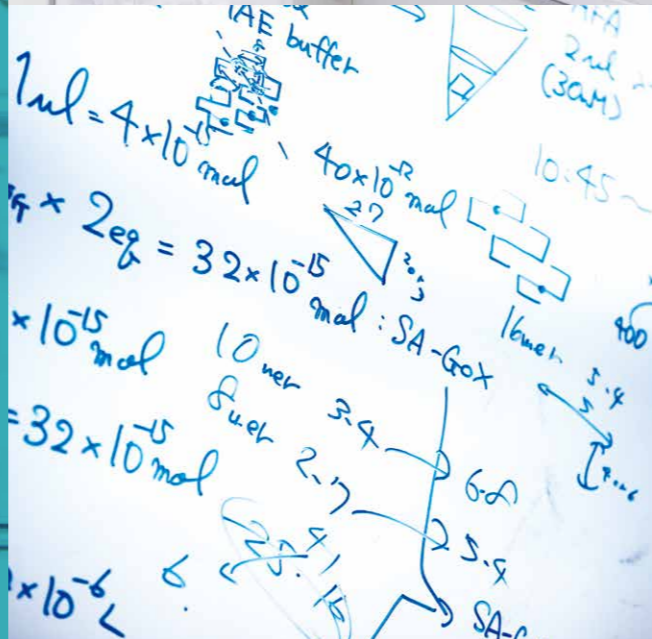


高分子研究の 一大拠点 関西大学

KU-SMART PROJECT では、市販の汎用ポリマーを用いるのではなく新しいポリマーを設計・合成し、ポリマーに新しい機能を与え、そして医療機器として『人に届ける』ために、日夜研究が続けられている。関大メディカルポリマー (KUMP) を生み出すポリマー技術とは？どのようなポリマーが創られているのか？他の分野でも活躍できるポリマー材料はあるのか？関西大学のポリマー技術に迫った。



ナビゲーター

河村 暁文

(化学生命工学部 化学・物質工学科 准教授)

関西大学化学・物質工学科は、プロジェクトメンバーを含めて14名のポリマー研究者がおり、ポリマー研究が充実している学科です。KUMP だけではなく、電気・電子材料やレジスト材料、光学材料、エンジニアリングプラスチックなど、さまざまなポリマー材料の研究に取り組んでいます。他大学の化学・材料系学科に類を見ない多くのポリマー研究者が集まる関西大学で創り出されている新しいポリマー材料を、KUMP を中心にその一部を紹介しましょう。

POLYMER

新たなポリマーを合成する

関西大学にはポリマー合成のエキスパートが揃っており、ラジカル重合やイオン重合、重付加、重縮合、開環重合、配位重合などさまざまな重合法を駆使し、新規機能性ポリマーを創り出しています。例えば、遷移金属錯体を触媒とした置換アセチレン類の配位重合により、光学活性らせんポリマーを合成して、光電子材料への応用を検討しています¹。また、モノマーの反応性を巧みにコントロールした擬リビング型付加・縮合重合の開発に成功し、人工光合成の実現に向けて研究を進めています²。

本プロジェクトでは、ポリマー合成技術を用いて、さまざまな機能をもつ新たなポリマーの開発にチャレンジしています。外科用縫合糸や骨固定ピンに用いられる生分解性ポリマーの代表であるポリ乳酸 (PLA) は反応性官能基を持たないため、その機能化には制約がありました。そこで、側鎖に反応性官能基を有するアミノ酸とグリコール酸とからなる環状デブシペプチドを合成し、これとラクチドとの開環共重合により、側鎖にアミノ基やカルボキシ基、チオール基などの反応性官能基を有する乳酸-デブシペプチド共重合体の合成を手がけてきました。この側鎖の反応性官能基を利用して、分解性の組織再生足場材料などへの応用が検討されています³。また近年、新たな生分解性ポリマーとして、核酸の主鎖構造を

模したポリリン酸エステルが注目されています。本プロジェクトでは、毒性の低い触媒を用いた分子量分布の狭いポリリン酸エステルの合成法の開発に成功しました。また、合成技術を駆使してさまざまな側鎖構造を有するポリリン酸エステルを創り出し、骨親和性を示すリン酸ジエステル結合を有するポリマーを発見しました⁴。現在は、骨親和性ポリマー医薬としての応用を目指しています。

また、制御ラジカル重合を利用してポリマーの長さだけでなく構造も自在に制御したビニルポリマーを創り出すこともできます。プロジェクトでは、制御ラジカル重合によって生体適合性の高いリン脂質ポリマーと側鎖ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーとで形成されるブロックコポリマーを合成し、これを用いて水中で安定に分散し水溶性薬物を内包できるナノカプセルの調製にも成功しています⁵。現在は、プロテインデリバリーシステムの実現に向けて研究を進めています。

ここまで合成ポリマーについて紹介してきましたが、プロジェクトではペプチドや糖鎖などの天然ポリマーを自在に設計して、新しい機能を持ったポリマーの合成にも取り組んでいます。生体内の情報伝達や物質の認識の担い手として働く糖鎖を自在に構造設計して合成するためには、多段階の保護-脱保護反応を繰り返すために、環

境負荷が高いことが課題となっています。そこで、リサイクル可能なイオン液体を用いた反応や、マイクロ波を用いた高効率反応の確立を目指しています。また、ペプチドはそのアミノ酸配列を自在に設計することで、生理活性などさまざまな機能を発現させることができます。血管内膜構成細胞との相互作用部位とポリマーや金属とのアンカー部位とを併せ持つペプチドを設計しました⁶。現在、延伸ポリテトラフルオロエチレン製人工血管表面への血管内膜構成細胞の固定化に取り組んでいます。



★関連する最近の研究はこちら

- ¹ Goto, M.; Sanda, F. *et al. Macromol. Mater. Eng.* **2019**, 304, 1900275.
- ² Guo, H.-X.; Aota, H. *et al. Chem. Commun.* **2016**, 52, 11819.
- ³ Ohya, Y. *et al. React. Funct. Polym.* **2014**, 81, 33.
- ⁴ Iwasaki, Y.; Otaka, A.; Neo, M. *et al. Biomater. Sci.* **2018**, 6, 91.
- ⁵ Nakaura, H.; Kawamura, A.; Miyata, T. *Langmuir* **2019**, 35, 1413.
- ⁶ Kakinoki, S.; Hirano, Y.; Yamaoka, T. *et al. J. Biomed. Mater. Res. A* **2018**, 106A, 491.

ポリマーに新たな機能を与える

私たちは、PET ボトルや食品トレー、フィルムなどいわゆる「プラスチック」に囲まれて生活しています。一方、関西大学に集まった研究者たちは、これまでのプラスチックにはない新しい機能を組み込んだポリマーを次々と生み出しています。例えば、エポキシ樹脂に液晶構造を導入して立体構造を制御することで、高強靱性や高熱伝導性を示す樹脂材料を開発しています⁷。また、光分解性を付与した樹状ポリマーやラダー状環状オリゴマーを創り出し、次世代の半導体材料に応用できる極紫外線レジスト材料への展開に取り組んでいます⁸。

本プロジェクトでは、医療に応用するための機能を導入したさまざまなポリマーを創り出しています。特に生物由来である糖鎖やタンパク質、DNA などの天然ポリマーを用いて、これまでにない機能を発現する材料を創り出しています。例えば、エレクトロスピニング法を用いて、天然ポリマーであるゼラチンのナノファイバー不織布を作製し、さらにグルタルアルデヒドやN-アセチルグルコサミンを用いてナノファイバーを形成するゼラチンに架橋を導入しました⁹。このようにして作製された水に不溶性な架橋ゼラチンナノファイバー不織布は、細胞毒性が低く、細胞が接着して進展することを明らかにしました。現在は、大阪医科大学の根本慎太郎先生と共同で胸部癒着防止材への展開について研究を

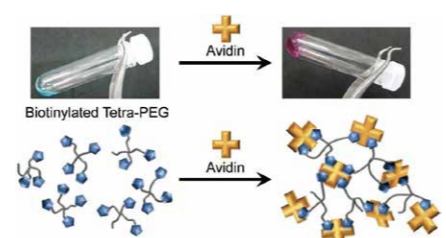
進めています。また、生命の遺伝情報を担うDNAを材料として用い、合成ポリマーと融合させた新たな医療材料の開発も行なっています。DNAは、アデニンとチミン、グアニンとシトシンとの相補塩基対によって二重らせん構造を形成します。近年、Na⁺やK⁺イオン共存下で4分子のグアニン塩基が水素結合によって形成する環状のグアニン四重鎖構造などの新しいDNAの会合構造が報告されています。このようなグアニン四重鎖構造をポリマーネットワークの架橋点として利用することにより、ゲルを調製できることを発見しました¹⁰。PEGの末端から4塩基のグアニンを伸長させたポリマーは、市販のリン酸生理食塩水や人工涙液、汗液、唾液、さらには細胞培養に使用される最小培地などの幅広い体液関連溶液の添加に反応してヒドロゲルを形成します。このグアニン四重鎖ゲルは細胞毒性が低く生分解性も示すことから、薬物徐放などドラッグデリバリーシステムなどへの応用が期待できます。

この他にも、酵素や抗体などの分子認識機能を利用した材料も創り出しています。生体内では、疾患や創傷などさまざまな環境の変化に応じてタンパク質の発現が変化します。そこで、補酵素であるピオチンとPEGに結合させたポリマーを合成しました。合成したポリマーにアビジンを添加すると、溶液状態（ゾル）からゲルへと変化することが明らかになりました。また、こ

のゲルに多量のピオチンを加えると、ゲルからゾルへとどることがわかりました¹¹。このようなタンパク質や補酵素に反応してゾルゲル相転移するポリマーを用いて、止血剤や細胞足場材料への展開について研究を進めています。



グアニン四重鎖ゲルの自己修復機能 (知能分子学研究室提供)



生体分子に反応したゾルゲル相転移ポリマー¹¹

★関連する最近の研究はこちら

- ⁷ Harada, M. et al. *J. Appl. Polym. Chem.* **2019**, 136, 47891.
- ⁸ Kudo, H. et al. *React. Funct. Polym.* **2018**, 131, 361.
- ⁹ Furuike, T.; Tamura, T. et al. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, 93, 1530.
- ¹⁰ Tanaka, S.; Ohya, Y.; Kuzuya, A. et al. *Polymers.* **2019**, 11, 1607.
- ¹¹ Norioka, C.; Kawamura, A.; Miyata, T. et al. *Polym. Chem.* **2017**, 8, 6378.

ACS, RSC, Wileyより許可を得て転載

関西大学のポリマー研究力

研究により得られた成果は、学会発表や学術論文として公表しています。日本の高分子研究者が集まる高分子学会では、年間120件程度の研究発表をしています。大学院生も積極的に発表しており、ここ5年で15件のポスター賞を受賞しています。関西大学のポリマー研究者たちは、学会発表に加えて年間約30報の論文を公表しています。内容が注目されるべきものであれば、学術雑誌の表紙や裏表紙にイラストの掲載を依頼されます。私たちの研究成果は、多く雑誌の表紙・裏表紙を飾っており、世界から注目されている最先端の研究であることがわかります。



ACS, RSC, Wileyより許可を得て転載

POLYMER

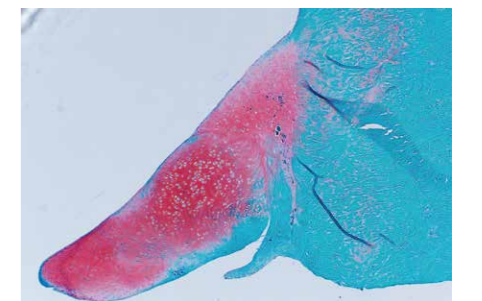
ポリマーで医療に貢献する

現在医療の現場で用いられているポリマーは、ポリエチレンやポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン（テフロン）など、ポリ袋や消しゴム、フライパンの表面コーティング材など私たちが日常生活で使っているポリマーと同じものです。本プロジェクトでは、医療現場のニーズに応えるべく、これまでにない機能を有するポリマーを精力的に開発しています。さまざまな材料を医療材料として実用化するためには大きな困難と多くの時間が必要になりますが、医療貢献に近づいている成果も出てきています。その1つは、生分解性インジェクタブルポリマー（IP）による内視鏡下で使用できる低侵襲な癒着防止材です。カプロラクトンとグリコール酸との共重合体（PCGA）とPEGとで構成されるトリブロック共重合体 tri-PCG は、体外では溶液状ですが、生体内に注入するとゲルに変化します。さらに、末端をアクリロイル化した tri-PCG と6官能ポリチオールとを併用することで、生体内におけるゲルの分解期間を自在に制御できます¹²。ラットの癒着を惹起した部位にこの生分解性IPを注入して癒着の程度を評価したところ、上市されているシート状の癒着防止材と同等以上の癒着改善が見られました。現在、企業と共同で実用化を目指しています。また、この生分解性IPは薬物の徐放も可能であることから¹³、抗原とアジュバント分子の徐放システムを調製し、次世

代のがん治療法であるがん免疫療法への展開についても取り組んでいます。

また、ポリマー技術を利用して細胞を操作することで再生医療などへの応用についても研究を進めています。例えば、半月板損傷の治療を目的として、半月板を再生させるための細胞足場材料として機能するペプチドゲルについて検討しています。親水性アミノ酸のリシン（K）と疎水性アミノ酸のイソロイシン（I）の繰り返し配列に、細胞に接着するRGDS配列を組み込んだKI24RGDSペプチドを設計しました。この設計により、ペプチドがβ-ヘアピン構造を形成し、分子間での水素結合と疎水性相互作用による自己組織化が起こり、半月板内に担持できる機械的強度を有するゲルを調製することに成功しました。また、ペプチドゲルは細胞毒性が低くだけでなく、ゲル内における細胞の増殖も確認されました。さらに半月板欠損部にペプチドゲルを埋入したin vivo試験の結果、半月板の再生が確認され、このペプチドゲルは半月板治療における足場材料として有用であることがわかりました。現在、大阪医科大学と協力し、実用化を目指しています¹⁴。一方、糖鎖変換技術を用いて、細胞表面の糖鎖に反応性や重合性を示すメタクリロイル基を導入することに成功しています。この技術を用いて、がん細胞の表面に過剰発現しているタンパク質に対して特異的に結合する核酸アプタマーを免疫細胞マクロファ

ージの表面にある糖鎖末端に修飾し、マクロファージとがん細胞との接着を制御することも成功しています。この表面改質マクロファージは、アポトーシスを誘導したがん細胞を捕捉し効率的な免疫誘導を可能にすることがわかりました¹⁵。現在は、チオールとメタクリロイル基との光反応を利用して、ポリチオールと表面改質細胞とをバイオインクとした3D光造形による血管構造の構築に向けて研究を進めています。



ペプチドゲルを用いた半月板再生時の組織切片 (生体物質化学研究室提供)



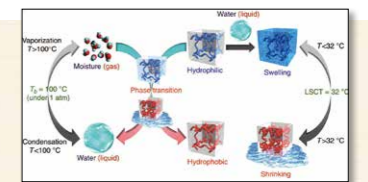
温度応答性インジェクタブルポリマー (機能性高分子研究室より提供)

★関連する最近の研究はこちら

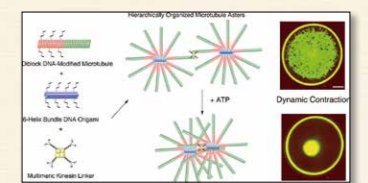
- ¹² Ohya, Y. *Polym. J.* **2019**, 51, 997.
- ¹³ Takata, K.; Yoshizaki, Y.; Ohya, Y. et al. *Gels* **2017**, 3, 38.
- ¹⁴ 平野義明, 大槻周平, 奥野修大, 特願2019-094073.
- ¹⁵ Sugimoto, S.; Iwasaki, Y. *Bioconjugate Chem.* **2018**, 29, 4160.

注目の基礎研究

プロジェクトのメンバーはKUMPの研究に加えて、世界から注目を集めるポリマーも生み出しています。宮田らは、海藻に含まれる親水性のアルギン酸と、温度応答性成分としてポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) とが相互に絡み合った相互侵入高分子網目ゲルを調製しました。このゲルは、アルギン酸により空気中の水分を吸湿し、PNIPAAmによりわずかな温度の上昇により吸湿した水分を液体の水として変換できます。この技術は従来技術よりも低エネルギーで再生できるので、小型・省エネルギーの乾燥システムを構築できます。また、このシステムを用いて、川や海から離れた場所でも空気中の水分から飲料水を作り出すことも可能になります。葛谷らは、DNAを自在に折りたたんで作るDNAオリガミ構造体を用いてモータータンパク質を集合させることで、主に胃や腸、血管などの内臓を動かすための平滑筋を模倣した分子人工筋肉の開発に成功しました。この分子人工筋肉は、化学エネルギーであるアデノシン三リン酸を加えると元の大きさの1/40にまで急激に収縮します。この成果は、生体適合性の高い医療用マイクロロボットのアクチュエーターなどへの応用が期待できます。



Miyata, T. et al. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2315



Kuzuya, A.; Kakugo, A. et al. *Nano Lett.* **2019**, 19, 3933.