

論文内容要旨 (和文)

氏名 三輪優子



論文題目 高分子バイオマテリアルの血液適合性発現機構の固体NMRによる解析

人工透析膜、人工血管、人工心肺など人工臓器をはじめとした医療機器の多くは、汎用高分子から作製されている。血液に直接接触する医療機器の場合、血漿タンパク質が機器表面に吸着し、これが引き金となって血液凝固系などが活性化し、血栓形成にいたることがある。このため、血液適合性に優れた材料の選択や表面設計が必須であり、そのためには、生体と高分子材料との相互作用について分子レベルで解析することが重要となる。本研究では、近年、田中らにより発見されたポリ(2-メトキシエチルアクリレート)(PMEA)の優れた血液適合性発現機構を解明することを目的として、PMEAを中心に、比較試料として血液適合性の劣るポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(HEMA)と、これらの中間的な血液適合性を示すポリ(テトラヒドロフルフリルアクリレート)(PTHFA)について高分子中の水(重水)の構造や分子運動性と、高分子自身の分子運動性を調べ、血液適合性との関係について総合的に考察した。

^2H NMR 温度可変実験より得られた高分子中の重水に対するピーク半値幅やピーク面積強度変化の解析結果より、PMEA 中には、高分子との相互作用のため、自由水が凍結する 0°C 以下の温度域でも凍らずに、等方的な速いランダム運動をしている水が存在することが示された。また、この水の分子運動性は、含水率依存性が低いこともわかった。これに対し、HEMA 中の水の分子運動性は、含水率や温度に依存して大きく変化し、含水率が低く、測定温度が低いほど束縛されていることがわかった。また、同様な含水率では格段に PMEA 中の水の運動性が高いことも示された。なお、血液適合性高分子は、DSC の昇温過程の測定において、低温結晶形成[cold crystallization(CC)]が観測されることが特徴的である。 ^2H NMR 温度可変実験の昇温過程においても PMEA では -50°C で、PTHFA では -30°C で CC に特徴的なピーク半値幅の増大や面積強度の減少が見られた。なお、HEMA については特定の温度点における CC に特徴的な現象は観測されなかったが、 -40°C ~ 0°C にかけて緩やかな面積強度の減少が見られたことから CC に類似の現象が起きていることが推察された。また、もうひとつの水の分子運動性の指標となるスピン-格子緩和時間 T_1 は、同様な含水率 (~10wt%) の試料間では PMEA > PTHFA > HEMA の順で小さな値を示すことから、水の分子運動性は PMEA 中が最も高く、HEMA 中が最も低いことがわかった。血液凝固系の活性化の指数である TAT (thrombin-antithrombin III complex) 産生量は PMEA (230pM) < PTHFA (710pM) < HEMA (1140pM) の順に大きくなっており、水の分子運動性の高いものほど TAT 産生量が少ない (血液適合性に優れる) という傾向が見られた。また、自由水の影響の少ない -5°C における T_1 も同様な傾向を示したことから、中間水、不凍水などの束縛された水の存在状態/量が TAT 産生量に大きく影響していることが推定された。

また、高分子中の水の分子運動性に影響を及ぼすと考えられる高分子自身の分子運動性を ^{13}C 固体 NMR の測定法である CP-MAS 法と DD-MAS 法により評価した。これより 37°C の生理温度

において、含水率が 7wt%である PMEА は主鎖、側鎖共に 10^8Hz 以上の非常に速い運動をしていることがわかった。また、含水率が 40wt%である PHEMA の主鎖は、 10^5Hz よりも遅い運動、側鎖は 10^5Hz 程度のゆっくりとした運動をしており、含水率 9wt%である PTFHA は側鎖のみが 10^8Hz 程度、主鎖は 10^5Hz 程度の運動をしていることが示された。最も分子運動性を抑制する要因は、親水性官能基(OH)による分子鎖間の水素結合によるものと推定された。また、測定温度に対するピーク強度変化 *SRI* (*suppressed or recovered intensities*)プロットより、信号抑制温度 (T_s)(ピーク強度が最小になる温度)は、いずれの炭素も PMEА < PTFHA < PHEMA の順となり、PMEА が最も低温側に存在することから、PMEА の分子運動性が最も高いことが示された。また、化学構造が同様な環境にあるオキシカルボニル基隣のメチレン炭素 ($-\text{COOCH}_2-$) の T_s と TAT との間には良い相関が見られた。これらのことから、血液適合性発現には、生体成分に接触する高分子において、特に側鎖に高い分子運動性が求められることが推定された。すなわち、PMEА の血液適合性発現は、PMEА 中に存在する分子運動性の高い水と、この水の分子運動性を支配している高分子自身の分子運動性の高さに起因すると推定される。

論文內容要旨 (英文)

氏名 三輪 優子



論文題目 **Study on the mechanisms for the expression of good blood-compatibility of biomaterials by solid state NMR.**

Many blood-compatible polymers have been proposed, but the reason for their good performance has not yet been fully understood. In order to gain an insight into its good performance, we adopted poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) as a blood-compatible polymer and investigated the water structure in it and polymer dynamics by solid-state NMR. Additionally, poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (HEMA) and poly(tetrahydrofurfuryl acrylate) (PTHFA) was compared with PMEA. The performance improved in the following order; HEMA < PTHFA < PMEA.

The mobility of water molecules (D_2O) in the polymers was investigated by 2H NMR in terms of the intensity of the resonance peak and the spin-lattice relaxation time. 2H NMR signals in the presence of HEMA was strongly dependent upon its water content, while those of hydrated PMEA and PTHFA remained unchanged even at $-30^\circ C$ and $-20^\circ C$. The latter were considerably broadened at $-50^\circ C$ and $-30^\circ C$, respectively, due to freezing water from super-cooled state. The results indicated that the mobility of water increased in the following order; in HEMA < in PTHFA < in PMEA. The dynamics of the polymer molecules was investigated by temperature dependent ^{13}C CP-MAS and DD-MAS NMR measurements. The suppression temperature(s) T_s at which the peak intensity is most suppressed, can be utilized as a parameter of polymer dynamics. It was shown that the mobility increased in the following order; HEMA ($10^5 Hz$) < PTHFA ($10^5 - 10^8 Hz$) < PMEA ($10^8 Hz$). On the basis of these results it was found that there was a linear relationship between these dynamics parameters (mobility of water molecule and polymer molecule) and the production of TAT (thrombin-antithrombin III complex), a marker of activation of the coagulation system. Therefore, it is reasonable to conclude that such differential dynamics or the concomitant changes in structure and dynamics of water and polymer molecules are responsible for expressing the blood compatibility.