

審査の結果の要旨

氏名 末吉 大輝

近年の超分子化学の発展に伴い、分子集合体を基盤とする機能性材料に関する研究が活発に行われている。中でも人工の自己組織化分子膜から成る中空微粒子（ベシクル）は、生体膜のモデルとして基礎的な見地から注目されているのみならず、種々の特性の分子を保持できることから、薬剤キャリア、生体内リアクター、人工オルガネラ等としての応用が期待されている。特に最近開発されたポリイオンコンプレックス（PIC）型のベシクル（PICsome）は、親水性のポリエチレングリコール（PEG）とポリアミノ酸由来の荷電性部位から成るブロック共重合体を基盤に調製され、水溶性物質に対して半透性を示すPIC膜から構成されるという特徴を有し、水中で渦流攪拌等の機械的刺激に応答して可逆的な解離／再生を起こすといった、両親媒性分子から構成される従来のベシクルには見られない顕著な特徴を有している。本論文では、これらPICsomeの特異な性質・動的挙動に関する知見を深めるとともに、それらを最大限に活かして生体機能材料・刺激応答材料としての新規展開を図ることを目的としている。以下、各章ごとに本論文の審査結果の概要を述べる。

第一章では、序論として、分子間力に基づく自己組織化材料、特に人工のベシクルに関する概説を行った後、PICを基盤とする材料の特徴を論じている。その上でPICsomeの開発とその材料工学・医用工学的な観点からの顕著な特性について概観し、本研究の目的と関連分野における重要性を説明している。

第二章では、PICsomeの膜の半透性、動的挙動に基づく簡便な物質封入法、膜の架橋により付与される長期血中滞留性といった特徴を最大限に活用し、血流中のような厳しい生理環境下で機能する酵素ナノリアクターとしての応用を指向したL-asparaginase封入PICsome（ASNase@PICsome）の調製およびその詳細な構造評価を行っている。調製された粒子が粒径100 nm程度で単分散

なベシクル構造を有することを確認し、PICsome への ASNase の担持を蛍光相関分光法を用いて明らかにしている。また調製時の ASNase 濃度と空の PICsome の形成の相関を蛍光相互相関分光法により示し、封入効率の評価と関連させ、PICsome の動的挙動に基づいた物質封入機構に関する考察を行っている。さらに担持された ASNase が主として PICsome の内水相中に存在することを蛍光異方性測定に基づく新規の方法論を用いて明らかにしている。

第三章では、構築した ASNase@PICsome が血流中において酵素ナノリアクターとして持続的に機能することを、*in vitro* での酵素活性評価、およびマウスに尾静脈投与後の血中滞留性および血漿中の化学成分の評価から実証している。さらに、血流中以外の生体内での流動的環境下での利用可能性を見据え、マウスに腹腔内投与した PICsome がよりサイズの小さい PIC ミセルやフリーの酵素に比べ著しく高い腹腔内滞留性を示すことを明らかにしている。以上の結果から、PICsome の生体内リアクターとしての汎用的な機能性を提示している。

第四章では、これまで物質封入 PICsome の調製に用いていた渦流攪拌による機械的刺激の代替となりうる物理刺激に着目し、PIC の動的性質に関する知見を深め、より高度な機能性を引き出すことを目的として、PICsome の外部電場に対する応答性について評価している。応答挙動の直接観察を行うため、ミクロンサイズの PICsome の調製および電場印加を可能とするマイクロ流体デバイスを作製している。これを用い、PICsome が比較的直流性の高い条件下において顕著な摂動および形態変化を起こすことを見出しており、さらに、外部電場を用いた PIC 膜の融合や能動的な物質封入の実証も行っている。以上を基に、PICsome の会合状態や物性の制御手法としての外部電場の有用性を論じている。

第五章では、総括として一連の結果および意義をまとめるとともに、PICsome の臨床応用・産業応用を見据えた将来展望について述べている。

以上本論文では、機能性材料としての PICsome の発展系として、血流中のような厳しい生理環境下で働く生体内リアクターとしての酵素封入 PICsome の確立、および PICsome への新規物理刺激としての外部電場に対する応答能の実証に成功している。これらは PICsome の特異な性質をより一層引き出す試みとして有意義な成果であるとともに、既存の両親媒性ベシクルを用いたシステムには見られない機能展開を提示していることから、バイオマテリアル分野の発展に大いに貢献するものと判断される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。