

研究課題名(和文)
ソフト&ウェット型人工筋肉の創出と生体代替運動システムへの応用
研究課題名(英文) Creation of Soft & Wet Artificial Muscles and Their
Application to Biomimetic Motor Systems
研究代表者
長田義仁(OSADA YOSHIHITO)
北海道大学・大学院理学研究院・教授



研究の概要

世界で始めて関節軟骨や腱に匹敵する高強度低摩擦含水ゲル(DNゲル)を創成し、それを人工軟骨、人工半月板、などの生体代替軟組織へ応用した。さらに、高強度DNゲルを用いて、生体内での軟骨の自然再生にも成功した。本研究によって生体軟組織のようにしなやかで丈夫な材料の実現が可能となり、次世代人工臓器の実現という道が開かれた。

研究分野/科研費の分科・細目/キーワード: 高分子科学/学術創成研究/ゲル・生体代替組織

1. 研究開始当初の背景

21世紀を迎え、人類は、一層豊かな医療・福祉社会を目指さなければならない。我々は「人工筋肉を実現し、それを医療・福祉分野へ応用すること」が、こうした社会を実現するキーサイエンスであると考えている。人類はこれまで様々な運動・機械システムを開発したが、いずれも金属、セラミックスといったハード&ドライ材料で作られており、その機能は生物運動のようなしなやかさと生体適合性、自律応答性に欠け、真に生体に代わる運動・機械システムになっていない。ここに、ハード&ドライマシーンから脱却し生体適合性を持つソフト&ウェット型人工筋肉・運動システムの開発という不可避の重要課題が生まれる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ゲルを用いて、ソフト&ウェット型人工筋肉を創製し、それを生体組織代替運動システムに応用することである。

3. 研究の方法

(I) 材料開発と人工筋肉創製、(II) 生体組織代替運動システムへの応用、の二つの課題に分けて、以下のように研究を推進した。

(I) 材料開発と人工筋肉創製

生体組織に匹敵する超高強度超低摩擦高分子ゲルを開発する。同時に、生体筋肉がもつような階層構造創発性(Emergence)を付与する。

また、生体適合性を有する生体埋込型次世代運動システムをめざして人工的に再構築した化学架橋筋肉蛋白ゲルを開発し、ATPで駆動するバイオマシーンを創製する。

(II) 生体組織代替運動システムへの応用

課題(I)の推進により開発した超高強度超

低摩擦高分子ゲルでできた人工筋肉の最適化と生体適応性評価を行い、人工軟骨を目指して、生体親和性、耐久性、摩耗性、衝撃吸収性などについて検討し、臨床的に評価し応用研究を展開する。

4. 研究の主な成果

(I) 人工軟骨用高強度ゲル材料の開発

従来の合成高分子ゲルは筋肉や軟骨などの生体組織と比べると、弾性率、破壊強度いずれも軟骨の百分の一~千分の一しかなく、力学的に極めて弱いものであり、生体に代わる材料としては全く使いものにならなかった。本研究ではゲルにメソスコピックスケールの複合構造を導入することによって、圧縮強度・引張り強度が数メガパスカル(MPa)に達する超高強度ゲルの合成法を実現した。飛躍的な高強度を有するこのダブルネットワークゲル(DNゲル)は、第一網目における数10nm~数 μ mスケールのVoid構造を系統的に変化させることにより、ゲルをBrittle的な振る舞いからDuctile的な振る舞いまでに系統

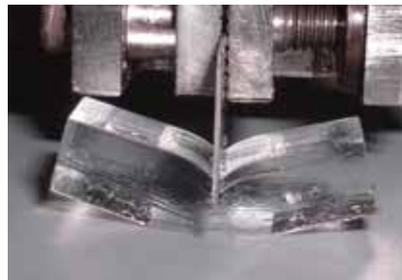


図1 90wt%の水を含むDNゲルはカッターを使っても切れないほど強い。

的に制御することができる。さらに DN ゲルが Necking 現象を示し、20 倍までも伸縮することを発見した。これは、従来のゴムや環動ゲルなど柔らかくて伸びる材料に匹敵、又は超える大変形に耐える新しいゲル材料である。

この優れたソフト&ウェット型ゲル材料を人工関節軟骨へ応用するために、低摩擦性・高強度性・生体適応性の付与を図り、固体素材では実現不可能な柔軟性と運動性、そして耐衝撃性を発揮する新規のゲルの創製を試みた。その結果、破壊強度数十メガパスカル、破壊エネルギーが 1000 J/cm^2 以上、表面摩擦係数 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ という従来にないゲルの創成に成功した。本研究で得られた数種類のゲル (PAMPS/PAAm ダブルネットワークゲル、PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲル) は 100 万回、走行距離延べ 50km の Pin on Flat 型摩耗試験で摩耗率 $10^{-8} \sim 10^{-7} \text{ mm}^3/\text{N}\cdot\text{m}$ に達する高い耐摩耗性を示し、これは超高密度ポリエチレン (GUR1050、摩耗率 $10^{-7} \text{ mm}^3/\text{N}\cdot\text{m}$) を凌駕する結果であり、ゲルの特性としてはこれまでの常識をくつがえす驚異的なものである。

A T P 駆動型の運動素子を作成するため、筋肉蛋白のアクチンとミオシン、及び微小管とキネシンを基本 Building Block として使い、それぞれ自己集合させながら化学架橋をし、マイクロメータからミリメータのモーター蛋白ゲルを作った。人工的に再構築したこのモーター蛋白ゲルは、生体中と同様、A T P に対して応答して運動する能力を示し、運

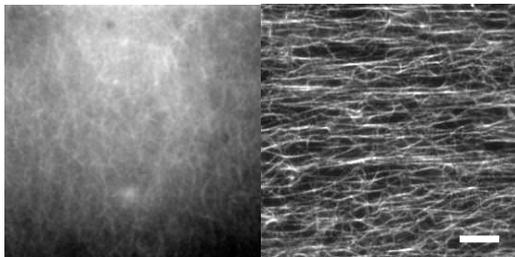


図2 巨大ネットワークの蛍光顕微鏡写真 (左)微小管のみ; (右) ストレプトアビジンの拡散とキネシンの運動により配向した微小管ネットワーク(スケールバーは $10 \mu\text{m}$)。

動素子として利用できることを明らかにした。

(II) 生体組織代替運動システムへの応用

種々の超高強度超低摩擦性高分子ゲル材料を用いて、Block 皮下埋め込み試験、ペレット筋内埋め込み試験を行い、人工軟骨の素材としては PAMPS/PDMAAm ゲルがもっとも有望であることを明らかにした。さらに、PAMPS/PDMAAm ゲル人工軟骨を試作し、人工軟骨としての関節内埋植試験を行った。その結果、関節内異物特性は極めて低く、有害性は

まったく検出できないことが分かった (特許出願「人工半月板」、長田義仁、Gong Jian Ping、安田和則、2004. 6. 18 出願、PCT/JP2004/8599)。

さらに、人工軟骨 (PAMPS/PDMAAm ダブルネットワークゲル) を誘導材料として用いた、生体内局所 (In situ) における正常関節 (硝子) 軟骨自然再生誘導法を発見した。これもまた、これまでの世界の常識を覆す発見である。この発見を活用した兔モデルにおける関節軟骨自然再生治療法として完成させて、「軟骨組織再生治療用骨充填剤」として特許 (安田和則、長田義仁、Gong Jian Ping、北村信人、2006. 11. 29 出願、特願 2006-321450) を出願した。これは過去に誰も考えなかった全く新しい軟骨再生戦略である。この軟骨再生法がヒトにおいて実現すれば、従来の培養自家軟骨細胞移植に存在する問題点はほとんどすべてが解決されることになる。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

DNゲルによる高強度化に関する研究、アクチン・ミオシンによる人工筋肉の研究は個別に、Advanced Material 誌に発表されたが、いずれも Science 誌の Editor-in Chief 欄、Nature 誌の Science Update に紹介され、世界的な注目を集めた。また、「DN ゲルを誘導材とすることにより、生体内局所 (In situ) に正常関節 (硝子) 軟骨を自然再生できる」という発見は、従来の培養自家軟骨細胞移植に際し存在する問題をほとんど解決でき、治療医学に新しいイノベーションを起こすことが期待されている。

PAMPS: ポリアクリルアミドメチルプロパンスルホン酸, PAAm: ポリアクリルアミド, PDMAAm: ポリジメチルアクリルアミド, ATP: アデノシン三リン酸

6. 主な発表論文

- 1) A. Kakugo, S. Sugimoto, J. P. Gong, Y. Osada, *Adv. Mater.*, 14, 1124(2002).
- 2) J. P. Gong, Y. Katsuyama, T. Kurokawa, Y. Osada, *Advanced Materials*, 15(14), 1155(2003).
- 3) A. Nakayama, A. Kakugo, J.P. Gong, Y. Osada, M. Takai, T. Erata, S. Kawano: *Advanced Functional Materials*, 14(11), 1124(2004).
- 4) K. Yasuda, J. P. Gong, Y. Katsuyama, A. Nakayama, Y. Tanabe, E. Kondo, M. Ueno, and Y. Osada, *Biomaterials*, 26(21), 4468(2005).
- 5) Y. Na, Y. Tanaka, Y. Kawachi, Hidemitsu, T. Sumiyoshi, J. P. Gong, and Y. Osada, *Macromolecules*, 39(14), 4641 (2006).
- 6) C. Azuma, K. Yasuda, Y. Tanabe, H. Taniguro, A. Nakayama, Y. M. Chen, J. P. Gong, Y. Osada, *J Biomed Mater Res A* (in press).