

平成 17 年 3 月 7 日

氏名

木村 美都奈



21 世紀 COE プログラム

拠点：大学院工学系研究科

応用化学専攻、化学システム工学専攻、

化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成 16 年度後期リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏 名	きむら みずな 木村 美都奈	生 年 月 日
所属機関名	東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻	
所在地	〒112-8656 東京都文京区本郷 7-3-1 電話 03-5841-7125	
申請時点での 学年	博士課程 1 年	
研究題目	生体組織表面から着想する機能的ドラッグリザーバーの創製	
指導教官の所属・氏名	石原一彦教授・高井まどか講師	

I 研究の成果 (1000字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

薬物送達システム(DDS)研究の中で、注目を集めている分野の1つに生体粘着性(bioadhesion)による標的指向性がある。本研究は、生体粘着性を有する自発的にゲル化するハイドロゲルを創製し、DDSのマテリアルとしてのみならず医用組織接着剤としても利用していくことを目標とする。フィブリンゲル、シアノアクリレートなど既存の組織接着剤は、他の生物由来の物質を使用しウィルス感染の危険性が排除できないことや、反応性の高い物質を使用しており生体適合性に劣るなどの問題があった。そこで組織表面に存在するコラーゲンは正の電荷を有していることに着目し、負の電荷を有するポリマーと相互作用をすると考えた。ここに、正の電荷を有するポリマーを組み合わせることで静電的相互作用により形成されるポリイオンコンプレックス(PIC)が新たな組織接着剤として有用であると考えた。そこで、PIC形成により自発的ゲル化を示すバイオマテリアルとして、優れた生体適合性を有する 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)に正と負の電荷を有するモノマーユニットを導入した共重合体を設計した。これまでに正および負の電荷を有する MPC ポリマー、poly-[MPC-co-2-methacryloyloxyethyl trimethylammonium chloride](PMMN, Figure 1)および poly[MPC-co-sodium 2-methacryloyloxyethyl sulfonate](PMMS, Figure 1)の合成スキームの検討を行い、様々な組成および分子量を有する MPC ポリマーの合成を行った。

得られた正、負の電荷を有する MPC ポリマー水溶液を調製、混合したところ、混合直後は白濁し流動性のあった

溶液から、およそ2分後には半透明の PIC ハイドロゲルが形成された。この PIC ハイドロゲルを指により圧縮したところ、皮膚への粘着性を示した(Figure 2)。

さらに、主鎖に生体適合性に優れた MPC ユニットの、側鎖に電荷を有するモノマーユニットと疎水性モノマーユニットを有するグラフトポリマーは、組織表面とより強い相互作用を示すと考えられる。グラフト鎖に電荷を有するモノマーユニットを導入すること

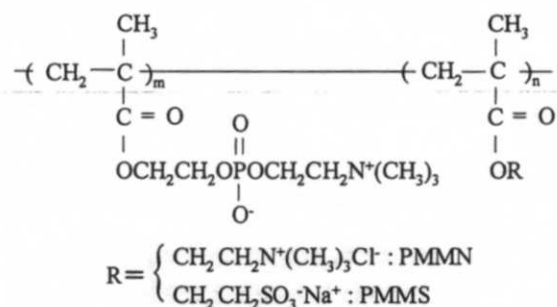


Figure 1 Chemical structure of MPC polymers.

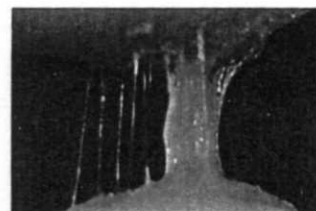


Figure 2 Adhesive polyion complex of MPC polymers.

で運動性と相互作用の向上が、疎水性モノマーユニットにより局所的誘電率の低下とイオン対の静電相互作用の強化が期待できるためである。現在 MPC と光反応性モノマー vinylbenzyl *N,N*-diethyldithiocarbamate の共重合体である prepolymer を熱重合により合成し、この prepolymer を開始剤として 2-methacryloyloxyethyl trimethylammonium chloride と *n*-butyl methacrylate(BMA)、もしくは sodium 2-methacryloyloxyethyl sulfonate と BMA からなるグラフト鎖をリビングラジカル重合することにより、側鎖に正または負の電荷を有するグラフトポリマーを合成し、自発的ゲル化する条件を検討中である。

II 学術雑誌等に発表した論文（掲載を決定されたものを含む。）

共著の場合、申請者の役割を記載すること。

（著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入）

学術雑誌と学会等のプロシーディングなどを以下のように区別して記入すること。

- (1) 学術論文（査読あり）
- (2) 学会等のプロシーディング
- (3) その他（総説・本）

(1)

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe and Kazuhiko Ishihara,

“Hydrogen bonding driven spontaneous gelation of water-soluble phospholipid polymers in aqueous medium”

The Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 15(5), 631–644(2004).

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara,

“Spontaneously forming hydrogel from water-soluble random- and block-type phospholipids polymers”

Biomaterials, (Submitted)

(2)

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

“Novel Block-Type Phospholipid Polymers with Spontaneous Gelation Properties for Making in situ Setting Drug Reservoir”

7th World Biomaterials Congress

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara,

“Bioadhesive injectable polymeric materials inspired by tissue surface structure”

4th Asian International Symposium on Biomaterials (AISB4), p286

III 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文

(共同研究者(全員の氏名), 題名, 発表した学会名, 場所, 年月を記載)

国内学会および国際学会を区別して記入のこと

(国内学会)

木村美都奈、渡邊順司、石原一彦、

「水中での分子間相互作用により自発的にゲル化する MPC ポリマーの分子設計と機能」

第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜(横浜)、2002 年 5 月 29 日

木村美都奈、福本喜久子、渡邊順司、石原一彦、

「水中で自発的ゲル化する生体内解離型 MPC ポリマー系を用いた新規ドラッグリザーバー」

第 51 回高分子討論会、九州工業大学(福岡)、2002 年 10 月 2 日

木村美都奈、福本喜久子、渡邊順司、石原一彦、

「ドラッグリザーバーとして機能する自発的ゲル化 MPC ポリマーの分子構造制御」

第 52 回高分子年次大会、名古屋国際会議場(名古屋)、2003 年 5 月 29 日

木村美都奈、福本喜久子、渡邊順司、高井まどか、石原一彦、

「分子構造制御した MPC ポリマーの自発的ゲル化と機能性ドラッグリザーバーとしての性質」

第 52 回高分子討論会、山口大学(山口)、2003 年 9 月 25 日

木村美都奈、福本喜久子、渡邊順司、高井まどか、石原一彦、

「ドラッグリザーバーとしての自発的ゲル化リン脂質ポリマーの分子設計」

第 25 回日本バイオマテリアル学会大会、大阪国際会議場(大阪)、2003 年 12 月 17 日

(国際学会)

Mizuna Kimura, Junji Watanabe and Kazuhiko Ishihara,

“Spontaneous and reversible gelation of water-soluble MPC polymers for novel drug reservoir”

A symposium in honor of the 70th birthday of Professor Allan S. Hoffman

Gels, Genes, Grafts & Giants, Transitioning Biomaterials in the 21st century,

Maui (Hawaii, USA), 2002 年 12 月 19 日

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

“Novel Block-Type Phospholipid Polymers with Spontaneous Gelation Properties for Making in situ Setting Drug Reservoir”

7th World Biomaterials Congress, Sydney (Australia), 2004 年 5 月 19 日

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara,
“Injectable bioadhesive phospholipid polymer hydrogel”

2nd COE 21 International Symposium on Human-Friendly Materials Based on Chemistry
: Better Living Through Innovative Biomaterials, Tokyo(Japan), 2004 年 11 月 9 日

Mizuna Kimura, Kikuko Fukumoto, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara,
“Bioadhesive injectable polymeric materials inspired by tissue surface structure”

4th Asian International Symposium on Biomaterials(AISB4), Tsukuba (Japan),

2004 年 11 月 18 日