

平成 17年 3月 10日

氏名 森作 俊紀



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	もりさく としのり 森作 俊紀	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	〒113-8656 文京区本郷7-3-1 電話 03-5841-8648	
申請時点での 学年	博士課程 2年	
研究題目	ポリマー鎖極性基周囲の水の構造制御による生体適合性ポリマーハイドロゲルの設計と創製	
指導教官の所属・氏名	東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻 石原 一彦 教授 高井 まどか 講師	

I 研究の成果 (1000字程度)

**[背景]** ポリマーハイドロゲルは、多量の水の吸収、外部刺激による体積相転移などといった特性を有することから、生体組織に近い機能と構造をもつソフトマテリアルとして注目されており、マイクロアクチュエーター、ドラッグデリバリーシステムのキャリアーとしての応用が期待されている。そのような特性をもつゲルの分子設計において、ゲルの生体適合性は必要不可欠なファクターである。これまで、ゲルの平衡含水率 (Equilibrium water content (EWC)) が生体適合性のファクターとして考えられてきた。例えば、ソフトコンタクトレンズや再生医工学のマトリックスの研究において、EWC の高いゲルが用いられてきた。しかし、そのようなゲルはドライアイを引き起こしてしまったり、低い EWC をもつゲルに比べて組織適合性が低い場合があることが報告されている。そこで、我々は、生体適合性ゲルの分子設計の新しいファクターとして、ポリマー鎖周囲の水の構造を提案する。生体では、生体成分の近傍には生体成分固有の水の構造が存在しており、その固有の水の構造が生体反応の発現・制御に重要な働きをしている。さらに、細胞と細胞外マトリックスは多量の水を保持しており、その水が生命活動に必要な不可欠である。我々は、ポリマー鎖周囲の水の構造に基づいたゲルの分子設計の指標を得るために、極性基としてホスホリルコリン(PC)基をもつ生体適合性ポリマー、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーから合成されたゲルの中の水の構造を評価した。

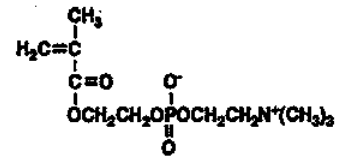


Figure 1. Chemical structure of MPC.

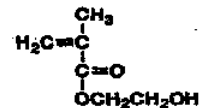


Figure 2. Chemical structure of HEMA.

**[実験方法]** 用いた MPC ハイドロゲルの EWC は 91.9%であり、ソフトコンタクトレンズの材料である HEMA ハイドロゲル(EWC:45.6%)と比較した。それぞれの構造式を Figure 1, 2 に示す。ゲル中の水の構造は、パルス NMR 法によるスピン-スピン緩和時間( $T_2$ )測定によって評価した。CPMG 法が  $T_2$  測定に使用された。測定温度は 35℃、積算回数は 16 回とした。

**[結果と考察]** Fig. 3 に MPC ハイドロゲルの  $T_2$  減衰曲線の減衰曲線は、 $T_2$  の短い成分(A)、長い成分(B)の 2 つに分かれた。各成分の  $T_2$  は減少した。成分 A は MPC ポリマー鎖(結合水(ポリマー鎖に強く水和した水)も含む)、成分 B は自由水(ポ

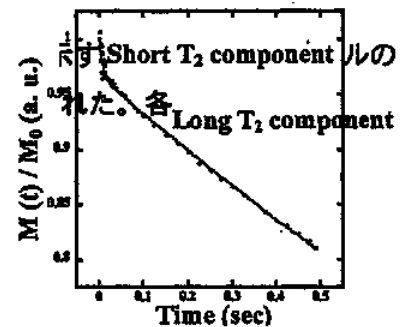


Figure 3.  $^1\text{H}$   $T_2$  decay curve for the poly(MPC) hydrogel with EWC.

リマー鎖(結合水(ポリマー鎖に強く水和した水)も含む)、成分 B は自由水(ポリマー鎖と僅かに相互作用する水)に帰属された。一方、HEMA ハイドロゲルの減衰曲線を Fig. 4 に示す。HEMA ハイドロゲルの場合も 2 成分に分離された。成分 A はポリマー鎖と結合水を、成分 B は自由水を表している。次に、MPC ハイドロゲルと HEMA ハイドロゲルの  $T_2$  値と各成分の割合を比較した (Table. 1)。その結果、含水率が同じ MPC ハイドロゲルと HEMA ハイドロゲルとの自由水の割合を比較した結果、MPC ハイドロゲルは HEMA ハイドロゲルに比べて、自由水の割合が約 16 倍であった。さらに、その  $T_2$  値から、MPC ハイドロゲル中の自由水は HEMA ハイドロゲル中の自由水より分子運動性が高い。これらの結果は、ハイドロゲル中の自由水の割合、分子運動性は、含水率に関するのではなく、ポリマー鎖の極性基構造に起因することを示している。つまり、MPC のホスホリルコリン基構造が高い割合かつ高い分子運動性をもつ自由水を維持していることが見出された。以上から、我々は生体適合性ハイドロゲルの分子設計において、高い分子運動性かつ高い割合の自由水を誘起する PC 基のような官能基をポリマー鎖の極性基に与えることが必要不可欠な条件の一つであると結論づけた。

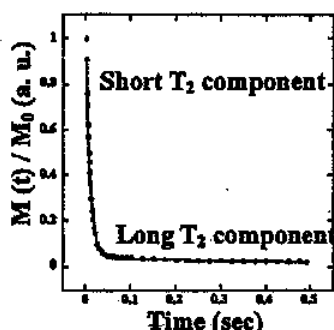


Figure 4.  $^1\text{H}$   $T_2$  decay curve for the poly(HEMA) hydrogel with EWC.

Table 1. Comparison of the  $T_2$  values and fractions for the poly(MPC) and poly(HEMA) hydrogels.

Hydrogel	Water content (%)	Short $T_2$ component		Long $T_2$ component	
		$T_2$ (msec)	fraction (%)	$T_2$ (sec)	fraction (%)
MPC	91.9% (EWC)	11.95	3.8	2.00	97.0
MPC	45.0%	11.73	29.7	0.70	70.3
HEMA	45.6% (EWC)	7.50	95.5	0.40	4.5

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。)

(1) 学術論文 (査読あり)

- 1, Author: Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, Masanori Iwazumi, Yasuhiro Ikezoe, Masanori Fujinami and Tsuguo Sawada.

Title: "Real-Time Observation for the Enzymatic Reaction of Phospholipid Membrane: Application of the Time-Resolved Quasi-Elastic Laser Scattering Method"

Journal: *Analytical Chemistry*. 2004, 76, 2314-2320.

- 2, Author: Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, and Tsuguo Sawada.

Title: " Development of a New Experimental System for Monitoring Biomembrane Reactions: Combination of Laser Spectroscopic Techniques and Biomembrane Models formed at an Oil/Water Interface"

Journal: *Analytical Science*. 2004, 20, 1605-1608.

- 3, Author: Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

Title: " Design of biocompatible hydrogels with attention to structure of water surrounding polar groups in polymer chains"

Journal: *Transactions of the Materials Research Society of Japan*. (Submitted)

(2) 学会等のプロシーディング

- 1, Author: Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

Title: " Molecular Design of Biocompatible Hydrogel Based On Molecular Mobility of Waters and Polymer Chains"

American Chemical Society (ACS) 228th National Meeting. Polymer Division.  
平成 16 年 8 月 22~26 日, Philadelphia, U. S. A.

Polymer Preprint. Accepted.

- 2, Author: Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

Title: "IMPORTANCE OF WATER STRUCTURE FOR MOLECULAR DESIGN OF BIOCOMPATIBLE POLYMER HYDROGEL "

American Chemical Society (ACS) 229th National Meeting. Polymer Division.  
平成 17 年 3 月 13~17 日, San Diego, U. S. A.

Polymer Preprint. Accepted.

氏名 森作 俊紀

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

<国内学会>

- 1, 森作俊紀、由井宏治、藤浪真紀、澤田嗣郎  
時間分解準弾性レーザー散乱法を用いた液液界面リン脂質膜上反応の解析  
日本分析化学会第50年会、口頭発表。  
平成13年11月23日～25日、熊本大学。
- 2, 森作俊紀、由井宏治、池添泰弘、藤浪真紀、澤田嗣郎  
時間分解準弾性レーザー散乱法を用いた液液界面リン脂質膜上反応のその場計測  
文部科学省科学研究費特定領域研究(B) 液液界面ナノ領域の化学  
第1回公開シンポジウム、ポスター発表。  
平成13年12月14日、15日、大阪大学
- 3, 森作俊紀、由井宏治、池添泰弘、藤浪真紀、澤田嗣郎  
時間分解準弾性レーザー散乱法を用いた油水界面におけるリン脂質膜上反応の直接  
観測  
文部科学省科学研究費特定領域研究(B) 液液界面ナノ領域の化学  
第2回公開シンポジウム、ポスター発表。  
平成14年7月29日、30日、東北大学。
- 4, 森作俊紀、由井宏治、池添泰弘、藤浪真紀、澤田嗣郎  
時間分解準弾性レーザー散乱法を用いたリン脂質膜における酵素反応の研究  
第64回分析化学討論会、口頭発表。  
平成15年5月24日、25日、高知大学。
- 5, 森作俊紀、池原飛之、渡邊順司、高井まどか、石原一彦  
分子運動解析に基づいた生体適合性ポリマー材料の設計と創製  
第53回高分子学会年次大会、口頭発表。  
平成16年5月25～27日、神戸国際会議場
- 6, 森作俊紀、池原飛之、渡邊順司、高井まどか、石原一彦  
リン脂質極性基周囲の水の構造制御による新規バイオマテリアルの設計と創製  
東京大学21世紀COE(化学・材料系) 合同シンポジウム、ポスター発表。  
平成16年6月25, 26日、東京大学弥生講堂
- 7, 森作俊紀、池原飛之、渡邊順司、高井まどか、石原一彦  
リン脂質極性基周囲の水の構造制御によるポリマーハイドロゲルの設計  
第53回高分子討論会、口頭発表。平成16年9月15～17日、北海道大学
- 8, 森作俊紀、池原飛之、渡邊順司、高井まどか、石原一彦  
生体適合性ハイドロゲルの分子設計における水の構造制御の重要性

第 54 回高分子学会年次大会、ポスター発表。

平成 17 年 5 月 25~27 日、パシフィコ横浜

<国際学会>

- 1, Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, Masanori Fujinami and Tsuguo Sawada.  
Analysis of Hydrolysis Reaction in Phospholipid Monolayer at Liquid/Liquid Interface  
by Time-Resolved Quasi Elastic Laser Scattering Method.  
IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2001, Poster session.  
平成 13 年 8 月 6 日~10 日、Waseda Univ., Tokyo.
- 2, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai  
and Kazuhiko Ishihara  
Molecular Design of Biocompatible Hydrogel Based On Molecular Mobility of Waters  
and Polymer Chains"  
American Chemical Society 228th National Meeting, Poster session of Polymer division.  
平成 16 年 8 月 22 日~26 日, Philadelphia, U. S. A.
- 3, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai  
and Kazuhiko Ishihara  
Molecular design of biomaterials with attention to water state at material interface  
The 4th Asian International Symposium on Biomaterials, Poster Session.  
平成 16 年 11 月 17, 18 日、つくば国際会議場
- 4, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai  
and Kazuhiko Ishihara  
Design of biocompatible hydrogels with attention to structure of water surrounding  
polar groups in polymer chains  
第 15 回日本 MRS 学術シンポジウム (MRS-J), Poster Session.  
平成 16 年 12 月 23, 24 日、Nihon Univ.
- 5, Toshinori Morisaku, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara  
Evaluation of biocompatibility from water structure in hydrogel  
Poster presentation in 21<sup>st</sup> Century COE/Keio-LCC International Symposium  
on Functional Colloids and Surfaces  
平成 17 年 1 月 21 日, Keio Univ.
- 6, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai  
and Kazuhiko Ishihara  
IMPORTANCE OF WATER STRUCTURE FOR MOLECULAR DESIGN  
OF BIOCOMPATIBLE POLYMER HYDROGEL  
American Chemical Society 229th National Meeting, Poster session of Polymer Division.  
平成 17 年 3 月 13~17 日, San Diego, U. S. A.