



国立大学法人

東京農工大学

Tokyo University of Agriculture and Technology

シルクフィブロイン-高分子化合物 複合体の開発

大学院工学研究院

生命機能科学部門

教授 中澤 靖元

2023年 9月 7日

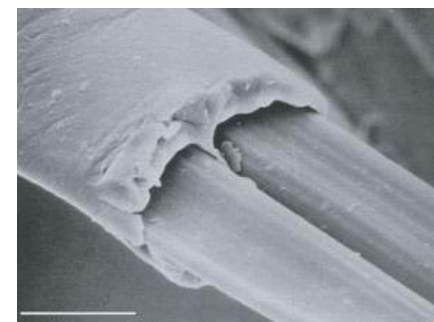
従来技術とその問題点

—再生医療用スキャフォールド素材例—

生分解性材料		長所	短所
人工材料	合成高分子材料	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分解速度、強度、形状などの制御が容易 ■ 構成成分の性格な同定が可能 ■ 成形性の高さ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分解されたときの生成物の毒性 ■ 生体への異物反応 ■ 低い細胞親和性
	無機材料		
天然高分子材料		<ul style="list-style-type: none"> ■ 高い細胞親和性 ■ 細胞の機能維持・分化に対する能動的な働きかけ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分解速度の制御が困難 ■ 低い材料強度 ■ 異種タンパク質による炎症性 ■ 完全な構成成分の同定が困難

再生医療材料としてシルクフィブロイン (SF)を利用することで
天然高分子材料のデメリットを解消

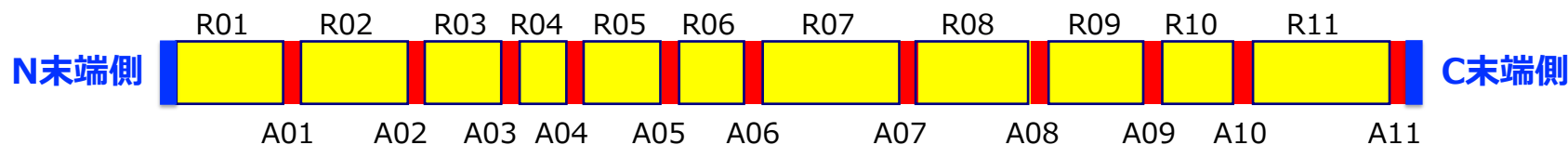
- カイコによる高純度フィブロインの**大量生産**
- 多様な成形加工法と、形態に基づいた**分解性・物性の制御**が可能
- シルクフィブロインが有する**低炎症性**



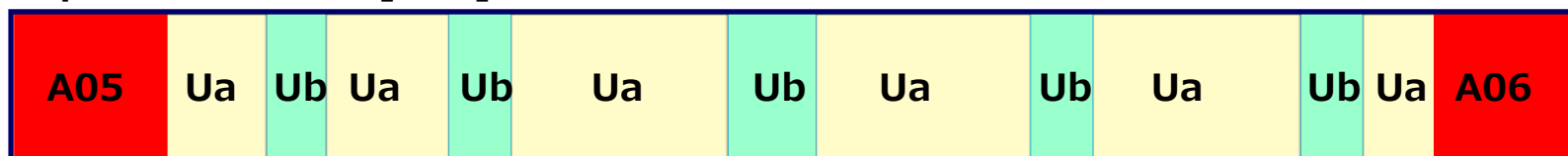
Z. Shao & F. Vollrath Nature 418, 741(2002)

従来技術とその問題点

—シルクフィブロイン一次構造—



Repetitive domain [R06]



領域名称	配列	二次構造	結晶性	存在率
結晶領域(Ua)	(AGSGAG) _n	β-sheet	高	56%
半結晶領域(Ub)	(AGYGAG) _n	Distorted β-sheet	低	33%

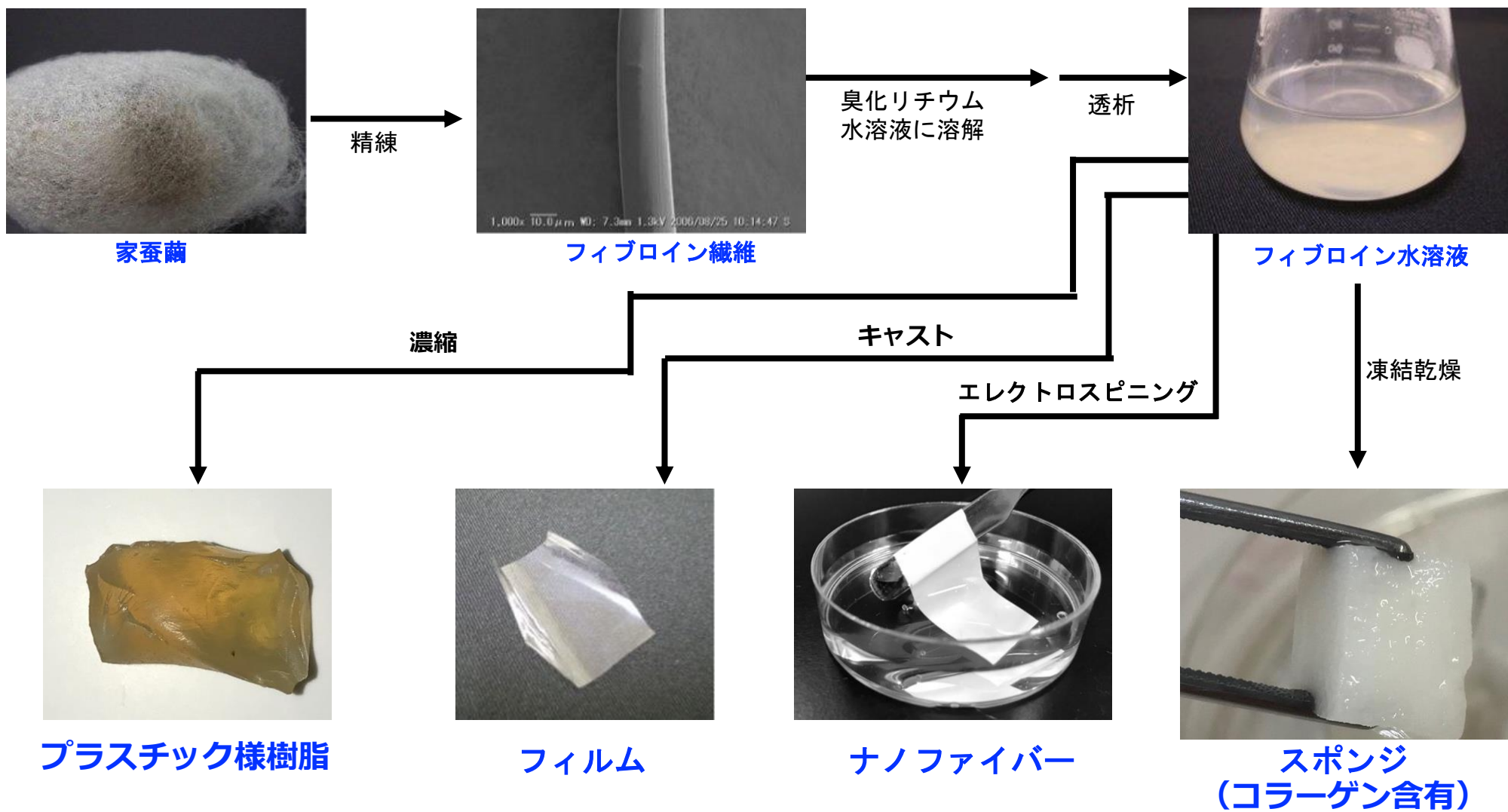
} 89%

(Zhou et al., Nucleic Acids Research, 28, 2413 (2000))

- 一次構造が非常に単純であり、結晶相と非晶相の周期構造を形成
- 反応性アミノ酸残基が局在している

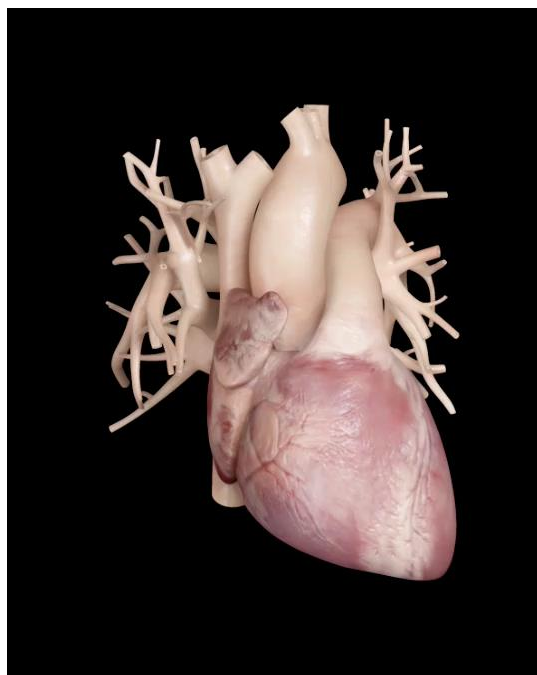
従来技術とその問題点

—シルクフィブロイン成形加工例—



従来技術とその問題点

—心臓修復パッチ—



シルクフィブロイン(SF)

- 😊 強度・耐久性
- 😊 弾性・分解性

ePTFE (延伸ポリテトラフルオロエチレン)



既存製品の課題

- ◆埋植時の血液漏出
- ◆劣化に伴う材料破綻
- ◆石灰化
- ◆血栓形成
- ◆成長性欠如



埋植後半永久的に材料形態を維持する必要がある

フィブロイン不織布
(エレクトロスピニング)
約30MPa



健常心における
ヒト心筋組織
約120kPa

シルクフィブロインを基盤としたシートデバイス
物性制御のため、他の高分子化合物との複合化 (ブレンド)

従来技術とその問題点

—SF複合化によるシートデバイス作製例— 熱可塑性ポリウレタンとの複合化



SF sponge



TPU

Sample name	SF (%)	PU (%)
SF	100	0
SF7TPU3 SF7BPU3	70	30
SF5TPU5 SF5BPU5	50	50
SF3TPU7 SF3BPU7	30	70
TPU BPU	0	100

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol

②射出速度

①電圧

④温度
⑤湿度

③シリンジ-ターゲット間距離

- ①電圧：17～22 kV (材料・重量比による)
- ②射出速度：12μl/min
- ③シリンジ-ターゲット間距離
- ④温度：25～30℃
- ⑤湿度：30～50%



SF-PU
混合シート

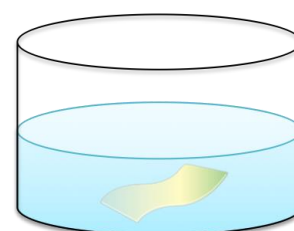


SF-BPU

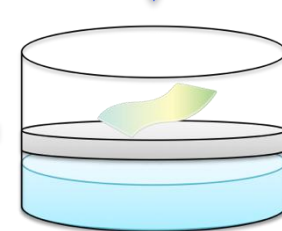


SF-TPU

γ線滅菌 (> 30kGy)



精製水
72時間浸漬

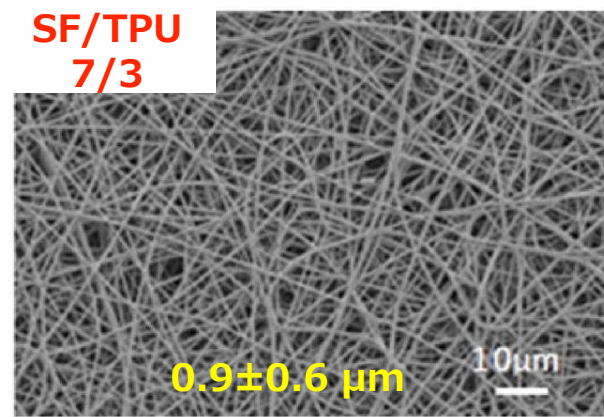
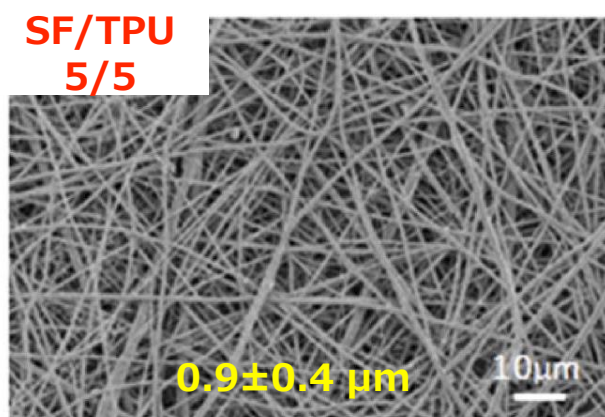
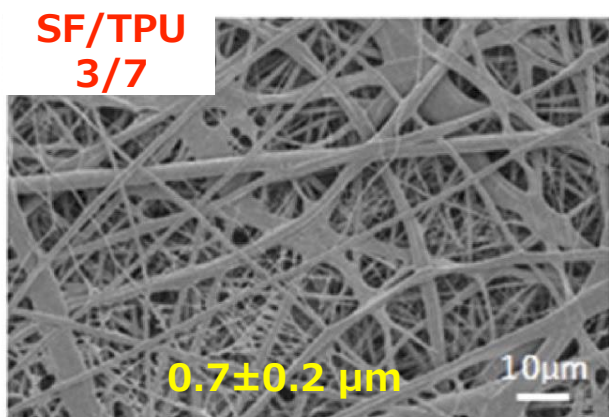


38℃, 100% RH
24時間静置

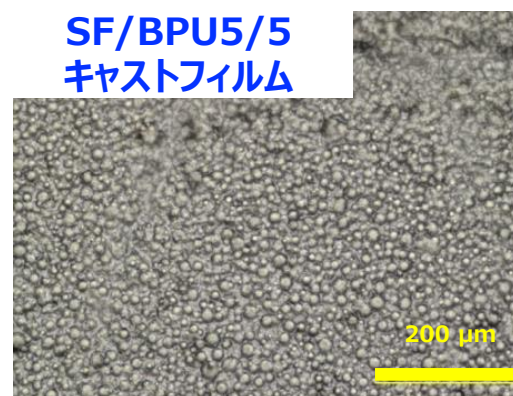
従来技術とその問題点

—SF複合化によるシートデバイス作製例—
熱可塑性ポリウレタンとの複合化

SF-PU不織布のSEM像



- 平均径1μm程度の繊維から構成
- PUの濃度によらず均一な繊維を形成
- 全ての不織布においてSFとPUの分離は確認されない
(キャストフィルムは分離する)

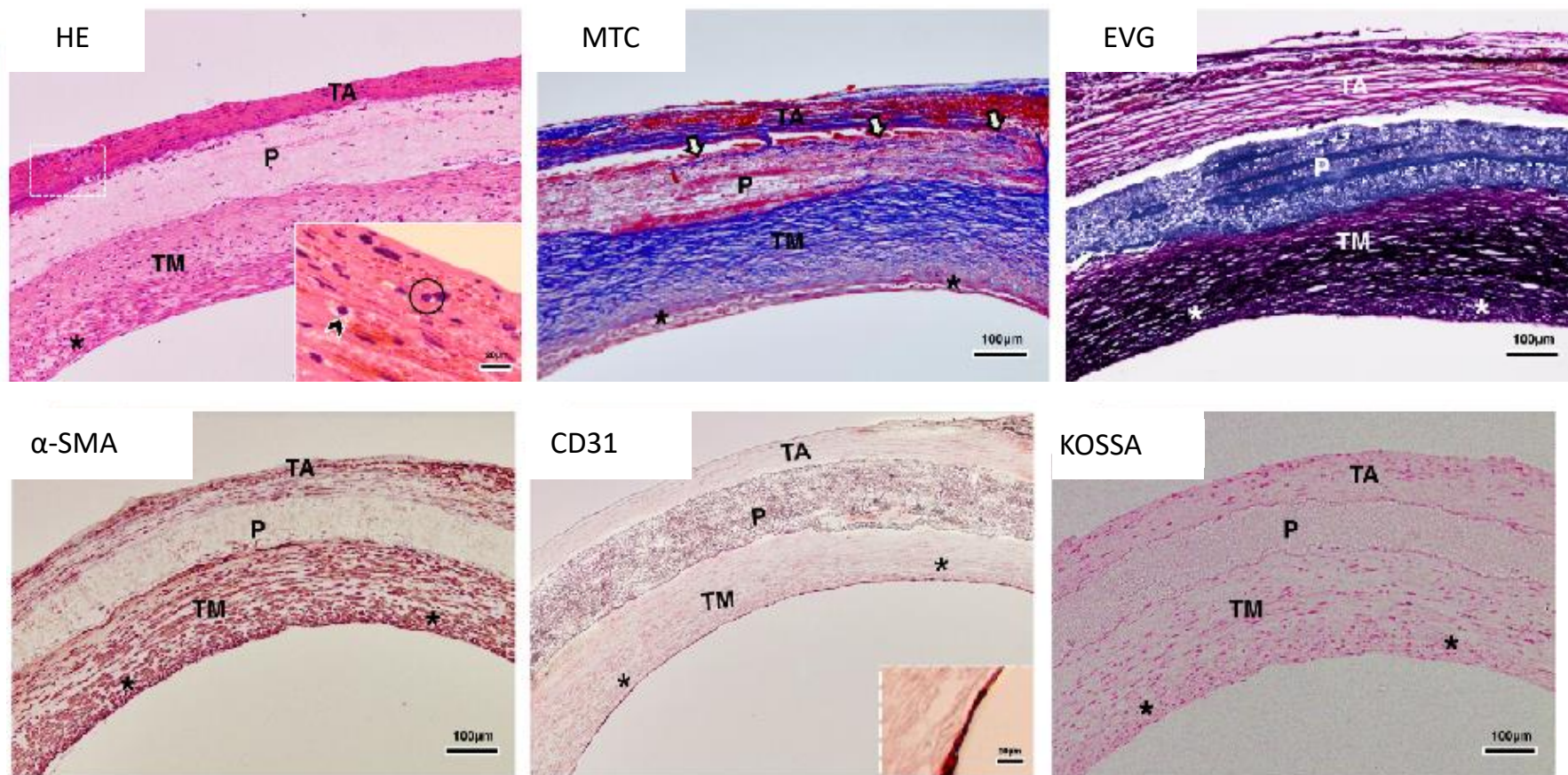


従来技術とその問題点

—SF複合化によるシートデバイス作製例— 熱可塑性ポリウレタンとの複合化

各重量比のSF-TPU不織布(SF7PU3)埋植実験 (6ヶ月)

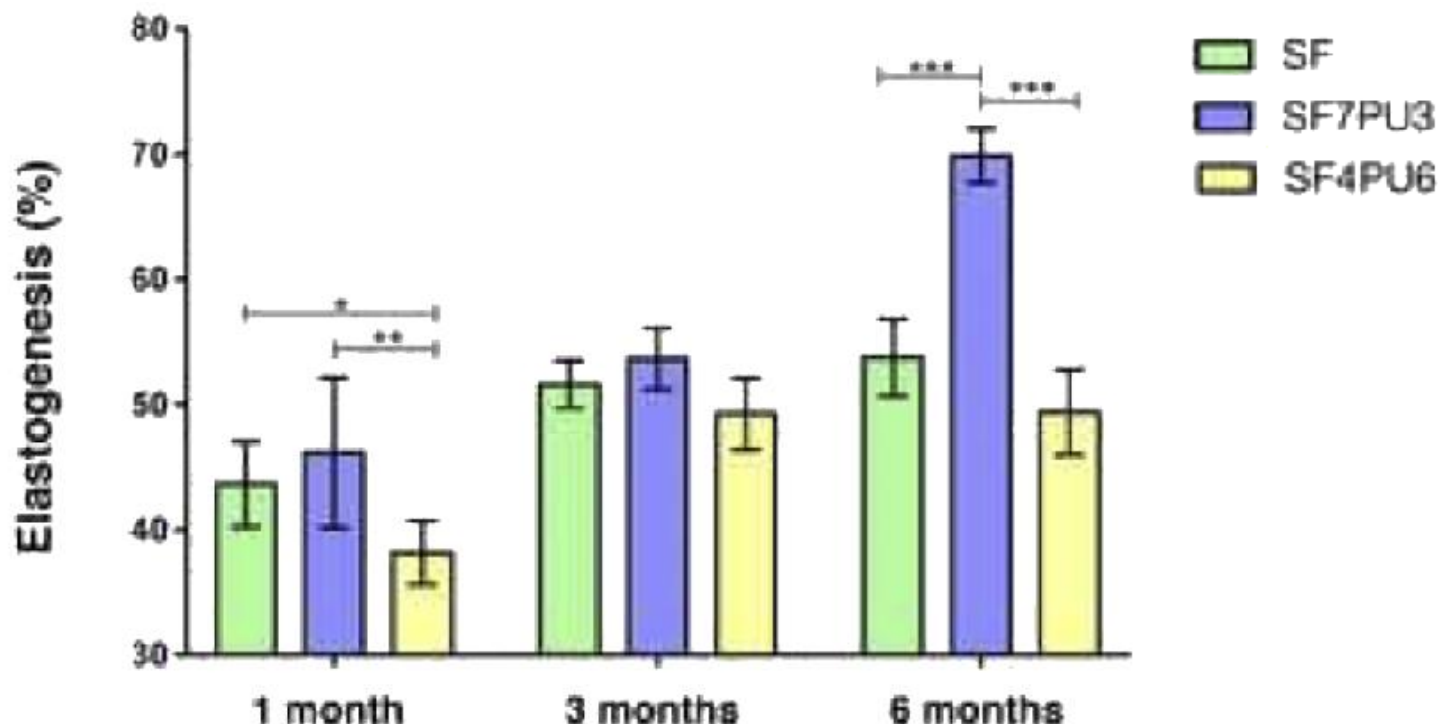
TA : tunica adventitia (血管外膜)
TM : tunica media (血管中膜)
Asterisk : tunica intima (血管内膜)
P : patch; パッチ
Arrow : tissue infiltration (組織浸潤)



従来技術とその問題点

—SF複合化によるシートデバイス作製例—
熱可塑性ポリウレタンとの複合化

弾性線維形成率



全て1ヶ月程度で生成。

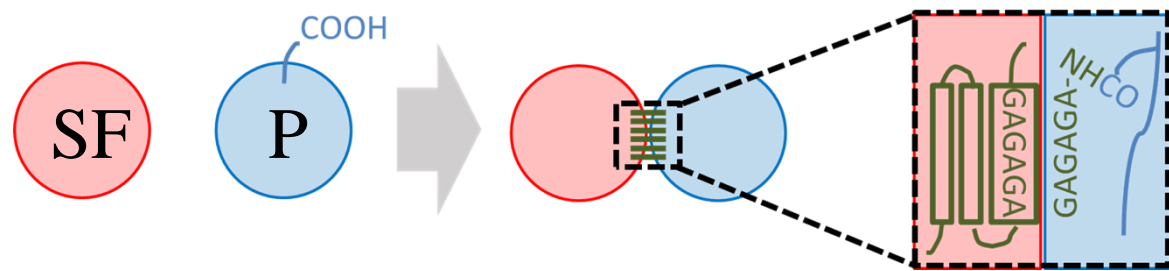
6ヶ月例では、**SF7PU3**が弾性線維形成率が高い

J. Mater. Sci. Mater. Med **28**, 191 (2017)

従来技術とその問題点

- 一般的にシルクフィブロインは、異種ポリマーと熱力学的に非相溶であり、その混合材量については、ポリマー間の界面接着性が低いことが知られている。
- これまでポリウレタンおよびポリカーボネート系の一部にシルクフィブロインと混和性を示すことを見いだし、組織工学材料の素材としての応用研究を進めている。
- しかしながら、上述したポリマーはいずれも、「比較的混和しやすい」のみに留まっており、材料の長期的使用による材料の劣化や素材間の剥離などが懸念される。
- シルクフィブロインと相溶（もしくは混和）し、物性が大きく向上する高分子化合物は現在のところ報告されていない。

新技術の特徴・従来技術との比較

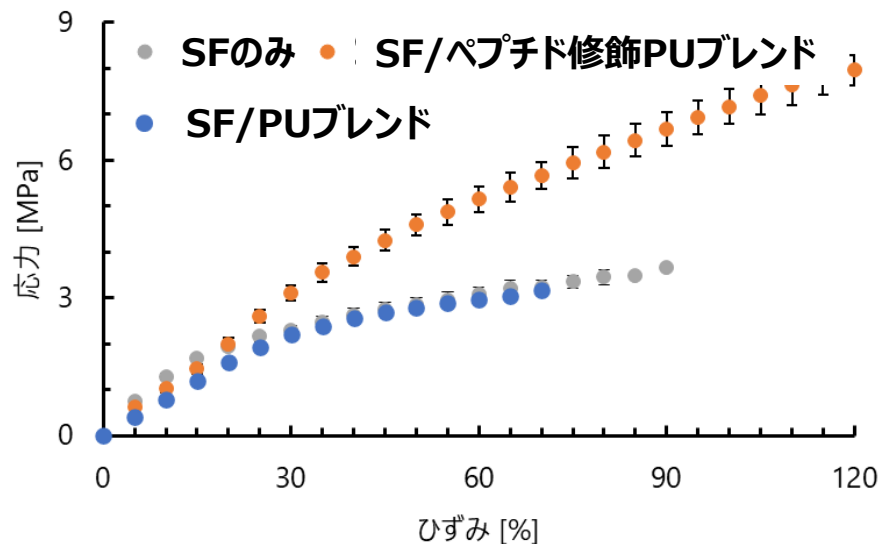


SF : シルクフィブロイン
P : 異種高分子
(ポリウレタンなど)

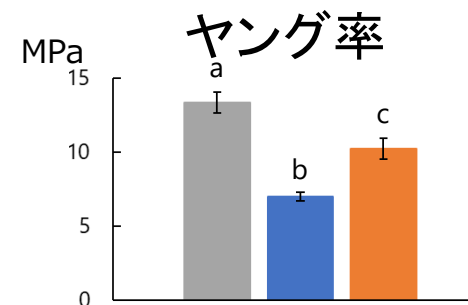
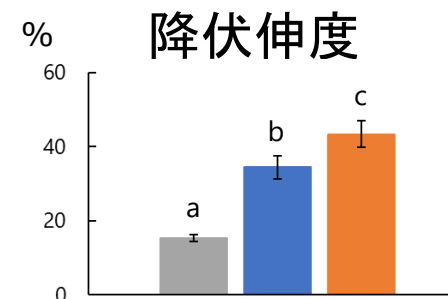
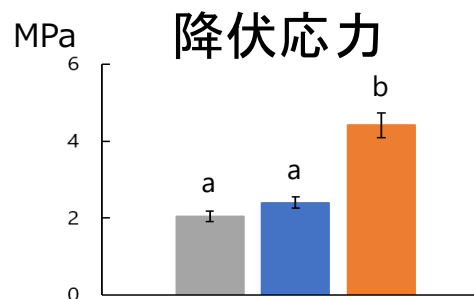
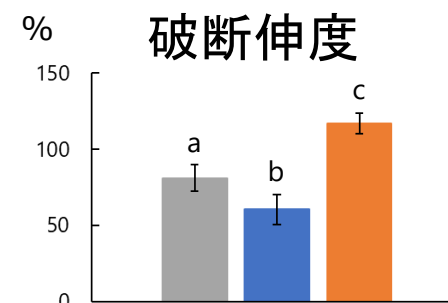
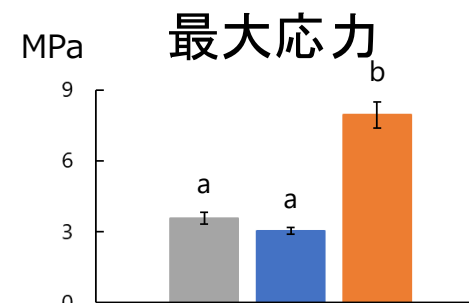
- 分子鎖中にカルボキシ基を含む高分子化合物に、シルクフィブロイン結晶領域に存在する反復配列のモデルペプチドを化学的に修飾する。
- 修飾した高分子化合物をシルクフィブロインとブレンドすることで、シルクフィブロインーポリウレタン界面の局所的な相互作用による相溶性の向上を図る。
- 本技術の適用により、シルクフィブロインの物性向上が期待される。

新技術の特徴・従来技術との比較

引張試験による物性評価



各グラフにおいて、異なるアルファベット間では有意差あり(p<0.01)

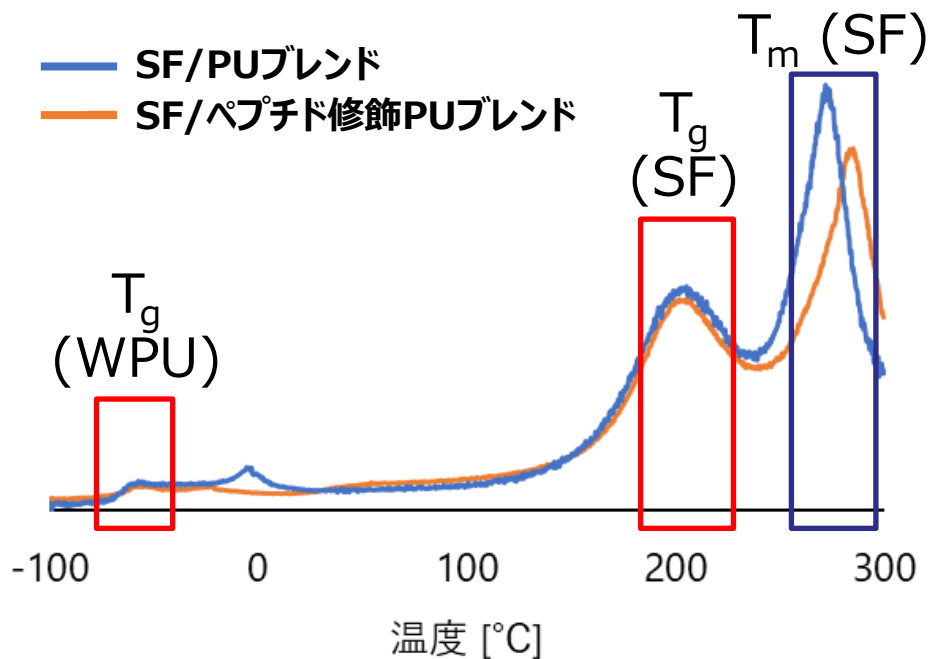


- ヤング率 : SF10 << SFG5 << SF5
- SF5, SF10と比べてSFG5では、最大応力・破断伸度・降伏応力・降伏伸度が上昇

PUへのペプチド修飾による相溶性の向上を示唆

新技術の特徴・従来技術との比較

動的粘弾性測定より得られた損失正接 (tanδ)



T_g : ガラス転移温度 (非晶部の運動性増加)
 T_m : 結晶緩和温度 (結晶部の運動性増加)

	T_g (WPU)	T_g (SF)	T_m (SF)
SF/PUブレンド	-56.9±3.53	204±1.00	272±0.19
SF/ペプチド修飾PUブレンド	-53.6±3.22	203±1.32	284±1.29

- ポリウレタンへのペプチド修飾により、SFとポリウレタンの T_g が近接
→SF-WPU間の相溶性が向上
- ポリウレタンへのペプチド修飾により、SF結晶緩和温度が10°C以上上昇
→熱安定性が向上

新技術の特徴・従来技術との比較

- 少量のシルクフィブロインモデルペプチドを高分子化合物に修飾することにより、**シルクフィブロインと合成高分子の混和性を向上**させることに成功した。
- 先行研究で実施してきた、シルクフィブロイン-合成高分子ブレンド材料の**物性を向上（ヤング率、破断伸度、最大応力の増加）**させることができた。
- また混合によって降伏応力や降伏伸度が増加した。これは、動的な環境下で機能する人工血管や心臓修復パッチ、人工弁膜等において、**塑性変形を抑制する効果**を有している。

想定される用途

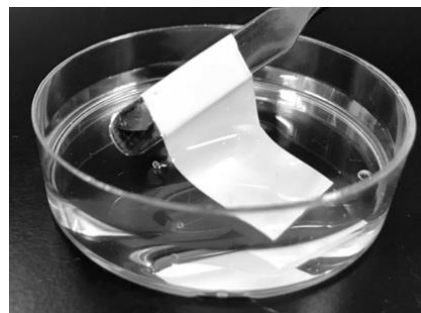
- 組織再生型人工血管（シート）
- 組織再生型心臓修復パッチ・心臓弁（シート）
- 人工軟骨（スポンジ・樹脂）
- 創傷被覆材（シート）
- 機能性アパレル素材（シート）
- シルク製一般工業製品



プラスチック様樹脂



フィルム



ナノファイバー



スポンジ

例：実用化に向けた課題

- カルボキシ基を有する一部の合成高分子について、物性が向上することを確認済み。
- ポリウレタン以外にも様々な高分子化合物での素材作製を実施。
- シルクフィブロインとブレンドする高分子化合物へのペプチド修飾条件を確立する

例：企業への期待

- 医療に限定せず、様々な分野でのシルクフィブロイン素材の応用を希望
- シルクフィブロインを基盤とした様々な素材応用にご興味があれば、ご相談ください。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：樹脂組成物、医療用材料、及び、
樹脂組成物を生産する方法
- 出願番号：出願済み、未公開
- 出願人：東京農工大学
- 発明者：中澤 靖元、秋岡 翔太、松本 祐里

お問い合わせ先

東京農工大学
先端産学連携研究推進センター

Tel 042-388-7550

Fax 042-388-7553

e-mail suishin@ml.tuat.ac.jp



MORE
SENSE

Tokyo University of
Agriculture and Technology

