

効果的で安全な血管内治療を支える
高機能医療ポリマー基盤材料の開発

2024 年度

大山 裕也

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	○甲 乙 第	号	氏 名	大山 裕也
主 論 文 題 名： 効果的で安全な血管内治療を支える高機能医療ポリマー基盤材料の開発				
(内容の要旨) 従来の外科手術を必要とせずに、血管内から体内患部に直接治療を施せる画像下治療 (IVR: Interventional Radiology) は、患者の負担を大幅に低減でき、回復時間も短縮できる最先端医療技術である。本研究では、この IVR に応用される高機能な医療用ポリマー材料、さらには安全性を高めたトレーニングキット用材料の最適化検討を行った。 第 1 章では、IVR の手技である肝動脈化学塞栓療法とステントによる血管拡張術、液状塞栓物質による血管塞栓術について記述するとともに、本研究の目的を述べた。 第 2 章では、生分解性ポリマーであるポリエステルに機能性分子を結合できるようにするため、ポリエステル主鎖に対してアミノ基を導入した。アミノ基が保護されたモノマーに対して、反応選択性の高い酵素触媒を用いて重合を実施した。その結果、全ての繰り返し単位にアミノ基を有する分子量 10,000 以上のポリエステルを合成することができた。また、酪酸をアミノ基に結合させる反応が完全に進行したことから、今後、さまざまな機能性分子を効果的に結合できることがわかった。 第 3 章では、ステント用ポリマーコーティング材料に向けて、CT スキャンにおいて捕捉される X 線視認性と、生体内で分解する生分解性を同時に有するポリマーの開発を進めた。生分解性を有し、かつヒドロキシ基を有するポリグリセロールアジペート (PGA) に対して、X 線視認性を有するヨウ素化合物を結合させた。ここではさらに、ポリマー分子内のエステルとヨウ素原子の間に静電的相互作用であるハロゲン結合が発現することで、可逆的な架橋が形成され、ヨウ素化 PGA は弾性や延性を示した。修飾するヨウ素化合物によって、ヨウ素化 PGA の熱物性と力学物性を効率的に制御できた。ガラス転移温度においては-19.2℃から 49.6℃の範囲を示した。 第 4 章では、NBCA (n-ブチルシアノアクリレート) の体外トレーニングキット用材料の最適化検討を行った。NBCA は、血液と反応して液体から固体となることで血管塞栓剤として用いられる。ここでは、NBCA の固化性能という側面から、血液と類似性能を示す代替血液を検討した。代替血液の NBCA 固化性能は定常流測定で評価し、1.5 g/dL 以上のアルブミン水溶液が血液と同等の NBCA 固化性能を有することを明らかにした。 第 5 章では、各章を総括するとともに今後の方針を立て、本論文の結論を述べた。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ “KOU” ☐ “OTSU” No. _____ *Office use only	Name	YUYA OYAMA
Thesis Title Synthesis and Development of High-Performance Medical Polymers for Safe and Effective Intravascular Surgery			
Thesis Summary In this thesis, polymer materials are synthesized and developed for applications in interventional radiology (IVR), including materials for an off-the-job training (off-JT) kit. IVR is an innovative medical field where imaging techniques such as X-rays, CT scans, MRI, and ultrasound are utilized to treat vascular diseases by reducing patient burden and shortening recovery time. This study particularly focuses on enhancing the biodegradability and radiopacity of these polymeric materials to ensure efficient and safe endovascular treatments in IVR. The thesis is organized as follows: Chapter 1 introduces the background and objectives of the thesis, outlining key IVR techniques such as transcatheter arterial chemoembolization, stent-mediated dilation, and vascular embolization using liquid embolic agents. In Chapter 2, linear biodegradable polyesters with a controlled number of amino side chains are synthesized via enzymatic polymerization. These polyesters, enriched with numerous amino side groups, can be conjugated with a variety of functional molecules, resulting in multi-functional biodegradable polyesters. Chapter 3 describes the synthesis of a polymer with a high content of ester bonds and iodine atoms, exhibiting sufficient biodegradability and radiopacity for biomedical applications. The iodine moieties in the synthesized polyester facilitate halogen bonding between the molecules, resulting in additional intriguing functional properties: elasticity, ductility, and self-healing. It was also found that the glass transition temperature increased as interaction strength, due to π-π stacking and halogen bonding, rose, eventually reaching 49.6°C for PGA with triiodobenzoic groups. In Chapter 4, an off-JT kit for n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) was developed. The study in this chapter aims to identify an affordable and stable blood substitute that could closely mimic NBCA solidification behavior, essential for the development of off-JT kits. Mechanical and morphological evaluations revealed that BSA solutions demonstrate NBCA solidification behavior similar to that of blood. BSA solutions with concentrations above 1.5 g/dL are considered suitable as blood substitutes for off-JT kits. Finally, Chapter 5 summarizes the thesis conclusions, highlighting the potential applications of the developed materials and techniques for the enhancement of IVR procedures.			