

## メディシナルバイオプラスチックと、「社会免疫」(ソーシャル・イムニティー)という新たな可能性について

高知大学教育研究部総合科学系生命環境医学部門

芦内 誠

Makoto ASHIUCHI



### 1. はじめに

世界が深刻なコロナ禍に曝される中、抗菌・ウイルス不活化に資する新素材の開発が求められている。将来的にはインフラ等への積極的な部材活用を図ることで、公衆衛生や医療環境の向上による院内感染等の阻止、ひいては、地球規模で波及する「パンデミック」の脅威にも揺るがない社会構造の変革・強靱化にまで繋げる必要がある。

本稿では、所望の薬理特性と(プラスチック様の)易加工性を兼ね備えた新規格の材料を、「メディシナルバイオプラスチック」(以下、メディプラ)と称して紹介する。筆者は、近代化に伴って失われていった環境依存の防御機能を社会構造の中に補えずにいたことが、今般のコロナ禍の背景にあると考えている。ポストコロナ社会に求められる未来像として、「社会免疫(ソーシャル・イムニティー)」という新たな可能性に触れる。

### 2. 医療現場で活躍する生体不活性(バイオイナー)プラスチック

欠損した身体の一部や機能を補うために用いられる人造装置は「人工臓器」と呼ばれ、持続的な人体機能の維持を大目標とする。このような「補う」ための要素技術のなかでも、材料選択と用途開発は重要である。なかでも「生体適合性」の有無は、「医用マテリアル」としての利用を判断する上で重要視される性質の1つとされる。

表1には代表的な医用プラスチックとその用途事例を

#### ■ 著者連絡先

高知大学教育研究部総合科学系生命環境医学部門(農林海洋科学部農芸化学科)  
(〒783-8502 高知県南国市物部乙200)  
E-mail. ashiuchi@kochi-u.ac.jp

まとめた。これらはいずれも石油化学的に合成される化学合成プラスチック高分子である。生物合成高分子(バイオポリマー)とは異なり、不斉炭素を持たず立体化学性を欠いた分子構造であるため、細胞や生体組織による異物反応を回避する傾向がある。いわゆる「生体不活性(バイオイナー)プラスチック」という位置づけにある材料群である。ただし、これらの連結構造は、生物材料にはない結合様式を採用しているため、体内酵素による生分解をも回避し、半永久的に留置されることになる。「壊れないこと」(見かけ上の安定性)に対する過度の渴望や盲目的な期待感が、血液凝固や慢性炎症という「望まない結果」(不安定性)を助長する一因になっている。

### 3. ステルス性バイオポリマーとしてのポリγグルタミン酸(PGA)

細胞・組織レベルの異物反応を巧みに回避しつつ、酵素等分子レベルの生分解作用は甘受する理想的なバイオポリマー「ポリγグルタミン酸(PGA)」について詳解する。PGAは生物材料でありながら、石油材料である「ナイロンとポリアクリル酸」双方の優れた構造特性をも有する唯一無二のハイブリッド高分子である(図1)。納豆のネバリの主成分であることを背景に食品用途化が進み、安全性や生体適合性に係る認知度も高い。その一方、炭疽菌は自家合成したPGAを宿主動物の免疫網から逃れるための「隠れ蓑」として利用する。一見恐怖を感じる話だが、その裏にPGAには高分子でありながら体内の異物反応に曝されない「特殊性」が存在することを意味している。筆者はこれを「ステルス性」と呼ぶ。その詳細機構の解明は今後に譲るが、ヒントは(意外なことだが)葉酸ビタミンの補酵素化(PGA付加)にあると考える。実際、関連酵素は大腸菌からヒト細胞まで広く保存されている。このような細胞機

表1 代表的な医用(化成)プラスチックとその用途事例

名称(略称)	用途事例
超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)	人工関節
ポリプロピレン(PP)	人工肺, 縫合糸, 注射器, 眼内レンズループ
ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)	人工血管, 縫合糸
ポリメタクリル酸メチル(PMMA)	人工腎臓, 眼内レンズ, 歯科用レジン, 骨セメント
ポリ塩化ビニル(PVC)	人工心臓, 血液回路用チューブ
ポリエチレンテレフタレート(PET)	人工血管, 人工弁
ポリスルフォン(PS)	人工角膜
セグメント化ポリウレタン(SPU)	人工心臓, 人工血管, カテーテル

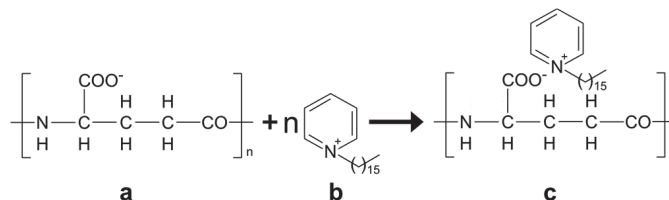


図1 ポリγグルタミン酸のトランスフォーメーション(超分子プラスチック化)  
 化学構造a: ポリγグルタミン酸(PGA), 化学構造b: ヘキサデシルピリジニウムカチオン(HDP<sup>+</sup>),  
 化学構造c: ポリγグルタミン酸イオンコンプレックス(PGAIC)

能や生体の営みを支える基盤分子への異物認識や拒否反応は、生命維持の観点からプログラムされていない可能性がある。PGA及びPGAの付加された化合物(葉酸補酵素等)は正常細胞の細胞膜を通過することはないが、他方、がん細胞ではPGAを蓄積するという現象が認められたことから、例えば「バクリタキセル」の機能化(選択性強化や副作用軽減等)にPGAを応用するような「高分子DDS(drug delivery system)」の開発<sup>1)</sup>が加速度的に進展し、今日に至っている。

#### 4. PGAを基礎とする「メディシナルプラスチック」新素材の開発

化学工業・衣料・衛生器材・農業・汚水処理等, その他多岐にわたる業種や分野でも, PGAの産業材料化に期待が寄せられている。主だった産業材料(プラスチック・繊維・ゲル等)は水分に曝されても「固形性」を保つことから、耐水性に優れているとされる。今日, PGAの耐水化に資する画期的な戦略として「イオンコンプレックス(IC)化」による形質転換が提案され<sup>2)</sup>, PGAイオンコンプレックス(PGAIC)が誕生した。

「鎖」にも例えられる(安定で強力な)共有結合で重合した従来のプラスチックとは異なり, 「手」のように掴むこと(会合)も離すこと(解離)も制御可能な非共有結合(イオン結合等)を主体とする「超分子プラスチック」には, 特定の

外部刺激(環境)要因に鋭敏に応答して物性そのものを大きく変化させる「スイッチング機能」があり, また機能再生の基本となる「自己修復性」にも期待が持てる。実際, 核磁気共鳴分析・示差走査熱量測定・熱重量分析・小角X線散乱分析・広角X線回折・機械物性試験・ウイルス不活試験等の分析結果に照らせば<sup>2)~5)</sup>, PGAICとは抗菌/抗ウイルス性(使用時の安全性を保障する性能)と, 生分解性(自然環境中での速やかな微生物分解と資源循環に係る機能)という明らかに相反する特性を, スwitching機能で両立可能にした超分子プラスチック新素材という位置づけにも堪える, 稀有の存在であるとの結論に達した。

PGAからPGAICを作製する際は, ヘキサデシルピリジニウムカチオン(HDP<sup>+</sup>)等の第4級アンモニウム化合物(QA)を「パートナー分子」として利用する(図1)。QAは, 高密度状態(高濃度条件)で優れた抗菌性を示す一方, 分散状態(低濃度条件)では逆に微生物による分解が進む等, 二律相反的な性状の低分子化合物とされる<sup>6),7)</sup>。QAは「両親媒性」を特徴とする。そのため, 油水いずれの溶媒にも高い分散性を示し, 結果として持続的な抗菌効果は望めないとされる。持続性向上のため, シリル基を導入した「シリル系QA」が開発された<sup>8)</sup>。その本質はシランカップリング剤で<sup>9)</sup>, 基材のヒドロキシ基と化学的に共有結合させることでQAの高密度状態を実現する。そのため, ヒドロキシ基を持たない化成繊維・樹脂や金属材料等表面での持続

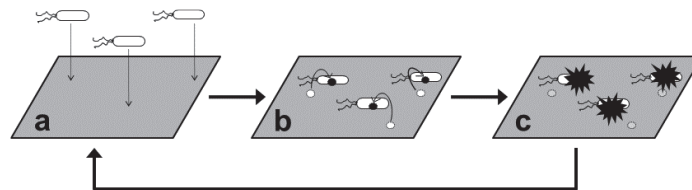


図2 PGAICによる感染阻止の新機作「キャプチャーキリング(捕捉殺菌)」  
 ステップa: 微生物親和性に基づく誘引作用・感染性粒子等の誘導, ステップb: 感染性粒子の捕捉及び解離可能なQA部位による攻撃, ステップc: 高精度「ローリスク・ハイリターン」な殺菌機作の顕在化

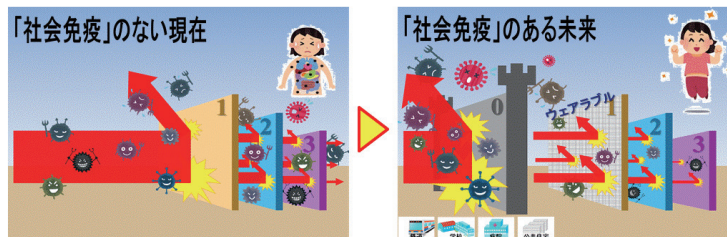


図3 ウィズ・ポストコロナ期に求められる社会変革のかたち～「社会免疫」のある未来～

性には期待できない。一方、材質不問で抗菌表面を創り出せるPGAICであれば、既存のインフラ設備にも適用できる。シリル系QAのプラスチック化は困難とされてきたが、PGAICはこの壁をも越える。また、PGAICに比してシリル系QAの合成は石油への依存度が高く、該組成物としての塩化物イオンによる金属腐食等も懸念されている。

既存のQA薬剤や銀イオンナノ粒子の場合、常時カチオン性を帯びることで安全性(細胞障害性等)とトレードオフの形で抗菌性を維持する。一方、PGAICの場合、QAに由来するカチオンはPGAとのイオン結合を介して中和されることで(図1)、高分子プラスチック性を維持している。そのため、QA単独よりもはるかに強力な抗菌・ウイルス不活化があり、これは開発初期の段階では想定外の作用とされる。最新の研究成果<sup>4)</sup>をもとに「キャプチャーキリング(捕捉殺菌)」(図2)と名付けられた新たな作用機作の提案を受け、筆者らは「微生物親和性」と呼ばれる生化学現象<sup>6)</sup>の戦術的な活用が、環境配慮型メディプラの開発を加速させることに繋がるという見解を示している。

## 5. ポストコロナ社会に求められる未来像: 「社会免疫」という新たな可能性

QA薬剤の作用点はエンベロップや細胞膜であることから、ヒト細胞にも少なからず障害を与えるのが課題だが、

PGAICの場合、細胞毒性を示さないことが判明した<sup>3)</sup>。安全性強化のメリットは大きい。PGAICのスプレーや布・ウレタン・化繊不織布等との混成素材から強化マスクや衣料品が開発できれば、ウイルス感染しない・させないための真に強力な生活用品(ウェアラブル関連)の提供にも繋がる可能性がある。

「メディプラの波及性は限定的かつ短期集中的な課題解決型の施策に留まるものではなく、これからの社会変革にも通ずる起爆剤になる。」というのが筆者の見解である。

ヒトは内なる3つの防御壁を持つ。第1の壁が(皮膚や粘膜等の)物理的防御, 第2は(生まれ持つ)自然免疫, 最後に(ワクチン効果にも関与する)獲得免疫である。ここに化学治療薬を加え、ウイルス等感染症に対抗している。マスクや手洗いは第1の壁を補強するとの観点から優れている。最近、国際機関「生物多様性及び生態系サービスに関する政府間科学政策プラットフォーム(IPBES)」は170万種のウイルスが未発見で、そのうちの最大85万種がヒトに感染しうるとした。地球環境が果たしてきた真の役割への理解が求められる。我々は未知のウイルス種の(広範な捕捉や不活化を介した)拡散抑止は、人類が健全な生態系より享受してきた「0次の防御壁」であったことを認め、ポストコロナに向けた社会構造やインフラ(鉄道・学校・病院・住宅等)にも標準的な生活機能として導入を進めるべきである。これを「社会免疫」(図3)と呼ぶ。ただし、変

異しやすい遺伝子産物(新型コロナウイルスのスパイクタンパク質等)を標的にする特異点重視の戦略(ワクチンほか)とは一線を画す。具体的には、エンベロープという(新興・再興ウイルス<sup>10)</sup>にも認められる)共通点を叩く「装備」を整え、未知のウイルス感染症の侵入に対しても0次の段階で「防御する」という社会構想である。PGAICをはじめとするメディプラは本構想を支える基幹材料であり、人類の未来にもたらすその価値は、これからの社会変革とともに極大化していくことが予想される。

## 6. おわりに

「補う」ための「医療と材料」という(これからの)安心・安全の両輪を回すことで、一刻も早く、市中の不安を取り除く必要があると考えている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Ashiuchi M, Misono H: Poly- $\gamma$ -glutamic acid. *Biopolymers* vol.7, ed by Fahnestock SR, Steinbüchel A, Wiley-VCH, Weinheim, 2002, 123-74
- 2) Ashiuchi M, Fukushima K, Oya H, et al: Development of antimicrobial thermoplastic material from archaeal poly- $\gamma$ -

L-glutamate and its nanofabrication. *ACS Appl Mater Interfaces* **5**: 1619-24, 2013

- 3) Ashiuchi M, Hakumai Y, Shibatani S, et al: Poly- $\gamma$ -glutamate-based Materials for Multiple Infection Prophylaxis Possessing Versatile Coating Performance. *Int J Mol Sci* **16**: 24588-99, 2015
- 4) Ashiuchi M, Hakumai Y, Nakayama S, et al: Engineering antimicrobial coating of archaeal poly- $\gamma$ -glutamate-based materials using non-covalent crosslinkages. *Sci Rep* **8**: 4645, 2018
- 5) 生体高分子がつなぐ未来—バイオ新素材の最前線. 高知大学総合科学系生命環境医学部門. [http://www.kochi-u.ac.jp/seimei/pickup/610\\_912.html](http://www.kochi-u.ac.jp/seimei/pickup/610_912.html) Accessed 3 March 2021
- 6) 川端成彬: 高分子の微生物親和性と生物分解性. *日本ゴム協会誌* **66**: 80-7, 1993
- 7) Ono D, Yamamura S, Nakamura M, et al: Synthesis and properties of bis (ammonium bromide) cleavable surfactants bearing two ester group derived from 1-O-alkylglycerols. *J Jpn Oil Chem Soc* **49**: 785-91, 2000
- 8) 特表2013-526619: 無溶媒オルガノシラン第四級アンモニウム組成物, その製造及び使用方法
- 9) 二川浩樹, 大原弘平, 疋田由美子, 他: インフルエンザの拡大リスクを軽減する化合物Etakの新たな展開. *Polyfile* **49**: 48-54, 2012
- 10) 忽那賢志: 新興・再興感染症. *日内会誌* **107**: 2276-81, 2018