

生体機能材料学

担当： 菊池明彦
E-mail: kikuchia@rs.tus.ac.jp

1

1

第3回講義内容

生体適合性材料 1

バイオマテリアル表面と生体成分との相互作用

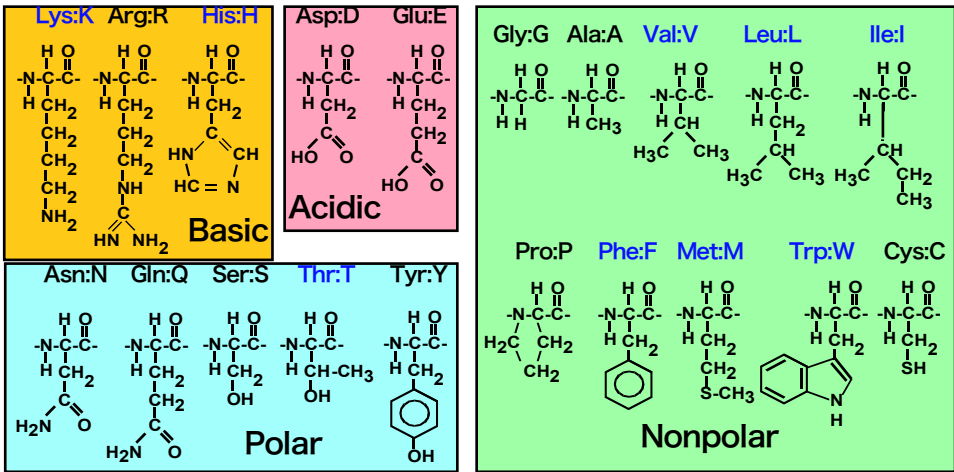
1. タンパク質とは？
2. バイオマテリアルとタンパク質の相互作用

2

2

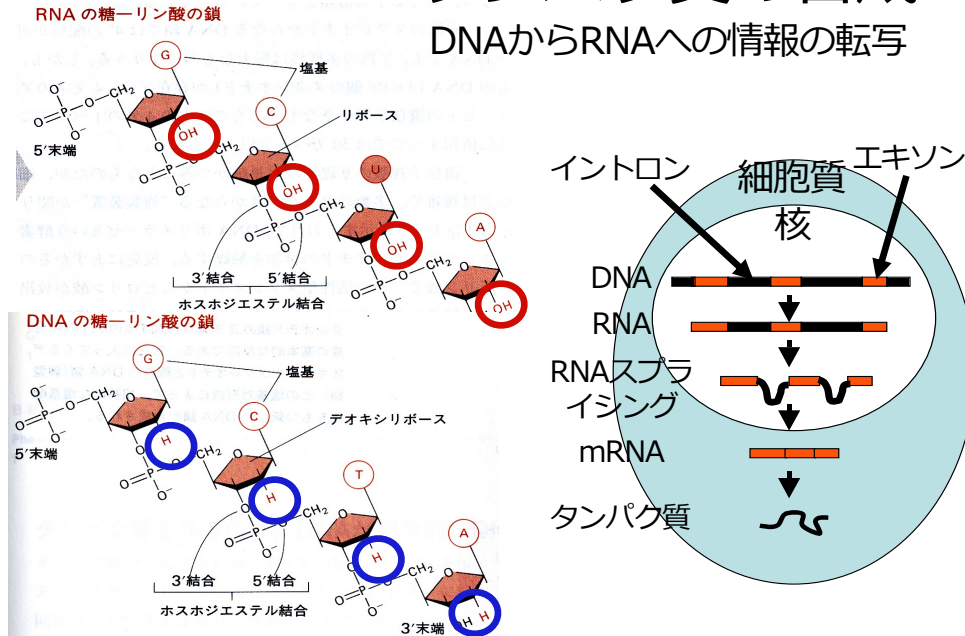
生体を構成するアミノ酸

生体中のタンパク質は20種類のL-アミノ酸から構成される。



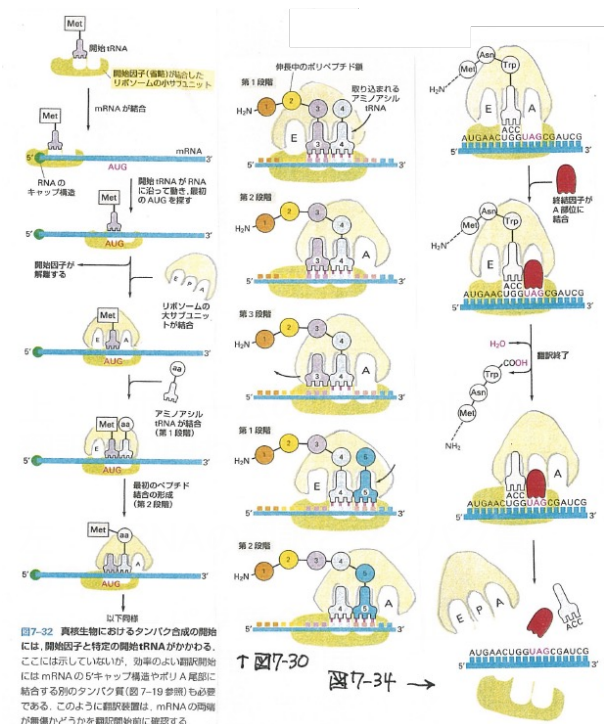
タンパク質の合成

DNAからRNAへの情報の転写



5

5



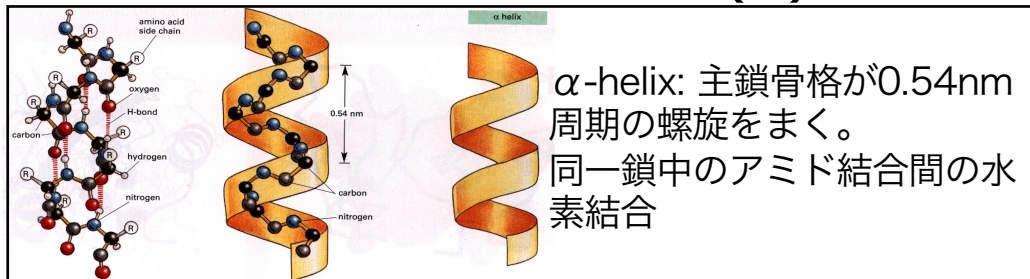
タンパク質の合成 (参考)

Essential細胞生物学より引用

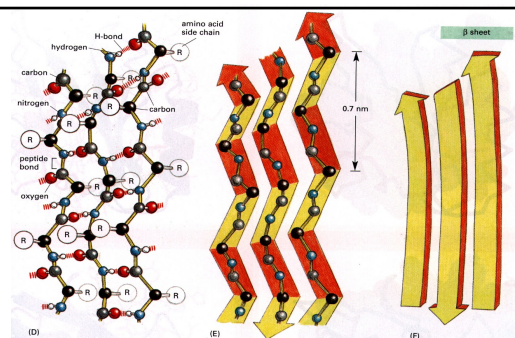
6

6

タンパク質の高次構造(1) 2次構造



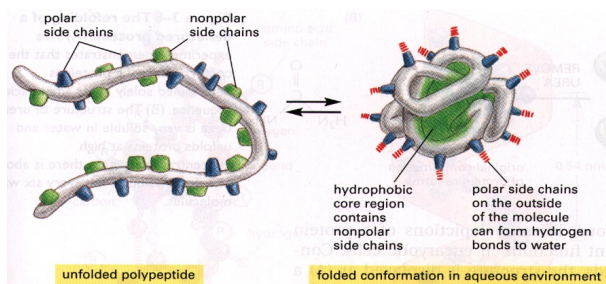
β -sheet: 主鎖骨格が互いに対向して存在(0.7nm周期)。相対するアミド結合間、側鎖間での水素結合



7

タンパク質の高次構造(2) 3次・4次構造

タンパク質は水中非極性(疎水性)側鎖(下図緑)を内側に、極性側鎖(下図青)を外側に向けて高次構造を形成(分子シャペロンといわれるタンパク質が折り畳みを誘導)
→材料表面との相互作用とタンパク質のコンホメーション変化



ヒトアルブミン

8

8

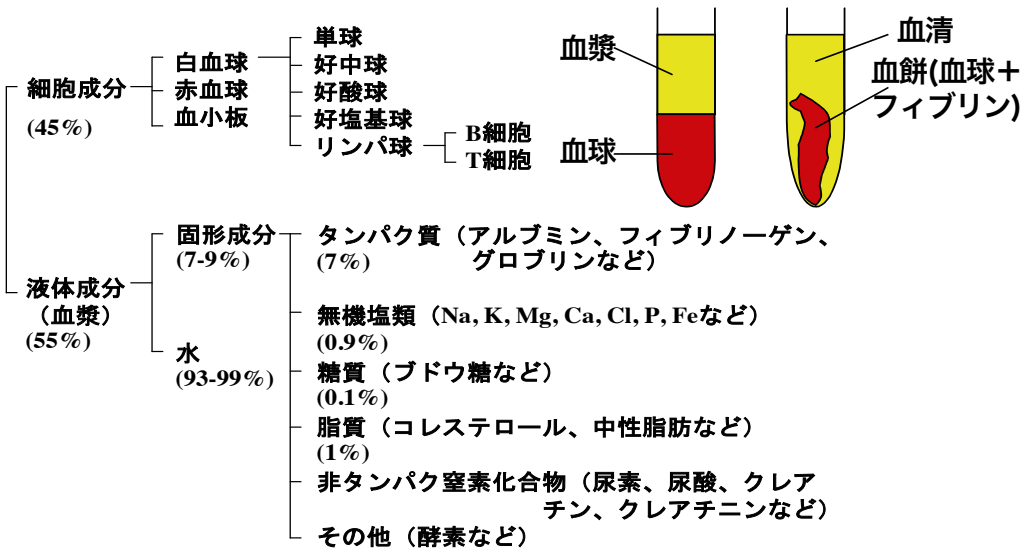
タンパク質の機能

- ・細胞・組織の接着
コラーゲン, フィブリノーゲン, フィブロネクチン, ビトロネクチン, ラミニンなど
- ・酵素: 生体で生起する化学反応を触媒
薬物代謝, 消化, DNA合成, タンパク質の活性体への変換, など
- ・受容体: 細胞表層、核内などに存在
味覚, 嗅覚, ホルモン結合部位, 熱、圧、など
- ・トランスポーター: 体内での物質輸送
血液内:イオン, アミノ酸, 薬物などの選択的輸送

9

9

血液の成分



10

10

主な血漿タンパク質とその機能

血漿タンパク質	分子量	濃度(g/dl)	機能
アルブミン	67,500	4.1-4.9	浸透圧維持,物質運搬など
イムノグロブリン(IgG)	160,000	0.8-1.8	抗体
フィブリノーゲン	340,000	0.2-0.4	血液凝固, 血管内流動性維持
α1-アンチトリプシン	54,000	0.2-0.4	急性相反応物質,プロテアーゼの抑制
ハプトグロビン Type 1-1 Type 1-2 Type 2-2	100,000 - -	0.10-0.22 0.16-0.30 0.12-0.26	いずれも急性相反応物質
トランスフェリン	80,000	0.20-0.40	鉄と結合・運搬
β-リポプロテイン(LDL) (low density lipoprotein)	-	0.19-0.74	脂質と結合・運搬
α2-マクログロブリン	820,000	0.15-0.42	プロテアーゼの抑制,ホルモンとの結合
ヘモペクシン	57,000	0.050-0.115	ヘムと結合
イムノグロブリンM(IgM)	1,000,000	0.06-0.28	抗体
フィブロネクテン	200,000	0.033	細胞接着

11

11

タンパク質の材料表面への吸着

材料と体液との接触後直ちに(1秒以内)タンパク吸着が開始される

タンパクの単分子層 → 多層吸着へ

タンパク質の種類・分子量で吸着
挙動が時々刻々と変化する

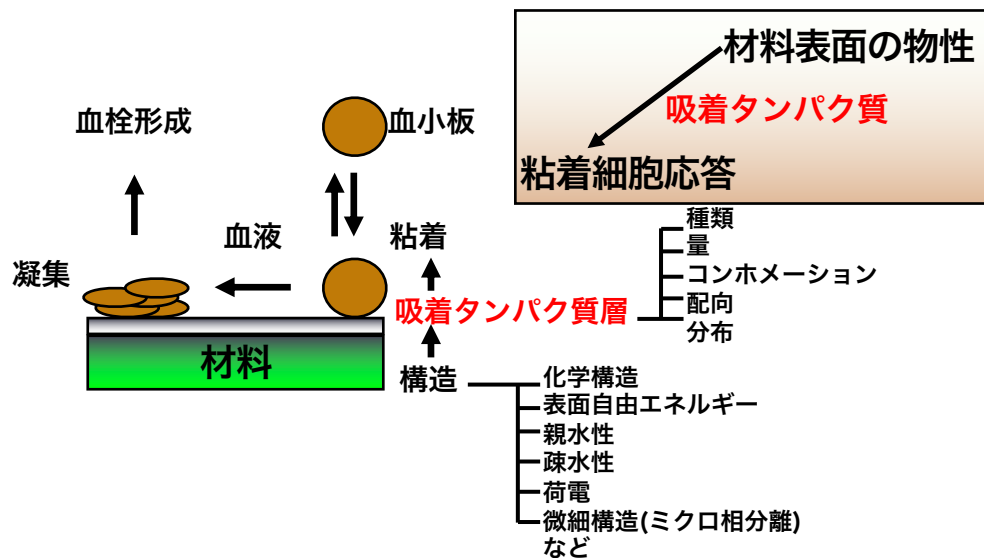
(Vroman効果: 吸着タンパク質の交換
低分子量タンパク質から高分子量タンパク質への
交換反応)

➡ 吸着タンパク質層に対する細胞応答:
血栓形成, 貪食, 炎症など

12

12

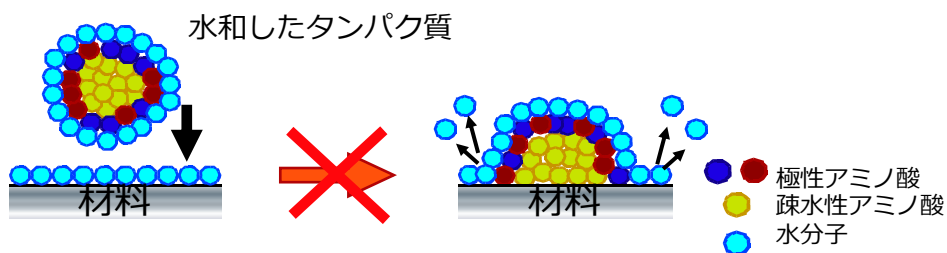
材料-血液間相互作用における 吸着タンパク質層の影響



13

13

生体適合性材料とは？



水和したタンパク質が材料界面に近づいたときに、

- 1) 材料界面の脱水
- 2) タンパク質の構造変化と疎水性アミノ酸の露出

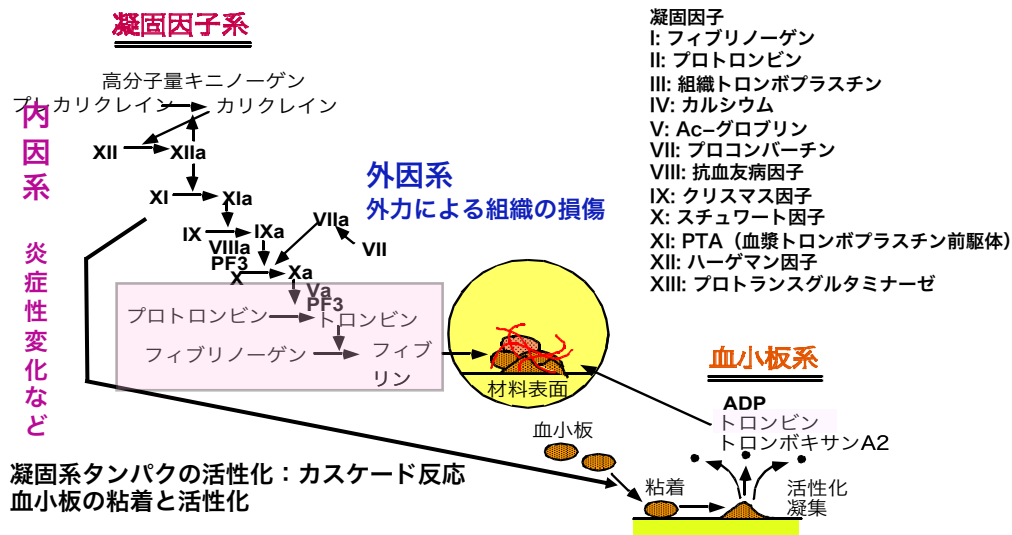
→ タンパク質の変性が生起する

タンパク質の構造変化を抑制し、タンパク質ときわめて弱い相互作用をする材料表面は生体適合性が高いと考えられる

14

14

血液の凝固（血栓形成反応）



15

15

細胞の粘着(1)

細胞粘着を弱める：

アルブミン, γ-グロブリン

細胞粘着を強める：

コラーゲン, フィブリノーゲン, フィブロネクチン, フォンウィルブランド(von Willebrand)因子(vWF)など

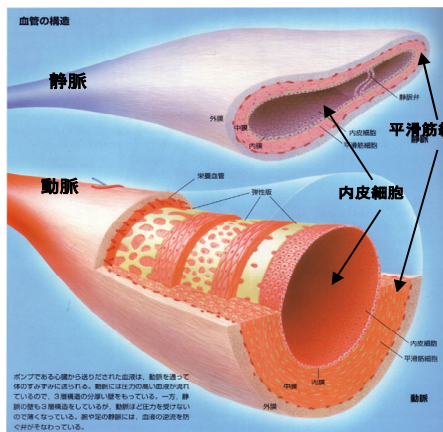
血小板膜上の糖タンパク質レセプターである GPIIb/IIIa は上記タンパク質中の **Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS)** を認識, 結合

16

16

細胞粘着(2) 生体血管の構造・機能

血管内皮細胞の抗血液凝固特性



1. 血液が凝固しないよう血小板の働きを抑制し凝固系を抑制
一酸化窒素(NO)、プロスタグランジン I_2 (PGI $_2$)を産生、血小板凝集を抑制
2. 血栓を溶解する線溶系が活発に働く
組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の産生によりフィブリンを溶解
3. 内皮細胞表面の抗凝固因子の存在
トロンボモジュリン(TM)はトロンビンと結合、トロンビンの凝固活性を抑制。ヘパラン硫酸(ヘパリン)は凝固阻害物質のアンチトロンビンIII(ATIII)と結合しトロンビン活性を阻害

参考: <http://hobab.fc2web.com/sub2-kekannnaihisaibou.htm>

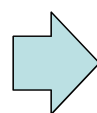
17

17

細胞粘着(3) 抗血栓性材料

血栓形成には

- ・血小板の活性化
 - ・フィブリノーゲン
 - ・血液凝固因子
- の関与



抗血栓性材料の開発が必要
血液を固めない性質をもつ素材

- ・人工血管、人工肺、人工腎臓（透析膜）、人工心臓など血液に接触した用いられる材料に応用可能

18

18