

審査の結果の要旨

氏名 鎌田 宏幸

ハイドロゲルは、内部に水を含んだ三次元高分子網目と定義され、その生体軟組織に類似した組成・性質（高い含水率や、物質透過性など）から、生体に優しいバイオマテリアルとして有望である。実用的には、創傷被覆材や、再生医療における一時的な足場材、薬物送達システムにおける薬物担体等としての応用が期待されている。しかしながら、従来のハイドロゲルは、生体内のような湿潤環境に置かれた場合、周囲より水を取り込み、”膨潤”する。膨潤が起こるにつれ、ゲルは形態を変え、やがて設置箇所の内圧上昇や予測できない脱落を引き起こす。それだけでなく、膨潤が進むと、ハイドロゲルは極端に低下した力学特性を見せる。よって、ハイドロゲルを生体内で中長期間使用するためには、その膨潤挙動を精密に制御する必要がある。

これに対し、本研究では、ある一定の温度を境に膨潤／収縮し、生体温度では収縮した状態となる温度応答性高分子をゲル網目中に導入することで、生理条件下におけるハイドロゲルの膨潤制御を実現している。このような系では、ゲル内部で親水性相の膨潤と温度応答性相の収縮が相反するため、ある一定の割合で温度応答性高分子が導入されているとき、見かけの体積変化が相殺される。本論文では、膨潤が制御されたハイドロゲルの合成法を提案するとともに、得られるハイドロゲルの物理特性を包括的に解明している。

第一章の序論では、高分子ゲルの概説を行った後、ハイドロゲルに係る研究の社会的重要性に触れ、従来のハイドロゲルが普遍的に抱える課題について述べている。それを受け、当該課題に対する解決策の概念が簡潔に説明されている。全体として、第二章以降の理解をうまく助ける構成となっている。

第二章では、本研究で提案されているハイドロゲルの構成要素となる温度応答性高分子として、末端に活性エステル構造を有する tetra-poly(ethyl glycidyl ether) (Tetra-PEGE) の合成を行っている。さらに、得られた温度応答性高分子と、市販の親水性高分子である tetra-poly(ethylene glycol) (Tetra-PEG) の末端アミン体を、シクロヘキサノンを用いてモル比 1:1 でカップリングさせ、最終的に溶媒を水へ置換することで Tetra-PEG-PEGE ハイドロゲルを合成している。続いて、

Tetra-PEG-PEGE ゲルの温度特性が定量的に検討されており，その動的挙動は旧来の熱力学に基づいた理論で記述可能であることが確認されている。

第三章では，Tetra-PEG-PEGE ハイドロゲルにおける，PEG および PEGE ユニットの比率 (r_{PEGE}) が拡張され，第二章同様，温度変化に対する動的挙動の定量的な検討がなされている。種々の r_{PEGE} を持って合成された Tetra-PEG-PEGE ハイドロゲルは，その組成に寄らず，高分子ゲルが達成しうる高速限界に近い動的挙動を見せることが明らかとなっている。

第四章では，制御された膨潤挙動を有するインジェクタブルハイドロゲルの設計法が提案されている。まず，新たに ethyl glycidyl ether (EGE) および methyl glycidyl ether (MGE) を共重合させた Tetra-P(EGE-co-MGE) 分子を合成している。この高分子は 10°C で水に易溶であり，生体温度の 37°C で収縮した状態となることから，低温下において，有機溶媒を用いることなく，水溶液としてハイドロゲルを直接的に合成することが可能である。合成されたハイドロゲルは，温度応答性高分子導入量に依存した膨潤挙動を示すことが明らかとなり，ある特定の組成においては，ハイドロゲルは水中で初期の形態を維持することが確認された。それだけでなく，膨潤が抑制されたハイドロゲルは，優れた物理特性を発揮することも明らかにされている。この結果は，従来，水中での使用が困難と考えられていたハイドロゲルの応用範囲の拡大に繋がるものである。

第五章の結論では，本論文の総括がなされているとともに，本研究の成果が将来のバイオマテリアル設計に与える影響について述べられており，本論文が果たす役割が明確に伝わる構造になっている。

上記のように，本研究では，温度応答性高分子をハイドロゲルに精密に導入することで，従来のハイドロゲルが抱えていた水中における形態変化および力学特性の低下といった課題の克服に成功している。これまでも，優れた物理特性を発揮するハイドロゲルが数多く提案されているのは事実であるが，それらのいずれも水分が豊富な環境での中長期にわたる利用を考慮したものではなかった。本研究で提案されている材料は，世界初の，水系環境で初期形状・高強度を保つインジェクタブルハイドロゲルであることから，再生医療における人工軟骨・人工椎体への応用や，薬物徐放担体，細胞の足場材料，創傷被覆材としての利用が期待できる。また，膨潤の抑制がハイドロゲルの物性維持に重要であるという概念は極めて普遍的なもので，バイオマテリアル分野のみならず，ハイドロゲルを利用する全ての学問・産業分野 (化粧品等の化成品，化学／農学分野など) の発展にも，大きく寄与するものと考えられる。

よって本論文は，バイオエンジニアリング専攻の博士 (工学) の学位請求論文として合格と認められる。