

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-210956

(P2016-210956A)

(43) 公開日 平成28年12月15日(2016.12.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO8L 51/06 (2006.01)	CO8L 51/06	4CO81
CO8K 5/00 (2006.01)	CO8K 5/00	4J002
CO8F 265/06 (2006.01)	CO8F 265/06	4J026
A61L 31/00 (2006.01)	A61L 31/00	4J038
CO9D 151/06 (2006.01)	CO9D 151/06	

Z

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-206937 (P2015-206937)
 (22) 出願日 平成27年10月21日 (2015.10.21)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-96768 (P2015-96768)
 (32) 優先日 平成27年5月11日 (2015.5.11)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(出願人による申告) 平成23~26年度、国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業委託事業、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(71) 出願人 301023238
 国立研究開発法人物質・材料研究機構
 茨城県つくば市千現一丁目2番地1
 (71) 出願人 504132272
 国立大学法人京都大学
 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 吉川 千晶
 茨城県つくば市千現一丁目2番地1 国立研究開発法人物質・材料研究機構内
 (72) 発明者 辻井 敬亘
 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
 国立大学法人京都大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体適合性材料、及び生体適合性コーティング剤

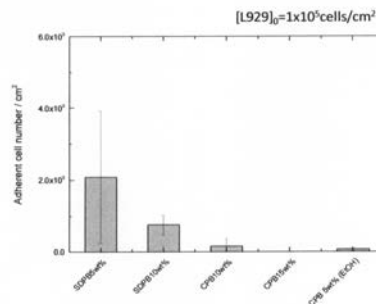
(57) 【要約】

【課題】 微粒子を使用しない、グラフトポリマーを含むコーティング剤を架橋してなる生体適合性材料（特に生物及び/又は生体物質付着抑制用生体適合性材料）及び生体適合性コーティング剤を提供すること

【解決手段】

ビニル系単量体から構成されるグラフト鎖を有し、表面占有率が0.1以上である、架橋されたグラフトポリマーを含む生体適合性材料

【選択図】 図8



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビニル系単量体から構成されるグラフト鎖を有し、

下記式(1)：

【数 1】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位の長さ} [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \quad \dots (1)$$

(式(1)中、 σ^* は、有効グラフト密度 [鎖 / nm²] である)

10

で定義される表面占有率 (σ^*) が 0.1 以上である、グラフトポリマーを含み、少なくとも一部のグラフトポリマー鎖間が架橋されてなる生体適合性材料。

【請求項 2】

前記表面占有率が 0.1 以上 1.0 以下である、請求項 1 に記載の生体適合性材料。

【請求項 3】

生物及び / 又は生体物質付着抑制用に用いられる、請求項 1 又は 2 に記載の生体適合性材料。

【請求項 4】

前記グラフトポリマーの主鎖がビニル系ポリマーである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の生体適合性材料。

20

【請求項 5】

前記グラフトポリマー鎖間がグラフト鎖の端部において架橋されており、その架橋密度が 1 未満である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の生体適合性材料。

【請求項 6】

前記架橋密度が 0.2 ~ 0.7 である、請求項 5 に記載の生体適合性材料。

【請求項 7】

ビニル系単量体から構成されるグラフト鎖を有し、

下記式(1)：

【数 2】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位の長さ} [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \quad \dots (1)$$

30

(式(1)中、 σ^* は、有効グラフト密度 [鎖 / nm²] である)

で定義される表面占有率 (σ^*) が 0.1 以上である、グラフトポリマーを含む主剤成分、及び

架橋剤を含む架橋成分

からなる生体適合性コーティング剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、生体適合性材料、及び生体適合性コーティング剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、各種の高分子材料を医療用材料等へ利用する方法が研究されている。例えば、人工臓器、癒着防止材料等への高分子材料の利用が検討されている。これらの医療用材料では、生体組織又は体液との接触が不可避であり、各種応用において生体に適当な応答をさせる特性(生体適合性)が要求される。要求される生体適合性は、医療用材料の用途によって異なり、種々の特性が要求される。例えば、皮膚の外傷治療(止血)等の用途では、医療用材料とタンパク、細胞、細菌等が接着することにより、種々の問題が生じるた

50

め、タンパク、細胞、細菌等の生物及び／又は生体物質付着（biofouling）を抑制することが高分子材料に求められる。

【0003】

これまでに、生物及び／又は生体物質付着を抑制する高分子材料として、種々の高分子材料が報告されている。例えば、特許文献1は、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを含むポリマーでコーティングした呼吸補助チューブが、タンパク・細胞接着を抑制することを開示している。また、無機微粒子表面に高密度で高分子グラフト鎖を設け、微粒子同士が架橋されている生体不活性膜が知られている（特許文献2）。

【0004】

さらに、高密度でグラフト鎖を設けたものとしては、繰返しユニットごとに重合開始基を有するマクロ開始剤を用いたものが知られている（非特許文献1）。高密度なグラフト鎖を備えるグラフトポリマーについて、非特許文献1では、グラフト鎖の重合度約3～約10に相当する有効グラフト密度の摩擦特性が調べられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開2010/122817号

【特許文献2】特開2014-43567号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】高分子学会予稿集，60巻（2011），2C05

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記の特許文献1の高分子材料であっても、生物及び／又は生体物質付着の抑制は十分とは言えず、依然として、生物及び／又は生体物質付着をより抑制できる高分子材料が求められている。

【0008】

また、特許文献2に記載の膜は生体物質付着抑制能が高いが、微粒子同士が架橋剤で結合されているため、粒子の粒径によっては、若干、色味を帯びる場合がある。そのため、微粒子を含まない膜を構成することができるコーティング材を提供することが求められている。

【0009】

非特許文献1の高密度なグラフト鎖を備えるグラフトポリマーは、微粒子を含まないが、その生体適合性については検討を要する。

【0010】

本発明は、微粒子を使用しない、架橋されたグラフトポリマーを含む生体適合性材料（特に生物及び／又は生体物質付着抑制用生体適合性材料）及び生体適合性コーティング剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者は、上記目的を達成すべく、鋭意研究を重ねた結果、所定の高分子材料が細胞接着をより一層抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

即ち、本発明は下記項に記載の態様を包含する。

【0013】

項1．ビニル系単量体から構成されるグラフト鎖を有し、

下記式（1）：

【0014】

10

20

30

40

【数 1】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位の長さ} [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \quad \dots (1)$$

【0015】

(式(1)中、 σ^* は、有効グラフト密度 [鎖 / nm²] である)
で定義される表面占有率 (σ^*) が 0.1 以上である、グラフトポリマーを含み、少なくとも一部のグラフトポリマー鎖間が架橋されてなる生体適合性材料。

【0016】

項 2. 前記表面占有率が 0.1 以上 1.0 以下である、前記項 1 に記載の生体適合性材料。

【0017】

項 3. 生物及び / 又は生体物質付着抑制用に用いられる、前記項 1 又は 2 に記載の生体適合性材料。

【0018】

項 4. 前記グラフトポリマーの主鎖がビニル系ポリマーである、前記項 1 ~ 3 のいずれかに記載の生体適合性材料。

【0019】

項 5. 前記グラフトポリマー鎖間がグラフト鎖の端部において架橋されており、その架橋密度が 1 未満である、前記項 1 ~ 4 のいずれかに記載の生体適合性材料。

【0020】

項 6. 前記架橋密度が 0.2 ~ 0.7 である、前記項 5 に記載の生体適合性材料。

【0021】

項 7. ビニル系単量体から構成されるグラフト鎖を有し、
下記式(1)：

【0022】

【数 2】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位の長さ} [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \quad \dots (1)$$

【0023】

(式(1)中、 σ^* は、有効グラフト密度 [鎖 / nm²] である)
で定義される表面占有率 (σ^*) が 0.1 以上である、グラフトポリマーを含む主剤成分、及び
架橋剤を含む架橋成分
からなる生体適合性コーティング剤。

【発明の効果】

【0024】

本発明のコーティング剤を架橋して得られる生体適合性材料は、生物及び / 又は生体物質付着を格段に抑制することができる。また、微粒子を含まないので、微粒子による着色の懸念がなく、微粒子の取り扱いも不要である。さらに驚くことに、架橋密度をかなり低くしても生体適合性の効果を奏するので、工程管理上の許容度が高く、製造コストも低減できる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図 1】図 1 はグラフトポリマーの模式図である。

【図 2】図 2 はグラフトポリマーの模式図(断面図)である。

【図 3】図 3 はグラフト鎖の重合度測定のイメージ図である。

10

20

30

40

50

【図 4】図 4 は架橋膜の製造のイメージ図である。

【図 5】図 5 は試験例 1 における C P B 基板 1 の蛍光顕微鏡による観察結果を示す図である。

【図 6】図 6 は試験例 1 における C P B 基板 2 の蛍光顕微鏡による観察結果を示す図である。

【図 7】図 7 は試験例 2 における蛍光顕微鏡による観察結果を示す図である。

【図 8】図 8 は試験例 2 における付着細胞数を示した図である。

【図 9】図 9 は試験例 4 における架橋剤濃度に対する膨潤度（膨潤膜厚）をプロットしたグラフである。

【図 10】図 10 は試験例 4 における各架橋膜に対する接着細胞数をプロットしたグラフである。

10

【図 11】図 11 は試験例 4 における各架橋膜に対する大腸菌の接着状態を示す走査型電子顕微鏡（SEM）写真である。

【図 12】図 12 は試験例 5 における架橋剤濃度に対する膨潤度（膨潤膜厚）をプロットしたグラフである。

【図 13】図 13 は試験例 5 における各架橋膜に対する接着細胞数をプロットしたグラフである。

【図 14】図 14 は試験例 5 における各架橋膜に対する大腸菌の接着状態を示す SEM 写真である。

【発明を実施するための形態】

20

【0026】

本発明の生体適合性材料を得るために用いられるコーティング剤には、上記式（1）によって定義される表面占有率が 0.1 以上であるグラフトポリマー（以下、該グラフトポリマーの各ポリマー鎖を「濃厚ポリマーブラシ」又は「ボトルブラシポリマー」という）を含む。

【0027】

本発明において「生体適合性」とは、細胞接着、タンパク吸着、菌の接着等の生物及び/又は生体物質付着を抑制することができ、生体への適用に好適であることを意味する。

【0028】

グラフトポリマーの各ポリマー鎖は、主鎖部分のポリマーから側鎖であるグラフト鎖が延びた構造をしており、分子がボトルブラシに似た構造をしている。表面占有率は、グラフトポリマーのグラフト鎖（ボトルブラシの毛の部分に該当）が、グラフト鎖を直線状に伸ばした状態で、グラフトポリマーの主鎖を中心軸とした円柱と見做した場合の円柱表面に対して、どの程度の割合を占有しているかを示す。実施例で示すように、表面占有率が 0.1 以上であれば、生体適合性の効果が奏され、グラフト鎖がグラフトポリマーの表面付近の空間に占める割合が大きくなると考えられる。そのため、グラフト鎖の自由度が低くなり、グラフト鎖がグラフトポリマーの主鎖に対してほぼ垂直（すなわち、グラフトポリマーの表面に対してほぼ垂直）な構造を維持しやすい。

30

【0029】

1. グラフトポリマー

40

本発明では、表面占有率が 0.1 以上であるグラフトポリマーを用いる。

【0030】

上述の通り、グラフトポリマーは、主鎖部分のポリマーから側鎖であるグラフト鎖が延びた構造をしており、分子がボトルブラシに似た構造をしている。グラフトポリマーを主鎖が中心軸である円柱と捉えた場合（図 1）、グラフト効率及びグラフト鎖の長さが長くなるにつれ、グラフトポリマーの側部表面（主鎖を中心軸とし、グラフト鎖を直線上に伸ばした状態でグラフト鎖先端を結ぶことのできる円（図 2 で破線で描かれた円）を外周とする円柱としてグラフトポリマーを捉えた場合の円柱の側面）におけるグラフト鎖の密度は低下し、グラフト鎖の構造上の自由度が高くなる。側部表面における自由度が高いと、グラフト鎖は自由に折り畳まれ得る。

50

【0031】

具体的には、図1の上図では、グラフト鎖が短いため、グラフトポリマーの側部表面でもグラフト鎖の密度が密であるのに対し、図1の下図では、グラフト鎖が長く、グラフトポリマーの側部表面ではグラフト鎖の密度が非常に低くなっていることが分かる。

【0032】

表面占有率(σ^*)は、下記式(1)で表される。グラフト鎖も一定の体積を持っており、それぞれのグラフト鎖も円柱と捉えることができる(図2)。グラフト密度はグラフトポリマー側部表面の単位面積におけるグラフト鎖の数を示すため、表面占有率は、グラフト鎖を主鎖から垂直方向に直線上に伸ばした状態で、グラフトポリマー側部表面に対して、グラフト鎖の先端部が占める割合を表す値である。表面占有率は、0より大きく、数値が大きくなる程、グラフト鎖の先端部が側部表面に対して占める割合は大きくなる。そのため、表面占有率は、グラフト鎖の自由度を反映する数値であると考えられる。表面占有率が高いことにより、グラフト鎖の構造上の自由度が制限され、グラフト鎖が主鎖に対して、略垂直方向に伸びた状態を維持できると考えられる。グラフト鎖が主鎖に対して、略垂直方向に伸びることで、グラフトポリマーの外表側面はグラフト鎖が主鎖に対して垂直に立った構造を取りやすくなり、その構造に特有の性質を示すと推測される。

10

【0033】

なお、本発明において、表面占有率(σ^*)とは、下記式(1)：

【0034】

【数3】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位の長さ} [\text{nm}]} \times \alpha [\text{鎖}/\text{nm}^2] \quad \dots (1)$$

20

【0035】

(式(1)中、 α は下記式(2)：

【0036】

【数4】

$$\alpha = \frac{1}{(2\pi \times \alpha \times \text{グラフト鎖部分の重合度}) \left(\frac{\alpha}{\text{グラフト効率}} \right)} \quad \dots (2)$$

30

【0037】

(式(2)中、 α は、グラフト鎖部分の繰返し単位の長さである)

より求められる有効グラフト密度[鎖/nm²]を示す。グラフト鎖部分の単量体1個当たりの体積(v_0 [nm³])は、下記式(3)：

【0038】

【数5】

$$v_0 = \frac{\text{グラフト鎖部分の単量体の分子量}/\text{アボガドロ定数}}{\text{グラフト鎖部分の単量体のバルク密度}} \quad \dots (3)$$

40

【0039】

より求められる。))

により導き出される数値である。

【0040】

式(1)について、グラフト鎖部分はビニル系単量体から構成される場合には、グラフト鎖部分の繰返し単位の長さは、0.25nmとなる。そのため、より具体的には、式(1')：

【0041】

【数6】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{0.25 [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \dots (1')$$

【0042】

(式(1')中、 σ は下記式(2')):

【0043】

【数7】

$$\sigma = \frac{1}{(2\pi \times 0.25 \times \text{グラフト鎖部分の重合度}) \left(\frac{0.25}{\text{グラフト効率}} \right)} \dots (2')$$

10

【0044】

である)

により導き出される数値である。

【0045】

濃厚ポリマーブラシは、表面占有率が0.1以上である。表面占有率の上限は、特に限定されない。表面占有率は、通常、1.0以下である。より具体的には、表面占有率は、例えば、0.1~0.6、0.1~0.3、0.3~0.6、又は0.6~1.0等である。

20

【0046】

濃厚ポリマーブラシの数平均分子量(Mn)及び分子量分布(分散度: PDI)は、表面占有率が0.1以上であれば特に限定されない。濃厚ポリマーブラシのMnは、単量体の分子量によって異なり、例えば、1000~1000万、典型的には10万~100万、を挙げることができる。また、濃厚ポリマーブラシのPDIは、例えば、1.0~2.0、典型的には1.0~1.5を挙げることができる。なお、濃厚ポリマーブラシのMn及びPDIは、例えば実施例に記載の条件により、ゲル浸透クロマトグラフィーを用いて測定することができる。

30

【0047】

グラフトポリマーは、主鎖を形成するポリマーと、主鎖の所定の点から分岐状に延びたグラフト鎖を形成するポリマーとからなる。グラフト鎖の形成方法は、表面占有率を0.1以上とする観点より、主鎖を形成するポリマーに設けた複数の反応基を開始点にして、重合反応を行うことでグラフト鎖を形成する方法(グラフトフロム法)が好ましい。

【0048】

グラフトポリマーの主鎖に用いるポリマーとしては、グラフトポリマーの主鎖として使用されている公知のポリマーを広く使用できる。例えば、グラフト鎖との反応基を有するビニル系ポリマー等を挙げることができる。主鎖の鎖部分がビニル基の繰り返しである、グラフト鎖との反応基を有するビニル系ポリマーを主鎖として用いることで、主鎖の単量体の長さ(ビニル基の長さ)が比較的短く(0.25nm)なり、有効グラフト密度が低くなることを防ぐことができる。

40

【0049】

グラフトポリマーの主鎖に用いるポリマーは、単一の単量体からなる単一重合体であっても、2種以上の単量体からなる共重合体であってもよい。主鎖に用いるポリマーの原料となる単量体には、グラフト鎖との反応基を有していない単量体が含まれていてもよい。グラフト鎖との反応基を有していない単量体として、例えば、後述する架橋基であるアジド基を有する単量体を用いることもできる。有効グラフト密度の低下により、表面占有率が0.1未満とならない点より、主鎖におけるグラフト鎖との反応基を有していない単量体の含有量は、主鎖に含まれる全単量体1モルに対して、0.9モル以下であることが好

50

ましく、0.5モル以下であることがより好ましい。有効グラフト密度を高くすることができる点で、グラフトポリマーの主鎖に用いるポリマーは、グラフト鎖との反応基を有する単量体のみからなることが特に好ましい。

【0050】

グラフト鎖との反応基は、グラフト鎖の種類等に応じて、適宜、公知の反応基を用いることができる。例えば、グラフト鎖を原子移動ラジカル重合によって形成する場合、プロモ基等のハロゲン基をグラフト鎖との反応基として用いることができる。

【0051】

主鎖に用いる前記ビニル系ポリマーとしては、グラフト鎖との反応基を有するポリアルケン、グラフト鎖との反応基を有するポリスチレン及びその誘導体（フェニル基上に置換基を有するポリスチレン）、グラフト鎖との反応基を有するポリ（ビニルエステル化合物）、グラフト鎖との反応基を有するポリ（ビニルピリジン）、グラフト鎖との反応基を有するポリ（ビニルケトン化合物）、グラフト鎖との反応基を有するポリ（N-ビニル化合物）、窒素原子上にグラフト鎖との反応基を有する置換基を有するポリアクリルアミド、グラフト鎖との反応基を有するポリアクリル酸エステル、窒素原子上にグラフト鎖との反応基を有する置換基を有するポリメタクリルアミド、グラフト鎖との反応基を有するポリメタクリル酸エステル等を挙げることができる。

10

【0052】

より具体的な態様として、グラフトポリマーの主鎖には、ポリ（2-（2-プロモイソブチリルオキシ）エチルメタクリレート）等のポリ（ハロアルキルカルボニルオキシアルキルアクリレート）を用いることができる。

20

【0053】

濃厚ポリマーブラシの主鎖の数平均分子量（ M_n ）及び分子量分布（PDI）は、表面占有率が0.1以上であれば特に限定されない。例えば、主鎖の M_n は100～10万、典型的には1万～5万、主鎖のPDIは1.0～5.0、典型的には1.0～1.5、を挙げることができる。なお、主鎖の M_n 及びPDIは、実施例に記載の条件により、ゲル浸透クロマトグラフィーを用いて測定することができる。

【0054】

濃厚ポリマーブラシのグラフト鎖は、グラフト密度及びグラフト鎖の重合度を容易に調整できる点で、ビニル系単量体より製造したグラフト鎖であることが好ましい。ビニル系単量体でグラフト鎖を形成する場合、原子移動ラジカル重合（ATRP）、可逆移動触媒重合（RTCP）等のリビングラジカル重合（LRP）を用いてグラフト鎖を形成することにより、有効グラフト密度及びグラフト鎖の重合度を調整することが比較的容易である。

30

【0055】

グラフト鎖を構成するビニル系単量体としては、ハロゲン基を有していてもよいアルケン；スチレン及びその誘導体（フェニル基上に置換基を有するスチレン）；ビニルエステル化合物；2-、3-、4-ビニルピリジン等のビニルピリジン；ビニルケトン化合物；N-ビニル化合物；アクリロニトリル；アクリル酸；窒素原子上に置換基を有していてもよいアクリルアミド；ポリアルキレングリコールモノアルキルエーテルアクリレート等のアクリル酸エステル；アクリル酸アルカリ金属塩、アクリル酸アルカリ土類金属塩又はアクリル酸アミン塩等のアクリル酸塩；メタクリロニトリル；メタクリル酸；窒素原子上に置換基を有していてもよいメタクリルアミド；ポリアルキレングリコールモノアルキルエーテルメタクリレート等のメタクリル酸エステル；メタクリル酸アルカリ金属塩、メタクリル酸アルカリ土類金属塩又はメタクリル酸アミン塩等のメタクリル酸塩；マレイン酸及びその誘導体（無水マレイン酸等）等を挙げることができる。グラフト鎖を構成する単量体として、これらのビニル系単量体を1種又は2種以上用いることができる。

40

【0056】

前記ハロゲン基を有していてもよいアルケンとしては、エチレン、プロピレン、1-ヘキセン、シクロヘキセン、塩化ビニル、塩化ビニリデン、テトラクロロエチレン、ヘキサ

50

クロロプロピレン、フッ化ビニル等を挙げることができる。

【0057】

前記スチレン誘導体としては、o - 、 m - 、 p - スチレンスルホン酸、 o - 、 m - 、 p - アミノスチレン、 - メチルスチレン等を挙げることができる。

【0058】

前記ビニルエステル化合物としては、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、安息香酸ビニル、酪酸ビニル等を挙げることができる。

【0059】

前記ビニルケトン化合物としては、ビニルメチルケトン、ビニルヘキシルケトン、メチルイソプロペニルケトン等を挙げることができる。

【0060】

前記N - ビニル化合物としては、N - ビニルピロリドン、N - ビニルピロール、N - ビニルカルバゾール、N - ビニルインドール、等を挙げることができる。

【0061】

前記窒素上に置換基を有していてもよいアクリルアミドとしては、アクリルアミド、N - イソプロピルアクリルアミド、N , N - ジメチルアクリルアミド、N - メチロールアクリルアミド等を挙げることができる。

【0062】

前記アクリル酸エステルとしては、メチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、n - ブチルアクリレート、t - ブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、2 - エチルヘキシルアクリレート、ノニルアクリレート、ベンジルアクリレート、グリシジルアクリレート、シクロヘキシルアクリレート、ラウリルアクリレート、n - オクチルアクリレート、2 - メトキシエチルアクリレート、ブトキシエチルアクリレート、メトキシテトラエチレングリコールアクリレート、2 - ヒドロキシエチルアクリレート、2 - ヒドロキシプロピルアクリレート、3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピルアクリレート、テトラヒドロフルフリルアクリレート、2 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルアクリレート、ジエチレングリコールアクリレート、ポリエチレングリコールアクリレート、2 - (ジメチルアミノ)エチルアクリレート、2 - イソシアノエチルアクリレート、2 - (アセトアセトキシ)エチルアクリレート、2 - (リン酸)エチルアクリレート、トリアルコキシシリルプロピルアクリレート、ジアルコキシメチルシリルプロピルアクリレート、2 - (N , N - ジエチル - N - メチルアミノ)エチルアクリレート⁺ / トリフルオロスルホニルイミニウム (N (CF₃SO₂)₂⁻)塩、2 - (N - エチル - N - メチル - N - 水素化アミノ)エチルアクリレート⁺ / トリフルオロスルホニルイミニウム (N (CF₃SO₂)₂⁻)塩、1 - エチル - 3 - メチルイミダゾリウムアクリレート⁺ / フルオロハイドロジェネーション ((FH)_nF⁻)塩、N - エチル - N - メチルピロリジニウムアクリレート⁺ / フルオロハイドロジェネーション ((FH)_nF⁻)塩等を挙げることができる。

【0063】

前記窒素上に置換基を有していてもよいメタクリルアミドとしては、メタクリルアミド、N - イソプロピルメタクリルアミド、N , N - ジメチルメタクリルアミド、N - メチロールメタクリルアミド等を挙げることができる。

【0064】

前記メタクリル酸エステルとしては、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、n - ブチルメタクリレート、t - ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、2 - エチルヘキシルメタクリレート、ノニルメタクリレート、ベンジルメタクリレート、グリシジルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、ラウリルメタクリレート、n - オクチルメタクリレート、2 - メトキシエチルメタクリレート、ブトキシエチルメタクリレート、メトキシテトラエチレングリコールメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシプロピルメタクリレート、3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピルメタクリレート、テトラヒドロフルフリルメタクリレート

10

20

30

40

50

、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルメタクリレート、ジエチレングリコールメタクリレート、ポリエチレングリコールメタクリレート、2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレート、2-イソシアノエチルメタクリレート、2-(アセトアセトキシ)エチルメタクリレート、2-(リン酸)エチルメタクリレート、トリアルコキシシリルプロピルメタクリレート、ジアルコキシメチルシリルプロピルメタクリレート、2-(N,N-ジエチル-N-メチルアミノ)エチルメタクリレート⁺/トリフルオロスルホニルイミニウム(N(CF₃SO₂)₂⁻)塩、2-(N-エチル-N-メチル-N-水素化アミノ)エチルメタクリレート⁺/トリフルオロスルホニルイミニウム(N(CF₃SO₂)₂⁻)塩、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムメタクリレート⁺/フルオロハイドロジェネーション((FH)_nF⁻)塩、N-エチル-N-メチルピロリジニウムメタクリレート⁺/フルオロハイドロジェネーション((FH)_nF⁻)塩等を挙げることができる。

10

【0065】

グラフト鎖の重合度は、例えば、1~90であることが好ましく、1~30であることがより好ましい。グラフト鎖の重合度は後述する方法により求められる。重合度が大きすぎると、表面占有率は小さくなる傾向がある。

【0066】

グラフト鎖の数平均分子量(M_n)及び分子量分布(PDI)は、表面占有率が0.1以上である限り、特に限定されない。例えば、グラフト鎖のM_nは100~100000であることが好ましく、100~50000であることがより好ましく、100~20000であることがさらに好ましい。単量体の種類によって単量体単位毎の分子量が変動するため、グラフト鎖のM_nの好ましい範囲も変動する。また、グラフト鎖のPDIは、グラフト鎖によって形成されるグラフトポリマー側面の均一性ひいては要求特性の向上の観点より、2.0以下であることが好ましく、1.5以下であることがより好ましく、1.3以下であることがさらに好ましい。グラフト鎖のM_n及びPDIは後述の方法により求めることが可能である。

20

【0067】

濃厚ポリマーブラシは、本発明の生体適合性材料を得るために用いられるコーティング剤として用いられる。そのため、濃厚ポリマーブラシ同士での架橋及び/又は濃厚ポリマーブラシと基材との結合のための反応性の置換基(架橋基)を有していることが好ましい。このような架橋基としては、アジド基、ハロゲン基(好ましくはプロモ基)等を挙げることができる。当該架橋基は、主鎖及びグラフト鎖のいずれに有していてもよい。また、主鎖が有する未反応の前記グラフト鎖との反応基を架橋基として用いることも、グラフト鎖をリビングラジカル重合で形成した際にグラフト鎖の末端に残る反応基を架橋基として用いることもできる。

30

【0068】

2. グラフトポリマーの製造法

濃厚ポリマーブラシは、表面占有率が0.1以上であれば、グラフトポリマーの製造方法として公知の方法により、製造することができる。グラフト密度及びグラフト鎖の重合度を比較的容易に調整できる観点より、主鎖を形成するポリマーに設けた複数の反応基を開始点にして、重合反応を行うことでグラフト鎖を形成する方法(グラフトフロム法)が好ましい。

40

【0069】

濃厚ポリマーブラシの主鎖を製造する方法は、公知の方法を広く使用することができる。グラフト鎖との反応基を導入する観点より、ポリマーブラシの主鎖は、グラフト鎖との反応基を有する単量体のみ、又はグラフト鎖との反応基を有する単量体とグラフト鎖との反応基を有していない単量体との混合物を、公知の重合方法を用いて重合させることにより得られる。有効グラフト密度が低下すると、表面占有率も低下するため、主鎖の製造に用いる単量体全体に対するグラフト鎖との反応基を有していない単量体の割合は90モル%以下であることが好ましく、50モル%以下であることがより好ましい。濃厚ポリマーブラシの主鎖ポリマー及びその重合度等は前述の通りである。

50

【0070】

濃厚ポリマーブラシのグラフト鎖は、主鎖が有する反応基に対して、単量体を重合していく方法により形成することが好ましい。当該方法としては、主鎖が有するグラフト鎖との反応基の種類によって、適切な方法を用いることができる。主鎖が有するグラフト鎖との反応基がハロゲン原子（プロモ基等）である場合、原子移動ラジカル重合等のリビングラジカル重合により、グラフト鎖を形成することができる。リビングラジカル重合により、グラフト鎖を形成することにより、開始効率を高くすることができ、また、グラフト鎖の重合度を制御することも可能である。

【0071】

リビングラジカル重合の方法としては、公知の方法を用いることができる。例えば、主鎖ポリマーとグラフト鎖を形成する単量体とを銅触媒の存在下、重合させることにより、グラフト鎖を形成することができる。

10

【0072】

リビングラジカル重合により、グラフト鎖を形成する場合、グラフト鎖を構成するビニル系単量体の使用量及び反応時間を適宜設定することで、重合度を調整することができる。重合度を低く抑えることで、表面占有率は通常大きくなる。

【0073】

3. 表面占有率の算出

本発明で規定される表面占有率（ σ^* ）とは、下記式（1）：

【0074】

【数8】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰り返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{\text{グラフト鎖部分の繰り返し単位の長さ} [\text{nm}]} \times \alpha [\text{鎖}/\text{nm}^2] \quad \dots (1)$$

20

【0075】

（式中、 σ は下記式（2）：

【0076】

【数9】

$$\sigma = \frac{1}{(2\pi \times \alpha \times \text{グラフト鎖部分の重合度}) \left(\frac{\alpha}{\text{グラフト効率}} \right)} \quad \dots (2)$$

30

【0077】

（式（2）中、 α は、グラフト鎖部分の繰り返し単位の長さである）

より求められる有効グラフト密度 [鎖 / nm²] を示す。グラフト鎖部分の単量体1個当たりの体積（ v_0 [nm³] ）は、下記式（3）：

【0078】

【数10】

$$v_0 = \frac{\text{グラフト鎖部分の単量体の分子量} / \text{アボガドロ定数}}{\text{グラフト鎖部分の単量体のバルク密度}} \quad \dots (3)$$

40

【0079】

より求められる。）

により求められる。

【0080】

式（1）について、グラフト鎖部分がビニル系単量体から構成される場合には、グラフト鎖部分の繰り返し単位の長さは、0.25 nmとなる。そのため、より具体的には、式（1'）：

【0081】

50

【数 1 1】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{0.25 [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \dots (1')$$

【0082】

(式(1')中、 σ は下記式(2')):

【0083】

【数 1 2】

$$\sigma = \frac{1}{(2\pi \times 0.25 \times \text{グラフト鎖部分の重合度}) \left(\frac{0.25}{\text{グラフト効率}} \right)} \dots (2')$$

10

【0084】

より求められる。)

により求められる。

【0085】

グラフト鎖部分の重合度は、単一の反応基を有する化合物を用いて、グラフト鎖部分のみからなるポリマーを得て、その重合度を測定することにより、求めることができる。具体的には、主鎖に対してグラフト鎖を形成する際に、主鎖のポリマー以外に、単一の反応基を有する化合物を用意し、主鎖ポリマーと当該化合物との存在下、重合反応を行うことにより、グラフトポリマーに加えて、グラフト鎖部分のみからなるポリマーを得ることができる。グラフト鎖部分のみからなるポリマーは、グラフトポリマーとその重合度、数平均分子量及び分子量分布が等しいと考えられるため、グラフト鎖部分のみからなるポリマーの重合度をグラフト鎖の重合度と仮定できる(図3)。例えば、主鎖として、ポリ(2-(2-プロモイソブチリルオキシ)エチルメタクリレート)を用いる場合、単一の反応基を有する化合物として、2-プロモイソ酪酸エチルを用い、2-プロモイソ酪酸エチルを開始点として得られるポリマーの重合度を求めることで、グラフト鎖部分の重合度を測定することができる。

20

30

【0086】

なお、この際に、単一の反応基を有する化合物を開始点として得られるポリマーの数平均分子量(Mn)及び分子量分布(PDI)を求めることで、グラフト鎖の数平均分子量及び分子量分布を求めることもできる。ここでMn及びPDIの測定は、実施例に記載の条件によりGPCを用いて行うことができる。

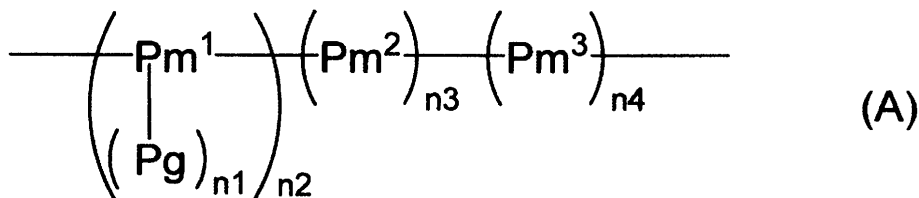
【0087】

グラフトポリマーの主鎖部分は、グラフト鎖を有する単量体単位及びグラフト鎖を有していない単量体単位に2分することができる。グラフト鎖を有していない単量体は、グラフト鎖との反応基を有しているが未反応であった単量体単位とグラフト鎖との反応基を有していない単量体単位とにさらに分けることができる。即ち、下記構造(A):

40

【0088】

【化 1】



【0089】

(式中、Pm¹はグラフト鎖との分岐点を有する単量体単位、Pm²はグラフト鎖との反

50

応基を有しているが未反応であった単量体単位、 Pm^3 はグラフト鎖との反応基を有していない単量体単位である。 Pg はグラフト鎖を形成する単量体単位である。 n_1 、 n_2 及び n_3 はそれぞれ 1 以上の整数を示し、 n_4 は 0 以上の整数を示す。) として表すことができる(なお、 n_2 個の Pm^1 、 n_3 個の Pm^2 及び n_4 個の Pm^3 は連続している必要はない)。ここで、グラフト鎖部分の重合度は、 n_1 で示される。

【0090】

グラフト効率とは、主鎖の単量体単位全体に対するグラフト鎖を有する単量体単位 (Pm^1) の割合 ($n_2 / (n_2 + n_3 + n_4)$) である。即ち、グラフト効率とは、主鎖に含まれるグラフト鎖との反応基を有する単量体単位 (Pm^1 及び Pm^2) の内、グラフト鎖と反応した単量体単位 (Pm^1) の割合を示す開始効率 ($n_2 / (n_2 + n_3)$)、及び主鎖に含まれる単量体単位全体に対するグラフト鎖との反応基を有する単量体単位 (Pm^1 及び Pm^2) の割合 ($(n_2 + n_3) / (n_2 + n_3 + n_4)$) より求めることができる。主鎖がグラフト鎖との反応基を有する単量体単位のみからなる ($n_4 = 0$) 場合、グラフト効率は開始効率に等しい。濃厚ポリマープラシのグラフト効率は、表面占有率が 0.1 以上であれば限定されない。例えば、表面占有率が低くなることを防ぐ点で、グラフト効率は、0.3 以上であることが好ましく、0.4 以上であることがより好ましい。グラフト効率の上限は、 $n_4 = 0$ の場合、通常 1 である。

10

【0091】

主鎖に含まれる単量体単位全体に対するグラフト鎖との反応基を有する単量体単位の割合は、主鎖ポリマーの NMR を測定することにより、決定することができる。

20

【0092】

開始効率、グラフト鎖部分の重合度は、NMR 及び GPC の測定値より求められた重合率を元に算出することができる。

【0093】

重合率は、NMR によりグラフト鎖の単量体単位と未反応の単量体単位との比を測定することで、又は溶媒と未反応の単量体単位との比を測定することで、用いた単量体に対するグラフト鎖に結合した単量体のモル量の比として求められる。また、重合率は GPC のピーク面積から算出することが可能である。

【0094】

具体的には、GPC のピーク面積より、前記単一の反応基を有する化合物を開始点として得られるポリマーの重合率を求め、主鎖のポリマーの開始効率が 100% と仮定した重合率を、主鎖のポリマーと単一の反応基を有する化合物との仕込み比から、GPC による重合率の概算値を算出する。NMR によりグラフト鎖の単量体単位と未反応の単量体単位との比を測定することで、又は溶媒と未反応の単量体単位との比を測定することで、用いた単量体に対するグラフト鎖に結合した単量体のモル量の比として、NMR による重合率を求める。NMR による重合率と、GPC による重合率の概算値を比較することで、開始効率が求められる。

30

【0095】

このように求めたグラフトポリマーの開始効率、重合率 (NMR による重合率) 及びグラフト鎖を構成する単量体単位の分子量より、グラフト鎖部分の重合度を計算することができる。

40

【0096】

また、グラフト鎖部分の重合度は、飛行時間型質量分析計 (TOF - MASS) 又は多角光散乱器 (MALLS) が備わった GPC によってグラフトポリマーの絶対分子量を決定し、単量体単位との比を算出することでも決定できる。

【0097】

グラフト鎖を形成する単量体がビニル系単量体である場合、グラフト鎖部分の単量体の長さは、ビニル基の 0.25 nm である。

【0098】

グラフト鎖部分の単量体のバルク密度は、グラフト鎖の原料である単量体の室温 (例え

50

ば、20～30)におけるバルク密度である。

【0099】

4. コーティング剤

本発明の生体適合性材料（特に生物及び/又は生体物質付着抑制用生体性適合材料）を得るために用いられるコーティング剤は、前記表面占有率が0.1以上である、グラフトポリマーを含む主剤成分、及び架橋剤を含む架橋成分からなる。

【0100】

架橋剤は主剤中に含まれていてもよいが、保存安定性に優れるという観点から、主剤及び架橋剤を其々含む二液型のコーティング剤であることが好ましい。また、グラフトポリマーとして濃厚ポリマーブラシを用いることにより、生物及び/又は生体物質付着抑制作用を付与することができる。

10

【0101】

濃厚ポリマーブラシは、ハロゲン基、アジド基等の架橋基を有しており、架橋剤と反応することにより、生体適合性材料を得ることができる。具体的には、基材上に当該濃厚ポリマーブラシを含むコーティング剤及び架橋剤を塗布等した後、濃厚ポリマーブラシ又は基材表面とこれらの架橋基を反応させることにより、基材上にコーティング層を形成することが可能である。基材上に本発明のコーティング剤を塗布等する方法としては、スピンコーティング、印刷法等の公知の方法を用いることができる。

【0102】

基材上にコーティング層を形成する方法としては、具体的には、ハロゲン原子を用いて架橋する方法、アジド基を用いて架橋する方法を挙げることができる。ハロゲン原子を用いた架橋及びアジド基を用いた架橋は、併用することができる。

20

【0103】

4.1. ハロゲン原子を用いた架橋及びコーティング

本発明のコーティング剤は、濃厚ポリマーブラシ同士が架橋されている。架橋は、末端にハロゲン原子が存在する場合、該ハロゲン原子同士を、架橋剤を介してカップリング反応により行うことができる。当該カップリング反応により、濃厚ポリマーブラシ同士が架橋することで濃厚ポリマーブラシのゲルを形成することができ、又、基板上に導入したハロゲン原子と濃厚ポリマーブラシが有するハロゲン原子とがカップリング反応を行うことで基板上に濃厚ポリマーブラシをコーティングすることができる。ハロゲン原子同士のカップリング反応の条件としては、例えば、Tetra. Letters, 2006, 47, 5565に記載されているようなテトラジエチルアミノエタンを用いて、一定時間反応させる方法を用いることができる。

30

【0104】

濃厚ポリマーブラシを何等かの基材上に固定する場合には、基材上にハロゲン原子を導入することにより行うことができ、その方法としては、例えば、シリコン基板に3-(2-プロモ-2-イソブチルオキシ)プロピルトリエトキシシラン(BPE)等のハロ置換アルキルトリアルコキシシランを反応させる方法等を挙げることができる。

【0105】

4.2. アジド基を用いたコーティング

濃厚ポリマーブラシが架橋基としてアジド基を有する場合、アジド基が基材と共有結合を形成して、基材上に濃厚ポリマーブラシをコーティングすることが可能である。

40

【0106】

例えば、ポリカーボネート(PC)等が基材である場合、架橋基であるアジド基が、ポリカーボネート中の任意の炭化水素基と共有結合を形成することで基材のコーティングができる。

【0107】

また、濃厚ポリマーブラシが架橋基としてアジド基を有していない場合であっても、2個以上のフェニルアジド基を有する2官能性の低分子を架橋剤として用いることで、基材上の有機基及び濃厚ポリマーブラシ、又は濃厚ポリマーブラシ同士を共有結合により架橋

50

することができる。

【0108】

濃厚ポリマーブラシ同士が、グラフト鎖の端部において架橋されている場合、その架橋密度、即ち、架橋剤当量/グラフトポリマーの端部架橋性基当量が、1.0未満であっても、細胞の付着を防ぐ効果の点で、架橋密度が1.0の架橋膜と遜色がない。さらに、架橋密度を低く設定しても、生体内での膜の膨潤が生じず、引いては膜損傷を起こすことなく、細胞付着抑制効果を十分に発揮することができる。具体的な架橋密度の範囲としては、0.2以上であればよく、好ましくは、0.2~0.7である。ここで、該架橋密度の上限は理論値1である。なお、後述する実施例で用いた2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル)ビス4-アジドベンゾエート) [(2,2'-ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl)bis(4-azidobenzoate)]のように、架橋部位がグラフト鎖端部に限定されない化合物を用いた場合には、上記架橋密度を用いて論じることができないが、架橋特性に関し興味深い現象が観察されている。

10

【0109】

前記コーティング層の厚みは特に限定されず、適宜、用途に応じて設定することができる。例えば、コーティング層の厚みは、10nm~10μm等を挙げることができる。

【0110】

5. 生体適合性材料

本発明の生体適合性材料は、前記のコーティング剤に含まれる主剤と架橋剤を、例えば加熱下で、反応させることによって製造することができる。生体適合性材料の具体例としては、前記のコーティング剤の人工関節へのコーティング；病気診断キット(イムノクロマトグラフィー等)のコーティング；人工補助心臓のコーティング；カテーテル、細胞培養用シャーレ、ソフトコンタクトレンズケース、注射器等のタンパク、細胞等による生物及び/又は生体物質付着を避けるべき材料へのコーティング等を行うことにより、得ることができる。また、例えば抗菌材料として適用することも可能である。

20

【実施例】

【0111】

以下、実施例を示して、本発明をさらに説明する。但し、本発明は実施例に限定されるものではない。

【0112】

なお、下記において、重合体の平均分子量、分子量分散度(Mw/Mn)は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)により、ポリメチルメタクリレート(PMMA)換算として求めた。GPCの測定条件は、以下のDMF系GPC又はTHF系GPCを用いた。

30

・DMF系GPC

カラム：Shodex社LF804(300×80mm; bead size = 6μm)、流速：0.8 ml/min(40)、溶出液：10mM LiCl ジメチルホルムアミド溶液、標準試料：PMMA。

・THF系GPC

カラム：Shodex社KF804L(300×80mm; bead size = 7μm)、流速：0.8 ml/min(40)、溶出液：テトラヒドロフラン、標準試料：PMMA。

40

【0113】

[製造例1]

<主鎖ポリマー(PBIEM[1])の製造>

アルゴン雰囲気下、2-(2-プロモイソブチリルオキシ)エチルメタクリレート(BIEM) 5.0g(17.9mmol)、ジチオ安息香酸-クミル 48.8mg(1.79×10⁻¹mmol)及び2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN) 5.88mg(3.58×10⁻²mmol)をトルエンに溶解させ、トルエン溶液(溶液中の単量体含有量が50重量%)を得た。得られたトルエン溶液を60のオイルバスで加熱しながら、21時間攪拌した。反応後、反応混合物の平均分子量及び分子量分布をDMF系GPCにより測定したところ、数平均分子量(Mn)は11000、分子量分布(PDI)は1.19であった。また、NMR測定により重合率を求めたところ、

50

36.1%であった(重合度で36)。

【0114】

上記反応混合物を、貧溶媒であるメタノールを用いて、再沈回収により精製し、ポリ(2-(2-プロモイソブチリルオキシ)エチルメタクリレート)を得た(収量:1.28g、収率:25.6%;以下、「PBIEM[1]」とする)。

【0115】

<ボトルブラシポリマーの製造>

ポリ(エチレングリコール)メチルエーテルメタクリレート(PEGMA) 8.55g(18mmol)、PBIEM[1] 100mg($M_n = 11000$ 、臭素末端換算で0.36mmol)、4,4'-ジノニル-2,2'-ビピリジル(dNbipy) 294.2mg(0.72mmol)、臭化銅(I) 41mg(0.29mmol)及び臭化銅(II) 16.8mg(0.07mmol)をグローブボックス内でアニソールに溶解させ、アニソール溶液 17.1g(溶液中の単量体含有量が33重量%)を得た。得られたアニソール溶液を65のオイルバスで加熱しながら1時間又は1.5時間攪拌した。反応後、数平均分子量及び分子量分布をDMF系GPCにより測定し、NMR測定により重合率を求めた。結果は下記表1の通りであった。アルミナカラムを用いて反応混合物から銅錯体を除去し、得られた溶液をジエチルエーテル/ヘキサン=2/7の混合溶媒で再沈回収することで、ボトルブラシポリマー(BBP1及びBBP2)を得た。

10

【0116】

【表1】

20

ポリマー	重合時間	M_n	PDI	重合率	PEGMAの重合度*
BBP1	1時間	89200	1.1	18%	9
BBP2	1.5時間	120000	1.1	30%	15

※PBIEM[1]は複数の開始点を有するため、各開始点からの重合開始効率を100%と仮定して、PEGMAの重合度を重合率から算出した。

【0117】

<架橋膜の製造>

3-(2-プロモ-2-イソブチリルオキシ)プロピルトリエトキシシラン(BPE)及びアンモニア水(アンモニア濃度:28重量%)をエタノールに溶解し、エタノール溶液(BPE 1.0重量%かつアンモニア水6.0重量%(アンモニア換算で1.68重量%))を得た。得られたエタノール溶液にシリコン基板(1cm×1cm)を18時間浸漬した後、エタノールで基板を超音波洗浄し、基板を乾燥させることで、BPEを固定化したシリコン基板を得た。

30

【0118】

ボトルブラシポリマー 0.0971g及びテトラジエチルアミノエタン(TDAE) 0.0316gをトルエンに溶解し、トルエン溶液 17.66g(ボトルブラシポリマー 0.5重量%、TDAE 0.2重量%)を得た。BPEを固定化したシリコン基板にトルエン溶液をスピコートした(回転数 1500rpm、30秒)。その後、基板を真空条件下、110で12時間置くことで、スピコート膜を架橋した。さらに架橋したスピコート膜をクロロホルムで超音波洗浄した。なお、超音波洗浄の前後では、膜厚に変化は見られなかった。

40

【0119】

以上の操作をボトルブラシポリマー BBP1及びBBP2のそれぞれで行い、ボトルブラシポリマー BBP1の架橋膜を有する基板(CPB基板1)と、ボトルブラシポリマー BBP2の架橋膜を有する基板(CPB基板2)を得た。架橋膜の製造のイメージを図4に示す。

【0120】

[試験例1]

<細胞接着試験>

50

C P B 基板を 24 ウェルマルチプレートに並べ、70%エタノール水溶液で滅菌した(1 ウェル = 約 2 cm^2)。滅菌後、サンプルを滅菌水、リン酸緩衝食塩水(PBS)で十分に洗浄した。次に、ヒト臍帯血管内皮細胞(HUVEC) 2 万個/ウェルを播種した。24 時間後、PBS でサンプルを 3 回洗浄し、接着細胞を 4%パラホルムアルデヒドにより固定化した。細胞核は 4', 6-ジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)で青色に蛍光染色し、細胞骨格はファロイジンで赤色に蛍光染色し、蛍光顕微鏡により観察した。観察の結果、細胞付着による蛍光は観測されなかった。C P B 基板 1 の蛍光顕微鏡による観察結果を図 5 に、C P B 基板 2 の蛍光顕微鏡による観察結果を図 6 に示した。

【0121】

[製造例 2]

<主鎖ポリマー(PBIEM[2])の製造>

アルゴン雰囲気下、BIEM 10.0 g (35.8 mmol)、ジチオ安息香酸-クミル 97.58 mg ($3.58 \times 10^{-1} \text{ mmol}$)及びAIBN 11.7 mg ($7.16 \times 10^{-2} \text{ mmol}$)をトルエンに溶解させ、トルエン溶液(溶液中の単量体含有量が 50 重量%)を得た。得られたトルエン溶液を 60 のオイルバスで加熱しながら、21 時間攪拌した。反応後、反応混合物の平均分子量及び分子量分布を THF 系 GPC により測定したところ、数平均分子量(M_n)は 21000、分子量分布(PDI)は 1.12 であった。また、NMR 測定により重合率を求めたところ、78%であった(重合度で 78)。

【0122】

上記反応混合物を、貧溶媒であるメタノールを用いて、再沈回収により精製し、ポリ(2-(2-プロモイソブチリルオキシ)エチルメタクリレート)を得た(以下、「PBIEM[2]」とする)。

【0123】

<ボトルブラシポリマー(濃厚ポリマーブラシ;CPB)の製造>

(開始効率及び側鎖の重合度算出)

PEGMA 1.24 g (2.67 mmol)、PBIEM[2] 21.8 mg ($M_n = 21000$ 、臭素末端換算で $7.81 \times 10^{-2} \text{ mmol}$)、2-プロモイソ酪酸エチル(EBIB) 1.69 mg ($8.7 \times 10^{-3} \text{ mmol}$)、dNbipy 70 mg ($1.71 \times 10^{-1} \text{ mmol}$)、臭化銅(I) 10 mg ($6.97 \times 10^{-2} \text{ mmol}$)及び臭化銅(II) 3.74 mg ($1.67 \times 10^{-2} \text{ mmol}$)をグローブボックス内でアニソールに溶解させ、アニソール溶液 2.48 g (溶液中の単量体含有量が 33 重量%)を得た。得られたアニソール溶液を 65 のオイルバスで加熱しながら 1 時間攪拌した。反応後、数平均分子量及び分子量分布を DMF 系 GPC により測定し、NMR 測定により重合率を求めた。結果は下記表 2 の通りであった。

【0124】

【表 2】

重合時間	フリー体		ボトルブラシ体		重合率
	M_n	PDI	M_n	PDI	
1時間	12300	1.1	143000	1.2	29.8%

【0125】

ここで、フリー体は EBIB を開始点として得られるポリマーであり、ボトルブラシ体は PBIEM[2] を開始点として得られるポリマーである。フリー体の GPC ピークより、フリー体の重合度を求めると、重合度: 16 であった。このフリー体の重合度をボトルブラシ体の側鎖の重合度とみなし(なお、重合率から開始効率 100%と仮定して算出した重合度は 9)、重合率から開始効率を算出すると開始効率: 52%であった。即ち、PBIEM[2] が有する臭素末端の 52% から重合反応が開始したと考えられる。

【0126】

10

20

30

40

50

(濃厚ポリマーブラシの製造)

PEGMA 10 g (21.05 mmol)、PBIEM[2] 0.1957 g ($M_n = 21000$ 、臭素末端換算で0.7018 mmol)、dNbipy 0.5736 g (1.404 mmol)、臭化銅(I) 0.1611 g (1.123 mmol)及び臭化銅(II) 0.0502 g (0.2246 mmol)をグローブボックス内でアニソールに溶解させ、アニソール溶液 20 g (溶液中の単量体含有量が33重量%)を得た。得られたアニソール溶液を65のオイルバスで加熱しながら40分間攪拌した。反応後、数平均分子量及び分子量分布をDMF系GPCにより測定し、NMR測定により重合率を求めた。結果は下記表3の通りであった。

【0127】

【表3】

重合時間	Mn	PDI	重合率	PEGMAの重合度	
				開始効率100%の 仮定値 ^{*1}	開始効率52%で の試算値 ^{*2}
40分	127400	1.2	22.5%	7	13

※1 PBIEM[2]は複数の開始点を有するため、各開始点からの重合開始効率を100%と仮定して、PEGMAの重合度を重合率から算出した。

※2 表2で算出した開始効率より、開始効率52%で試算値を求めた。

【0128】

反応混合物をヘキサン及びジエチルエーテルの混合溶液(ヘキサン/ジエチルエーテル = 70/30(重量比))で再沈回収により精製することで、ボトルブラシポリマー(BBP3)を得た(収量:1.30g、収率:57.7%、 $M_n = 129800$ 、PDI = 1.1)。

【0129】

<架橋膜の製造>

BPE及びアンモニア水(アンモニア濃度:28重量%)をエタノールに溶解し、エタノール溶液(BPE 1.0重量%かつアンモニア水1.0重量%(アンモニア換算で1.68重量%))を得た。得られたエタノール溶液にシリコン基板(1cm×1cm)を18時間浸漬した後、エタノールで基板を超音波洗浄し、基板を乾燥させることで、BPEを固定化したシリコン基板を得た。

【0130】

ボトルブラシポリマーBBP3及びTDAEを溶媒に溶解し、ボトルブラシポリマー溶液を得た。BPEを固定化したシリコン基板にボトルブラシポリマー溶液をスピコートした(回転数4000rpm、30秒)。その後、基板を真空条件下、120で12時間置くことで、スピコート膜を架橋した。架橋したスピコート膜をクロロホルムに一晩浸漬して洗浄し、洗浄前後の膜厚をエリブソメーターにて測定した。その後、エタノールでさらに2時間浸漬して洗浄した。スピコートに用いた溶液及び得られた膜厚を表4に示す。

【0131】

【表4】

基板	ポリマー	ポリマー濃度 (wt%)	溶媒	TDAE濃度 (mM)	膜厚 (nm)	
					洗浄前	洗浄後
基板1	BBP3	5.0	アニソール	40	107.4	102.7
基板2	BBP3	10.0	アニソール	40	187.9	-
基板3	BBP3	10.0	トルエン	40	183.9	165.0
基板4	BBP3	15.0	アニソール	80	-	-

【0132】

ボトルブラシポリマーBBP3及び式:

10

20

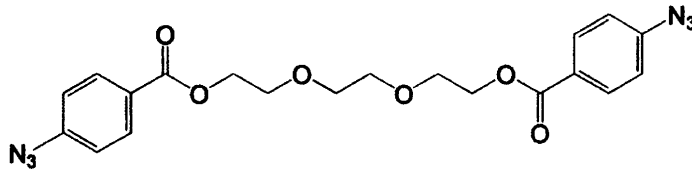
30

40

50

【0133】

【化2】



【0134】

で表わされるフェニルアジド基を有する2官能性の低分子化合物(PhAz linker)を溶媒に溶解し、ボトルブラシポリマー溶液を得た。上記方法によりBPEを固定化したシリコン基板にボトルブラシポリマー溶液をスピコートした(回転数4000rpm、30秒)。その後、基板を真空条件下、120℃で12時間置くことで、スピコート膜を架橋した。架橋したスピコート膜をクロロホルムに一晩浸漬して洗浄し、洗浄前後の膜厚をエリプソメーターにて測定した。その後、エタノールでさらに2時間浸漬して洗浄した。スピコートに用いた溶液及び得られた膜厚を表5に示す。

10

【0135】

【表5】

基板	ポリマー	ポリマー濃度 (wt%)	溶媒	PhAz linker濃度 (wt%)	膜厚 (nm)	
					洗浄前	洗浄後
基板5	BBP3	5.0	エタノール	1.0	170.4	183.8

20

【0136】

[製造例3(参考例)]

<表面占有率が0.1未満であるボトルブラシポリマー(「準希薄ポリマーブラシ; SDPB」という)の製造>

<開始効率及び側鎖の重合度算出>

PEGMA 6.0g(12.6mmol)、PBIEM[2] 16.2mg(Mn = 21000、臭素末端換算で 5.806×10^{-2} mmol)、EBIB 1.03mg(8.7×10^{-3} mmol)、dNbipy 43mg(1.053×10^{-1} mmol)、臭化銅(I) 12.1mg(8.421×10^{-2} mmol)及び臭化銅(II) 3.8mg(1.684×10^{-2} mmol)をグローブボックス内でアニソールに溶解させ、アニソール溶液 5.0g(溶液中の単量体含有量が45.5重量%)を得た。得られたアニソール溶液を65℃のオイルバスで加熱しながら1~3時間攪拌した。反応後、数平均分子量及び分子量分布をDMF系GPCにより測定し、NMR測定により重合率を求めた。結果は下記表6の通りであった。

30

【0137】

【表6】

重合時間	フリー体		ボトルブラシ体		重合率	PEGMAの重合度	
	Mn	PDI	Mn	PDI		開始効率100% の仮定値*1	開始効率52% での試算値*2
1時間	12900	1.1	139000	1.1	24.4%	49	93
2時間	19300	1.1	234000	1.1	-	-	-
3時間	26000	1.1	335000	1.1	32.2%	64	124

40

*1 PBIEM[2]は複数の開始点を有するため、各開始点からの重合開始効率を100%と仮定して、PEGMAの重合度を重合率から算出した。

*2 開始効率52%で試算値を求めた。

【0138】

<準希薄ポリマーブラシ(SDPB)の製造>

PEGMA 18g(37.89mmol)、PBIEM[2] 52.9mg(Mn = 21000、臭素末端換算で 1.895×10^{-1} mmol)、dNbipy 0

50

．1549 g (3.789×10^{-1} mmol)、臭化銅(I) 43.5 mg (3.032×10^{-1} mmol)及び臭化銅(II) 13.5 mg (6.063×10^{-2})をグローブボックス内でアニソールに溶解させ、アニソール溶液 15 g (溶液中の単量体含有量が65.2重量%)を得た。得られたアニソール溶液を65のオイルバスで加熱しながら3時間攪拌した。反応後、数平均分子量及び分子量分布をDMF系GPCにより測定し、NMR測定により重合率を求めた。結果は下記表7の通りであった。

【0139】

【表7】

重合時間	Mn	PDI	重合率	PEGMAの重合度	
				開始効率100%の仮定値*1	開始効率52%での試算値*2
3時間	584000	1.2	27.0%	54	104

※1 PBIEM[2]は複数の開始点を有するため、各開始点からの重合開始効率を100%と仮定して、PEGMAの重合度を重合率から算出した。

※2 開始効率52%で試算値を求めた。

10

【0140】

アルミナカラムを用いて反応混合物から銅錯体を除去し、得られた溶液をジエチルエーテル/ヘキサン = 2/7 (重量比)の混合溶液を用いた再沈回収により精製することで、ボトルブラシポリマー(BBP4)を得た(収量: 0.54 g、収率: 11%; Mn = 609000、PDI = 1.26)。

20

【0141】

<架橋膜の製造>

BPE及びアンモニア水(アンモニア濃度: 28重量%)をエタノールに溶解し、エタノール溶液(BPE 1.0重量%かつアンモニア水1.0重量%(アンモニア換算で1.68重量%))を得た。得られたエタノール溶液にシリコン基板(1cm×1cm)を18時間浸漬した後、エタノールで基板を超音波洗浄し、基板を乾燥させることで、BPEを固定化したシリコン基板を得た。

【0142】

ボトルブラシポリマーBBP4及びTDAEを溶媒に溶解し、ボトルブラシポリマー溶液を得た。BPEを固定化したシリコン基板にボトルブラシポリマー溶液をスピコートした(回転数 4000 rpm、30秒)。その後、基板を真空条件下、120で12時間置くことで、スピコート膜を架橋した。架橋したスピコート膜をクロロホルムに一晩浸漬して洗浄し、洗浄前後の膜厚をエリプソメーターにて測定した。その後、エタノールでさらに2時間浸漬して洗浄した。スピコートに用いた溶液及び得られた膜厚を表8に示す。

30

【0143】

【表8】

基板	ポリマー	ポリマー濃度 (wt%)	溶媒	TDAE濃度 (mM)	膜厚 (nm)	
					洗浄前	洗浄後
基板6	BBP4	5.0	アニソール	40	107.1	107.8
基板7	BBP4	5.0	トルエン	40	131.6	130.8
基板8	BBP4	10.0	アニソール	40	252.9	286.7

40

【0144】

[試験例2]

上記製造例2及び3で得られた基板(基板2、4、5、6及び8)をファルコン24ウェルマルチプレート(1ウェル = 約2cm²)に並べ、70%エタノール水溶液で滅菌した。滅菌後、サンプルは滅菌水、PBSで洗浄した。次にマウス繊維芽細胞(L929) 5万個/cm²を播種した。24時間後、PBSでサンプルを3回洗浄し、接着細胞

50

を4%パラホルムアルデヒドで固定した。細胞核はDAPIで青色に蛍光染色し、細胞骨格はファロイジンで赤色に蛍光染色し、蛍光顕微鏡により観察した。蛍光顕微鏡による観察結果を図7に示す。なお、TCPS(和光純薬株式会社製; プラスチックシート、トルエン耐性)上に接着した細胞数は播種数とほぼ一致していたことを確認した。また、付着した細胞数をグラフにまとめ、図8に示す。

【0145】

[試験例3]

<ボトルブラシポリマーの表面占有率>

ボトルブラシポリマーBBP1~BBP4に対して、下記式に基づき表面占有率(σ^*)を求めた。 σ^* が0.1より大きい値のとき濃厚ポリマーブラシ(CPB)と定義される。

10

【0146】

<表面占有率の算出>

表面占有率:

【0147】

【数13】

$$\sigma^* = \frac{\text{グラフト鎖部分の繰返し単位1個当たりの体積} [\text{nm}^3]}{0.25 [\text{nm}]} \times \sigma [\text{鎖}/\text{nm}^2] \dots (1')$$

【0148】

20

(式(1')中、 σ は、有効グラフト密度[鎖/nm²]:

【0149】

【数14】

$$\sigma = \frac{1}{(2\pi \times 0.25 \times \text{グラフト鎖部分の重合度}) \left(\frac{0.25}{\text{グラフト効率}} \right)} \dots (2')$$

【0150】

を示し、グラフト鎖部分の単量体1個当たりの体積(v_0 [nm³]):

30

【0151】

【数15】

$$v_0 = \frac{\text{グラフト鎖部分の単量体の分子量}/\text{アボガドロ定数}}{\text{グラフト鎖部分の単量体のバルク密度}} \dots (3)$$

【0152】

を示す。)

グラフト効率は、主鎖が単一重合体の場合、開始効率に等しい。PEGMAでは、 v_0 は0.73(nm³)あり、単量体の長さはビニル基の0.25nmである。

【0153】

40

結果を表9に示す。ここで、BBP1~BBP4の開始効率は全て0.52として、結果を求めた。なお、BBP1の開始効率52%での重合度の試算値は17、BBP2の開始効率52%での重合度の試算値は29である。

【0154】

【表 9】

ポリマー	PEGMAの重合度 (開始効率52%での試算値)	グラフト密度 σ (鎖/nm ²)	表面占有率 σ^*
BBP1	17	0.078	0.23
BBP2	29	0.046	0.13
BBP3	13	0.10	0.30
BBP4	104	0.013	0.037

【0155】

以上の通り、表面占有率 σ^* が大きく濃厚ポリマーブラシと定義できるBBP1～3でのみ、細胞接着が認められないことが分かる。 10

【0156】

[試験例4]

<架橋剤濃度と乾燥膜厚の評価>

ボトルブラシポリマー(BBP3)、TDAEをアニソールに溶解し、BPEを固定化したシリコン基板にスピコートした(回転数4000rpm、30秒)。このとき、ボトルブラシポリマーの濃度は5wt%に固定し、ブラシ鎖末端の臭素に対してTDAE濃度を下記表10となるように変化させた。スピコート後、基板は真空条件下、120で2時間置くことで、架橋処理を行った。架橋膜はクロロホルムに一晩浸漬して洗浄し、洗浄前後で膜厚がほとんど変化しないことを確認した(表10)。 20

【0157】

【表10】

ボトルブラシポリマーの濃度 (wt%)	モル比 (ブラシ鎖末端の Br/TDAE)	溶媒	膜厚 (nm)	
			洗浄前	洗浄後
5	1/0.2	アニソール	72.52	72.32
5	1/0.2	アニソール	76.04	75.80
5	1/0.5	アニソール	93.63	95.81
5	1/0.5	アニソール	95.62	96.43
5	1/1	アニソール	56.13	56.32
5	1/1	アニソール	97.53	77.29

TDAEの濃度は19、47、及び、93 mM

【0158】

<架橋剤濃度と膨潤膜厚>

上述の「架橋剤濃度と乾燥膜厚の評価」の条件で、BPE固定化シリコン基板に架橋膜を作製した。各膜の乾燥膜厚を表11に示す。得られた架橋膜はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中、エリプソメーター測定によりその膨潤膜厚を評価した(表11)。図9にTDAE濃度に対する膨潤度(膨潤膜厚)をプロットしたグラフを示す。横軸は、ボトルブラシポリマーに対するTDAEのモル比を示し、縦軸は膨潤度を示す。また縦軸は乾燥膜厚で規格化している。表11及び図9の結果より、乾燥膜厚に対する膨潤度はTDAE濃度に依らず、およそ2.5倍であった。 40

【0159】

【表 1 1】

ボトルブラシポリマーの濃度 (wt%)	モル比 (ブラシ鎖末端 の Br/TDAE)	溶媒	乾燥後の膜厚 (nm)	膨潤後の膜厚 (nm)
5	1/0.2	アソール	79.1	212.6
5	1/0.5	アソール	87.3	212.8
5	1/1	アソール	90.8	257.8
5*	1/1	アソール	89.2	243.7

*再現性の確認のため、別の日に同条件で架橋膜を作製し、測定を行った。

【0160】

< 生体適合性 (細胞接着) >

前記「架橋剤濃度と乾燥膜厚の評価」で作製した架橋膜について、架橋膜表面に対する細胞接着特性を評価した。ボトルブラシ架橋膜をコートしたシリコン基板 ($1 \times 1 \text{ cm}^2$ 、各3枚)をファルコン24ウェルマルチプレート ($1 \text{ well} = \text{ca } 2 \text{ cm}^2$)に並べ、70%エタノール水溶液で滅菌した。滅菌後、サンプルは滅菌水、PBSで洗浄した。次にマウス繊維芽細胞 (L929) 1万個/ cm^2 を播種した。24時間後、PBSでサンプルを3回洗浄し、接着細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定した。細胞核はDAPIで青色に、細胞骨格はファロイジンで赤色に蛍光染色し、蛍光顕微鏡により観察した。接着細胞数をプロットしたグラフを図10に示す。縦軸のL929細胞の接着数はTCPS上に接着した細胞数で規格化した。TDAE濃度によらず、細胞はほとんど接着しないことがわかった。

【0161】

< 抗菌性試験 (大腸菌の接着試験) >

次に表10の架橋膜表面に対する抗菌性を評価した。ボトルブラシ架橋膜をコートしたシリコン基板 ($1 \times 1 \text{ cm}^2$ 、各3枚)をファルコン24ウェルマルチプレート ($1 \text{ well} = \text{ca } 2 \text{ cm}^2$)に並べ、70%エタノール水溶液で滅菌した。滅菌後、サンプルは滅菌水、PBSで洗浄した。次に濁度を1.0に調整した大腸菌を1ml播種した。37のインキュベーターに静置1時間後、PBSでサンプルを3回洗浄し、接着した大腸菌を4%パラホルムアルデヒドで固定した。凍結乾燥後、各表面のSEM観察を行った。図11に各表面のSEM画像を示す。TCPSの表面には大腸菌が著しく接着するのに対し、ボトルブラシ表面にはほとんど接着しないことがわかった。

【0162】

[試験例 5]

< 光反応性架橋剤の濃度と乾燥膜厚の評価 >

ボトルブラシポリマー (BBP3)、光反応性架橋剤 (PhAz-linker : (2,2'-ethan-1,2-diylbis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl)bis(4-azidobenzoate))をエタノールに溶解し、アミノプロピルトリエトキシシラン (AMP)を固定化したシリコン基板にスピンコートした (回転数4000rpm、30秒)。このとき、ボトルポリマーブラシの濃度を3wt%に固定し、架橋剤濃度を表12に示すように変化させた。スピンコート後、紫外線を20秒照射し、架橋処理を行った。架橋膜はクロロホルムに一晩浸漬して洗浄し、洗浄前後で膜厚がほとんど変化しないことを確認した。

【0163】

10

20

30

40

【表 1 2】

ポトルブラシ ポリマーの濃度 (wt%)	架橋剤濃度 (wt%)	溶媒*	洗浄前の膜厚 (nm)	洗浄後の膜厚 (nm)
3.0	0.25	EtOH	80.25	82.31
3.0	0.25	EtOH	90.44	68.29
3.0	0.5	EtOH	99.25	88.35
3.0	0.5	EtOH	96.47	89.10
3.0	1.0	EtOH	91.72	91.17
3.0	1.0	EtOH	98.3	86.7
3.0	2.0	EtOH	99.74	96.19
3.0	2.0	EtOH	98.51	94.26

*架橋剤の溶解性をあげるために~5wt%トルエンを添加

【0164】

< 架橋剤濃度と膨潤膜厚 >

上述の条件で、AMP固定化シリコン基板に架橋膜を作成した。各膜の乾燥膜厚を表13に示す。得られた架橋膜はPBS中、エリプソメーター測定によりその膨潤膜厚を評価した(表13)。図12に架橋剤濃度に対する膨潤膜厚の図を示す。縦軸は乾燥膜厚で規格化している。架橋剤濃度1.0wt%以上では、PBSにほとんど膨潤しないことがわかった。架橋剤濃度1.0wt%以下においても、膨潤度は1.25程度とあまり膨潤しないことがわかった。これは、架橋剤がポトルブラシ同士だけでなく、グラフト鎖の隙間に入り、グラフト鎖間でも架橋反応するためだと考えられる。

【0165】

【表 1 3】

ポトルブラシ ポリマーの濃度 (wt%)	架橋剤濃度 (wt%)	溶媒*	乾燥後の膜厚 (nm)	膨潤後の膜厚 (nm)
3.0	0.25	EtOH	131.208	168.139
3.0	0.5	EtOH	131.206	177.116
3.0	1.0	EtOH	139.042	135.498
3.0	2.0	EtOH	128.754	131.707

*~5wt%のトルエンを含む

【0166】

< 生体適合性(細胞接着) >

次に表13のポトルブラシ架橋膜に対する細胞接着特性を評価した。架橋膜をコートしたシリコン基板(1x1 cm², 各3枚)をファルコン24ウェルマルチプレート(1well=ca 2 cm²)に並べ、70%エタノール水溶液で滅菌した。滅菌後、サンプルは滅菌水、PBSで洗浄した。次にマウス繊維芽細胞(L929)1万個/cm²を播種した。24時間後、PBSでサンプルを3回洗浄し、接着細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定した。細胞核はDAPIで青色に、細胞骨格はファロイジンで赤色に蛍光染色し、蛍光顕微鏡により接着細胞を観察した。接着細胞数を図13に示す。縦軸のL929細胞の接着数はTCPS上に接着した細胞数で規格化した。膨潤度が異なるにも関わらず、いずれのポトルブラシ表面にも細胞はほとんど接着しない

ことがわかった。

【 0 1 6 7 】

< 抗菌性：大腸菌の接着 >

次に表 1 3 の架橋膜表面に対する抗菌性を評価した。ボトルブラシ架橋膜をコートしたシリコン基板 (1x1 cm², 各3枚) をファルコン24ウェルマルチプレート (1well=ca 2 cm²) に並べ、70%エタノール水溶液で滅菌した。滅菌後、サンプルは滅菌水、PBSで洗浄した。次に濁度を1.0に調整した大腸菌を1ml播種した。37 °Cのインキュベーターに静置1時間後、PBSでサンプルを3回洗浄し、接着した大腸菌を4%パラホルムアルデヒドで固定した。凍結乾燥後、各表面のSEM観察を行った(図 1 3)。TCPSの表面には大腸菌が著しく接着するのに対し、ボトルブラシ表面にはほとんど接着しないことがわかった。

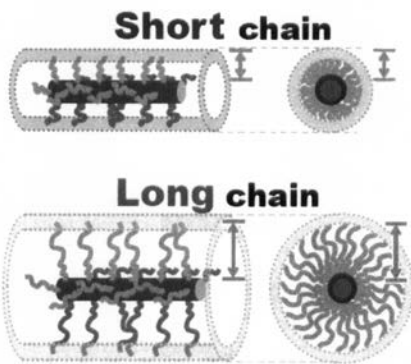
10

【 産業上の利用可能性 】

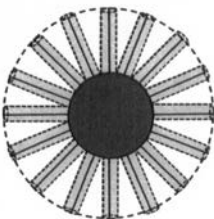
【 0 1 6 8 】

本発明の生体性適合材料は、生物及び/又は生体物質付着を抑えることが可能である。また、架橋密度をかなり低くしても膨潤度が上がらず、生体適合性の効果を奏するため、工程管理上の許容度が高く、製造コストも期待できる。さらに、本発明のコーティング剤は、濃厚ポリマーブラシと架橋剤を含み、該生体適合材料を形成するのに好適である。

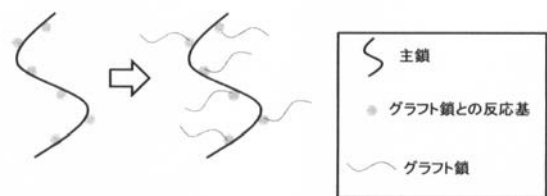
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】

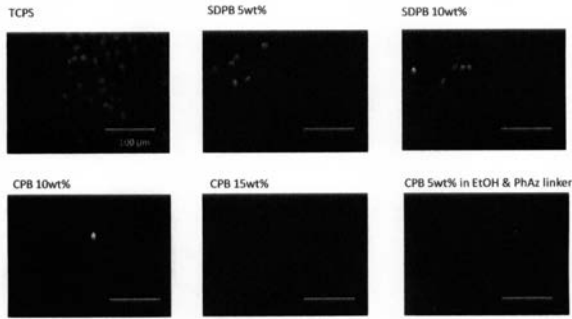


BB: Mn,PMMA = 89200, Mw/Mn = 1.1
PPEGMA: 9 units

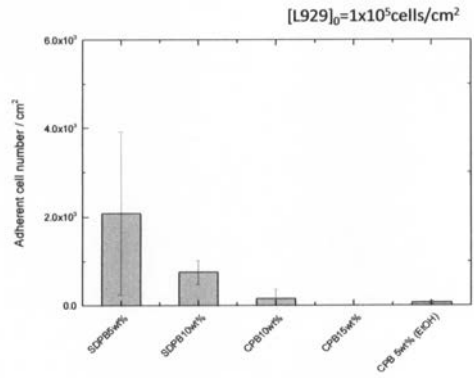
【 図 6 】



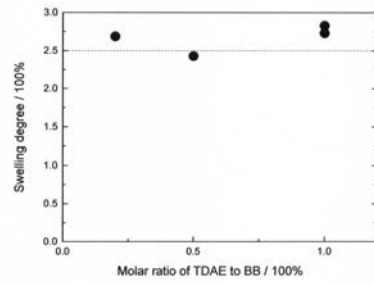
【 図 7 】



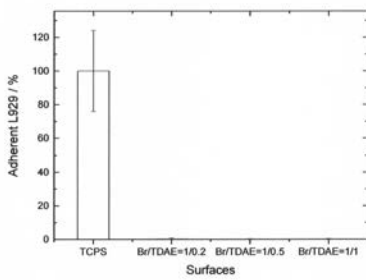
【 図 8 】



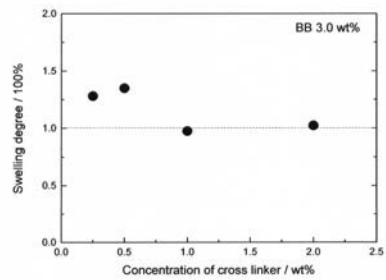
【 図 9 】



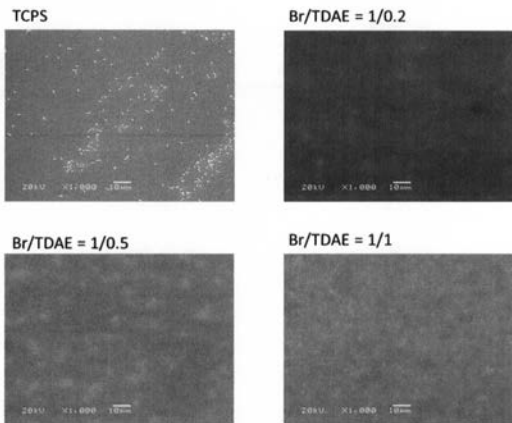
【 図 1 0 】



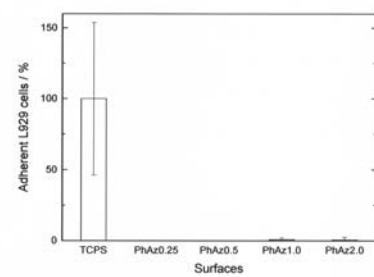
【 図 1 2 】



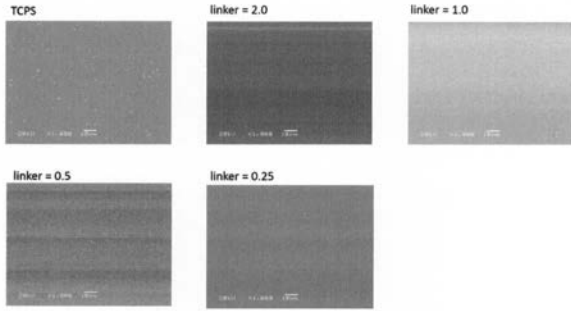
【 図 1 1 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 0 9 D 7/12 (2006.01) C 0 9 D 7/12

(72)発明者 大野 工司

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 榊原 圭太

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 野村 晃敬

茨城県つくば市千現一丁目2番地1 国立研究開発法人物質・材料研究機構内

(72)発明者 後藤 淳

京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

Fターム(参考) 4C081 AA01 AC01 BA14 BB04 CA012 CA082 CA272 CC03 DA02 DB07
 DC03 EA06
 4J002 BN121 EN026 EQ036 FD146 GB01 GH01
 4J026 AA45 AC09 AC25 BA28 DA02 DA08 DA12 DB02 DB09 DB16
 DB19 DB31 DB32 DB40 FA08 GA08
 4J038 CP021 GA08 GA12 JA03 JA17 JB01 JC31 KA03 KA04 KA06
 MA09 NA05 NA12 PA19 PB01 PC11