

# 多分岐多糖の精密合成による新規な生体適合性材料の開発

覚知 豊次 [北海道大学大学院工学研究科/教授]

佐藤 敏文 [北海道大学大学院工学研究科/助手]

三浦 正勝 [独立行政法人産業技術総合研究所/主任研究員]

加我 晴生 [独立行政法人産業技術総合研究所/グループリーダー]

## 背景・目的

近年、牛海綿状脳症 (BSE) や C 型肝炎の蔓延により、医療、医薬用途に用いられている人・動物由来のゼラチン (コラーゲン) やフィブリノゲンなどのゲル化剤 (止血、接着など) の使用制限が厳しくなっている。それゆえに、これらに変わる新規なハイドロゲル材料の開発が急務になっている。そこで本研究では新しい機能性ハイドロゲル材料の創製を目的として、種々の糖質原料から誘導した無水糖のハイパーブランチ化による多分岐多糖の精密合成とその機能化を検討し、医用接着剤、止血のりなどの新規な生体適合性医用材料の開発を行った。

## 内容・方法

本研究では無水糖の水素移動重合により多分岐多糖を精密合成し、この重合規制に関わる構造因子を整理することにより、効果的な機能を発現する生体適合性材料の開発を行った。また、得られた多分岐多糖を化学修飾することにより、新規なハイドロゲル材料を調製し、その化合物の医療、医薬用途への応用を検討した。研究は以下の3つの項目を平行して行った。

### (1) 無水糖の重合による多分岐多糖の合成

無水糖のカチオン開始剤を用いた水素移動重合により、水溶性の多分岐多糖を効率よく合成することに成功した。無水糖の重合性を生成物の分子量、分散度、分岐度などの点から整理することで、利用目的に応じた重合体の精密合成を行った。

### (2) 多分岐多糖の化学修飾による新規ハイドロゲル材料の合成

無水糖から得られた多分岐多糖をゲル化剤と反応することで新規なハイドロゲル材料の合成を行った。また、多分岐多糖にポリアクリルアミドを化学修飾することにより多分岐多糖をコアとした新規な感温性ハイドロゲル材料を調製した。

### (3) ハイドロゲル材料の機能性評価

上記の方法で合成されたハイドロゲル材料の医療、医療分野での実用化を目指すために、分子捕捉能などの機能性評価を行った。

## 結果・成果

多分岐多糖 (多分岐糖鎖) は 1,6-アンヒドロ- $\beta$ -D-グルコピラノースや 1,6-アンヒドロ- $\beta$ -D-マンノピラノースなどの 1,6-無水糖を用いた熱カチオン開環重合、または、1,2,5,6-ジアンヒドロ-D-マンニ

トールなどの 1,2,5,6-二無水糖を用いたカチオン開環-環化重合により効率よく精密合成できた。得られた多分岐多糖の分子量はモノマーと触媒の比、重合温度、重合時間により制御可能であった。また、この多分岐多糖は水、ジメチルスルホキシド等に良く溶ける多糖であり、高濃度でも低粘性という特性を有していた。構造解析の結果、生成した多分岐多糖は、分岐度が 0.38 から 0.44 程で、末端構造を約 30% 程度有するナノサイズの球状多糖であった。また、モノマーの選択により、生成多糖の分岐度や生分解性などの物性を変化させる事が容易であった。

この多分岐多糖は水酸基を多く含む反応性多糖であり、ジイソシアナート等との反応で容易にゲル材料を生成した。材料の生体適合性を向上する目的で、多分岐多糖にアミノ酸エステルイソシアナートを反応させ、多分岐多糖アミノ酸カルバメートを合成した。多分岐多糖へのアミノ酸残基の導入は反応時のアミノ酸エステルイソシアナートの添加量と反応時間により制御可能であった。多分岐多糖アミノ酸カルバメートとジイソシアナートを用いたゲル化は瞬時に進行し、弾力のあるゲルが生成した。この反応で得られたゲルは、両組成の割合や濃度の変化により利用用途に応じたゲル材料に出来ることから、外科用接着剤や人工血管のコーティング剤などの医療用材料としての応用が可能であった。

また、多分岐多糖アミノ酸カルバメートは疎水性溶媒中で親水性物質を捕捉する両親媒性の球状ナノカプセルとして作用した。多分岐多糖アミノ酸カルバメートはアミノ酸と糖という生体に安全な原材料から合成されており、したがって、この両親媒性を利用した徐放性ナノキャリアとして、水溶性化合物 (薬剤など) を体内で徐放するドラッグデリバリーシステムへの展開が可能であった。

多分岐多糖をマクロ開始剤とした N-イソプロピルアクリルアミドの重合により、多分岐多糖をコアに持つ温度感受性ポリマー (感温性ポリマー) を合成した。このポリマーの水溶液は低温では液体 (ゾル)、高温でハイドロゲルになり、その転移は体温付近で起こる。この性質を利用することで、温度に応答して薬剤を放出するドラッグデリバリーシステム用ナノカプセルや、傷口に塗布した瞬間にゲル化し保護する薬剤入り創傷被覆材としての応用が可能となった。

## 今後の展望

本研究の成果により、多分岐多糖が工業的規模で再現性良く生産できるようになり、多分岐多糖を基盤物質とした新しい医療材料の開発が期待される。また、感染の危険性をはらむ人・動物由来の材料を使用せずに既存の汎用医療材料、用具を製造する選択肢ができることにより、医療の安全性を向上することに貢献する。今後は、高濃度でも低粘性という多分岐多糖の特性を活かし、二液混合型の医療用接着剤、止血剤などの実用化が期待される。また、多分岐多糖をコア物質とした材料の応用として、創傷被覆材、薬剤徐放性ナノカプセルなどの開発が期待される。