

審査の結果の要旨

氏名 牟 鳴 薇

分子が水媒体中で生じる分子間相互作用は、生体内におけるタンパク質や核酸の分子形態の決定や、脂質分子の協同的分子集合体の形成などに重要な役割を果たしている。また、分子間相互作用は動的で可逆的であるために、これにより形成される分子集合体の構造、機能発現も特有の動的平衡系を形成する。合成ポリマー系においても一分子内に親水性部位と疎水性部位を有する両親媒性ポリマーは、水中で分子集合体を形成することが知られておりコロイド粒子として利用されてきている。本研究では、水媒体中で発現する疎水性相互作用に着目し、ポリマー科学の観点からポリマー構造設計と精密合成を通して、水溶性・両親媒性ポリマーの分子集合構造の規定を実践し、分子集合体のソフトバイオマテリアルとしての有用性を示している。

本学位請求論文は5章から構成されている。

第1章では研究背景を説明し、本研究の位置づけを行っている。生体環境において誘起される分子間相互作用に基づく分子集合体の形成は、ナノメートルスケールサイズでの機能発現、可逆的な特性変化などを特徴として、ソフトバイオマテリアルとして期待されている。特に、薬物キャリアーやインジェクタブルゲルなど生体環境において利用する医療デバイスとして、高効率薬物治療や組織再生医療での応用が考えられている。ここでは分子集合体を形成し得る両親媒性ポリマーの構造と機能の相関を明確にし、このポリマー構造の効果が明確となる分子設計を考案している。さらに、疎水性相互作用を分子集合体形成の主たる駆動力とする分子構造を規定している。その際に、ポリマーを合成する際の成分として生体親和性や水への溶解性を考慮して、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)を選択し、一方、疎水性モノマーとしては α -ブチルメタクリレート(BMA)を利用している。これらのモノマーよりなる水溶性・両親媒性ポリマーの特徴を説明し、さらに分子構造に関して述べ、本研究の目的を説明している。

第2章では、水溶性・両親媒性ポリマーの分子構造を厳密に規定して合成する方法について述べている。MPC および BMA をモノマーとして、水溶性かつ両親媒性を示すポリマーを、モノマーユニットの配列を制御して合成している。ここでは様々なリビング重合系を利用する反応により、ランダム型、ブロック型およびグラフト型ポリマーの合成に成功している。得られたポリマーの構造解析の結果、この反応系でポリマー中のモノマーユニット組成、分子量、分子量分布などを厳密に制御できることを示している。

第3章では、水溶性・両親媒性ジブロック型ポリマー(PMPC-*block*-PBMA) (PMBdb) に関して水中で形成される分子集合体の状態を、ランダム型ポリマー(PMBr)と比較して解析している。ポリマーを溶解した水溶液の界面張力は PMBdb では濃度に対してほとんど変化することなく

水と同等の値を示し、一方、PMBr では 10^{-3} mg/mL 程度から低下する傾向を認めている。一方、疎水性蛍光プローブを利用して分子集合状態を解析し、PMBr および PMBdb も水中で疎水性領域を形成していることを明らかにしている。これらのことから、PMBdb では疎水性の PBMA セグメントが内包され、親水性の PMPC セグメントが外殻となるようなミセル状会合体を形成していると結論している。また $^1\text{H-NMR}$ の温度依存性より PMBr の会合体形成が疎水性相互作用によるが、その疎水性領域の運動性が比較的大きいのに対し、PMBdb の PBMA セグメントの運動が規制されており、安定な分子集合体を形成していることを示唆している。そこで、分子集合体内部に低分子の難溶解性薬剤 (PTX) を可溶化させて、その状態を解析している。PMBdb および PMBr の水溶液の PTX の溶解性は増加した。これは PTX が分子会合体の疎水性領域に内包されているとしている。この状態で、外液に血清タンパク質であるアルブミン (Alb) を添加すると、PMBr の会合体で可溶化された PTX は速やかに Alb へと移行するが、PMBdb の場合にはこの現象が認められないことを明らかにしている。すなわち、PMBdb では分子集合体の構造が安定化されており、また、疎水性領域を形成する PBMA セグメントの運動性も抑制しているために PTX が漏出することなく、分子会合体に維持されていると結論している。

第4章では、親水性セグメントの両末端に疎水性セグメントを有する水溶性トリブロック型ポリマー (PBMA-*block*-PMPC-*block*-PBMA) (PMBtb) が形成するハイドロゲルの性質に与えるポリマー構造の効果について議論している。重合度の異なる PMPC セグメントを有する PMBtb は、水が存在する媒体中で異なる分子形態の集合体形成することを示している。この現象はポリマー濃度や PMPC セグメントの組成に依存し、高濃度にて PMPC セグメントの重合度が小さいほどハイドロゲルとなることが示されている。ゲル化の過程を粘弾性測定により追跡し、水が存在しないと貯蔵弾性率 (G')、損失弾性率 (G'') のいずれも変化しないが、水の添加により G' が G'' を上回り典型的な架橋形成が見出されている。このハイドロゲル形成は、ポリマー鎖の両端にある PBMA セグメント間の疎水性相互作用による凝集が、架橋点の形成に寄与しているとしている。この PMBtb の水媒体中でのハイドロゲル形成は、PMPC セグメントの有する剛直なポリマー鎖構造と関連していることを考察している。PMBtb ハイドロゲル内に水溶性低分子化合物を内包すると、通常分子拡散による溶質の放出が認められるが、タンパク質などの高分子量物質では、ネットワークの大きさに依存して、溶質がハイドロゲル内に長時間維持されることを見出している。

第5章は総括であり、本論文全体の内容をまとめ、水溶性・両親媒性ポリマーの分子集合体に高度な機能を搭載するために解決すべき課題を示し、それに基づいた今後の展開について述べている。

本研究では、水中で発現する疎水性相互作用を駆動力として形成される水溶性・両親媒性ポリマー分子集合体の新しいソフトバイオマテリアルとしての機能発現を明らかにしている。このマテリアル創製概念は、生理活性分子や細胞などとさらなる複合化を図ることで、製剤学や細胞工学にとどまらず、今後の高効率薬物治療や組織再生医療などを牽引するバイオマテリアルとしても期待できる。

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。