

補助事業番号 2021M-114

補助事業名 2021年度 人工肺用膜へと展開する自己修復能と血液適合性を有した弾性ゲルの開発 補助事業

補助事業者名 東北大学大学院工学研究科材料システム工学専攻 准教授 森本展行

1 研究の概要

本補助事業では体外式膜型人工肺(ECMO)の核となる膜型人工肺の開発に向け、新規な多機能性ハイドロゲル膜の創製を比較的安価に調製できるスルファベタインモノマーの設計から行った。得られたスルファベタインハイドロゲルを人工肺の機能として必要な弾性や成型能として力学特性や自己修復能を評価した。引張試験による力学特性試験の結果から、平行膨潤させたハイドロゲルの架橋度を1.0%から0.1%に下げることによって破断時応力の低下を6割程度に抑えつつ、伸び率を7倍以上の850%までに増加させることに成功した。さらに架橋度を0.1%としたときのゲル間における高い接着性と切断ゲルの迅速な自己修復性についても確認できた。血液適合性の評価を行ったところ、血漿成分の吸着・吸収は認められるものの、ゲル上への細胞の接着は著しく抑制できることを明らかとした。

2 研究の目的と背景

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における重症患者数の急激な増加によるECMO利用に関する問題が顕在化している。今後の未知な感染症の流行に備え、簡便な操作で長期に渡り安全・安心に利用できる、患者にも医療関係者にも優しい汎用型ECMO装置の開発が急務である。そのため、この装置において最も改善が必要と考えられる人工肺用の膜として利用できる機能性ハイドロゲルの開発を目的とした。

3 研究内容

<http://www.material.tohoku.ac.jp/~seitai/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%B2%BB/mn3.html>

ツビッターイオン型モノマーとして、硫酸基をアニオン性基に有したスルファベタインメタクリレート(ZBMA)モノマーの合成を行った。続いてZBMA(1.0M)と架橋剤としてN,N'-メチレンビスアクリルアミド(BIS)をZBMAに対しそれぞれ0.1, 0.3, 1.0 mol%となるように、ラジカル重合開始剤を1.0 mol%で加えて30°C、18時間重合してZBMAゲルを得た。得られたZBMAゲルはいずれの架橋度でも白濁しており、純水中での含水率は70%前後と架橋度の違いにより大きな変化は認められなかった。凍結乾燥したZBMAゲル内部構造の走査型電子顕微鏡(SEM)観察より、BIS:1.0のハイドロゲルでは網目状の構造を有するのに対し、BIS:0.3ハイドロゲルではその網目構造が大きく荒くなり、BIS:0.1のZBMAゲルでは3 μm程度の中実の微粒子がランダムにつながった様なネットワーク構造へと変化した。

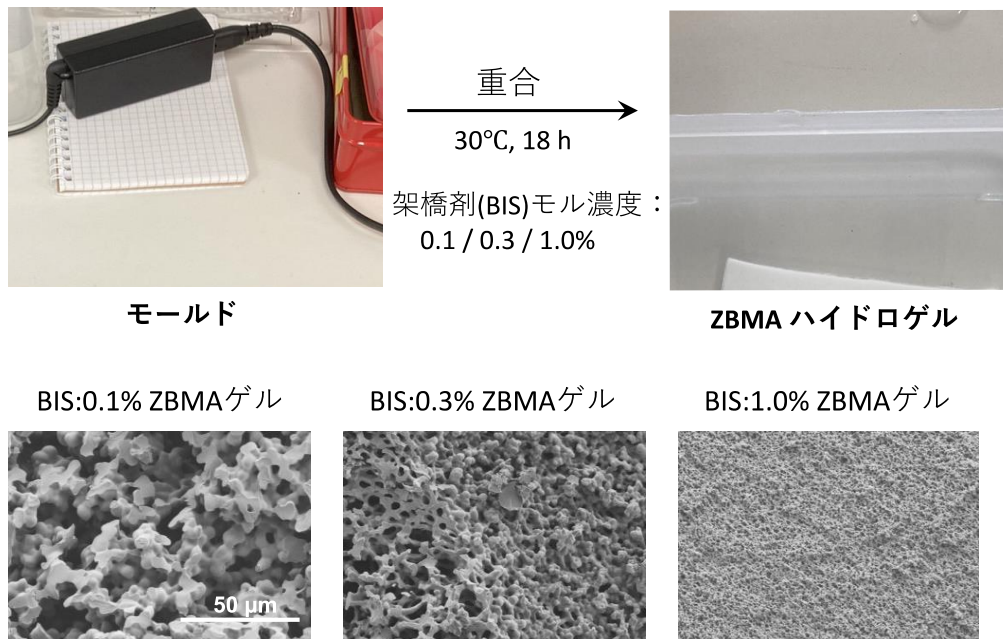


Figure 1 ZBMA ハイドロゲルの調製（上）と各ゲルのSEM像（下）

次にゲルの引張試験により力学特性を評価した。20 mm x 50 mm x 2 mmの短冊状のゲルを調製後、リン酸緩衝液（PBS）で平衡膨潤させたハイドロゲル膜に対し、精密万能試験機を用いて室温で100 mm/minの引張速度でハイドロゲルが破断するまで引張試験を行った。Figure 2にPBS中で平衡膨潤させたZBMAゲルの引張試験より得られた応力-ひずみ曲線を示す。これより架橋度が高いとき最もヤング率が高く架橋度が下がると低くなることわかる。これらのゲルは応力付加に対して破断まで直線的に増加していき、破断時の伸び率は架橋度を下げることで伸長度が著しく高くなり、BIS:0.1のZBMAゲルはBIS:1.0のおよそ7倍の750%にも達することがわかった。同様の試験を純水に対して平衡膨潤させたZBMAゲルに引張試験を行うとBIS:0.3、BIS:0.1のZBMAゲルにおいてヤング率、最大応力に有意差は認められない一方で、破断時伸長度は平均値で100%以上の増加が認められた。この差違はゲル内部の構造変化とともに、化学架橋による分子鎖の自由度も大きな影響を与えていると考えられた。次に切断したZBMAゲルに対する自己修復能をもちえるか検討を行った。はさみでゲルを切り離した後、切断面を張り合わせて10分間放置後に両端をピンセットでつかみ引っ張ったところ、切断面が接着し、引き伸ばされている挙動が観察されたことから自己修復性を示した。ここでは不可逆な化学架橋が切断されているため、スルホベタイン側鎖間の相互作用が働くことで自己修復性を示したと考えられた。接着性に基づく修復であることからその回復は速く、張り合わせて10分程度で最も高いパフォーマンス

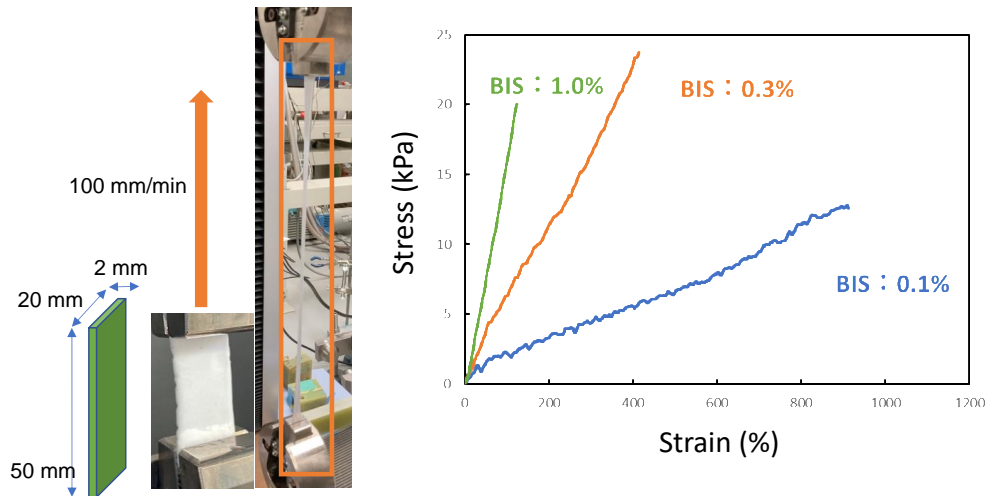


Figure 2 (左) ZBMA ゲルの引張試験 (右) PBS 膨潤させた ZBMA ゲルの応力-ひずみ曲線

を示したが、正確な定量値を得るには至っていない。

ZBMAゲルの血液適合性評価としてタンパク質吸着性評価を行ったところ、いずれの架橋度のゲルも対照として用いたPET膜と比較して著しく高いタンパク質量が吸着していると算出された。ところが細胞接着性を検討したところ、PET上には凝集した細胞の接着が認められるが、ZBMAゲルはいずれもその細胞接着は抑制されていた。これは血清タンパク質がゲル内に一定量侵入したため、タンパク質吸着として検出されていたと推察されるが、タンパク質のゲル内への侵入抑制がゲル調製条件の再検討から達成できておらず、今後の課題

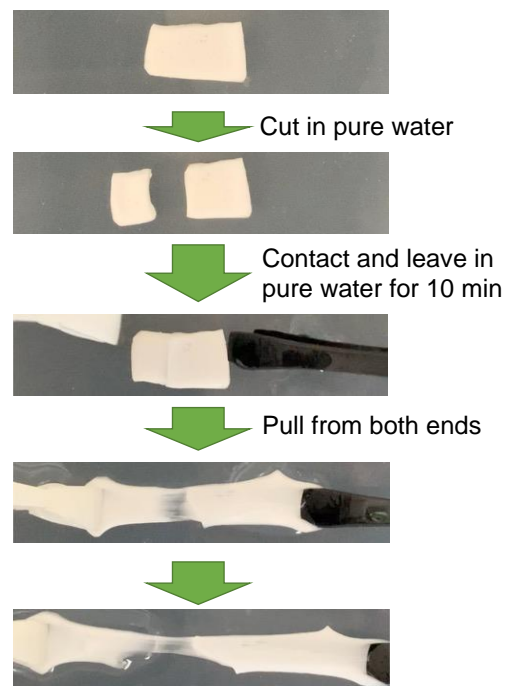


Figure 3 ZBMA BIS:0.1 ゲルの自己修復性

として挙げられる。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

力学特性・修復性として興味深いスルホベタインハイドロゲルにタンパク質の吸着・吸収を抑制できるナノ構造での調製を可能とすることにより人工肺用膜としての展開が拓けてくると考えている。一方で現在、ゲルの物質吸収能と接着能を利用した新規細胞培養法の創製にも着手しており、新たな三次元細胞培養法を確立することで、創薬研究におけるスクリーニング法へと応用可能である。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

20年を超える研究歴のうち、ポリウレタンエラストマーの血液適合性付与、ナノ構造化ハイドロゲルの設計、新規スルホベタインポリマーの創製などの研究のエッセンスが詰まった内容となっており、スルホベタインモノマーと架橋剤のみからなる力学特性の優れたハイドロゲルの調製に成功したことは、まさに本事業者のこれまでの知見によるものであると自負している。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

該当なし（論文執筆中）

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

該当なし

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 東北大学大学院工学研究科材料システム工学先行

(トウホクダイガクダイガクインコウガクケンキュウカザイリョウシステムコウガクセンコウ)

住 所： 〒980-8579

宮城県仙台市青葉区荒牧字青葉6-6-02

担 当 者 准教授 森本展行(モリモノブユキ)

E - m a i l : morimoto@material.tohoku.ac.jp

U R L : <http://www.material.tohoku.ac.jp/~seitai/>