

平成18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17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 東京都文京区本郷 7-3-1 電話 03-5841-8771 | |
| 申請時点での 学年 | 博士課程 3年 | |
| 研究題目 | ポリマー鎖の水和構造制御を基盤とした生体適合性マテリアルの分子設計 | |
| 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)

本研究では、生体分子や細胞との相互作用を分子レベルで制御可能なバイオマテリアルの分子設計のための新しい概念として、ポリマー鎖の水和構造をパラメーターとしてとらえ、これを制御する方法論を提案する (Fig. 1)。

近年、再生医工学や遺伝子工学などにおいて、生命現象の解明だけでなく、酵素や抗体、核酸、糖鎖などの生体分子や細胞を活用したシステム、デバイス構築のために、生体分子や細胞の構造・機能を分子あるいは分子集合体レベルで制御可能なバイオマテリアルの開発が求められている。バイオマテリアルの開発において、その生体適合性は、生体分子の高次構造安定や機能発現の維持、また、生体環境下での利用における血栓形成阻止、免疫応答回避のために必要不可欠な要素である。これまで、生体適合性のパラメーターとして、材料表面の親水性、荷電状態、マイクロ相分離構造、ポリマー鎖の分子運動性が注目されてきた。一方、生体分子とポリマーとの反応は、必ず水を媒体として進行する。同じく水を反応媒体とする生体系において、生体分子間の高選択的な反応に生体分子の水和構造が大きな役割を果たすことから、ポリマーと生体分子との相互作用を制御する上で、ポリマー鎖の水和構造は必要不可欠なパラメーターである。

そこで本研究において、「生体分子と材料との相互作用を分子レベルで制御可能なバイオマテリアルの創製」という重要な命題に対して、「生体適合性が発現する水和構造を明確にし、得られた水和構造を誘起するポリマー設計を行う」ことが解決の糸口になると作業仮説を設定した。生体適合性を有する水和構造を明瞭にするために、ポリマーハイドロゲルの水和構造に焦点を当てた。生体内において、生体内の水の約 90 wt%を占める細胞内や細胞間質内の水は、濃厚溶液 (ゲル状態)として存在していることから、生体分子間の反応にはこのゲル状態の水の関与が大きい。よって、ポリマーハイドロゲルの水和構造が生体適合性に及ぼす効果の理解が、ポリマーと生体分子や細胞との相互作用の制御に重要である。これまでの自由水、中間水、結合水の割合や水和量といった静的な平衡状態からの情報だけでなく、水分子のダイナミクスからの情報も併せて、生体適合性を有する水和構造モデルの構築を目指した。水和構造の指標として、細胞膜におけるリン脂質の極性基構造であるホスホリルコリン基を有する2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) (Fig. 2(a)) とメトキシポリエチレングリコール鎖を有するメトキシポリエチレングリコールメタクリレート (MPEGMA) (Fig. 2(b)) をそれぞれ

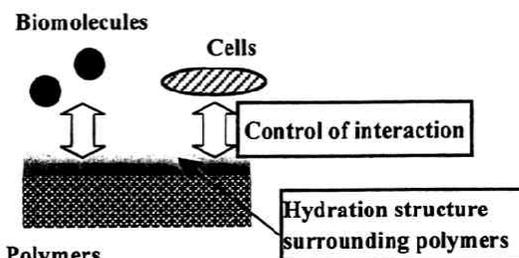


Fig. 1 Conceptual diagram for control of interaction between polymers and biomolecules (cells) based on hydration structure of polymers.

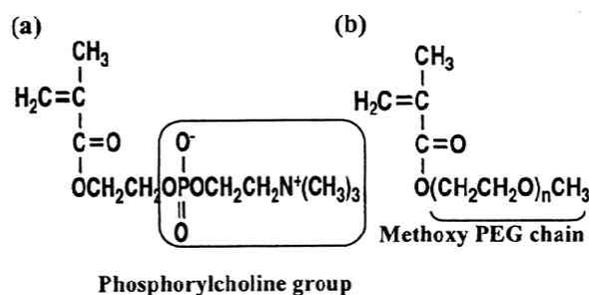


Fig. 2 Chemical structure of (a) MPC (b) MPEGMA.

用いて合成されたポリマーハイドロゲルの水和構造を評価した。本実験では、エチレングリコール鎖の繰り返し数が4,8のMPEGMAモノマーを用いてハイドロゲルを合成した。

(1) ポリマー構造と水和量との相関

MPC, MPEGMA-4, MPEGMA-8ハイドロゲル中の異なる状態の水の定量、水和量を見積もるために、示差走査熱量計(DSC)測定を行った。測定は5 °C/minで室温から-70 °Cまで冷却し、同じ速度で40 °Cまで加熱した。昇温過程における吸熱ピーク面積から、各ハイドロゲル中の自由水、結合水の割合を算出した。同様の平衡含水率をもつ各ハイドロゲルの比較から、MPCハイドロゲルは、MPEGMAハイドロゲルの1.2-1.5倍の結合水(ポリマー鎖近傍に存在する水)を含んでいることが見出された。さらに、MPCモノマーのポスホリルコリン(PC)基、MPEGMAモノマーのポリエチレングリコール(PEG)鎖の繰り返し単位あたりの結合水の数を見積もった。PC基近傍には、PEG鎖繰り返し単位あたりの約5-6倍の水分子が存在する(Fig. 3)。

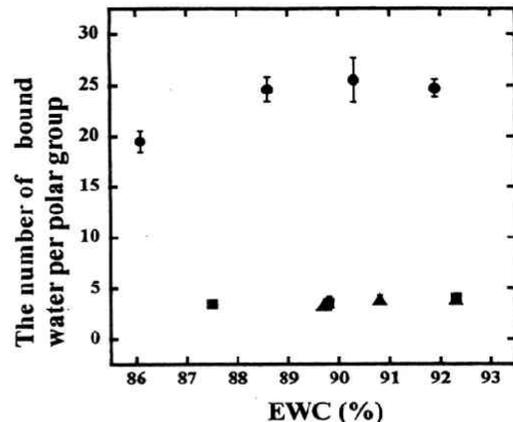


Fig. 3 The number of bound water molecules per polar group unit of monomer: MPC (●), MPEGMA-4 (■), MPEGMA-8 (▲). The plotted values were the average of four measurements, and the standard deviation was used as the range of errors on the values.

(2) ポリマー構造と水和ダイナミクスとの相関

ハイドロゲル中の水分子のダイナミクスを評価するために、¹HパルスNMRを用いたスピン-スピン緩和時間(T₂)測定を行った。得られた信号強度の減衰は、単一指数関数(exp(-t/T₂))によってフィッティングされ、測定されたT₂は、ハイドロゲル中の水の平均的な分子運動性を表している。T₂の温度依存性から各ハイドロゲル中の水の分子運動における活性化エネルギー(E_a)を見積もった。Fig. 4は、25°Cから0°Cまでの冷却過程におけるT₂から算出したE_aを示している。同程度の平衡含水率をもつハイドロゲル中の水のE_aの比較から、MPCハイドロゲル中の水分子は、MPEGMAハイドロゲルに比べて安定な水素結合ネットワークを形成していることが示唆された。

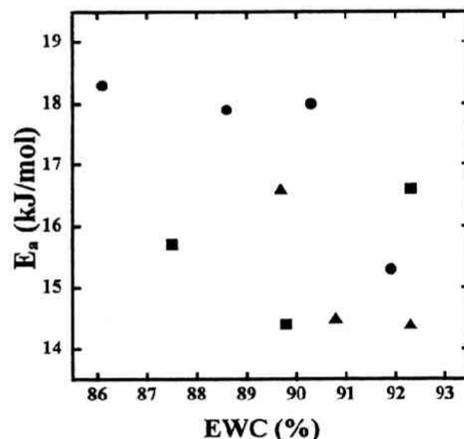


Fig. 4 Activation energy for the each hydrogel: MPC (●), MPEGMA-4 (■), MPEGMA-8 (▲).

<今後の予定> ① 生体適合性を発現する水和構造モデルを構築するために、MPC, MPEGMAハイドロゲル以外に、双性イオンを有するスルホペタイン・カルボキシペタイン、さらには中性のアクリルアミド、イオン性のアクリル酸を用いてハイドロゲルを合成し、各ポリマー構造とポリマー構造に依存した水和構造を示すパラメーター(水和量、T₂値、活性化エネルギーなど)との相関をとる。

② 各ハイドロゲルの水和構造と生体適合性との定量的な関係を構築するために、ハイドロゲル中の生体分子の高次構造変化やハイドロゲル表面と生体分子との分子間力の評価を行い、各ポリマーの水和量、T₂値、活性化エネルギーなどとの相関をとる。

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）

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

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

ANALYTICAL CHEMISTRY. 76(8), 2314-2320, 2004.

2, Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, and Tsuguo Sawada.

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

ANALYTICAL SCIENCE. 20(11), 1605-1608, 2004.

3, 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.

Polymer Preprints (Division of Polymer Chemistry, Inc. American Chemical Society). 45(2), 376-377, 2004.

4, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

IMPORTANCE OF WATER STRUCTURE FOR MOLECULAR DESIGN OF BIOCOMPATIBLE POLYMER HYDROGEL.

Polymer Preprints (Division of Polymer Chemistry, Inc. American Chemical Society). 46(1), 147-148, 2005.

5, 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.

Transactions of the Materials Research Society of Japan. 30, 835-838, 2005.

(2) 学会等のプロシーディング

なし

(3) その他（総説・本など）

なし

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

<国際学会>

すべてポスター発表

・査読あり

1, 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. Philadelphia, U. S. A. 2004年8月22-26日.

2, 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. San Diego, U. S. A. 2005年3月13-17日.

・査読なし

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. Tokyo, Japan. 2001年8月6-10日.

2, 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. Tsukuba, Japan. 2004年11月17, 18日.

3, Toshinori Morisaku, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. Evaluation of biocompatibility from water structure in hydrogel. 21st Century COE/Keio-LCC International Symposium on Functional Colloids and Surfaces. Yokohama, Japan. 2005年1月21日.

4, Toshinori Morisaku, Tomohiro Konno, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. Importance of Hydration Structure for Molecular Design of Biocompatible Polymer Hydrogel. 21st Century COE/3rd International Symposium. Tokyo, Japan. 2005年10月3, 4日.

<国内学会>

・口頭発表

1, 森作俊紀、由井宏治、藤浪眞紀、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 熊本 2001年11月23-25日

2, 森作俊紀、由井宏治、池添泰弘、藤浪眞紀、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 高知 2003年5月24-25日

3, 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マテリアルの設計と創製 第53回高分子学会年次大会 神戸 2004年5月25-27日

4, 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 札幌 2004年9月15-17日

・ポスター発表

1, 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 大阪 2001年12月14-15日、

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 仙台 2002年7月29-30日

3, 森作俊紀、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 東京 2004年6月25-26日

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). 東京 2004年12月23,24日

5, 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 横浜 2005年5月25-27日

6, 森作俊紀、渡邊順司、高井まどか、石原一彦 生体適合性ポリマーハイドロゲル設計における水和構造制御の重要性 東京大学 21世紀 COE「動的分子論に立脚したフロンティア基礎化学」および「化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成」第2回合同シンポジウム-次世代を担う科学の息吹 東京 2005年6月3-4日