

新しい褥瘡治療剤の開発をめざして

— 生体適合性材料の治療への応用例 —

テイカ製薬（株） 研究所 製品開発研究部 部長 藤下繁人
富山大学工学部 環境応用化学科 教授 北野博巳

テイカ製薬（株）は1945年の創立以来、多くの製品を上市してきた。その一つに、1991年に発売した医療用医薬品の褥瘡・皮膚潰瘍治療用軟膏剤である「ソアナース軟膏」があるが、テイカ製薬（株）では、発売後もCNTF（毛様体神経栄養因子）の褥瘡治療薬への検討などの褥瘡治療剤開発を継続してきた。

褥瘡は床ずれとも呼ばれ、臨床的には栄養状態が低下した組織や、刺激にさらされた皮膚が長時間同じ姿勢をとることで圧迫され、組織や皮膚の血流が悪化して壊死することを言い、放置すると感染を起こし、体液が滲み出て生命の危険を招くこともある。^{1,2)} 近年、褥瘡治療分野では多くの治療薬が市販され使用されているが、治療薬の他にも創傷面を被覆して治癒を促進させる創傷被覆材も使用されている。^{1,2)} 創傷面では各種細胞や細胞増殖因子等を含む浸出液が分泌されており、創傷面を被覆材で密閉することで、創傷面では浸出液が保持され湿潤環境が保たれる。湿潤環境下では、浸出液中の各種細胞の遊走が容易になり、細胞増殖因子等が有効に利用されることから、創傷治癒は促進することが知られている。³⁾

ところで、富山大学工学部の高分子化学研究室では、高分子材料の医療用材料への応用を検討してきた。種々の高分子材料の中から医療に適したものを選ぶに当たっては、当該材料が水に及ぼす影響を考慮している。高分子材料に収着（吸収+吸着）した水が、材料の強度やタンパク質の非特異吸着、さらには細胞の接着特性などに大きな影響を与えることから、高分子材料に対する水のふるまいの理解は、高分子材料の開発に必須である。

高分子化学研究室ではこれまでに、種々の高分子の水に及ぼす影響を、水溶液系では Raman 分光法により、また薄膜中の収着水は、水に対する高い感度を有する赤外分光法を用いて検討してきた。さらに、材料近傍の水の構造は、非線形光学的解析法である和周波発生（Sum Frequency Generation, SFG）法により検討を加えた。水溶液系では、双性イオン型の高分子や側鎖の正・負電荷がほぼ拮抗している両性高分子が、水の水素結合ネットワーク構造を大きくは乱さないことを明らかにした。⁴⁾ 薄膜中に収着した水についても同様の傾向が見られた。人工心肺の被覆材として広く用いられている、非イオン性で高い血液適合性を有する Poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) の薄膜についても、材料に収着した水の水素結合がバルクの水に比較的近いことを見いだした。⁵⁾ また、双性イオン型高分子や両性高分子材料近傍の水が強く配向していないことを SFG 法により確認した。

双性イオン型高分子や両性高分子のような電荷中和された高分子、および非イオン性の PMEA は、何れも生体適合性、血液適合性に優れていることが知られている。その原因として、タンパク質の非特異的吸着が少ないことが挙げられているが、その駆動力は、材料表面での水の構造の

乱れが少ないことにあると我々は考えている。材料表面に水分子が強く水和・配向していなければ、タンパク質が材料表面に Brown 運動により衝突した際に、材料とタンパク質分子の間で水和水の奪い合いが起こりにくいと考えられる。細胞は吸着したタンパク質を介して材料表面に接着することから、⁶⁾ タンパク質の吸着が抑制された表面では、細胞の接着も生じにくいことになる。双性イオン型の単量体としては、リン脂質と同様のホスホリルコリン基を有するホスホベタイン (MPC) , 正・負電荷の位置が MPC と逆のスルホベタイン (SPB) およびカルボキシベタイン (CMB) がある。いずれも上で述べたように近傍の水の構造に及ぼす影響が少なく、共重合により不溶化したものは、タンパク質の非特異的吸着や繊維芽細胞の接着、血小板の付着に対する抑制能を有している。^{7,8)} 我々は、合成の容易さを考慮して、カルボキシベタインを用いて、創傷治療材料を開発することを目指した。

我々は、これまでに、双性イオン型単量体のカルボキシベタインと極性の低い単量体 n-ブチルメタクリレート (BMA) とのランダム共重合体 (Poly(CMB-*r*-BMA)) 薄膜が、カルボキシベタイン含量の増加に伴い、フィルム表面に付着する血小板数を減少させる特徴、いわゆる血液適合性を有することを見出ししている。⁷⁾ この性質に着目し、Poly(CMB-*r*-BMA) の創傷被覆材への応用を検討した。さらに、各種フィルム上へのタンパク質吸着量および細胞接着量についても検討した。

そこで、Poly(CMB-*r*-BMA) (CMB, 30 mol%) または BMA のホモポリマーである PBMA の薄膜をポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム上に作製し、ヘアレスラット皮膚全層欠損創モデルにおいて被覆後の創傷治癒効果を検討した。皮膚全層欠損創を被覆後、Poly(CMB-*r*-BMA) フィルム被覆群は、PET フィルム被覆群に対して有意な創傷面積の縮小を示し、PBMA フィルム被覆群に対しても創傷面積の縮小を示した。平均治癒日数も Poly(CMB-*r*-BMA) フィルム被覆群は PET フィルム被覆群に対して有意に短く、Poly(CMB-*r*-BMA) フィルムにより創傷治癒の促進が認められた。Poly(CMB-*r*-BMA) フィルム被覆群は、医療用創傷被覆材テガダーム[®]と比較しても、有意な創傷面積の縮小および平均治癒日数の短縮が認められた。また、Poly(CMB-*r*-BMA) フィルムは、PBMA フィルム、PET フィルムおよびテガダーム[®]に比べて、フィルム上における各種タンパク質吸着量および細胞接着量が少なかった。⁹⁾

以上より、Poly(CMB-*r*-BMA) フィルムには創傷治癒促進効果が認められ、その効果は、フィルム上のタンパク質吸着量および細胞接着量が少ないことが関与していることが示唆された。双性イオン型高分子である Poly(CMB-*r*-BMA) は、新しい創傷被覆材として有用である可能性が高いと考えられ、今後さらに、創傷被覆材も含めて様々な医療用材料への応用を検討していきたい。

参考文献

- 1) Miyachi Y., Sanada H., "A Visual Guide For Pressure Ulcers," Nagaishoten Co., Ltd., Osaka, 2001.
- 2) Fukui M., "Cure Manual in Pressure Ulcers (in Japanese)," Shorinsha Co., Ltd., Tokyo, 2002.
- 3) Natsui M., "Wound Healing in the Future (in Japanese)," Igakushoin Co., Ltd., Tokyo, 2003.
- 4) Kitano H., Sudo K., Ichikawa K., Ide M., Ishihara K., J. Phys. Chem. B, 104, 11425-11429 (2000).
- 5) Kitano H., Ichikawa K., Fukuda M., Mochizuki A., Tanaka M., J. Colloid Interface Sci., 242, 133-140 (2001).
- 6) Iwata H., "Biomaterial," Kyoritsu Publishing Co., Ltd., Tokyo, 2005.
- 7) Kitano H., Tada S., Mori T., Takaha K., Gemmei-Ide M., Tanaka M., Fukuda M., Yokoyama Y., Langmuir, 21, 11932-11940 (2005).
- 8) Ishihara K., Nomura H., Mihara T., Kurita K., Iwasaki Y., Nakabayashi N., J. Biomed. Mater. Res., 39, 323-330 (1998).
- 9) Fujishita S., Inaba C., Tada S., Gemmei-Ide M., Kitano H., Saruwatari Y., Biol. Pharm. Bull., 31, 2309-2315 (2008).

略歴

富山大学大学院理工学研究部 教授

北野 博巳 (キタノ ヒロミ)

- 1973年 京都大学工学部高分子化学科卒業
- 1978年 京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻博士課程単位取得退学
- 1978年 京都大学工学部 助手
- 1990年 京都大学工学部 講師
- 1991年 富山大学工学部 助教授
- 1992年 富山大学工学部 教授
- 2006年 富山大学大学院理工学研究部 (工学) 教授
- 2011年 富山大学大学院生命融合科学教育部 副教育部長
- 2013年 富山大学大学院生命融合科学教育部 教育部長
- 現在に至る

テイカ製薬 (株) 研究所 製品開発研究部 部長

藤下 繁人 (フジシタ シゲト)

- 1981年 富山医科薬科大学薬学部卒業
- 1983年 富山医科薬科大学大学院薬学研究科修了
- 1983年 富士化学工業 (株) 入社
- 2002年 テイカ製薬 (株) 入社
- 2009年 テイカ製薬 (株) 経営企画部 部長
- 2009年 工学博士号取得 (富山大学)
- 2011年 テイカ製薬 (株) 研究所 製品開発研究部 部長
- 現在に至る