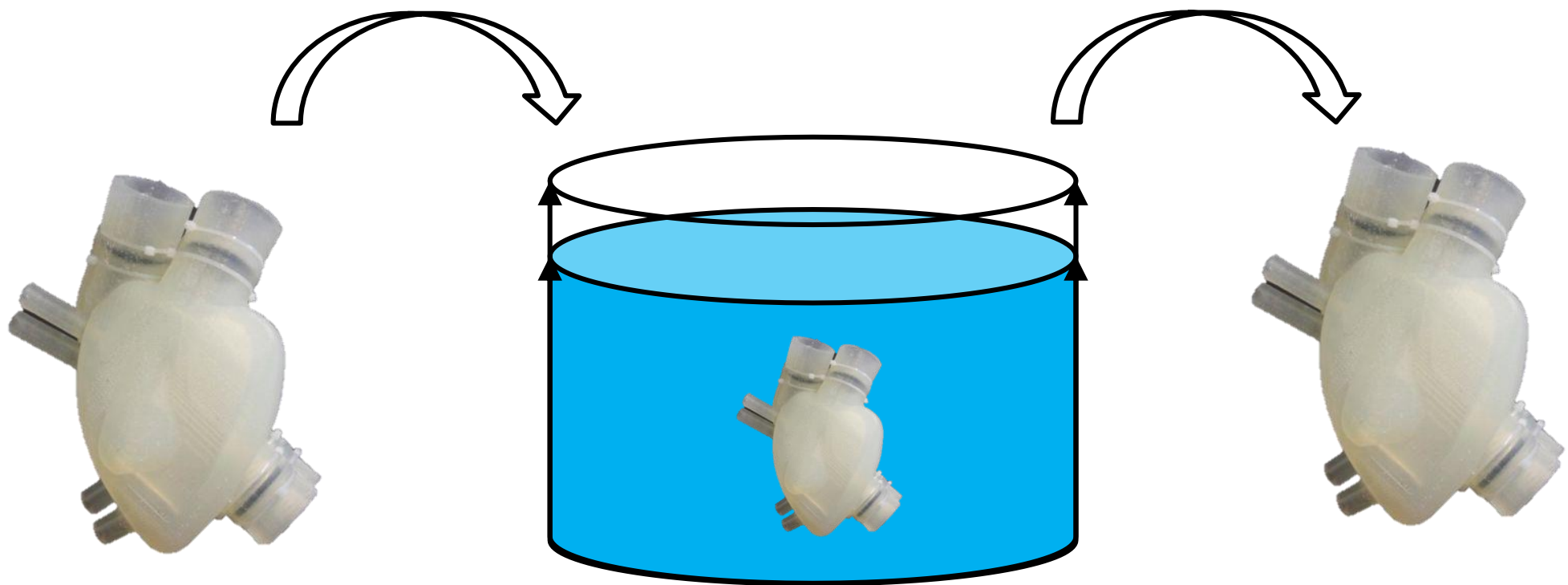


修飾に際し、過激な薬品の使用や、触媒残渣などの懸念がない

広い面積に対しても、連続的な改質が可能



# 将来的なバイオマテリアル創製



3Dプリンターなど  
による造形

SCCBCによる改質

乾燥後、使用

## 特許性・有用性

- ◆ これまで閉鎖系あるいは曲面形で均質に抗血栓性の高分子を基板上に生成できる手法は開発されていなかった。
- ◆ 本技術により、閉鎖系や血流のある人工臓器に対して、剥離することなく、実使用に耐えるバイオマテリアルを商業生産することが可能となる。
- ◆ 当該技術は抗血栓性だけでなく、たんぱく質の吸着抑制や薬剤の徐放など、多様な医療用途への展開が可能である。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 抗血栓性材料、抗血栓性材料の製造方法、人工臓器及び抗血栓性付与剤
- 出願番号 : 特願2019-077056
- 出願人 : 学校法人福岡大学  
: 国立大学法人九州大学
- 発明者 : 田中 賢(九州大学)  
平井 翔、八尾 滋

# お問い合わせ先

**福岡大学**

**研究推進部 産学官連携センター**

**TEL 092-871-6631**

**FAX 092-866-2308**

**E-mail [sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp](mailto:sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp)**