

# 次世代高機能血管カテーテルシステムの開発

根本修克<sup>1)</sup>, 春木 満<sup>1)</sup>, 市川 司<sup>1)</sup>

## 1) 日大工・生命

### 【緒言】

Haptic 技術を血管カテーテルに応用することにより血管壁の硬さを計測することができ、安全なカテーテル操作が可能となる。また、脳血栓治療用 Ni-Ti ガイドワイヤー (Chameleon Wirer) を使用することにより、血栓除去の可能性が認められた。本研究課題では、これらを組み合わせた次世代高機能血管カテーテルシステムを開発することを目的としている。また、脳血管疾患の治療に用いられるカテーテルでは、バルーンの膨張・収縮時に穿孔が生じたり、潤滑性コーティングが剥離するといったことが問題となっており、より高い耐穿刺性や潤滑性の保持能を有する材質が求められている。

一方、ポリジメチルシロキサン (PDMS) は、柔軟性、疎水性、耐熱性、ガス透過性、化学的・生理学的不活性といった特性を有するポリマーであり、周辺組織との癒着や炎症を起こさず、抗血栓性にも優れていることから、現在、ポリウレタンと共に医療用カテーテルの代表的な素材として利用されている。しかし、柔軟性が高すぎることからハンドリングが難しくなること、さらには、同種・異種材料との相互作用が弱いため、材料表面にハイドロゲルなどの他材料をコーティングし加工することが困難である二つの問題点が存在する。

本研究課題では、極性の高いスルホベタイン基をポリシロキサンに導入することで、シリコーンゴム材料に適度な柔軟性と材料間の強い相互作用を付与できるものと考え、新規シリコーンゴム材料の創製を行うことを目的としている。

スルホベタイン基は親水性を示す双性イオン性基で、水溶液中で周囲の水分子の構造を乱だしく、人体における幅広い pH 領域においてもそのイオン構造を保持することができることから、生体材料に利用可能な置換基として研究されている。これまでに我々は、ポリシロキサンの主鎖中に芳香環を導入し、主鎖の芳香環にスルホベタイン基を有するポリ(テトラメチルシルアリー

レンシロキサン) とポリ(ジメチルシロキサン-*ran*-メチルビニルシロキサン) との共重合体を合成し、チオール-エンクリック反応を利用した架橋反応による当該シリコーンゴム創製を行ってきた<sup>1)</sup>。その結果、架橋反応により材料の凝集が生じ、加工が困難となったことから、柔軟な架橋剤の選択ならびに新たな分子設計が必要である。

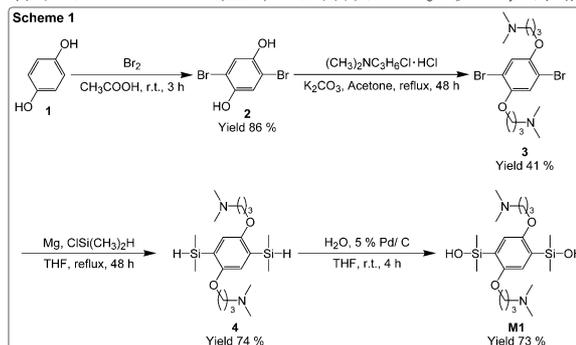
以上のような背景から、ポリシロキサンの主鎖中の芳香環上に架橋部位および双性イオン性基を有するポリ(テトラメチルシルアリーレンシロキサン) 誘導体、さらには、ポリシロキサンのペンダント部位に双性イオン性基を有するポリシロキサン誘導体を合成し、チオール-エンクリック反応を用いた新規シリコーンゴム材料の創製を行うことを本研究の目的とした。

### 【実験および結果】

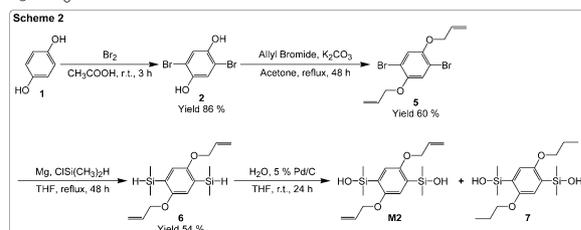
本研究課題では、ポリシロキサン誘導体に同種・異種材料との相互作用を付与し、接着性などの加工性を向上させるために、ポリ(テトラメチルシルアリーレンシロキサン) 誘導体の芳香環上あるいはポリシロキサンのペンダント部位に、双性イオン性基であるスルホベタイン基を導入することを計画した。また架橋点であるビニル基も同様に、芳香環部位あるいはペンダント部位への導入を検討した。

#### (1) 双性イオン性基導入部位および架橋部位を有するモノマーの合成

昨年に引き続き、Scheme 1 に示す合成経路に従い、双性イオン性基導入部位(三級アミン)を有するモノマー (M1) を合成した。次に、架橋

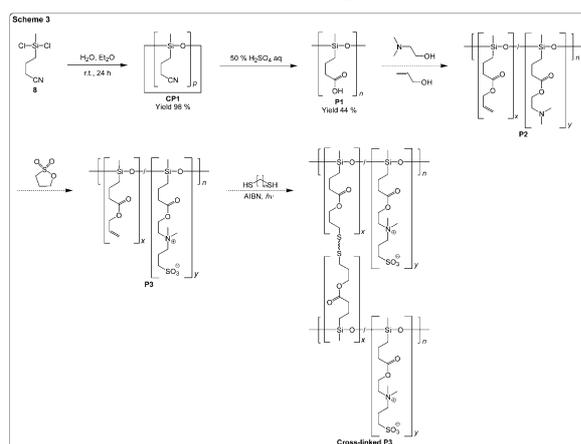


点であるビニル基を有するモノマーの合成 (Scheme 2) について検討した結果、加水分解反応の際に用いた Pd/C 触媒により、ビニル基が水素化された化合物 (7) が生成され、目的物であるモノマー (M2) の単離・精製が困難であった。そのため、芳香環部位にビニル基およびスルホベタイン基を有するポリ(テトラメチルシロキサン)誘導体の合成には至っていない。



### (2) ペンダント部位にスルホベタイン基を有するポリシロキサン誘導体の合成

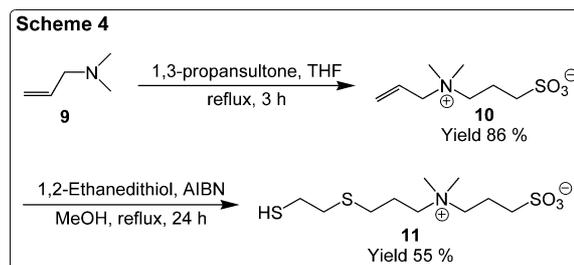
Scheme 3 に示す合成経路に従い、ペンダント部位にスルホベタイン基を有するポリシロキサン誘導体の合成について検討した。現在までにホモポリマー (P1) の合成を達成し、ポリシロキサン共重合体 (P2) の合成について検討している。一方で、出発原料であるシラン化合物 (8) の合成を試みたが、8 を得ることはできなかった。そこで、新たな分子設計を行い、スルホベタイン基を有するポリシロキサン誘導体を得るための原料の合成について以下に述べる。



### (3) スルホベタイン基を有するチオール誘導体の合成

双性イオン性基を有するポリシロキサン誘導体の合成に必要なスルホベタイン基を有するチオール誘導体の合成経路を Scheme 4 に示す。*N,N*-ジメチルアリルアミン (9) に対し、1,3-プロパンスルトンを用いた四級化反応により、化合物 (10) を合成し、1,2-エタンジチオールを用

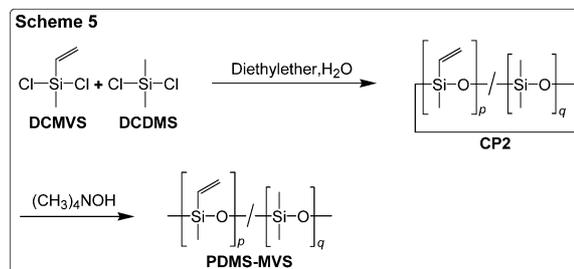
いたチオール-エンクリック反応により、スルホベタイン基を有するチオール誘導体 (11) を得た。



### 【今後の計画】

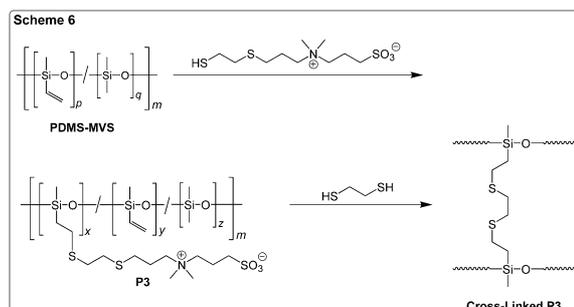
#### (1) ポリ(ジメチルシロキサン-*ran*-メチルビニルシロキサン)の合成

Scheme 5 に示すように、各種シランの加水分解および環化反応により得られる環状コオリゴマー (CP2) のアニオン開環重合を行うことにより、ポリ(ジメチルシロキサン-*ran*-メチルビニルシロキサン) (PDMS-MVS) を得ることができる。



#### (2) ポリシロキサンのペンダント部位へのスルホベタイン基導入およびシリコーンゴム創製

Scheme 6 に示すように、スルホベタイン基を有するチオール誘導体を用いて、ポリ(ジメチルシロキサン-*ran*-メチルビニルシロキサン)のチオール-エンクリック反応により、ペンダント部位にスルホベタイン基を有するポリシロキサン誘導体 (P3) の合成を行う。次に、得られたポリシロキサン誘導体の架橋反応により架橋体(シリコーンゴム) (Cross-Linked P3) を合成し、得られた架橋体の機械特性および生体適合性について検討し、組成比の最適化を行う予定である。



### 【参考文献】

- 市川 司, 春木 満, 根本 修克, 日本ゴム協会誌, 90 巻, 7 号, 2017 年, 7 月掲載予定.