

氏 名	すがわら たかし 菅 原 隆
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 56 号
学位授与の日付	平成 9 年 11 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	Molecular and Surface Designs Used for Biocompatible Biomedical Devices
審 査 委 員	(主査) 教 授 木 村 良 晴 教 授 功 刀 滋 教 授 村 上 章 京都大学 牧 野 圭 祐 教授 松 田 武 久 国立循環器病 研究センター 教授

論 文 内 容 の 要 旨

医用高分子デバイスは、血液や生体組織と直接接触するため、強度や耐久性などの力学的適合性の他、生体適合性を有することが不可欠である。後者は主として表面によって決定されるため、これまでは、i) 表面グラフト重合、ii) 固-液相での官能基変換、iii) コーティング等の方法により改質が行われてきたが、微細修飾を施すことは困難であった。本研究は、フェニルアジド基の光化学反応を利用した新しい材料表面改質法に関するものであり、この方法を用いることにより、種々の官能基を表面に必要な密度で容易に導入できる。本論文は、研究の位置づけを述べた序章と三部10章の本文より構成されている。

第一部では、フェニルアジド基を側鎖に持つアジドスチレンと種々のモノマーとを組み合わせる共重合体を合成し、光反応により基材表面の微細修飾を行い、その表面での細胞の応答を研究した。第1、3章では、アジドスチレンとN,N-ジメチルアクリルアミドの共重合体を培養用シャーレの表面に塗布後、フォトマスクを通して紫外光照射し、未反応の共重合体を流水で除去することによりミクロンオーダーの親水-疎水パターンを形成させた。そして、内皮細胞をこの微細加工した人工基材上で培養すると、共重合体が固定された親水部位には細胞接着が起こらず、シャーレの表面が露出した疎水部位にのみ細胞が接着するため、用いたフォトマスクの形態と同じ微細さで細胞組織パターンが形成されることを確認した。また、その伸展速度の異方性についても検討を加えた。第2章では微細加工した同表面にまずコラーゲンを吸着させ、ついで神経類似細胞を播種した。この場合も未露光部にのみ細胞は接着し、同様の微細パターンが得られた。さらに神経成長因子を加えると神経突起の成長が生じて接着細胞間が連絡され、人工的な神経回路網が構築されることを見いだした。第4章では、アジドスチレンと疎水もしくは荷電モノマーとを組み合わせる共重合体を合成し、非荷電親水性フィルムの表面に塗布して同様の光照射を行った。この場合、照射部位に細胞接着が起こり、未露光部には細胞が接着しないことを確認した。

第二部では、フェニルアジド基や α -ニトロベンジル基の導入により、基材表面に蛋白質及びその誘導体を光化学固定し、その細胞接着性を制御する方法を検討した。第5章は、蛋白質にフェニルアジド基を導入して基材表面に吸着後光照射する方法、また逆に、基材表面にフェニルアジド基を導入して蛋白質を基材表面に吸着後、光照射する方法について述べている。また、第6章では、 α -ニトロベンジル基を側鎖に導入したポリマーを用いた蛋白質の化学固定について述べている。この方法では、 α -ニトロベンジルエステルの光分解により生成するカルボキシル基のアミド化反応を固定化に利用するものである。第7章では、細胞接着のリガンドであるRDG部位を有するペプチドのN端にフェニルアジド基を結合させ、非荷電親水性の基材表面に吸着後、光固定させて微細修飾を行った。そしてこの表面では、内皮細胞は露光部の

RGD 固定部位にのみ接着し、微細な細胞組織パターンが形成されることを確認した。

第三部では、新しいビニル系親水性高分子の分子設計、新規グラフト重合による表面親水化、及び光固定化法による表面ヒドロキシル化について研究した。第8章は、疎水性の高分子主鎖の周囲を水酸基やアミド側鎖で覆い、側鎖の運動性と親水性の関係について系統的に検討した。第9章では、ポリアリルアミンにフェニルアジド基を化学結合させ、基材表面に吸着後フォトマスクを用いて化学固定した。ついで、カルボキシル基を持つアゾ系重合開始剤を結合させて表面グラフト重合を行ない、この方法の有効性について述べている。第10章では、長鎖アルキル基の片末端にフェニルアジド基、もう一端に水酸基（1～9個）を持つ分子を合成し、疎水性表面に吸着させた後、光化学固定して材料表面を親水化する方法について記述している。

以上のように、申請者は、フェニルアジド基を種々の合成高分子、蛋白質、或いは生理活性ペプチドに導入し、その光化学反応により固定化する手法を用いて各種材料の表面の微細加工を行ない、それらの表面での細胞応答について検証した。また、親水性高分子の分子設計・合成を行い、医用高分子の生体適合化、デバイスの高機能化を図ることに成功した。

論文審査の結果の要旨

申請者は、1989年より9年間にわたって国立循環器病センターで、医用材料の研究を行ってきた。特に、フェニルアジド基の光化学反応を利用し、汎用性が高く微細加工性に優れた表面修飾法を世界に先駆けて開発し、各種の機能性医用材料の設計に用いた。材料の生体適合化には、主として非荷電親水性高分子の拡散層を表面に形成させて蛋白質・基材間の相互作用を極小にして生体反応を刺激しないようにするアプローチ（生体不活性化）と基材表面に疎水性或いは荷電を導入し、蛋白質や細胞の付着を促進して生体活性化を計り、その表面に擬似的な組織を形成させるとともに生体組織の再構築を促して“自己化”を獲得するアプローチ（生体活性化）がある。これらを具体化するためには、界面の最外層の構造設計と、基材への化学固定化技術の開発が必要である。申請者は、（1）フェニルアジド基を種々の合成高分子、蛋白質、或いは生理活性ペプチドに結合させて光反応させる手法を用いて、基材表面の微細加工技術の開発に成功した。（2）この微細加工表面において、蛋白質固定・細胞接着をミクロンオーダーで制御し、擬似細胞組織・神経回路を調製することに初めて成功した。（3）多官能性親水基を有する高分子の性質ならびに基材表面の新しい親水化技術を開拓した。これらの知見は、医用高分子の表面設計・生体適合化および医用デバイスの高機能化の実現に一つの方向性を示すものとして高く評価される。本論文は、このように生体適合性材料の分子設計と表面設計を多面的に検討したものであり、その内容は次の10報に報告されている。このうち4報が申請者を筆頭著者としており、いずれも優れた内容の論文である。

- 1) "Development of surface photochemical modification method for micropatterning of cultured cells" T. Matsuda and T. Sugawara, J. Biomed. Mater. Res., 29, 749-756 (1995).
- 2) "Two-dimensional cell manipulation technology. An artificial neural circuit based on surface microphotoprocessing" T. Matsuda, T. Sugawara and K. Inoue, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 38(3), M243-M247 (1992).
- 3) "Control of cell adhesion, migration, and orientation on photochemically microprocessed surfaces" T. Matsuda and T. Sugawara, J. Biomed. Mater. Res., 32, 165-173 (1996).
- 4) "Synthesis of phenylazido-derivatized substances and photochemical surface modification to immobilize functional groups" T. Sugawara and T. Matsuda, J. Biomed. Mater. Res., 32, 157-164 (1996).
- 5) "Photochemical protein fixation on polymer surfaces via derivatized phenylazido group" T. Matsuda and T. Sugawara, Langmuir, 11, 2272-2276 (1995).
- 6) "Development of novel protein fixation method with micron-order precision" T. Sugawara and T.

Matsuda, Langmuir, 11, 2267-2271 (1995).

- 7) "Photochemical surface derivatization of a peptide containing Arg-Gly-Asp (RGD)" T. Sugawara and T. Matsuda, J. Biomed. Mater. Res., 29, 1047-1052 (1995).
- 8) "Synthesis of multifunctional, nonionic vinyl polymers and their ^{13}C spin-lattice relaxation times in deuterium oxide solutions" T. Matsuda and T. Sugawara, Macromolecules, 29, 5375-5383 (1996).
- 9) "Novel surface graft copolymerization method with micron-order regional precision" T. Matsuda and T. Sugawara Macromolecules, 27, 7809-7814 (1994).
- 10) "Synthesis and photochemical surface fixation of hydroxylated cascade molecules" T. Sugawara and T. Matsuda, J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., 35, 137-142 (1997).