

ポリウレタンの微細発泡・薄膜化技術の応用可能性検討

篠田康彦^{*1}, 山崎真輝^{*1}, 中川博之^{*1}

Potential Application for Polyurethane Micro-Foaming, and Thin-Film Technology

Yasuhiko Shinoda^{*1}, Masateru Yamazaki^{*1}, Hiroyuki Nakagawa^{*1}

要旨

豊田合成ではこれまでに培われた高分子技術の強みを活かして新事業創出の活動を進めている。その一環として、ハンドルに使われているポリウレタン発泡技術を応用し、微細発泡膜の材料設計と加工方法を検討した。本検討によって得られたポリウレタン微細発泡膜は、膜表面に生じた気泡の一部が裏面にも貫通しており、その孔の断面形状がすり鉢状の特徴的な形状となっている。この膜の応用先の一つとして、創薬支援分野に着目し、開発に活用される評価キットに取り組むこととした。今回、医薬品開発の評価において重要とされる小腸モデルの再現を試みた。結果、ポリウレタン微細発泡膜は、2層培養が可能で、小腸の機能を示すことがわかった。

Abstract

Toyoda Gosei is endeavoring to create new businesses with a focus on polymer technology. With our polymer technology, we have investigated a novel material design for polyurethane micro-foam membranes. These polyurethane membranes have many U-shaped through pores. This paper shows one possible application of our polyurethane micro-formed membrane for drug discovery research. We evaluated the function of a small intestine model made with this polyurethane membrane. The results indicate that our polyurethane membrane allows different types of cells to contact each other through these unique shaped pores. It also exhibits the function of the small intestine.

1. はじめに

豊田合成では、高分子の分野で長年にわたり培ってきた配合や混練り、加工、表面処理などの独自の技術を駆使し、高品質な自動車部品の製造を手掛け、社会からの要望に応えてきた。

また、自動車分野のみにとどまらず、異分野においても社会的貢献を果たすために新価値の創出に挑戦している。例えば近年では、LED製品を始めとしたライフソリューション事業への展開を進めている(表-1)。

新たな分野としては、エネルギーとヘルスケア分野に焦点を当て、高分子技術の強みを活かして、新たなテーマの発掘とそれに伴う技術開発を積極的に進めている。

本稿では、創薬支援分野への応用を目指し、新

たに開発したポリウレタン微細発泡膜の作製技術とその応用検討事例について紹介する。

表-1 豊田合成が開発した製品例

	製品例			
ゴム	 1950年カゴアシリップ	 1977年等速ジョイントブーツ	 1982年遮音性ガラスシ	 2011年軽量シムス-ス
樹脂	 1954年樹脂射出ハンドル	 1960年PPハンドル	 1974年インストゥルメントパネル	 2017年センサ付ハンドル
新領域	 1991年青色LED	 2020-2021年UV-C LED活用製品		

*1 新価値開発部 有機系開発室

2. ポリウレタンの微細発泡化と薄膜化技術の開発

ポリウレタンは、配合処方や成形方法を変えることで素材の柔軟性や発泡の径、発泡の密度などを制御することができ、様々な要求性能に対応することができる。今回、豊田合成で生産しているハンドルで用いられるポリウレタンの配合と成形技術をもとに、ポリウレタンの薄膜化と発泡孔径の微細化に挑戦した。

一般的なハンドルのウレタン部材は、RIM (Reaction Injection Molding) 工法により製造される。この工法では、液体のポリオールとイソシアネートをミキシングヘッドで衝突混合し、金型内に注入後、一定時間硬化させる。この手法で得られたウレタンフォームは表層部に高比重のスキン層と、中心部に低比重のコア層を有する。コア層に形成される孔は数 mm 程度の大きさがあり、厚みも数 cm 程度ある。

一方で、新たに検討しているウレタン発泡法では、ポリオールとイソシアネートを混合した上で、その液を基材に薄く塗布する。塗布後のウレタン液に外部から水蒸気と熱を与えることにより、ウレタンの化学発泡を行う。この手法によって得られたポリウレタン微細発泡膜は、スキン層を有しておらず、膜表面に生じた気泡の一部が、裏面にも貫通した構造となっている (図-1)。膜の表面に生じる孔の大きさは $10\mu\text{m}$ 、裏面の貫通している孔の径は $3\sim 5\mu\text{m}$ 程度であり、膜の厚みは $5\mu\text{m}$ 程度である。

一般的に、薄膜にミクロンレベルの孔を形成させる場合、レーザー照射などの機械的な方法や、薬品処理などの化学的な方法があるが、いずれも円筒形状の孔となる。これに対し、今回開発したポリウレタン微細発泡膜は、表と裏で孔径が異なり、孔の断面形状がすり鉢状の構造を持つ特徴的な微細発泡膜である^{1), 2)}。

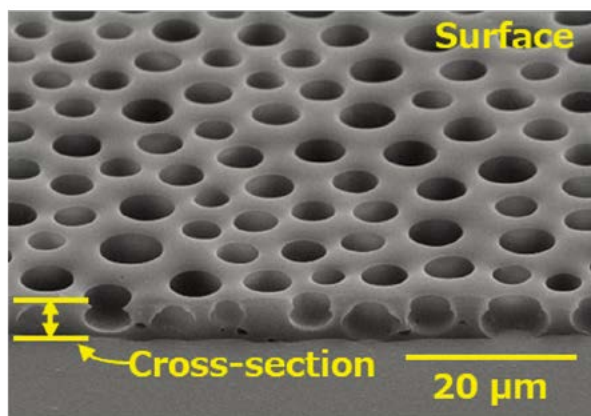


図-1 ポリウレタン微細発泡膜

3. 創薬評価への応用

前述のポリウレタン微細発泡膜は、建築物に用いられる断熱材、電池のセパレーターといった様々な用途展開が考えられる。今回、ポリウレタンの生体親和性が高いという点に着目してヘルスケア領域の中の創薬支援分野への応用を試みた事例について述べる。

一般的な新薬の開発プロセスは、創薬研究、開発研究、臨床研究、承認・発売のステップに分かれている。安全かつ効果的な医薬品の開発において、開発の上流段階での研究精度が非常に重要である。上流の創薬研究・開発研究においては、薬効薬理試験、安全性試験、薬物動態試験などが含まれ、マウスをはじめとする動物や細胞を用いた評価が行われている。

しかしながら、近年は動物愛護の観点から、動物を実験に使用することが制限されつつあり、米国においては2035年に医薬品の動物実験を廃止する方針が発表されている。このような変化に伴い、近年では細胞を用いた評価が重要性を増してきている。

従来、細胞を用いた評価ではトラックエッチドメンブレン (ポリカーボネート等にイオンビーム照射後、化学エッチングして作られる多孔質薄膜) を用いた方法が一般的であった。この方法では評価結果が必ずしもヒト体内の挙動とは一致しないという課題があった。豊田合成はこの課題に対して、前項で述べたポリウレタン微細発泡膜を用い、細胞間の直接相互作用を活かした評価系を開発し、評価精度の向上と開発期間の短縮に貢献することを目指している (図-2)。この評価系では、ポリウレタン微細発泡膜の上で2種類の細胞を培養することで、膜の特徴的な形状の孔を挟んで2種類の細胞同士が直接相互作用を起こし、ヒトの生体内と同様な環境を構築できる (図-3)。

次項に、ポリウレタン微細発泡膜を利用した小腸2層培養モデルの構築と評価事例を紹介する。



図-2 新薬開発プロセスと豊田合成の提案

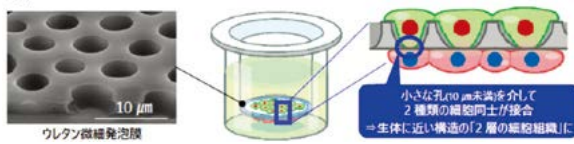


図-3 ポリウレタン微細発泡膜を用いた生体模倣モデル

3-1. ポリウレタン微細発泡膜を用いた細胞の2層培養

一般的には、細胞での評価は1種類の細胞を用いて単層で培養されることが多い。しかし、生体に近づけるためには、複数の細胞が1つの容器内で組織を形成する必要がある。従来の培養方法では一方の細胞が他方の細胞を淘汰してしまうため、1つの容器内で複数の細胞からなる生体組織を模倣することは非常に困難であった。

今回開発したポリウレタン微細発泡膜の特長は、両面に2種類の細胞を培養して「2層の生体組織」を作製できることである。この膜が2種類の細胞の混合を防ぎ、生体組織に近い層状の構造を実現できることを期待している。

小腸は薬が体内で吸収される臓器であることから、創薬評価として取り上げられることも多い系である。今回、生体内で栄養のやりとりなどで相互に影響を及ぼしあっている小腸の細胞と血管の細胞からなる2層の生体組織を作製することにした。

小腸を模倣する細胞として製薬業界などでよく利用されている結腸由来の細胞 Caco-2 を用いることとした。また、2層対面側の細胞層向けの小腸血管内皮細胞としては、iPS 細胞由来の血管内皮細胞 (iCellEC) を用いることとした。2層培養しその断面を蛍光ラベルして観察した像が図-4 である。膜の孔を介して Caco-2 が血管内皮細胞に接触していることが確認された。これらより、ポリウレタン微細発泡膜で Caco-2 と血管内皮細胞が接触した2層培養ができることが示された³⁾。

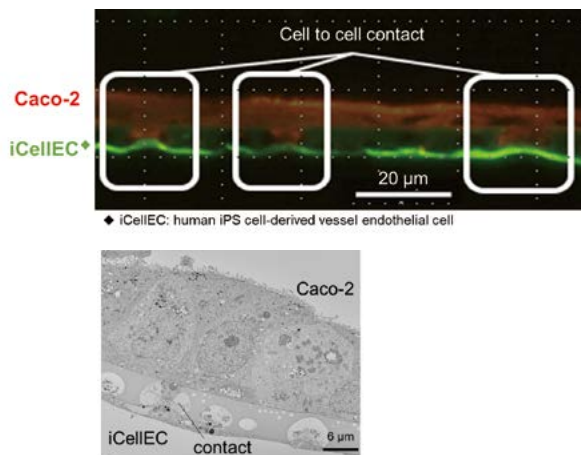


図-4 2層培養の断面観察像 (上：蛍光観察像, 下：TEM 像)

3-2. 小腸2層培養モデルでの機能評価

小腸としての機能が発現していることを確認するため、一般的な判断基準である電気抵抗の測定と、薬の輸送機能を評価した。

電気抵抗の測定結果を図-5に示す。電気抵抗の値が高いほど小腸のバリアが形成されていることを示している。ポリウレタン微細発泡膜上の細胞では高い電気抵抗を示したことから、バリアが十分に形成されていることが確認できた。

薬の輸送機能の評価結果を図-6に示す。モデル化合物として、小腸の医薬品排出機能を評価するために一般的に使われる digoxin を用いた。digoxin の小腸側から血管側への透過速度と、血管側から小腸側への透過速度に差が見られた³⁾ ことから、本モデルでは小腸の機能が再現されていることが確認できた。

以上の結果から、ポリウレタン微細発泡膜は、2層培養が可能で、小腸の機能を示すことがわかった。

今後、大学や関連企業とも連携し、小腸モデル以外の肝臓、腎臓などといった他の臓器への応用も検討し、創薬評価の分野へ幅広く貢献し得るかについて可能性検討を継続する。

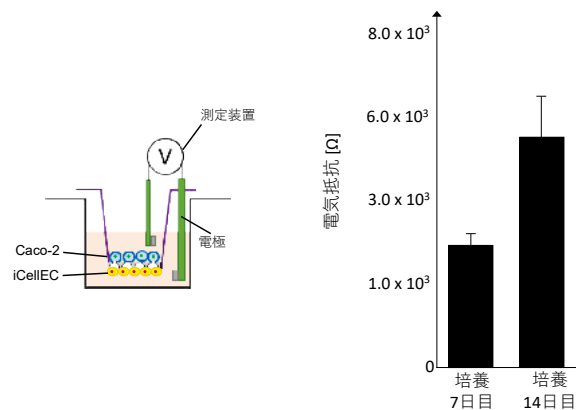


図-5 ポリウレタン微細発泡膜上2層培養の電気抵抗評価 (左：培養の略図, 右：電気抵抗の測定結果)

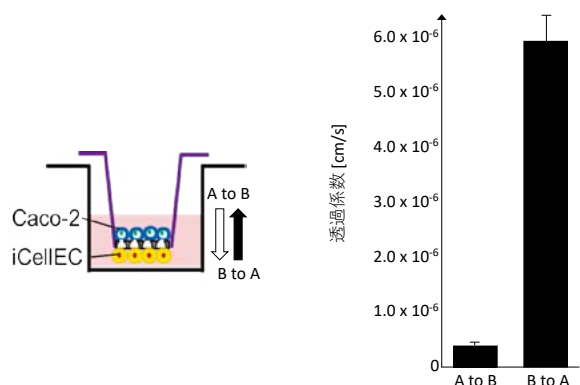


図-6 ポリウレタン微細発泡膜上2層培養の薬の機能評価 (左：培養の略図, 右：digoxin の輸送評価結果)

4. おわりに

豊田合成が高分子事業を通じて培ってきた技術を応用し、創薬支援の分野で活用できる特徴的な孔を有するポリウレタン微細発泡膜を開発した。

創薬支援の分野での事業検討だけでなく、同素材をいかした新事業の探索にも取り組み、新製品を通じた社会貢献の検討を続け、さらなる発展を目指していく。

謝辞

本開発を遂行するにあたり、企画、開発、専門的な技術指導等、社内外の多くの方にご支援いただきました。この場を借りて感謝申し上げます。さらなる開発に向けて、引き続きご協力よろしくお願い致します。

参考文献

- 1) 豊田合成株式会社. 細胞培養用および癌細胞増殖抑制用の少なくとも一方の用途に用いるポリウレタン多孔質膜の製造方法.
特許第 6343492 号
(特開 2015-107096. 2015-06-11.)
- 2) 豊田合成株式会社. 細胞培養器具およびその製造方法.
特許第 6480285 号
(特開 2017-29092. 2017-02-09.)

- 3) Y. Shinoda *et. al.* Evaluation of physiological function on the double layered co-culture with direct interaction between Caco-2 and human vein endothelial cells with our polyurethane membrane. 日本薬物動態学会第 36 回年会 ポスター発表: Nov. 19, 2021; オンライン開催

著者



篠田康彦



山崎真輝



中川博之