

審査の結果の要旨

氏名 ムタフ オメル ファルク

近年、サブミクロンスケールの自己組織化構造体に基づく機能性材料開発は注目を集めており、特に、ベシクルなどの中空構造体の産業応用が盛んに進められている。中でも、ドラッグデリバリーシステム (DDS) への応用は有望であり、その詳細な物性制御法の確立は急務の課題である。本論文では、ベシクルの中でも高分子を利用した材料に注目し、その特性を決める上で最も重要と考えられる膜特性の制御に関する検討を詳細に行っている。特に、ポリオンコンプレックス (PIC) 型ベシクルである PICsome に注目し、その機能性材料応用・実用化に向けた材料設計指針の明確な提示を行っている。以下に、各章ごとに対する審査結果の概要を述べる。

第一章は、序論であり、DDS 開発におけるナノ材料の重要性を説明するとともに、その中における中空粒子 (ベシクル) の位置付けを説明している。特に、ポリマーベシクルの潜在的有用性と必要とされる物性制御の意義がまとめられている。さらに、本論文で中心的に取り扱う PICsome の基本とその特徴、及び現時点での課題が述べられ、それらに呼応する形で本論文における研究の意義が記載されている。

第二章では、PIC 膜物性を考える上で重要となる、PIC 構成分子の化学構造と得られる集合構造の相関に関する考察が述べられている。特に、PIC を構成するポリペプチド鎖が二次構造を形成しうる場合について、L 体アミノ酸からなる光学活性ポリマーと D 体と L 体の双方を含むラセミ体ポリマーを用いることにより、生じるナノ構造体のモルフォロジー、及び、含有される二次構造が異なることが明らかとされている。また、PIC 中に含まれるポリエチレングリコール (PEG) の含有量 (f_{PEG}) も制御因子として重要であり、生じるナノ構造体の形態制御が可能であることが明らかとされている。これらの成果を通じ、PIC 材料設計に向けたポリマー主鎖構造因子の影響が明らかとされている。

第三章では、PICsome の膜透過性の制御に焦点を当て、主として PIC 内の架橋度の膜透過性に対する影響について述べられている。透過性は、モデル高分子としてポリエチレングリコール (PEG) を用い、透過性の PIC 架橋密度依存

性、温度依存性、及び、PEG 分子量依存性について詳細な評価が行われている。その結果、透過性制御に有効な架橋度の範囲が明らかとされ、また、温度上昇に伴い透過性が高まる傾向が明らかとされている。さらに、透過可能な PEG の分子量の閾値、透過しやすい PEG の骨格構造の要件が明らかとされている。これらの結果から、架橋度調節を通じた透過性制御が可能であり、架橋度が PIC 膜設計の際の重要因子となることが明確に示されている。

第四章では、PIC 構成ポリマーのうち、特にカチオン性高分子の側鎖の疎水性と膜透過性の相関について述べている。側鎖の炭素数を 4-8 の範囲で変えたものを合成したところ、それぞれから得られた PIC 膜の透過性が側鎖炭素数の増加に伴い減少することが明らかとされている。また、温度依存性と透過分子の分子量依存性も、側鎖炭素数ごとに変化することが明らかとされている。これらの結果から、ポリマー側鎖の疎水性制御を通じた膜透過性制御が可能であり、側鎖の疎水性が PIC 膜設計の際の重要因子となることが明確に示されている。

第五章では、PICsome の機械的特性と細胞取り込み特性に焦点を当て、特に架橋度、及び側鎖炭化水素鎖長と変形能の関係について述べている。第二章から第四章で作製した種々の PICsome について原子間力顕微鏡を用いた観察を行い、その変形能に関する評価を行っている。その結果、架橋度、及び、側鎖炭化水素鎖長の上昇に伴い、PICsome の変形が抑えられることが明らかとされている。また、架橋度、及び、側鎖炭化水素鎖長と細胞取り込みに関する検討が行われ、同様の相関を示すことが明らかとされている。これらの結果から、PICsome の膜特性制御が、生体材料応用上重要となる機械特性と細胞取り込み特性を決定する要因であることが示され、新たな材料設計指針を提供している。

第六章では、総括として本論文における結果と意義をまとめるとともに、今後の PICsome の機能性材料・医療応用に向けての将来展望が述べられている。

以上、本論文では、ナノスケールで明確に構造制御された高分子ベシクル PICsome の物性制御の指針をより明確に提示しており、特に、PICsome を構成するナノ薄膜を特徴付ける複数のパラメータを明らかとするとともに、合理的な膜透過能の付与を実現している。さらに、膜物性制御を通じて、応用上重要となる諸材料物性の制御が可能となることを見出している。これらの成果は、PICsome を DDS ナノデバイス等の機能材料として応用する上で基礎的な知見を与えると同時に、バイオエンジニアリング分野の発展にも大きく貢献するものと結論される。

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。