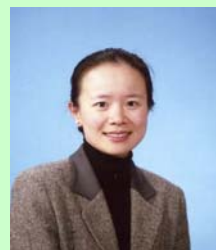


科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成18年度採択分

平成21年 4月28日現在

研究課題名（和文）生命科学の時代が求める新材料  
—ソフト&ウェットマテリアルの創製  
研究課題名（英文）Material Innovation for the Age of Life Science  
-Creation of Soft and Wet Materials  
研究代表者  
龔 劍萍 (GONG JIAN PING)  
北海道大学・大学院理学研究院・教授



研究の概要：

生体軟組織に代替するソフト&ウェットマテリアルの創製は21世紀の生命科学の時代における緊急課題である。本研究は、合成高分子ゲルに生体軟組織に匹敵する高強度と高機能を付与し、軟骨・腱、血管などの生体軟組織を代替する人工含水軟材料を創製する。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：ゲル・高強度・低摩擦・人工軟組織・人工軟骨・生体適合性

1. 研究開始当初の背景

人類はこれまで様々な生体代替システムを開発したが、多くは金属、セラミックスといったハード&ドライの材料で作られている。そのために生物を構成する軟組織と比較して、しなやかさ、衝撃吸収性、物質輸送能、生体適合性などが決定的に欠けており、真に生体軟組織に代わる物質・材料には成り得なかった。ここから、生体軟組織に代替するソフト&ウェットマテリアルを創製するという豊かな医療・福祉社会を目指す上で不可避の重要課題が生まれる。

生体軟組織に代替するソフト&ウェットマテリアルとして、ゲル状物質のみがそれらを実現しうる。しかしながら、従来のゲルの弾性率と破壊強度は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る。ゲルを生体軟組織に応用するためには、ソフト&ウェットマテリアルのイノベーションが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、合成高分子ゲルに生体軟組織に匹敵する高強度と高機能を付与し、軟骨・腱、血管などの生体軟組織を代替する人工含水軟材料を創製する。

この研究を通して、最終的には、ソフト&ウェットマテリアルの科学という新分野の創成を目指す。

3. 研究の方法

生体軟組織の秩序/複合/階層構造をヒントに、高い力学強度としなやかさ、それに高機能を同時に実現するようなゲルをデザインし、合成化学と生合成の手法を縦横に活用して創製する。これらのゲルが持つ力学特性、界面特性、物質透過性を解析し、その秩序/複合/階層構造との関連を解明する。さらに、生体軟組織と比較することによって、生物の優れた機能発現の原理を物質科学的な視点から解明する。「生物をヒントに新たなゲルの創製」⇔「そうしたゲルの構造と物性の関連を解明」というサイクルによって、生体適合性と優れた機能を併せ持つゲルを開発し、ソフト&ウェットな人工血管、人工関節軟骨、人工腱などの真の生体代替軟組織を実現する。

4. これまでの成果

(1) 機能性高強度ゲルの創製：

① 硬い網目と柔らかい網目を組み合わせて、ゲルにダブルネットワーク (DN) 構造を導入することで、軟骨や腱を凌駕する高弾性・高靱性ゲルの創製に成功した。

② DNゲルの構造因子を化学的に制御し、生体軟組織の幅広い力学物性にマッチングするゲルの創製にも成功した。

③ 剛直な主鎖を有する高分子電解質水溶性ポリアラミド PBDDT を DNゲルの第一網目として用い、配向構造を持つ高強度 DNゲルを創製した。

④ 血管・軟骨などの応用に不可欠な高強度 DNゲル自由成型法を見出した。

以上①で創製したDNゲルは人類が初めて手に入れた高弾性・高靱性人工含水材料であり、医療や材料分野において、世界中で大きな反響を引き起こしている。

#### (2) 機能性高強度ゲルの特性解析

①高強度DNゲルの破壊エネルギーを評価し、その実験結果に基づき、破壊力学モデルを提案した。

②擬似関節液(ヒアルロン酸)中でのDNゲルの摩擦を測定し、ゲルの低摩擦挙動におけるゲルの柔らかさの効果、荷重の効果、および関節液の効果の効果を解明した。

③DNゲルの含水率を変化させ、その力学物性と含水率との相関を検討した。60-80wt%の含水率の時に、ゲルは最も高力学強度を示すことを見出した。

以上①、②、③で得た知見は生体組織(含水率60-80wt%)の高強度、低摩擦原理を物質科学的な視点から解明するヒントを与え、ソフト&ウェットマテリアルの科学という新たな研究領域の開拓につながる。

#### (3) 生体適合性高機能ゲルの創製

①様々なDNゲルを家兎の体内に埋め込み、その生体適応性と安定性を評価した。PDMAAm/PAMPS DNゲルが生体適合性と安定性に優れていることを見出した。

②PDMAAm/PAMPS DNゲルを家兎の膝関節軟骨欠損部(空隙)の基底に埋植することにより、明確な軟骨再生が誘導されることを発見した。

③ゲル上で血管内皮細胞を培養し、内皮細胞の表面機能(血小板吸着、表面摩擦)を評価し、固体基板の結果より優れていることを見出した。

以上②で得たゲルによる軟骨の再生に関する発見は、一度損傷した関節(硝子)軟骨は自然再生(修復)しないという医学の常識を履返すものである。この研究成果は、損傷関節軟骨の再生治療にまったく新しい治療戦略を導くことになる。

### 5. 今後の計画

#### (1) 機能性高強度ゲルの創製:

①血管・軟骨・腱などはその物理的な秩序構造により、一度破壊されても自己修復機能をもつ。ゲルに局所的秩序構造(結晶構造・液晶構造)を高強度ゲルに導入し、生体軟組織と同じ自己修復機能をもつ高強度DNゲルを創製する。

#### (2) 機能性高強度ゲルの特性解析

①高弾性・高靱性DNゲルの人膝並みの高荷重下(40-60MPa)での保水力を評価し、その保水機構を解明する。

②自己修復機能をもつ高強度DNゲルの弾性率の回復度、回復時間、衝撃吸収を評価する。

③高強度DNゲルの破壊メカニズムを分子

レベルから、特に両網目間の相互作用の効果について解明し、生体軟組織の高強度原理を理解する。

#### (3) 生体適合性高機能ゲルの創製

①人工半月板としてDNゲルを羊などの大型動物の膝関節に埋め込み、評価する。

②ゲルを細胞外マトリックス(擬似足場)として応用し、軟骨細胞の増殖や胚性幹細胞(ES細胞)の分化誘導を行う。ゲルの表面物性としなやかさがES細胞の自己増殖、分化に及ぼす効果を研究する。

### 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

①YM Chen, R Ogawa, A Kakugo, Y Osada, and **JP Gong**. Dynamic cell behavior on synthetic hydrogels with different charge densities. *Soft Matter*. 5, 1804-1811(2009).

②K Yasuda, N Kitamura, **JP Gong**, K Arakaki, HJ Kwon, S Onodera, YM Chen, T Kurokawa, F Kanaya, Y Ohmiya, and Y Osada. A Novel Double-Network Hydrogel Induces Spontaneous Articular Cartilage Regeneration *in vivo* in a Large Osteochondral Defect. *Macromolecular Bioscience*. 9, 307-316(2009).

③S Oogaki, G Kagata, T Kurokawa, S Kuroda, Y Osada, and **JP Gong**. Friction between like-charged hydrogels-combined mechanisms of boundary, hydrated and elastohydrodynamic lubrication. *Soft Matter*. 5, 1879-1887(2009).

④W Yang, H Furukawa, and **JP Gong**. Highly extensible double-network gels with self-assembling anisotropic structure. *Advanced Materials*. 20, 4499-4503(2008).

⑤H Furukawa, R Kuwabara, Y Tanaka, T Kurokawa, YH Na, Y Osada, and **JP Gong**. Tear Velocity Dependence of High-Strength Double Network Gels in Comparison with Fast and Slow Relaxation Modes Observed by Scanning Microscopic Light Scattering. *Macromolecules*. 41, 7173-7178(2008).

⑥YM Chen, M Tanaka, **JP Gong**, K Yasuda, S Yamamoto, M Shimomura, and Y Osada. Platelet adhesion to human umbilical vein endothelial cells cultured on anionic hydrogel scaffolds. *Biomaterials*. 28, 1752-1760 (2007).

原著論文他 78 報、特許出願 9 件

2006 年 5 月 高分子学会賞受賞

ホームページ

<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g2/>

新聞報道

①北海道新聞 2006/5/24

②日経産業新聞 2007/10/9

③Medical News TODAY(USA) 2008/3/12

④Discovery News (USA) 2008/3/21

⑤共同通信 2008/11/27