

平成17年9月8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17年度前期リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	きむら みづな 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 2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)

本研究は優れた生体適合性を有する 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)を主成分として、抗癒着性と組織接着性を制御できる自発的ゲル化 MPC ポリマーを創製することを目標とする。マテリアル適用組織間の相互作用発現およびゲルの架橋構造形成には、物理的相互作用もしくは化学結合が必要である。そこで、物理的相互作用型としてカチオン性およびアニオン性 MPC ランダムポリマー、poly(MPC-co-2-methacryloyloxyethyl trimethylammonium chloride)(rN)および poly(MPC-co-sodium 2-methacryloyloxyethyl sulfonate)(rS)を設計した。さらに分子運動性や疎水性相互作用に着目し、モノマーユニット配列を制御したブロックポリマー(bN)や、疎水性モノマーユニットを導入したブロックポリマー(bBN)およびグラフトポリマー(gBN)の合成を行った。これらの MPC ポリマーを用いて、ゲル形成、緩衝溶液中でのハイドロゲルの安定性、細胞毒性、組織接着力を系統的に評価した。細胞毒性試験の結果を Fig. 1 に示す。ランダムポリマーとくらべてブロックポリマーは低い細胞毒性を示した。これは電離性モノマーユニットの局所濃度が増加したことにより、細胞毒性が向上したと考えられる。疎水性モノマーユニットが細胞毒性に与える影響は確認されなかった。グラフトポリマーでは逆に細胞毒性が高くなった。これは、グラフト鎖の高い運動性が一因であると考えられる。

一方、化学結合型として、スクシンイミジル基を導入したポリ乳酸粒子(NHS-PLA)と poly(MPC-co-allylamine)(PMA)を設計し、粒子を1液に、PMAを2液に用いる2液系のマテリアルを考えている。1液は接着組織表面との化学反応により強く相互作用する。さらに1液は、生体環境下で2液目と相互作用を行い、自発的組織化によりゲル化(固化)する。2液目は固化した

後、周辺組織との界面に生体適合性に優れたリン脂質モノマーユニットを配向させることにより癒着防止層を形成する。つまり全体として相分離構造により組織接着面と周辺組織との接触面で異なる性質を発現させることが可能であると考えられ

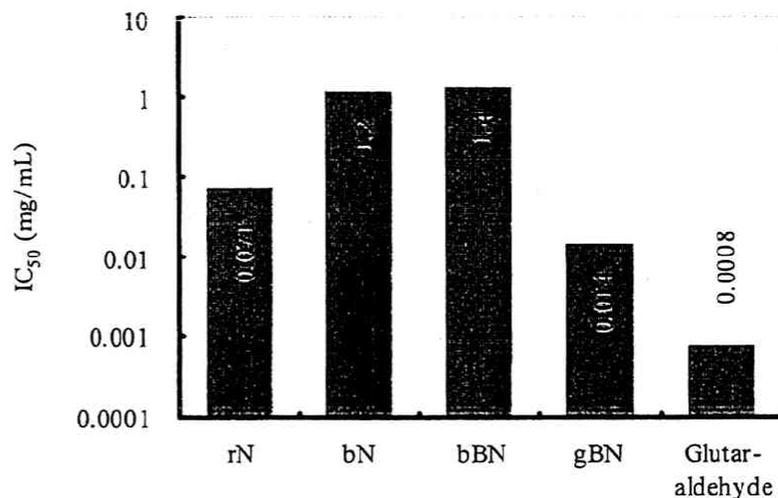


Fig. 1 The cytotoxicity of MPC polymers.

る。さらにハイドロゲルとすることで周辺組織からの液性分子の供給は妨げない。また、生体適合性に優れたリン脂質ポリマーを主成分とすることで、長期的にも炎症反応を防止し、損傷組織の治癒を促進することができる。

これまでに poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-N-methacryloyloxy succinimide) を合成し、スチレンビーズ(モデル粒子)にコーティングを行った。蛍光ラベルしたタンパク質がコーティング粒子の表面に存在していたことから、この粒子がアミノ基とアミド結合形成反応を行うことが確認できた。現在は PMA の合成を行っており、ゲル化する条件を模索している段階である。

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, 6853- 6862, 2005.

(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

木村美都奈、渡邊順司、高井まどか、石原一彦

「水溶性リン脂質ポリマーから生成する組織接着性ポリイオンコンプレックス」

第 54 回高分子年次大会、パシフィコ横浜(横浜)、2005 年 5 月 26 日

木村 美都奈、金野 智浩、茂呂 徹、高井 まどか、石原 一彦

「抗癒着性と組織接着性を制御できる人工細胞膜インターフェイスポリマーの設計」

第 54 回高分子討論会、山形大学(山形)、2005 年 9 月 21 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

M. Kimura, J. Watanabe, M. Takai and K. Ishihara

“Adhesive polyion complex hydrogel composed of highly biocompatible phospholipid polymers”

9th European Conference on Biomaterials, Sorrento (Italy), 2005 年 9 月 13 日