

# 予稿集

## 口頭発表

第1日: 11月12日(月)

## Advanced design of hydrogel matrices for tissue regeneration

Division of Polymer Chemistry, Department of Chemistry – Ångström Laboratory, Box 538, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Department of Bioengineering, School of Engineering, The University of Tokyo

Jons Hilborn<sup>1</sup>

### Introduction

Until recently, the ECM has often referred to by enigmatic terms such as "ground substance". However, the ECM has recently received considerable attention due to its importance in cell-cell signaling, wound repair, cell adhesion and tissue function. New mechanisms of cell adhesion with the ECM are found with considerable frequency, but all seem to involve cell-surface receptors for molecules that are found in the space surrounding the cell (pericellular matrix) which, in turn, interact with molecules in the territorial matrix. Thus, the matrix not only exposes stores and sequesters specific molecules but can also exert a physical force on the cell and supply feedback which is undoubted of importance in controlling the tissues shape.

The importance of the information built into the extracellular matrix (ECM) cannot be overstated. Disruptions of ECM can lead to uncontrolled cell growth, and the developmental destruction of ECM during amphibian molting leads to tissue death. Integration of components of the ECM with cell surface receptors and the consequent transduction of signals across the cell membrane serve to alter cell behaviour and developmental fate. Even the intracellular signaling pathways associated with ECM components and their cognate receptors are conserved. Therefore, it is not surprising that acellular human and animal tissues are frequently and successfully employed as scaffold materials in research.

### Experimental

We set out to engineer the ECM based hydrogels to incorporate growth factors and have translated those to the clinic. Furthermore, similarly, materials for cornea has become a recent focus. Hyaluronan (HA) was derivatized with complementary reactive functionalities of hydrazide and aldehyde to give hydrogels upon mixing. Collagen was crosslinked with DMTMM (4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride). BMP-2 was purchased from Wyeth.

### Results

We could demonstrate regeneration of bone in animals and in humans using the HA with BMP-2, but with associated tissue swelling. Also, new collagen based materials aimed for corneal regeneration with strength allowing suturing have been demonstrated.

---

## Advanced design of hydrogel matrices for tissue regeneration

Jons Hilborn

Division of Polymer Chemistry, Department of Chemistry – Ångström Laboratory, Box 538, Uppsala University, Uppsala, Sweden

## 骨コラーゲン／アパタイト結晶配向性の定量的解析と骨再生機構解明

大阪大学 大学院工学研究科 マテリアル生産科学専攻 生体材料学領域  
石本 卓也

骨基質は主に、コラーゲン線維とアパタイトナノ結晶子からなり、正常な石灰化においてはコラーゲン線維をテンプレートとしてアパタイトナノ結晶子はその結晶学的 *c* 軸をコラーゲン線維方向にほぼ一致させて沈着することで、配向化ナノ複合体を形成している。コラーゲン、アパタイトはともに力学的な異方性を示し、両者がその高強度の方位を一致させて複合化していることから、骨の力学機能はコラーゲン／アパタイトの優先配向方向とその割合によって強く支配される。したがって、配向性が骨の材料としての質を評価する有力な指標となり得る<sup>1)</sup>。

筆者はこれまで、材料工学的な手法を駆使することで、コラーゲン／アパタイトの優先配向性と力学機能の定量解析に取り組んできた。とりわけ、アパタイト配向性の基となるコラーゲン線維の優先配向方向と配向強度の $\mu\text{m}$  オーダーでの定量化法を、コラーゲンの複屈折現象を用いて確立した。これにより、再生骨<sup>2)</sup>や疾患骨<sup>3,4)</sup>における骨配向性異常の組織的観点での原因を明らかにすることができた。さらに、微小域での力学機能解析のため、ナノインデンテーション法を用い、骨が時間依存的な粘弾性を発現する材料であることを考慮し、クリープ変形の影響を最小化するための負荷-除荷プロトコルを確立した<sup>5)</sup>。粘弾性の度合いが異なる正常骨と再生初期の幼弱骨において、最大負荷時の粘弾性の収束、ならびにヤング率の算出への影響の収束に要する正常骨、再生骨共通の保持時間を明らかとしたことで、いかなる状態の骨に対しても正確なヤング率解析を可能とする解析条件を確立した。

こうした新たな定量解析法を駆使し、骨再生過程の解明を骨量・骨密度ではなく材料工学的観点から試みた。特に、bFGF<sup>6)</sup>やrhBMP-2<sup>7)</sup>の徐放を用いた組織工学による骨再生過程において、下記のような新知見を得た。(1) 骨配向性は骨密度とは独立した変化を示す、(2) 骨密度は12週間で正常化するのに対し配向性は完全回復までに24週間を要する、(3) ヤング率は骨密度ではなく配向性と強い正の相関関係を示す、(4) 再生部の配向性はリモデリングを介して再生部に負荷する応力の大きさに比例して上昇する。すなわち、骨の力学機能は配向性によって制御され、組織工学的手法は骨量増加には寄与するものの、配向性や力学機能の早期正常化に対する直接的な効果は無いことが明らかとなった。

こうした材料学的方法論は、インプラント適用後の再生骨の評価や、ひいてはインプラントの機能評価にも適用可能であり<sup>2,8,9)</sup>、今後は、整形外科・歯科領域での活用が拡大していくと期待する。

なお、この度のバイオマテリアル科学奨励賞受賞に際しまして、これまで温かくご指導いただきました大阪大学大学院工学研究科教授 中野貴由先生、ならびに共同研究いただいた多くの先生方、学生諸氏に深く感謝いたします。

- 1) T. Nakano et al.: *Bone* 31 (2002) 479–487, 2) T. Ishimoto, T. Nakano et al.: *Bone* 108 (2018) 25–33, 3) T. Ishimoto, T. Nakano et al.: *Bone* 103 (2017) 216–223, 4) A. Sekita, A. Matsugaki, T. Ishimoto, T. Nakano: *J Struct Biol* 197 (2016) 260–270, 5) T. Ishimoto, T. Nakano et al.: *J Mater Sci Mater Med* 22 (2011) 969–976, 6) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto et al.: *Bone* 51 (2012) 741–747, 7) T. Ishimoto, T. Nakano et al.: *J Bone Miner Res* 28 (2013) 1170–1179, 8) Y. Noyama, T. Nakano, T. Ishimoto et al.: *Bone* 52 (2013) 659–667, 9) S. Kuroshima, T. Nakano, T. Ishimoto et al.: *Acta Biomater* 48 (2017) 433–444.

---

### Quantitative analyses of collagen and apatite crystallographic orientation and clarification of bone healing process

Takuya Ishimoto

Division of Materials & Manufacturing Science Graduate School of Engineering, Osaka University  
Tel: +81-6-6879-7506, Fax: +81-6-6879-7506, E-mail: ishimoto@mat.eng.osaka-u.ac.jp

# 1A-IL2

## ホスト-ゲスト相互作用を利用した PEG 化技術によるタンパク質の製剤特性の改善

<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部, <sup>2</sup>熊本大学大学院先端機構  
○東 大志<sup>1,2</sup>

### 1. 諸言

2017 年の世界医薬品売上ランキング top 10 のうち、6 品目がタンパク質性薬物であり、現在の医薬品のトレンドは間違いなくタンパク質性薬物である。また、高額なタンパク質製剤による医療費の高騰を勘案し、バイオシミラーも台頭してきている。しかし、タンパク質性薬物は、①物理化学的に不安定である、②血中滞留性が低い、③放出を制御する必要があるなどの問題点を有しており、医薬品開発の際の障壁となっている。本発表では、シクロデキストリン (CyD) の超分子学的性質を駆使した、タンパク質性薬物の製剤特性の改善技術について、演者らの研究を紹介する。

### 2. ポリ擬ロタキサン形成を利用したタンパク質性薬物の徐放化

CyD は、ポリエチレングリコール (PEG) と難水溶性の超分子複合体 (ポリ擬ロタキサン) を形成することが知られている。我々は、PEG 化インスリン (PEG 分子量 2 kD) に  $\alpha$ - および  $\gamma$ -CyD を添加すると、ポリ擬ロタキサン由来の沈殿を形成し、その懸濁液を皮下投与すると、投与部位でポリ擬ロタキサンが希釈され崩壊する結果、PEG 化インスリンを徐放出することを明らかにした (Fig. 1A)<sup>1)</sup>。

### 3. 活性保持型 PEG 化技術 (SPRA 技術) によるタンパク質性薬物の安定化および持効化

タンパク質に PEG を化学修飾すると、安定性や血中滞留性が向上する一方で、タンパク質本来の生理活性が著しく低下する。我々は最近、 $\beta$ -CyD とアダマンタンの可逆的なホスト-ゲスト相互作用を介してインスリンを PEG 化すると、血糖降下作用が全く減弱することなく持続することを明らかにした (Fig. 1B)<sup>2,3)</sup>。

さらに、同様の方法で間質分解酵素のプロメラインを PEG 化し、腫瘍がんモデルマウスに静脈内投与すると、プロメラインの血中滞留性や腫瘍集積性が向上し、腫瘍周辺の間質が分解される結果、抗がん剤が腫瘍深部にまで到達可能なことが示唆された。

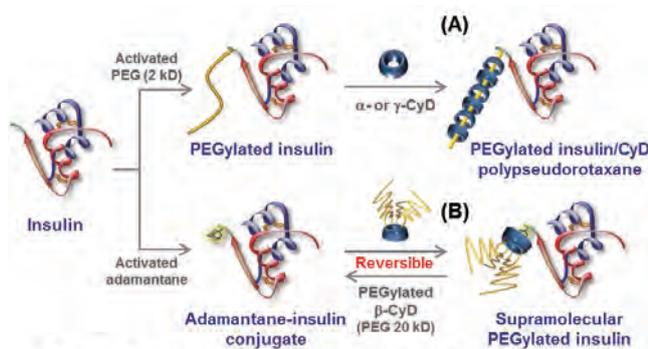


Fig. 1. Cyclodextrin-based Supramolecular Pharmaceutical Technologies for Protein Drugs

このように、CyD の超分子学的な性質を有効利用すると、タンパク質性薬物の安定性や血中滞留性などの製剤特性を顕著に改善可能なことが示唆された。現在演者は、薬学に超分子化学の概念を積極的に導入すると、新たな薬物や製剤技術が創出可能になると考え、両学問を融合した「超分子薬学」を提案している<sup>4)</sup>。

1) T. Higashi *et al.*, *Biomaterials*, 29, 3866-3871 (2008). 2) T. Hirotsu *et al.*, *Mol. Pharm.*, 14, 368-376 (2017). 3) T. Hirotsu *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, 15, 42-48 (2017). 4) T. Higashi *et al.* *Chem. Pharm. Bull.*, 66, 207-216 (2018).

## Improvement of Pharmaceutical Properties of Protein Drugs through PEGylation via Host-guest Interaction

Taishi Higashi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

<sup>2</sup>Priority Organization for Innovation and Excellence, Kumamoto University

Tel: +81-96-371-4168, Fax: +81-96-371-4420, E-mail: higashit@kumamoto-u.ac.jp

脱細胞化組織の *in vivo* 評価 — 許容される ECM の変化 —

国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部  
山岡 哲二

スキャホールドのみを用いた（細胞を使わない）再生医療は、歯周組織再生、神経誘導管、骨再生、皮膚再生などを中心に精力的に報告されている。

スキャホールドの特性として、「生体に近い」＝「高機能・高性能」という気がするのですが、ヒトや動物の組織から免疫原性の主たる原因である細胞成分を除去した脱細胞化組織は極めて魅力的である。現在、欧米を中心に、心臓弁、血管、真皮、末梢神経など、さまざまなヒト由来脱細胞化組織が販売されている。脱細胞化組織の大きなメリットは、生体内で分解されて時間とともにレシピエントの組織と置き換わる“可能性”である、その結果レシピエントの成長に追従できるかもしれない。素晴らしい可能性であるが、ほとんど実証されていない。さて、米国で実用化されている脱細胞組織は、本当に生体に近いから実用化までたどり着いたのだろうか。はたして、脱細胞組織は本当の組織に近いのだろうか？

組織を脱細胞化する際に重要と考えられるポイントは、①細胞残渣をできるだけ完全に除去して免疫原性・炎症誘発を抑制すること、および、②移植後に細胞や組織が浸潤しやすいように、細胞外マトリックスタンパクの変性を避けて構造を維持することであるが、これらを両立させることは容易ではない。生地を傷めずにシャツについたカレーのシミを抜くようなもので、シミを抜けば抜くほど生地が傷むので、どこかで折り合いをつける必要がある。

タンパク変性を誘導する界面活性剤は望ましくないので、凍結融解や電気泳動などの脱細胞手法も提案され、我々は圧力を 1 ステップとした脱細胞化を検討しているが、結論から言うと、いずれの方法でも細胞外マトリックスは変化（おそらく“変性”）する。この変化は、力学特製を変化させ、炎症反応を誘導し、組織再生を抑制する可能性が高い。しかしながら、実際には、脱細胞化組織としてレシピエント組織を再生するために、許容される程度の変化であれば問題ない。また、その変化が、望ましい変化である場合もある。「生体に近い」＝「高機能・高性能」というほど単純ではない。これを判断・予測できる細胞モデルや小動物モデルがあれば良いが、なかなか妥当な情報を得ることは困難である。

我々は、できるだけ変化の少ない条件で脱細胞化を施して内径 2mm の脱細胞化小口径人工血管を作成したが、ミニブタモデルで全例閉塞という結果となった。コラーゲンを主成分とする脱細胞化血管は、強く血栓形成を誘導する。すなわち、海外で販売されているような、大口径血管では、コラーゲンの内腔への露出は許容されるが、小口径血管では許容されないということである。そこで、実際の組織とは違う構造を持ち込み、逆に変化を大きくすることで 2mm の血管の開存化に成功した。喜ぶんだのもつかの間、この脱細胞小口径血管の調整法は内径 0.5 mm の超小口径血管では許容されず、ECM の構造的変化が開存率を低下させているためと考えられた。

「脱細胞化組織は組織から細胞成分を取り除いたスキャホールドである」というのは、あまりに一面的な見方であり、それ以外にも多くのことが変化している。最大の違いは、脱細胞組織はもう生存していない。この大きな変化が許容されるかどうか、ヒトに近いモデルで一つ一つ検証するしかないと考えて、検討を続けている。

---

***In vivo* evaluation of acellular tissue: Acceptable denaturation of ECM**Tetsuji Yamaoka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute  
Tel: +81-6-6833-5012(ex.2637), Fax: +81-6-6835-5476, E-mail: yamtet@ncvc.go.jp

# 1A-S1-2

## 人工骨と骨再生 — 研究と実用化の動向

<sup>1</sup>大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター, <sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(整形外科), <sup>3</sup>大阪大学理事・副学長  
○名井 陽<sup>1, 2</sup>、吉川秀樹<sup>2, 3</sup>

優れた骨組織親和性を示す種々のバイオマテリアルを用いた人工骨が臨床応用され、なかでもリン酸カルシウム系セラミックスの人工骨は自家骨移植に代わり、広く臨床で利用されている。これまで人工骨はマテリアル、硬化性骨ペースト、マクロ気孔構造、配向性、密度分布などの高次構造、カスタムデザイン、有機・無機ハイブリッドマテリアルなどの多彩な工夫がなされた製品が開発され、低侵襲・低合併症、簡便性という点では従来の自家骨移植に比べ患者 QOL を著しく改善し、臨床での有用性も向上してきた。その結果、現在では骨移植機会の 40% で自家骨移植に代わり、人工骨が使用されるまでになったが、現在もなお侵襲の大きい自家骨移植が多くの手術で行われており、このことは人工骨の性能が臨床現場で求められている性能に到達していないことを意味する。これは人工骨で使われているバイオマテリアルが、自家骨と同等以上の骨形成能・骨誘導能を持たないと考えられていることが最も大きな要因であり、治療効果・治療期間の点で必ずしも満足いく性能を発揮できていないのが実情である。そのため、いまもなお新たな高骨形成活性マテリアルの実用化に期待が寄せられている。

一方、巨大な骨欠損や分節型骨欠損の修復はいまだ困難であり、このような難治性の骨病変の治療においては、組織工学・再生医療の技術に対する期待も大きい。多孔質セラミックスをはじめとする人工骨は、その構造や物性から骨再生医療のスキュフォールドとして有用と考えられており、これまでも各種幹細胞や強い骨誘導活性を持つ生理活性物質、遺伝子などを併用する研究が盛んにおこなわれてきた。さらに、米国では、すでにコラーゲンや人工骨などの材料を足場として用いて BMP-2 や同種間葉系幹細胞が臨床使用可能となっている。我が国においても多数の骨再生に関する研究が行われてきたが、治療としての臨床使用ができる段階には至っていない。このような人工骨を足場として、種々の技術を応用した再生医療研究およびその臨床応用の現状について紹介する。

---

### Artificial Bone and Bone Regeneration: Current Status in Research and Development

Akira Myoui<sup>1, 2</sup>, Hideki Yoshikawa<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center for Translational Research, Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital, <sup>2</sup>Department of Orthopaedics, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>3</sup>Executive Director, Vice President, Osaka University.

Tel: +81-6-6210-8289, Fax: +81-6-6210-8301, E-mail: [myoi@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp](mailto:myoi@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp)

## 高圧処理不活化母斑を用いた巨大色素性母斑に対する皮膚再生臨床研究

<sup>1</sup> 関西医科大学形成外科学講座、<sup>2</sup> 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部、  
○森本 尚樹<sup>1</sup>、光井 俊人<sup>1</sup>、馬原 淳<sup>2</sup>、山岡 哲二<sup>2</sup>

### 【緒言】

形成外科分野では全身に巨大なほくろ（色素性母斑）が存在する先天性巨大色素性母斑治療が皮膚再生治療の大きな課題となっており、重症熱傷と並んで皮膚再生治療が必要とされる疾患である。直径 20cm 以上の巨大母斑では悪性黒色腫の発生が数%で報告されており、早期の母斑切除がガイドラインでも推奨されている。巨大母斑治療のブレークスルーとして、重症熱傷にのみ保険適用されてきた自家培養表皮ジェイス<sup>®</sup>が 2016 年に先天性巨大色素性母斑にも適用拡大された。海外で巨大母斑治療に自家培養表皮に公的保険が適用となっている国はなく、この治療は本邦発の皮膚再生医療になると考えている。しかし、皮膚は表皮と真皮の二層性構造を持ち、自家培養表皮の生着には真皮が必須である。重症熱傷では同種皮膚の使用が可能だが、母斑治療には使用できない。我々は母斑患者の皮膚再生を、母斑そのものを利用して行う方法を考案し基礎研究、臨床研究を行ってきた。具体的には切除母斑に含まれる全細胞を高圧処理することで不活化（死滅処理）し、脱細胞化はせずに再移植して真皮再生を行い、表皮は自家培養表皮を用いて再建する新規治療法を開発し、臨床研究を行ってきた。

### 【実験・臨床研究】

200MPa、10 分間の高圧処置で細胞が死滅すること、真皮コラーゲン、血管は高圧処理で変化しないこと、表皮基底膜は 600MPa 以上で変性すること、高圧処理後に残存するメラニン色素は長期的には吸収されること、不活化皮膚は同種脱細胞化皮膚よりも吸収が少ないこと等を非臨床研究で確認した。そして、第二種再生医療等技術を用いた臨床研究を平成 28 年 2 月より開始、目標症例 10 症例の登録を完了し平成 30 年 9 月に術後 1 年の経過観察を終了した。主要エンドポイントは、自家培養表皮移植 8 週後（不活化母斑移植 12 週後）の不活化母斑及び自家培養表皮の生着、及び移植 1 年後の組織生検による母斑再発がないことの確認である。

### 【結果と考察】

臨床研究は現在結果解析中であるが、1 年フォロー可能であった 9 例の組織生検結果では母斑の再発はなく、高圧処理による母斑組織の不活化は確認されたと考えている。結果を解析し、先進医療申請から保険診療を目指し、先進医療相談、PMDA 相談等を行っている。本治療法は患者組織を不活化の後再移植するという新しい概念の治療法で、薬事戦略も複数考えられる治療法である。実際に、手術室内で高圧処理を行う方法、高圧処理を外部委託する方法などを臨床研究で検討した。企業と今後の展開について相談し、協力も得つつ、一歩ずつ進展しており、開発経緯を提示することで今後のバイオマテリアル開発研究の一助になればと考えている。

---

## A Novel Treatment for Giant Congenital Melanocytic Nevi Combining Inactivated Autologous Nevus Tissue by High Hydrostatic Pressure and a Cultured Epidermal Autograft

Naoki Morimoto<sup>1</sup>, Toshihito Mitsui<sup>1</sup>, Atsushi Mahara<sup>2</sup>, Tetsuji Yamaoka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kansai Medical University

<sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

Tel: +81-72-804-0101, Fax: +81-72-804-2031, E-mail: morimotn@hirakata.kmu.ac.jp

## 生体分解性素材を用いた医療デバイス開発とその現状

<sup>1</sup>オハイオ州立大学外科、<sup>2</sup>徳島大学病院 心臓血管外科、<sup>3</sup>ゲンゼ株式会社 QOL 研究所、  
○黒部 裕嗣<sup>1,2</sup>、奥村 早紀<sup>3</sup>、中山 英隆<sup>3</sup>、坂元 悠紀<sup>3</sup>、佐藤 秀樹<sup>3</sup>、山内 康治<sup>3</sup>、  
松崎 雄一<sup>1</sup>、宮本 真嘉<sup>1</sup>、宮地 秀樹<sup>1</sup>、鈴木 昌和<sup>3</sup>、森田 真一郎<sup>3</sup>、新岡 俊治<sup>1</sup>

### 【緒言】

素材・加工技術の進歩は、多くの医療デバイスの進化に貢献し、手術手技や低侵襲治療の進化に寄与してきた。一方、多くの医療デバイスは留置後生涯体内に残存し、①生物学的成長性の欠如、②自己修復機能の欠如、③易感染性、④物理的周辺臓器の障害、⑤MRI・CT 等画像診断上の問題、⑥小口径動脈グラフトでの長期開存性不良、等が未だ課題として残り、再手術などを必要とせざるをえないなど、特に若い患者・患児では術後の QOL 低下を強いられてきた。

これら欠点を克服する手段として、1980 年代後半に Vacanti らが生体吸収性素材を鋳型とした再生医療概念を発表し、我々はデバイス開発研究を行ってきた。

### 【経過と現状】

まず小児先天性心疾患で施行される Fontan 手術時の TCPC 用生体吸収性血管グラフト(低圧系)を、新岡らがゲンゼ社と 2000 年から国内で医師主導研究として実施し、更に 2011 年 8 月より米国で FDA 承認下に Clinical Trial を行ってきた。方法は、手術当日に患児より骨髓単核球細胞分離後、GMP 施設で Poly-glycolic acid; PGA + poly(L-lactide-co-ε-caprolactone ; P(LA/CL) 製人工血管に seeding、移植している。4 例が実施済みで、術後、狭窄に対して Ballooning を必要としたものの、経過は良好である。Clinical Trial 同時に、

1. seeding 細胞が果たす役割

2. より簡便な手技での細胞分離技術開発

等について、動物実験等で検討を行い、課題克服に向けた取り組みを Parallel に行っている。このように、課題に対して bench と clinic の両方向性で行い、デバイスの早期実用化に取り組んでいる。

一方で、成人心臓血管外科領域での小口径動脈グラフトのニーズが高い。そこで動脈用グラフト開発も、これまでのノウハウを活かしながら進めてきた。当初は耐圧性能を追求し、PLLA を用いた内径 5-600 μm、外径 9-1000 μm、porosity 約 60% の ESD グラフトを、SCID Beige mouse 腎動脈下腹部大動脈に移植した。移植後 1 年開存性は良好で血管リモデリング組織所見も確認しえたものの、グラフト内部への細胞浸潤性は非常に悪い結果であった。そこで、P(LA/CL)・PGA 素材を用いて様々な血管を試作し、現在、小動物・大動物に移植し、その経時的な変化と問題点に動物実験を行っている。

また、小児心疾患で比較的多い心房中隔欠損(ASD)症は近年、カテーテルによる閉鎖術が、その低侵襲性より、人工心肺を用いた心停止下閉鎖手術に代わり急速に普及してきている。一方で、ナイチノールと ePTFE 不織布からなる閉鎖デバイスは、患児に生涯にわたり残り続け、その安全性や不利益点も不明確なところが多い。そこで、ASD 症に対するカテーテル治療にも生体分解性素材を用いたデバイス開発が出来ないか検討し、生体分解性ポリマー(PGA、P(LA/CL)を主材料として作製した ASD 閉鎖デバイスを試作し、大動物実験を行うまでに至っている。

### 【まとめ】

これまで Bench-to-Bed & Bed-to-Bench の両方向性研究をより臨床現場に近い感覚で実施してきた。米国での生体吸収性静脈グラフトの Clinical Trial の経過とそれに伴う動物実験についての経過・知見と、派生研究として芽生えてきた新たなプロジェクト経過についても報告を予定する。

---

### Up-to-date ; Development of Biodegradable Medical Devices.

Hirotsugu Kurobe<sup>1,2</sup>, Saki Okumura<sup>3</sup>, Hidetaka Nakayama<sup>3</sup>, Yuki Sakamoto<sup>3</sup>, Hideki Sato<sup>3</sup>, Yasuharu Yamauchi<sup>3</sup>, Yuichi Matsuzaki<sup>1</sup>, Shinka Miyamoto<sup>1</sup>, Hideki Miyachi<sup>1</sup>, Masakazu Suzuki<sup>3</sup>, Shinichiro Morita<sup>3</sup>, Toshiharu Shinoka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Ohio State University, <sup>2</sup>Division of Cardiovascular surgery, Tokushima University Hospital, <sup>3</sup>QOL Research Center, Gunze Ltd.

Tel: +81-88-633-7581, Fax: +81-88-633-7408, E-mail: [hirotsugu.kurobe@tokushima-u.ac.jp](mailto:hirotsugu.kurobe@tokushima-u.ac.jp)

## 血糖診断のための温度応答性高分子微粒子の創成

東京理科大学基礎工学部材料工学科

○菊池 明彦

## 【緒言】

我が国の糖尿病患者は予備軍も含めると 1000 万人近くになると報告されている。さらに、世界に目を向けると、4.2 億人の糖尿病患者がいる、と言われている。その数は年々増加しており、特に今後発展途上で爆発的な患者数の増加が見込まれ、2045 年には世界で 6.3 億人を超えるの見積もられている<sup>[1]</sup>。特に、医療機関への通院が困難な途上国において、糖尿病の一次スクリーニング法として活用しうる簡便な診断法が開発できれば、重症化する前に治療を開始できるものと考えられる。

高分子微粒子は分散・凝集の違いを視認できることから、これまでも簡便な診断材料として実用化され、基礎研究だけでなく、臨床においても重要な診断ツールとなっている。これらの微粒子表面の機能化を通じ、種々診断材料の構築が可能になる。われわれは、原子移動ラジカル重合 (ATRP) とマクロモノマー法を組み合わせて、コロナ鎖長と微粒子の粒径を制御したコア-コロナ型感温性微粒子を調製してきた<sup>[2,3]</sup>。微粒子のコロナ層に感温性高分子である poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) を用い、PNIPAAm の下限臨界溶液温度(LCST)を境に分散・凝集状態が変化する感温性微粒子を調製できることを明らかにした。本研究では、感温性微粒子の最表面に糖認識部位としてフェニルボロン酸(PBA)を導入し、糖と PBA 基との相互作用により微粒子最表面の親水性の変化を利用し、糖濃度変化に応じて分散・凝集状態が変化する糖応答性診断微粒子の調製を目的にした。

## 【結果と考察】

PNIPAAm の ATRP を行い、両末端の官能基変換により成長末端にビニル基を、開始末端に *o*-fluorophenylboronic acid (FPBA) 基を、それぞれ有するテレケリック PNIPAAm を合成した。 $\alpha$ -FPBA- $\omega$ -vinyl テレケリック PNIPAAm の酸-塩基滴定から FPBA 基の pKa を求め、グルコース非存在下で 7.7、グルコース 200mg/dL 存在下で 6.8 となり、生理的 pH でグルコースと結合する PNIPAAm が得られた。 $\alpha$ -FPBA- $\omega$ -vinyl テレケリック PNIPAAm とスチレンを、水/エタノール混合溶媒中で分散共重合し、平均粒径  $860 \pm 100$  nm の微粒子を得た。この微粒子を種々グルコース濃度の異なるリン酸緩衝生理食塩水溶液(PBS, pH 7.4,  $I=0.15$ )中に分散させ、温度変化にともなう微粒子の分散状態の変化を顕微鏡下で観察したところ、20°C ではグルコース濃度にかかわらず微粒子は分散状態であった。一方、25°C ではグルコース非存在下でのみ凝集し、30°C になるとグルコース 100mg/dL では凝集、200 mg/dL では分散状態となった。この結果は、FPBA とグルコースの結合に伴う平衡の移動にともなう、アニオン化した FPBA 基量が増大し PNIPAAm 鎖の脱水和を抑制した結果と考えられる。以上から、30°C では正常血糖濃度では微粒子が凝集する一方、高血糖濃度では微粒子が分散することを示しており、微粒子の分散状態の変化で血糖値の簡易診断を行いうることを示唆する。

## 【謝辞】

本研究の一部は、科学研究費補助金 (16H03184)、カシオ科学振興財団研究協賛により実施した。本研究は、筆者が現所属に異動してから進めてきた内容であり、共同研究者、学生諸氏に深く御礼申し上げます。特に、大阪大学の麻生隆彬准教授、順天堂大学の石原量博士、松山拓矢博士、林 宏幸氏、山田剛大氏、小松周平氏、松本拓也氏、米津健太氏の研究により得られた成果であり、ここに感謝申し上げます。

[1] *IDF Diabetes Atlas, 7th ed.* Brussels, Belgium: 2015. 17<sup>th</sup>, Dec., 2017.

[2] T. Matsuyama *et al.*, *Langmuir*, **2013**, 29, 15770-15777.

[3] T. Matsuyama *et al.*, *Coll. Surf. B: Biointerfaces*, **2014**, 123, 75-81.

---

**Design of thermoresponsive polymer particles for naked-eye diagnosis of blood glucose level**

Akihiko Kikuchi

Department of Materials Science and Technology, Tokyo University of Science

Tel: +81-3-5876-1415, Fax: +81-3-5876-1639, E-mail: [kikuchia@rs.noda.tus.ac.jp](mailto:kikuchia@rs.noda.tus.ac.jp)