

中山人間科学振興財団 研究助成 2021 年度 活動報告書
No. 28 「感染症と人間」

体外式膜型人工心肺 (ECMO) の長期利用を可能とする 機能性ポリマーコーティングの開発

九州大学 先導物質化学研究所 ソフトマテリアル学際化学分野
日本学術振興会特別研究員 (PD)
西村 慎之介
(現 同志社大学 理工学部 機能分子・生命化学科 助教)

【背景】

令和の時代に突入し、人類は数々の難局に立たされている。その中で代表的なものの一つが新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) (以下、コロナ感染症) のパンデミックであろう。コロナ感染症が我々の日常生活を奪い去ってからかなりの月日が経過したものの、未だ収束のめどが立っていない。ワクチンが普及しつつあるが、次から次へと登場する変異種の存在により、予断が許されない状況である。

コロナ感染症による症状は個人差が大きく、① 無症状である人・② 発熱およびその他中程度の症状を示す人・③ 呼吸器系への侵襲が大きく重症化する人、に大別される。①および②に該当する人は、既存の医薬で症状を抑えつつ、自己免疫による自然治癒で完治する 경우가ほとんどである。一方で、③に該当する人は、多くの場合で肺炎などの重篤な呼吸器疾患により最悪の場合は死亡する。ここで重要なのは、コロナ感染症に対する特効薬が存在しないことであり、自己免疫による回復を待つしかない点である。重症化した患者の場合、免疫が低下していることも相まって、自然治癒を待つ間に呼吸器不全に陥り、死亡してしまうリスクが非常に高い。

呼吸器不全を回避するためには、患者の肺への負担を減らすため自立的な酸素の供給をやめさせる必要がある。しかしながら、人間が生命活動を維持するためには酸素の存在が必要不可欠である。そこで、人工的に血液へ酸素を供給させることが可能な体外式膜型人工心肺 (ECMO) が治療行為の一環として利用される^{2,3)}。ECMO は患者の血液を体外でポンプにより循環させ、人工肺内で膜を介して酸素を供給させる装置である (図 1)。構造の特性上、ECMO 内部は必ず患者の血液と接触することになる。一般的に、ECMO は数時間程度であれば特に支障なく運用することが可能である。しかし、血液に酸素を供給する時間が数日から数週間に及ぶ場合、内部で血栓形成が生じ、使用継続が困難となる。そのため、定期的な交換を行う必要がある。この作業は医療従事者に多大な負担を強いることになり、昨今の情勢から改善が望まれている。

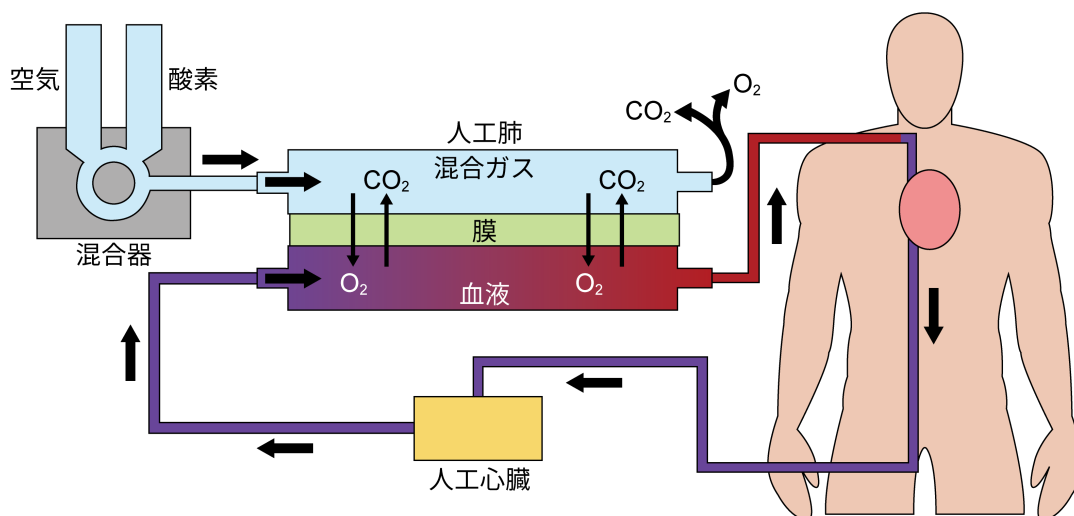


図 1. 体外式膜型人工心肺 (ECMO) による酸素供給の概略図

【目的と解決方策】

本研究における最大の目的は、医療従事者の負担を減らすべく、ECMO の長期的な使用を達成することにある。

生体には元来より免疫機能が備わっており、我々が健康的に生活していく上で大切なものであるが、ECMO の運用に際してはこの機能が最大の障壁となる。血液が異物と接触した場合、血小板の接着および活性化が起こり、最終的には血栓が形成される。ポリマーや金属など、ECMO を構成する材料も生体にとっては異物であり、血栓形成は避けられない。これを防ぐため、ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)(PMEA) (図 2A) のような血栓の形成を防ぐ機能 (抗血栓性) を有するコーティング材料が ECMO 内部には塗布されている⁴⁾。

PMEA は水と接触することで特殊な水和水「中間水」を形成するユニークなポリマーであり、中間水の存在が抗血栓性発現に関与している^{5,6)}。しかしながら、コーティング特性が低く、使用期間の増大に伴い徐々に下地が露呈する。また、中間水量がポリマー 1 g あたり僅か 39 mg であり⁷⁾、長期的に見た場合、抗血栓性を維持するのに十分でない可能性がある。これら二点が既存の抗血栓性コーティングの課題である。より中間水量が豊富でコーティング特性の高いポリマーを開発することが出来れば、ECMO の長期利用化が達成できると考えた。

具体的には、図 2B に示した五員環ラクタム構造であるピロリドン環を側鎖に有するポリマー (PNARP、R = Me (X=1)、Et (2)、Pr (3)、Bu (4)、Pn (5)、Hx (6)) を新規に設計した。ピロリドン環は非プロトン性の極性官能基であり、PMEA の側鎖官能基であるメトキシ基と比較して、水との親和性が高い構造である。より多くの水分子と水和することが可能であり、延いてはポリマー 1 g あたりの中間水量を劇的に増加させることができると考えられる。また、本分子は主鎖骨格とピロリドン環を繋ぐアルキレン基スペーサーの長さを変化させることが可能である。スペーサーが長くなるほど疎水性度が上昇し、ECMO を構成する機材界面の界面自由エネルギーを小さくすることができる。本分子設計の妥当性は、申請者本人が近年発明した手法からも裏付けられている (S. Nishimura *et al.*, *ACS Applied Polymer Materials*, **2020**, *2*, 4790-4801., 西村他 特開 2021-80323, S. Nishimura *et al.*, PCT/JP2020/42021.)。

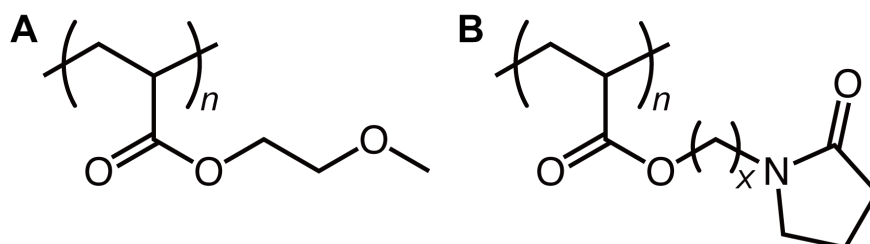


図 2. (A) ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)(PMEA) と (B) 本研究で設計した新規高分子 (PNARP) の化学構造式

【結果と考察】

まず、モノマー前駆体のアルコール化合物 (NHRP) を γ -ブチロラクトンと対応するアミノアルコールの求核開環反応と分子内脱水縮合反応により合成した。ただし、NHMeP のみ 2-ピロリドンとパラホルムアルデヒドから誘導した。得られた NHRP と塩化アクリロイルを反応させ、求核アシル置換反応により重合性のアクリロイル基を導入したモノマー (NARP) を 80%以上の高収率で得た。これらモノマーを典型的なフリーラジカル重合法により重合し、目的の PNARP を合成した。表 1 は PNARP の物性をまとめたものである。

表 1. PNARP の物性まとめ

Samples	M_n (g/mol)	\bar{D} (M_w/M_n)	$T_{g, dry}$ ($^{\circ}C$)	LCST ($^{\circ}C$)	log P
PNAMeP	44,200	2.02	29.2	30.2	-0.47
PNAEtP	39,300	1.98	12.9	>100	-1.16
PNAPrP	38,100	1.81	-2.0	65.3	0.71
PNABuP	38,500	2.00	-12.1	29.7	2.10
PNAPnP	47,300	2.15	-23.1	<0	3.99
PNAHxP	45,200	1.93	-32.2	<0	4.77

すべてのポリマーの数平均分子量 (M_n) が 38,000 g/mol を超えており、高分子量化に成功したといえる。ポリマー主鎖の運動性は、側鎖の運動性が高い場合にしばしば増大する。事実、示差走査熱量 (DSC) 測定により求められたガラス転移温度 (T_g) はアルキレン基の鎖長が長いほどに低下した。側鎖が短い PNAMeP、PNAEtP、PNAPrP および PNABuP は室温の水に溶解した一方で、側鎖が長い PNAPnP および PNAHxP は冷水にも溶解しなかった。Pn と Hx を除く 4 つのポリマーについて温度応答性を検討したところ、Me、Pr および Bu のみ LCST を示すことが明らかとなった。LCST の温度の違いは log P 値により説明がつく。中でも PNABuP に関しては、29.7 $^{\circ}C$ という生体温度付近に LCST を有しており、温度応答性バイオマテリアルとしての応用展開が期待できる。本研究で着目している中間水は、含水させた高分子の DSC 測定により簡単に定量化可能である。既報によると、中間水は 0 $^{\circ}C$ 未満で凍結する水であると定義されている^{5,6}。図 3 は含水させた PNARP の DSC 測定の結果を示している。すべてのポリマーにおいて、-50 $^{\circ}C$ 付近に中間水と帰属される水の凍結が観測された。ピーク面積より中間水量を算出したところ、PNAMeP (241 mg/g)、PNAEtP (299 mg/g)、PNAPrP (314 mg/g)、PNBuP (391 mg/g)、PNAPnP (280 mg/g) および PNAHxP (284 mg/g) であることがわかった。これらの値は既存の抗血栓性コーティングである PME A (39 mg/g) を遥かに上回る。PNAPnP および PNAHxP は PME A と同じ非水溶性にもかか

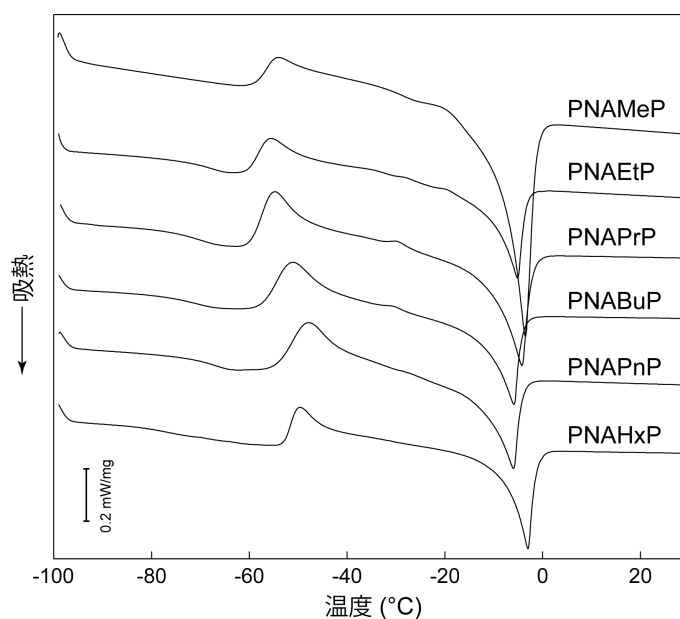


図 3. 含水させた PNARP の DSC 測定の結果。-50 °C 付近のピークが中間水。

ならず、7 倍程度の中間水を形成する点は特筆すべきである。また、PNAPnP および PNAHxP は様々な基材の上に簡単にコーティングすることができ、高いコーティング特性を有することが明らかとなっている。この点も PMEA に対して大きなアドバンテージとなる。PNAPnP と PNAHxP が実際に ECMO 用コーティング剤として利用できるかを検討するため、ヒト血小板を用いた血小板粘着試験により抗血栓性の評価を行った (図 4)。PMEA と比較して有意に血小板の粘着を抑制していることがわかる。一方、PNAPnP と PNAHxP の血小板粘着数に大きな差は無かった。これは、PNAPnP と PNAHxP の中間水量がほとんど同じためであると考えられる。

以上、中間水量が豊富でコーティング特性の高い有望な新規材料の開発に成功した。

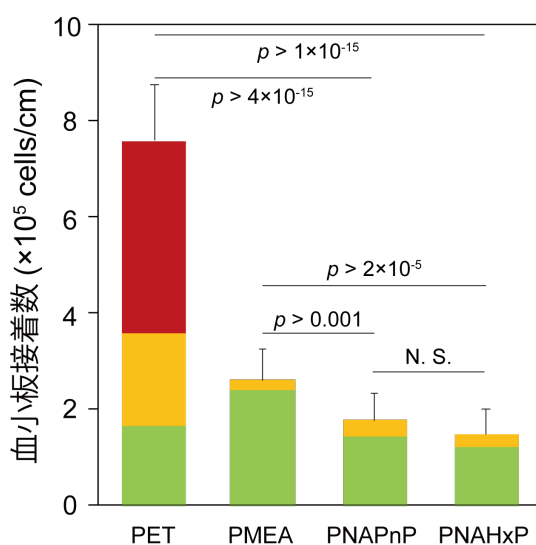


図 4. PNAPnP および PNAHxP の血小板粘着試験の結果

【社会への貢献と将来展望】

本研究で開発に成功したポリマーは既存の抗血栓性コーティング材料を上回る性能を有することが明らかとなった。この結果は、これまでPMEA一強であったECMO用コーティング材に一石を投じるものである。本ポリマーは高いコーティング特性を有しており、ECMOの長期利用化を実現できるポテンシャルを秘めていると確信している。医療従事者の負担およびECMO不足を解決できる可能性があり、実用化された暁には社会へと大きく貢献するだろう。本助成で開発した技術は複数の学会発表で広報し、また特許および論文として国内外に向けて発信している(西村 他 特願2021-127929、S. Nishimura *et al.*, *Polymer Chemistry*, **2022**, *13*, 2519-2530.、S. Nishimura *et al.*, *Materials Advances*, **2022** (採択済み))。いくつかの企業と共同研究を既に進めており、実用化に向けた開発を精力的に行っている。将来的に、新しい抗血栓性コーティング材料として医療材料分野で広く利用されることが期待される。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第2版
- 2) F. Jiang, L. Deng, L. Zhang, Y. Cai, C. W. Cheugn, Z. Xia, *Journal of General Internal Medicine*, **2020**, *35*, 1545-1549.
- 3) J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, J. B. Cutrell, *The Journal of the American Medical Association*, **2020**, 1824.
- 4) H. Suhara, Y. Sawa, M. Nishimura, H. Oshiyama, K. Yokoyama, N. Saito, H. Matsuda, *The Annals of Thoracic Surgery*, **2001**, *71*, 1603-1608.
- 5) M. Tanaka, T. Motomura, M. Kawada, T. Anzai, Y. Shiroya, K. Shimura, M. Onishi, A. Mochizuki, *Biomaterials*, **2000**, *21*, 1471-1481.
- 6) M. Tanaka, T. Motomura, N. Ishii, K. Shimura, M. Onishi, A. Mochizuki, *Polymer International*, **2000**, *49*, 1709-1713.
- 7) S. Nishimura, T. Ueda, D. Murakami, M. Tanaka, *Organic Materials*, **2021**,

【謝辞】

本研究の機会を与えてくださった、中山人間科学振興財団に感謝いたします。個別のお名前は明記しませんが、本研究を遂行するにあたりご協力いただいた皆様に感謝申し上げます。