

微生物産生ポリエステルを用いた伸縮性ポーラス繊維の創製と医療材料への応用

○1 日大・生産工, 2 東大・農, 3 三菱ガス化学(株), 4 JASRI

辻本 桜¹, 大村 拓², 前原 晃³, 加部 泰三⁴, 高橋 大輔¹, 岩田 忠久², 山田 和典¹

1. 緒言

生体内で分解・吸収される一時修復材料の生体吸収性高分子は、以前より医療分野において研究がされている。また、生体吸収性医療材料は、除去手術を必要としないことから、患者の負担を軽減するなどの利点がある。そのため、生体吸収性医療材料の開発が進められ、現在ポリヒドロキシアルカン酸 (PHA)、ポリグリコール酸 (PGA) やポリ乳酸 (PLLA) などが生体吸収性を有する手術用縫合糸として実用化されている。しかし、これらの手術用縫合糸は、柔軟性に乏しいため、結び目の安定性が悪く、摩擦係数が大きいため、縫合部位を動かすと生体組織が引き切られるような感覚になるなどの欠点があったり。これまで、心臓や関節など、可動を必要とする箇所には柔軟性がある非生体吸収性高分子で作られた縫合糸が使用されてきた²⁾。生体吸収性高分子の中でも、PHA の一種であるポリ[(R)-3-ヒドロキシブチレート] (P(3HB)) は、PGA や PLLA と同様に硬くてもろいので、その性質を改善する目的で、共重合体化による柔軟性の付与が試みられてきた。P(3HB) 共重合体的一种であるポリ[(R)-3-ヒドロキシブチレート-co-4-ヒドロキシブチレート] (Fig. 1, P(3HB-co-4HB)) は、生体吸収性³⁾ や強くてもしなやかな特徴を有することが報告されており、最近になって、伸縮性⁴⁾ も有することが発見されている。このことから、可動を必要とする部位へ使用されてきた、柔軟性を有する非生体吸収性の縫合糸の代替として期待できる。

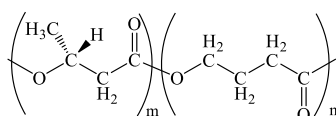


Fig. 1. Chemical structure of P(3HB-co-4HB).

さらに、一本の繊維内部が多孔質であれば、内部に薬剤を含浸させ、分解とともに薬剤が徐放されるという薬剤徐放性や、結紮部 (結び目) が小さくなるという利点が期待でき、高機能な縫合糸へ展開できると考えた。本研究では、PHA の繊維内部を多孔質にし、高強度繊維を作製する方法として開発された微結晶核延伸法⁵⁾ により、P(3HB-co-4HB) から伸縮性を有する生体吸収性のポーラス繊維の作製および医療用材料への応用の可能性を評価した。

2. 実験方法

2-1. ポーラス繊維の作製: P(3HB-co-16 mol%-4HB) は三菱ガス化学から提供されたものを使用した。重量平均分子量約60万のP(3HB-co-16 mol%-4HB) を170°Cで熔融紡糸し、氷浴中(4°C)で巻き取ることで非晶質繊維を得た。その後4°Cで0~72時間保冷し、微結晶核を形成させた繊維を室温で延伸(最大延伸倍率: $\lambda = 12$)することで延伸繊維を得た。なお、引張試験、大型放射光施設でのX線測定、走査型電子顕微鏡 (SEM) により作製したポーラス繊維の物性、高次構造及び断面観察を行った。

2-2. 繊維の結紮部 (結び目) サイズの比較: 作製したポーラス繊維とPHAの一種で、実際使用されている手術用縫合糸 (非ポーラス繊維, Monomax®: P(4HB)) を外科結びし、結紮部 (結び目) サイズを比較した。

2-3. ポーラス繊維への溶媒含浸: 薬剤を溶解するための溶媒としてN,N'-ジメチルスルホキシド (DMSO) を使用し、作製したポーラス繊維を室温で24時間含浸し、光学顕微鏡と小角X線散乱を用いてポーラス繊維の溶媒浸透性を評価した。

3. 実験結果・考察

3-1. 伸縮性ポーラス繊維の形態と物性: 微結晶核形成時間を0~72時間と変えて作製したP(3HB-co-16 mol%-4HB) 繊維の断面を走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察した (Fig. 2(a)-(c))。微結晶核形成時間 (IC: Isothermal Crystallization)

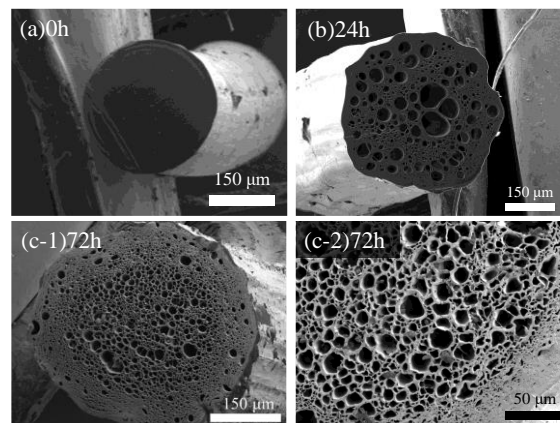


Fig. 2. Cross-section SEM images of P(3HB-co-16 mol%-4HB) elastic porous fiber (a) without isothermal crystallization (IC) 0 h, (b) 24 h and (c) 72 h.

Processing of Elastic Porous Fibers from Microbial Polyester and Their Application to Medical Materials.

Sakura TSUJIMOTO

が0時間ではポアが観察されなかった。一方、微結晶核形成時間が12時間以降では繊維内部にポアが観察され、微結晶核形成時間が短いとポアサイズが大きくなるのに対し、微結晶核形成時間が長くなるとポアサイズが小さくなる傾向であった (IC 24 h : 11 μm , IC 72 h : 4.7 μm)。つまり、微結晶核形成時間によりポアサイズの制御が可能であることが示唆された。また、作製したP(3HB-co-16 mol%-4HB) 繊維は、約2倍に伸びた後、応力を開放すると元の状態へ戻るという伸縮性を有していた (Fig. 3)。従って、微結晶核延伸法によりP(3HB-co-16 mol%-4HB) から高強度かつ伸縮性を有するポーラス繊維の作製に成功した。

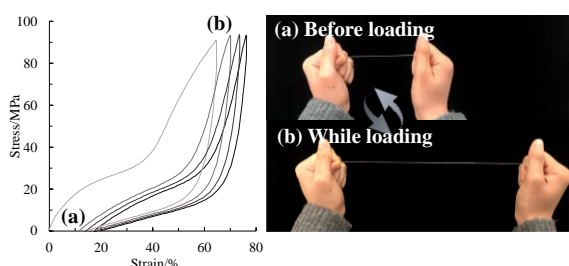


Fig. 3. Hysteresis curves and images of P(3HB-co-16 mol%-4HB) elastic porous fiber (a) before loading and (b) while loading.

3-2. 結紮部のサイズ比較: 作製したP(3HB-co-16 mol%-4HB)伸縮性ポーラス繊維 (IC : 72 h) と現在手術用縫合糸として使われている非ポーラス繊維の2種類を外科結びし、走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像から結紮部 (結び目) のサイズを比較し (Table 1, Fig. 4) すると、伸縮性ポーラス繊維の結紮部サイズは、現在手術用縫合糸として使われている非ポーラス繊維の結紮部サイズより小さくなることがわかった。これは、繊維内部に存在するポアに起因する。つまり、結紮部が小さくなることで、ほどけづらくなり、炎症を起こしにくくなるという利点が期待できる。

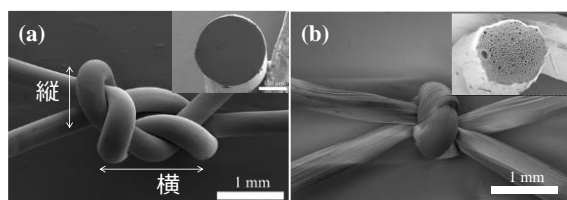


Fig. 4. SEM images of knot obtained from (a) P(4HB) fiber and (b) P(3HB-co-16 mol%-4HB) elastic porous fiber (IC:72 h).

Table 1. Comparison of the (a) and (b) knot size.

結紮部のサイズ	(a) P(4HB)	(b) P(3HB-co-4HB)
横 / mm	0.93	0.67
縦 / mm	1.69	1.17

3-3. 伸縮性ポーラス繊維の溶媒浸透性: 作製した P(3HB-co-16 mol%-4HB)伸縮性ポーラス繊維を DMSO に浸し、光学顕微鏡観察によって

溶媒の浸透性を評価した (Fig. 5(a, c))。偏光顕微鏡写真において、溶媒含浸前のポーラス繊維は黒く (Fig. 5(a))、室温で24時間DMSOを含まれたポーラス繊維は、半透明であった (Fig. 5(c))。含浸前のポーラス繊維では、ポアが存在による光の乱反射により、繊維が黒く観察されたのに対し、DMSOを含まれた繊維では溶媒が浸透し、ポアが埋まったので、光を通過させて半透明に観察されたと考えられる。また、室温で溶媒含浸を行ったことで、繊維の形状を維持したまま溶媒含浸が可能であった。次に、小角X線散乱より溶媒を浸したことによるポーラス繊維内部の構造変化を評価した (Fig. 5(b, d))。溶媒含浸前のポーラス繊維では、ポア存在に起因した、赤道線上のストリーク散乱が観察された (Fig. 5(b)) のに対し、溶媒含浸後の繊維では、赤道線上のストリーク散乱が観察されなかった (Fig. 5(d))。これは、溶媒含浸によって繊維内のポアが埋まったことを示唆する。

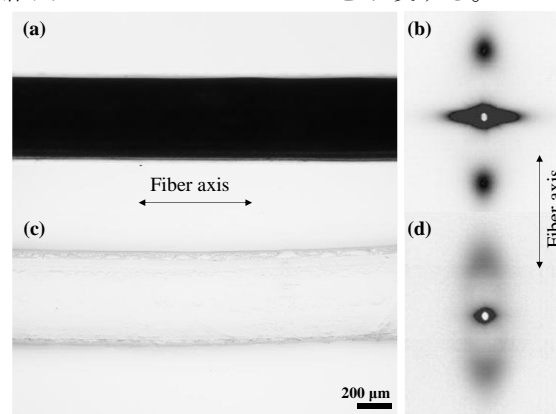


Fig. 5. Polarized light microscopy images and 2D-SAXS images of P(3HB-co-16 mol%-4HB) elastic porous fiber (a and b) before penetration and (c and d) after penetration with DMSO (for 24 h, at r.t), respectively.

4. 結言

本研究では、微生物産生ポリエステル的一种であるP(3HB-co-16 mol%-4HB)から、微結晶核延伸法により高強度かつ伸縮性を有したポーラス繊維の作製に成功した。繊維内のポーラスを利用することで、現在手術用縫合糸として使われている繊維の結紮部サイズより小さくすることができた。さらに、ポーラス繊維へのDMSOの浸透性は良好であることがわかり、ポーラス繊維内部への薬剤含浸が期待できる。

参考文献

- 1) H. Takasawa, 繊維学会誌, **49**, 19-29 (1996).
- 2) K. Tsushima *et al.*, 医療機器学誌, **48**, 27-28 (1978).
- 3) TH. Ying *et al.*, *Biomaterials*, **29**, 1307-1317 (2008).
- 4) Y. Kawamura *et al.*, *ACS omega*, **6**, 7387-7393 (2021).
- 5) T. Tanaka *et al.*, *Polymer*, **48**, 6145- 6151 (2007).