

業績

膨潤を制御したハイドロゲルを用いた人工硝子体および止血剤の開発

Development of Artificial Vitreous and Hemostat Based on Hydrogels with Tuned Swellability

さかい たかまさ
酒井崇匡

東京大学大学院工学系研究科・教授（博士（工学））

ハイドロゲルは、高分子の三次元網目が大量の水を含んだものである。生体軟部組織も同様の構造をもつことから、バイオマテリアルとしての応用が期待されている。しかしながら、ハイドロゲルのもつポテンシャルに比して、医療現場で実際に用いられている例は限られている。受賞者は、その要因の一つがハイドロゲルの膨潤であるという仮説の下、ハイドロゲルの膨潤を精密に制御することで、非膨潤ゲルを開発した。また、非膨潤ゲルを用いて、人工硝子体や止血剤などの開発を行った。以下に受賞者の研究業績を要約する。

1. 非膨潤ゲルの開発

生体内で作製されたゲル（癒着防止剤、シーラント剤など）は、一般に膨潤し、種々の問題を引き起こす。膨潤が引き起こす一つの問題は、ゲルの強度低下である。ゲルの強度は、ゲルに含まれる高分子濃度と正の相関をもつため、膨潤による高分子濃度の低下はゲルの強度を低下させる。膨潤が引き起こすもう一つの問題は、ゲルの膨潤圧による周辺組織の損傷である。現在、上市されているシーラント剤の添付文書には、膨潤により周辺組織を圧迫する可能性があるため、神経組織周辺での使用を控えるよう書かれている。このような問題は理論的に予測されるものの、「材料学的な観点で」ゲルの膨潤が頭に問題とされることはなかった。受賞者は、この問題提起を行ったうえで、温度応答性高分子を用いることで、ハイドロゲルの膨潤を相殺する手法を提案した。温度応答性高分子と親水性高分子の割合を調整することで、生体内における膨潤度を制御し、37℃における膨潤を完全に抑制した。さらに、疎水性高分子を高分子網目のユニットとして用い、両親媒性共重合網目を構築することにより、疎水性相互作用により非膨潤性のハイドロゲルを作製することにも成功した。

2. 人工硝子体の開発

受賞者は、生体内における膨潤を防ぐためのもう一つの方法論として、高分子濃度を極限まで低下させることで、ゲルのもつ浸透圧を低下させることを考案し

た。さらには、極低濃度の高分子濃度（0.6%）においても、速やかにゲルを作製する方法論を確立し、人工硝子体の開発を行った。眼内でon-siteで速やかにゲルを作製するために、ゲル化過程を2段階反応に分割し、2段階目の本反応を生体内で行った。その結果、0.6%の高分子濃度にもかかわらず、1分程度でゲル化させることに成功した。ウサギでの埋植実験を行った結果、眼圧の上昇は見られず、毒性・炎症などはきわめて軽微であった。視力も維持されており、網膜剥離モデルにおいても、優れた治療効果を発揮した。

3. ゲル止血剤の開発

現在、臨床で広く用いられている止血剤は、フィブリン糊に代表される血液製剤である。これらの製品群には、血液製剤であるがゆえに、未知のウイルスの混入や、血液凝固を抑える薬を服用している場合に機能が大きく低下するなどの問題点を有する。それに対して、受賞者は、血中に人工の高分子三次元網目構造を形成することで、血液を凝固させるゲル化剤を開発した。この凝固剤は、血中で四分岐ポリエチレングリコール同士の反応にてゲル化を引き起こすものであるが、血液と混合したときだけ、速やかにゲル化が生じるように、以下のような工夫がなされている。高分子末端間の反応として、低pHでは反応速度が緩やかであるが、生体に近いpHでは速やかに反応する。この特徴のために、ゲル化前駆体溶液のpHを3程度に設定しておくことにより、数分間はゲル化が起こらないが、血液と混合されるとpH上昇が起こり、急速にゲル化させることができる。このような原理の下、臨床医との協働により、腹部大動脈や腹部大静脈からの重篤な出血に対しても1分の圧迫で止血可能なゲル化剤の開発に成功した。

以上のように、受賞者は膨潤しないゲルというコンセプトを提案し、そのコンセプトのもと、人工硝子体や止血剤を開発し、ハイドロゲルの医療応用の可能性を示した。これらの成果は、国内外の学会・学術誌において高く評価されており、高分子学会旭化成賞に値するものと認められた。