

生分解性高分子からなるポリウレタンを利用した 自己修復性軟骨材料の開発

北 有紗¹・竹岡裕子¹

¹上智大学 〒102-8554 東京都千代田区紀尾井町 7-1

Fabrication of self-healing cartilage material using polyurethane-based biodegradable polymers

Arisa Kita¹ and Yuko Takeoka¹

¹Sophia University
7-1 Kioi-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8554, Japan

For the application to artificial bone materials, poly(urethane)/hydroxyapatite composites were prepared by introducing hard poly(L-lactic acid) and flexible poly(caprolactone) with poly(isocyanate) as a crosslinker into porous hydroxyapatite. Urethane bonds in the polymerization products and the composites were confirmed by ATR-IR measurements. The mechanical properties of the composites can be controlled by changing the introduction ratio of poly(L-lactic acid) and poly(caprolactone).

KEYWORDS: organic-inorganic hybrid, biodegradable polymer, artificial bone material

1. はじめに

近年、様々な生体組織代替材料が開発され、その応用範囲が広がっている。機能低下や喪失した骨を人工骨で補う機会も増加しつつある。使用部位に応じて適切な強度や弾性率が異なるため、人工骨の力学的特性は特に重要である。例えば、荷重部位に用いられる硬組織用の人工骨と、関節間に用いる人工軟骨では求められる性能が異なる。人工骨材料としては、生体骨の主成分である hydroxyapatite (HAp) と、生体適合性を有する poly(L-lactic acid) (PLLA) の複合体(PLLA/HAp 複合体)が期待されている。私たちはこれまでに開放気孔を有する HAp 多孔体に、PLLA など生分解性高分子のモノマーを導入し、触媒を用いて生分解性高分子の *in-situ* 合成を行う手法で HAp と生分解性高分子を複合化してきた。得られた複合体は生体骨と同等の初期曲げ強度を有し、良好な細胞増殖性を有することを報告している^{1,2)}。さらに、両末端に水酸基を有する低分子

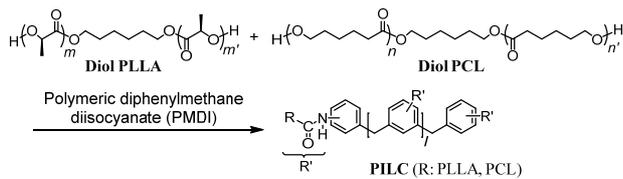
量の PLLA を HAp 多孔体に導入し、isocyanate を反応させることにより、弾性率が適度に調整された人工骨が得られることがわかった³⁾。本研究では、これまで行ってきた硬組織への応用のみならず、応用範囲をさらに広げることを目的として、複合体への柔軟性の付与を検討した。具体的には、柔軟性の高い poly(caprolactone) (PCL) と PLLA を isocyanate と反応させることで、urethane 化し、PLLA と PCL の比率が複合体の機械的特性に与える影響を調査した。さらに、この生分解性ポリウレタンに HAp を複合化し、その特性を調べた。

2. 結果と考察

2.1 PLLA/PCL からなるポリウレタン膜の作製

1,6-Hexanediol を開始剤に、Sn(Oct)₂ を触媒に用いた L-lactide、及び ϵ -caprolactone の開環重合により、diol 型 PLLA (Diol PLLA) と diol 型 PCL (Diol PCL) をそれぞれ合成した。Diol PLLA と Diol PCL の数平均モル質量 M_n は 5,000-5,500 g mol⁻¹、モル質量分散度 M_w/M_n は 1.1-1.2 であった。Diol PLLA, Diol PCL, 及び polymeric

E-mail: y-tabuch@sophia.ac.jp



Scheme. Synthesis of PILC

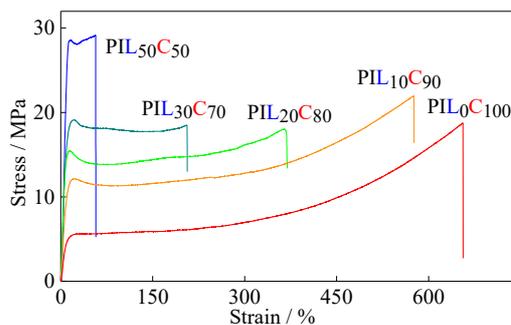


Figure 1. S-S curves of PIL_pC_q membranes.

diphenylmethane diisocyanate (PMDI)を dichloromethane に溶解し、ガラス基板上にキャストし、PLLA と PCL の物質量比が異なるウレタン膜 PIL_pC_q (*p*, *q* はそれぞれ PLLA と PCL の仕込みの mol%を示す)を作製した(式)。ウレタン膜の ATR-IR 測定の結果、urethane 結合の N-H に起因するピークが観測され、urethane 結合の形成を確認した。図 1 に PIL_pC_q 膜の引張試験の結果を示す。PLLA 含有率が 100% の PIL₁₀₀ 膜は非常に脆いのにに対し、Diol-PCL の導入率の増加につれて柔軟性が向上し、PCL 含有率 50~100mol%において、良質なウレタン膜が得られた。PIL₀C₁₀₀ 膜は 660% の伸び率を示した。また、延伸後の PIL₀C₁₀₀ 膜の加熱により、延伸前の長さに戻り、形状回復の性質が示された。

2.2 PCL からなるポリウレタンと HAp の複合化

上記の検討により、PIL₀C₁₀₀ 膜が優れた特性を示したため、さらに HAp の複合化を検討した。1,2-Dichloroethane に $M_n = 5400 \text{ gmol}^{-1}$ の Diol PCL と PMDI を溶解させた後、乳鉢ですり潰した繊維状 HAp (*f*-HAp)、または HAp 粉体(*p*-HAp)を加え、ガラス基板上にキャストし、PIC/HAp 複合膜を作製した。*f*-HAp は均一沈殿法により作製し、*p*-HAp は *f*-HAp を 1200°C で焼成後、粉碎して調整した。PIC/HAp 複合体の ATR-IR 測定の結果、urethane 結合の N-H に起因する振動ピークと HAp の phosphate 基に起因する伸縮振動ピークが観測され、PIC と HAp の複合化を確認した。PIC、PIC/HAp 膜の TG 測定の結果、PIC/HAp (*f*1.0)と

PIC/HAp (*p*1.0)の 5%重量減少温度は約 300°C であり、PCL の熱分解点と比較して、50°C 程度の耐熱性の向上が確認された。TG 測定の結果、PIC/HAp (*p*1.0)の熱分解は 2 段階であり、PIC 膜の熱分解挙動と同様であったのに対し、PIC/HAp (*f*1.0)では PIC/HAp (*p*1.0)と比較して、高温側に 3 段階の熱分解が観察された。このことから、PIC/HAp (*f*1.0)ではより強固な構造が形成されていることが示唆された。PIC 膜と PIC/HAp (*f*1.0)、PIC/HAp (*p*1.0)複合膜の引張試験を行った結果、PIC 膜の伸び率を 1 とすると、PIC/HAp (*f*1.0)、PIC/HAp(*p*1.0)複合膜の伸び率はそれぞれその 3.13 倍、4.13 倍に増加し、PIC と HAp の複合化による膜の柔軟性の向上が確認された。PIC/HAp (*p*1.0)複合膜のヤング率は低くなった。一方、PIC/HAp (*f*1.0)複合膜の強度、及び伸び率は、PIC/HAp (*p*1.0)複合膜と比較して大きくなった。繊維状構造体である *f*-HAp は、より強固に PIC と結合していることがこの結果からも示唆された。

3. まとめ

生分解性高分子 PLLA、PCL からなるポリウレタン薄膜、および HAp との複合化を行った。PCL を含むポリウレタン膜は優れた機械的特性を示し、形状回復の性質を示すことが分かった。さらに繊維状 HAp との複合化により、強度と柔軟性を併せ持った材料が得られることが分かった。今後、骨芽細胞様細胞 MCT-3E1 細胞を用いて得られた PIC/HAp (*f*1.0)複合膜の生体適合性を評価により、人工骨材料としての応用を検討したい。

4. 謝辞

本研究はポリウレタン公益財団法人ポリウレタン国際技術振興財団の支援を受けて行われた。

文 献

- 1) N. Sugiyama, R. Kunibu, M. Yoshizawa-Fujita, Y. Takeoka, M. Aizawa, and M. Rikukawa, "Ring-opening bulk polymerization of L-lactide in porous hydroxyapatite", *Chem. Lett.*, **36**, 12, 1476-1477 (2007).
- 2) Y. Takeoka, M. Hayashi, N. Sugiyama, M. Yoshizawa-Fujita, M. Rikukawa, *Polymer Journal*, **47**, 2, 164 (2015).
- 3) 竹岡裕子、陸川政弘、佐藤信吾、「人工骨材料」、特願 2016-120278、特開 2017-221524
- 4) M. Aizawa, A. Porter, S. Best, W. Bonfield, *Biomaterials*, **26**, 3427, (2005).