

【技術分類】 3 - 5 - 2 有機高分子多孔質体の用途 / 医療材料 / 再生医療

【 F I 】 C 0 8 J 9 / 2 6 *

【技術名称】 3 - 5 - 2 - 1 創傷被覆材 (親水化ポリプロピレン膜)

【技術内容】

皮膚欠陥創の治療方法として、適度な湿潤状態を作り上皮細胞の遊走を促すことが上皮の再生を早めることが知られている。そのことから、創傷被覆材の機能としては、創面への癒着をしないことや外部からの感染症を防止することと同時に創面上を湿潤状態に保つことにより表皮化を促進することが必要である。

被覆材としては、コラーゲン、キチンなどの生体由来高分子などのほかポリプロピレン (PP) 多孔質膜が用いられる。PP 多孔質膜は適度な水分透過性と細菌の不透過性を持つが、機械的強度が十分ではなく、被覆時に破損する可能性がある。そこでグラフト重合などにより親水性を付与することにより、親水性、生体適合性を向上させるとともに、ゴム弾性が付与され伸縮性をもち破損しにくくなり、浅在性創傷の治療の被覆材として有用な膜となる。

PP 多孔質膜は、たとえば、PP と流動パラフィンを溶融後冷却固化させることにより相分離させて作った膜から流動パラフィンを抽出することにより作製され、その多孔質膜を低温プラズマ処理により重合開始点を発生させ、エチルアクリレート (EA) とメトキシアクリレート (MEA) と接触させることにより親水性グラフト重合体を合成できる。

表 1 に PP 多孔質膜のグラフト重合による膜物性の変化を示した。

図 1 に親水性多孔質 PP 膜を用いた欠損創の治癒状態を示した。

【図】

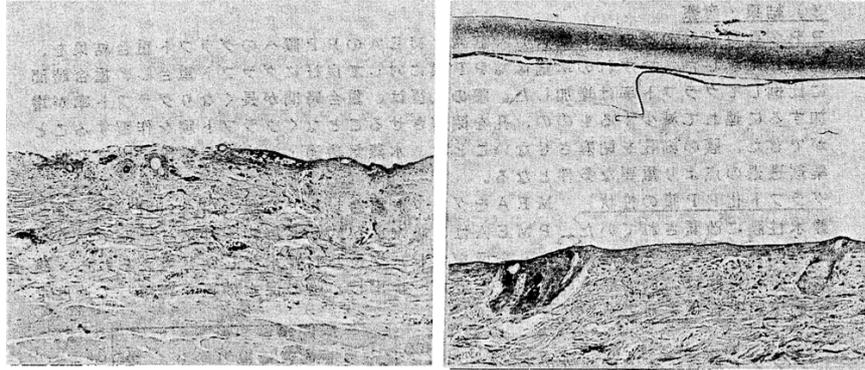
表 1 PP 多孔質膜のグラフト重合による膜物性の変化

sample	% G	pore size [μ]	porosity [%]	tensile strength [MPa]	elongation at break [%]	Young's modulus [MPa]
PP	-	0.37	55	4.0	16	206
PP-g-PMEA	56	0.33	35	4.1	45	148
PP-g-PEA	54	0.46	48	4.8	144	5.9
PP-g-P(EA-MEA)	69	0.45	43	4.9	152	5.5

出典:「創傷被覆材用グラフト化多孔質膜の作製と評価」,「高分子学会予稿集 VOL.40 NO.7」, 1991年 10月、大西誠人、落合庄司、池上和仁、小西淳、志村賢一、小出幹夫、清田由紀著、高分子学会発行、2508頁 Table 1. Properties of porous membranes for in vivo study

表 1 の説明:PP 多孔質膜に EA と MEA をグラフト重合したことにより、孔を閉塞させることは無く、破断伸度が大きくなり、ヤング率が低下することがわかる。特に、EA および EA+MEA をグラフト重合したものは、破断伸度が 100%以上に達し、ヤング率が 6MPa 以下まで低下しており、柔軟性と伸縮性を持つ PP 多孔質膜といえる。

図1 親水性多孔質 PP 膜を用いた欠損創の治癒状態



出典:「創傷被覆材用グラフト化多孔質膜の作製と評価」,「高分子学会予稿集 VOL.40 NO.7」, 1991年10月、大西誠人、落合庄司、池上和仁、小西淳、志村賢一、小出幹夫、清田由紀著、高分子学会発行、2508頁 Fig.3 Micrograph of open superficial skin wound for control 3 days after operation, Fig.4 Micrograph of superficial skin wound covered with PP-g-P(EA-MEA) membrane 3 days of application

図1の説明:ラット背部の欠損創に対する3日目の治癒状態の断面写真(90倍に拡大)。左図は未処理、右図は親水性を付与した多孔質PP膜で被覆したもの。未処理に比べ治癒が早く、創面と膜とが癒着することなく、創の表皮化が進んでいることがわかる。

【出典 / 参考資料】

「創傷被覆材用グラフト化多孔質膜の作製と評価」,「高分子学会予稿集 VOL.40 NO.7」, 1991年10月、大西誠人、落合庄司、池上和仁、小西淳、志村賢一、小出幹夫、清田由紀著、高分子学会発行、2506 - 2508頁

【技術分類】 3 - 5 - 2 有機高分子多孔質体の用途 / 医療材料 / 再生医療

【 F I 】 C 0 8 J 9 / 0 0 *

【技術名称】 3 - 5 - 2 - 1 創傷被覆材 (共有結合架橋アルギン酸ゲル)

【技術内容】

皮膚欠損創の治療方法として、創部に適度な湿潤環境を作ることが、創治療を促進することが知られている。この湿潤状態を作り出す被覆材としては、ポリウレタンフィルム、キチン/キトサンスポンジやコラーゲンスポンジなどの生体由来高分子あるいはアルギン酸塩繊維不織布などが検討されている。

ポリウレタンフィルムは、菌不透過性であるので外部からの感染を防止できるが、創面と直接的に接触することによる癒着により創傷治癒を阻害するという問題があり、生体由来高分子では、生体との適合性は良いが、細菌感染や滲出液による劣化などの問題がある。

一方、アルギン酸塩繊維不織布は、高吸水率と柔軟性から深い創傷にも有効であるといわれているが、アルギン酸塩は強い細胞毒を示すことが知られており、生体中に存在する酵素により分解されないで被覆材断片が修復組織中に異物として残存するという問題がある。

このアルギン酸塩の問題解決手法の一つとして、アルギン酸の有するカルボン酸間を水溶性カルボジイミドを脱水縮合剤としてアミド結合で架橋し、エチレンジアミンで共有結合架橋された形のゲルとする方法が提案されている。

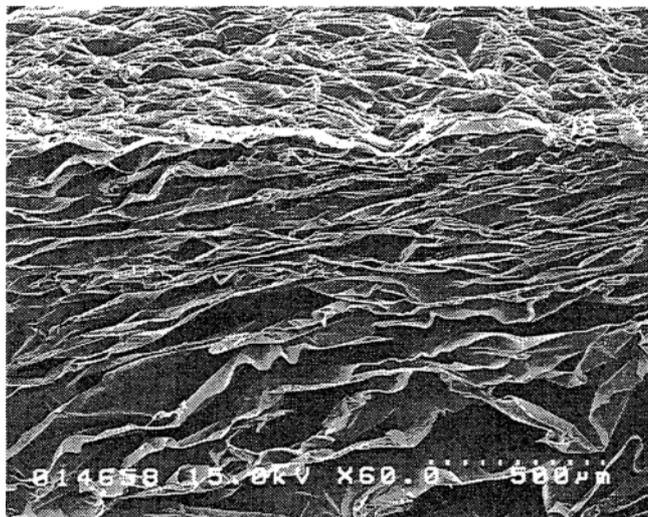
この共有結合架橋アルギン酸ゲルは、細胞毒を示さず、吸水性も高く、治癒を促進する体液を保持でき、皮膚の再生が効率的に進み、再生した組織中への被覆材断片の残存率も少ない。

図 1 に共有結合架橋アルギン酸ゲルの構造を示した。

表 1 に市販製品と共有結合アルギン酸ゲルの性質比較を示した。

【図】

図 1 共有結合架橋アルギン酸ゲルの構造



出典：「アルギン酸の性質を活用した創傷被覆材の開発」、「機能材料 VOL.20 No.2」、2000年、谷原正夫著、シーエムシー出版発行、20頁 図 2 凍結乾燥共有結合架橋アルギン酸ゲルの構造

図 1 の説明：凍結乾燥した共有結合アルギン酸ゲル断面の走査型電子顕微鏡写真、上部 1/3 は表面で、残りが断面を示している。白色スポンジ状で薄いシート状物が積層した構造である。このものが、吸水すると、柔軟性に富んだ透明のゼリー状となる。

表 1 市販製品と共有結合アルギン酸ゲルの性質比較

	Ca Content (%)	Na Content (%)	Ca Elute (mM)	Cytotoxicity (% of Control CFU)
AGA	1.5	7.5	1.9	99.7
KALTOSTAT	6.5	2.5	4.7	0.1
Sorbsan	7.2	0.16	10.8	0.9

出典：「アルギン酸の性質を活用した創傷被覆材の開発」、機能材料 VOL.20 No.2、2000年、谷原正夫著、シーエムシー出版発行、21頁 表1 各種被覆材のカルシウム含有量と細胞毒性

表1の説明：GAは共有結合アルギン酸ゲル、KALTOSTAT、Sorbsanは代表的な市販のアルギン酸塩繊維不織布の創傷被覆材を示す。細胞毒性が、空試験におけるコロニー形成数を100としたときの相対値で表されているが、市販の2種の被覆剤が強い細胞毒性を示したのに対して、AGAにはまったく細胞毒性が観測されていない。

【出典 / 参考資料】

「アルギン酸の性質を活用した創傷被覆材の開発」、機能材料 VOL.20 No.2、2000年、谷原正夫著、シーエムシー出版発行、18 - 22頁

【技術分類】 3 - 5 - 2 有機高分子多孔質体の用途 / 医療材料 / 再生医療

【 F I 】 C 0 8 G 1 8 / 0 0 *

【技術名称】 3 - 5 - 2 - 1 創傷被覆材 (ポリエーテルウレタン発泡体)

【技術内容】

創傷被覆材としては、創傷面からの滲出する体液を除去するための吸収性を持ち、且つ吸収した体液の漏出を防止するために水や体液不透過性であることが必要であり、傷口への外部からの細菌の浸入、細菌の育成阻害により、創傷部をできる限り無菌状態に保つ必要がある。また、蒸気透過性が低いと、水泡の生成や漏れ出し、組織の解離などを引き起こすため、治癒を促進するためには、高い水蒸気透過性を持つことも必要である。もちろん、細胞毒性や発がん性等の副作用の無いことも要求される。

ポリウレタン発泡体フィルムは、反り返りや乾燥時の収縮、破れなどの欠点がなく、乾燥状態でも支持力のある弾性を持ち、伸縮性があり、良好な表面感触を持つとともに、破れることなく傷口からはがれるためには十分な強度を発揮するだけの引張強度および引裂き強度を持っており、且つ傷への細菌の侵入を抑え、傷からの体液の漏れを防止する低い液体透過性を持つとともに、創傷部が呼吸できるように高い水蒸気透過性を持っており、不快感を除くとともに、傷の治癒を促進する効果がある。

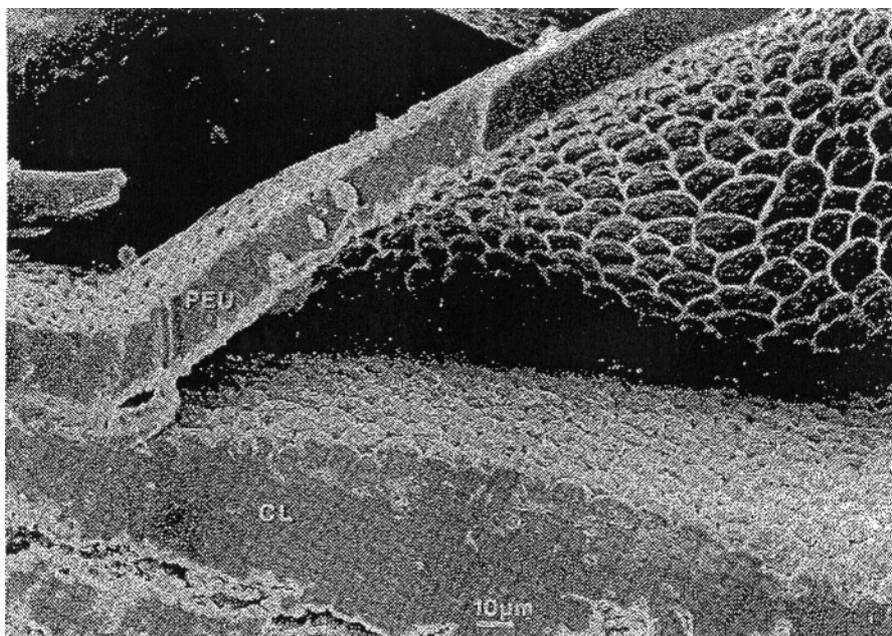
その一例として、ポリエーテルウレタン発泡体 (PEU) フィルムを用いた例を紹介する。

図1にモルモットの浅い傷にPEUフィルムを施したときの治癒状態の走査電子顕微鏡写真を示した。

図2に水蒸気透過性の有無による創傷の治癒状態のイメージを示した。

【図】

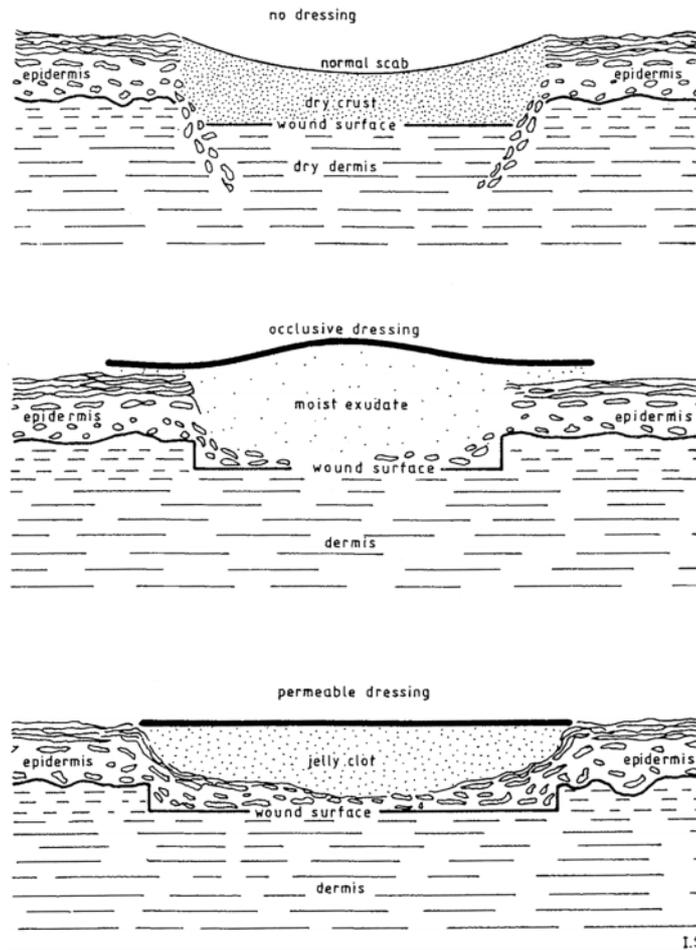
図1 PEUフィルムを施したときの治癒状態



出典 : 「A New High Water Vapor Permeable Polyetherurethane Film Dressing」, 「J Biomater Appl VOL.5 NO.1」, 1990年7月、JONKMAN M F、BRUIN P 著、Sage Publications 発行、8頁 Figure 2 Scanning electron micrograph showing the PEU film on a shallow wound in a guinea pig two days after excision. Reprinted with permission from Sage Publications.

図1の説明 : モルモットの浅い傷にPEUフィルムを施したときの治癒状態の走査電子顕微鏡写真。

図2 水蒸気透過性の有無による創傷の治癒状態のイメージ図



出典：「A New High Water Vapor Permeable Polyetherurethane Film Dressing」, 「J Biomater Appl VOL.5 NO.1」, 1990年7月、JONKMAN M F、BRUIN P 著、Sage Publications 発行、17頁 Figure9 Schematic presentation of the effect of wound environment on the process of epithelialization. Reprinted with permission from Sage Publications.

図2の説明：水蒸気透過性の有無による創傷の治癒状態の違いのイメージ図

【出典 / 参考資料】

「A New High Water Vapor Permeable Polyetherurethane Film Dressing」, 「J Biomater Appl VOL.5 NO.1」, 1990年7月、JONKMAN M F、BRUIN P 著、Sage Publications 発行、3 - 19頁

【技術分類】 3 - 5 - 2 有機高分子多孔質体の用途 / 医療材料 / 再生医療

【 F I 】 C 0 8 J 9 / 0 0 *

【技術名称】 3 - 5 - 2 - 2 細胞培養基盤 (ポリ乳酸-コラーゲン)

【技術内容】

再生医療とは自らの細胞を用いて臓器や組織を再生するもので、皮膚、骨、軟骨、角膜、血管などの研究が進められている。

再生の基となる細胞は胚性幹細胞などで、損傷を起こした組織に直接注入することにより再生する方法もあるが、細胞の足場となる基盤材料を用いる方法が細胞の再生能力を最大限発揮させるために有効である。

その基盤材料の機能としては、生体細胞の接着を促し、その成長や分化を制御しつつ組織形成を促進し、その組織が十分発達するまで支持体として存在することが必要である。そして、その後は、生体内で分解吸収されるような材料が好ましい。

その意味で、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、それらのコポリマー(PLGA)などの合成生分解性高分子や天然高分子であるコラーゲンなどの多孔質体が好ましい。

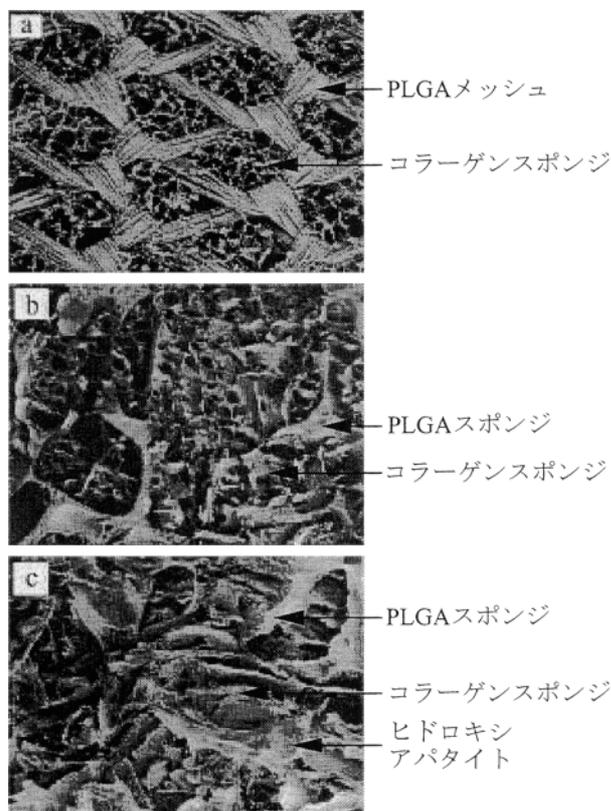
しかし、一般に合成生分解性高分子の表面は疎水性が高く細胞が接着しにくい。一方、天然高分子は、細胞接着活性は高いが、支持体としての強度に劣る等の問題がある。

そこで、これらの高分子物質を組み合わせることにより最適な細胞培養基盤を作る試みがなされている。その一例として、ポリ乳酸とコラーゲンの複合素材を紹介する。

図1に複合素材の電子顕微鏡写真、図2にそれを基盤とした細胞培養結果を示している。

【図】

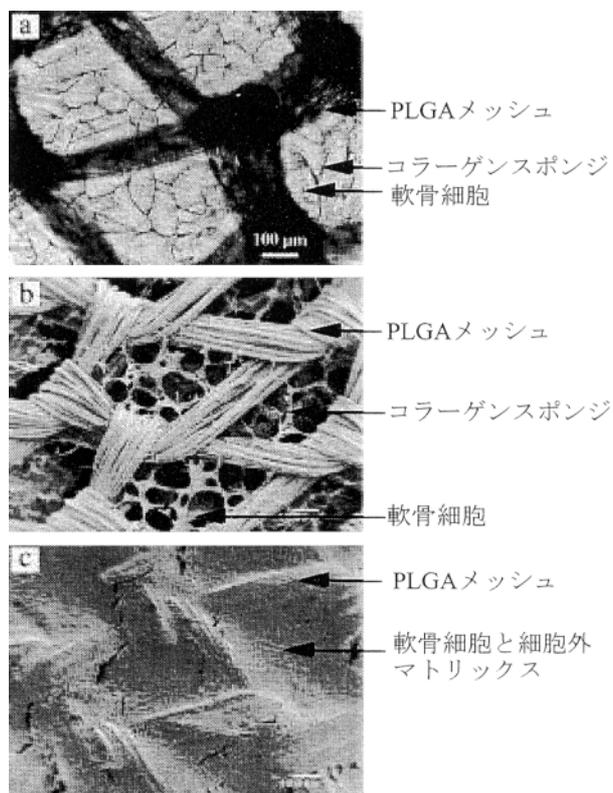
図1 ポリ乳酸と天然高分子との複合素材による細胞基盤



出典：「再生医療の技術開発」, 「高分子 VOL.53 NO.3」, 2004年、三宅淳、陳国平著、高分子学会発行、132頁 図2 PLGA-コラーゲン複合メッシュ、複合スポンジと PLGA-コラーゲン - ヒドロキシアパタイト複合スポンジの電子顕微鏡写真

図1の説明：PLGA-コラーゲン複合メッシュ、複合スポンジと PLGA-コラーゲン - ヒドロキシアパタイト複合スポンジの電子顕微鏡写真

図2 複合素材を用いた細胞基盤による細胞培養結果



出典：「再生医療の技術開発」, 「高分子 VOL.53 NO.3」, 2004年、三宅淳、陳国平著、高分子学会発行、132頁 図3 PLGA-コラーゲン複合メッシュに播種した直後のウシ軟骨細胞の位相差顕微鏡写真

図2の説明：PLGA-コラーゲン複合メッシュに播種した直後のウシ軟骨細胞の位相差顕微鏡写真

【出典 / 参考資料】

「再生医療の技術開発」, 「高分子 VOL.53 NO.3」, 2004年、三宅淳、陳国平著、高分子学会発行、130 - 133頁

【技術分類】 3 - 5 - 2 有機高分子多孔質体の用途 / 医療材料 / 再生医療

【 F I 】 C 0 8 J 9 / 0 0 *

【技術名称】 3 - 5 - 2 - 2 細胞培養基盤（自己組織化膜）

【技術内容】

再生医療において、細胞を再生する足場となる基盤材料は細胞の再生能力を最大限発揮させるために重要である。その基盤材料の機能としては、生体細胞の接着を促し、その成長や分化を制御しつつ組織形成を促進し、その組織が十分発達するまで支持体として存在することが必要である。

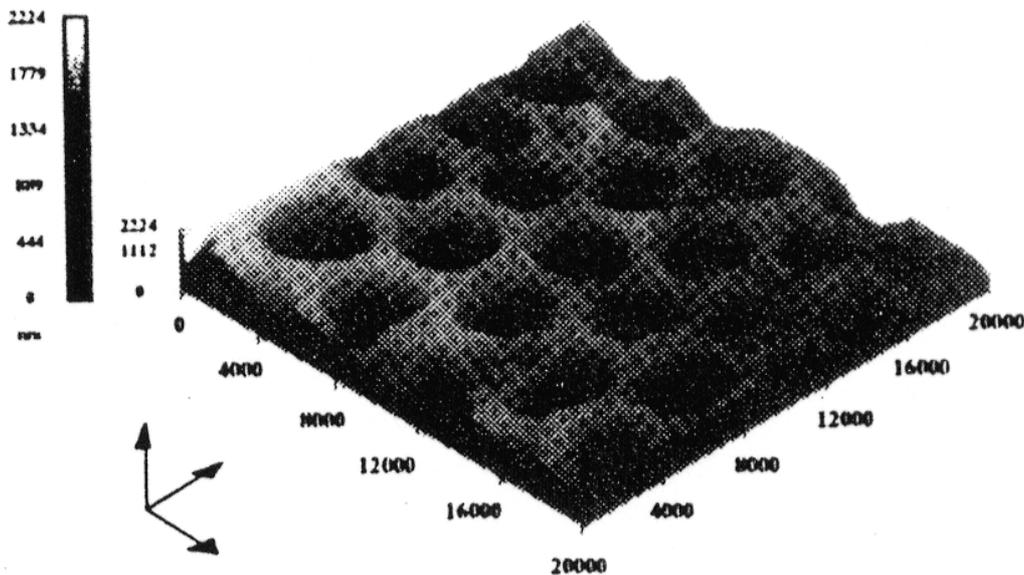
細胞を培養するとき、細胞が吸着されただけでは機能を発現せず、細胞同士がいくつか集合しはじめてその機能を発現する。よって、細胞培養基盤としては細胞を吸着し、かつ生育増殖を促しうるものである必要がある。

基盤の表面が規則性を有する微細なパターンを形成したものが細胞を安定的に吸着し、培養し得ることが知られている。そのような規則的な基盤表面を作る方法のひとつとして自己組織化を利用した例を示す。両親媒性ポリマーの希薄溶液を、高湿度下で溶媒蒸発させることにより、自己組織化によるパターン形成がなされ、規則正しい八ニカム状の多孔性膜が得られる。図1にこの膜の原子間力顕微鏡イメージを示した。八ニカム孔の直径が4 μm 程度、空孔度約50%である。この膜上で牛大動脈血管内皮細胞や肝実質細胞を培養した結果、細胞接着の足場として機能し、何個かの細胞が集まって球状の形態となり、増殖を促進する効果が確認された。

図2に培養基盤の表面構造の違いによる接着した細胞の伸展挙動が変わることを示した。八ニカム膜上では、細胞の伸展が抑制され輪郭が丸くなる特徴的な形態を示している。

【図】

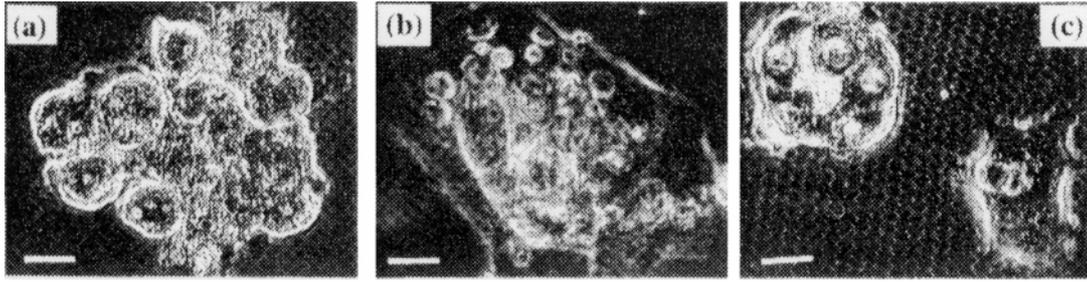
図1 自己組織化による八ニカム膜の原子間力顕微鏡イメージ



出典：「高分子の自己組織化を利用した細胞培養基板のマイクロパターン化」、「高分子学会医用高分子シンポジウム講演要旨集 VOL.28th」、1999年7月29日、西川雄大、西田仁、西川和孝、大倉隆介、下村政嗣、西村紳一郎、大久保尚、松下通明、藤堂省著、高分子学会発行、14頁 Figure2 Atomic force microscopy image of the honeycomb film of the copolymer 1.

図1の説明：両親媒性ポリマーから作製した八ニカム膜の原子間力顕微鏡イメージ

図2 培養基盤の表面構造と細胞挙動の制御



出典：「高分子の自己組織化を利用した細胞培養基板のマイクロパターン化」、「高分子学会医用高分子シンポジウム講演要旨集 VOL.28th」, 1999年7月29日、西川雄大、西田仁、西川和孝、大倉隆介、下村政嗣、西村紳一郎、大久保尚、松下通明、藤堂省著、高分子学会発行、14頁 Figure4 Hepatocytes cultured on (a) pHEMA coated glass, (b) gelatin fixed flat film of the copolymer 2 and (c) gelatin fixed honeycomb film of the copolymer2. Bar:20 μ m

図2の説明：肝実質細胞を培養した結果の顕微鏡写真、バーは20 μ m。(a)はPoly(2-hydroxyethylmethacrylate)(pHEMA)でコートしたガラス、(b)は両親媒性ポリマーの平坦な膜をゼラチン上に付けた物、(c)は両親媒性ポリマーのハニカム膜をゼラチン上に形成させたもの。

【出典/参考資料】

「高分子の自己組織化を利用した細胞培養基板のマイクロパターン化」、「高分子学会医用高分子シンポジウム講演要旨集 VOL.28th」, 1999年7月29日、西川雄大、西田仁、西川和孝、大倉隆介、下村政嗣、西村紳一郎、大久保尚、松下通明、藤堂省著、高分子学会発行、13 - 14頁