

氏名	まつもと しんじ 松本 眞 治
学位(専攻分野)	博士 (工 学)
学位記番号	工博第 2954 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工学研究科合成・生物化学専攻
学位論文題目	Novel Stimuli-Responsive Supramolecular Hydrogels toward Sophisticated Nano-Micro Biomaterials (ナノ・マイクロバイオマテリアルを目指した外部刺激応答性超分子ヒドロゲルの創製)
論文調査委員	(主査) 教授 濱地 格 教授 青山安宏 教授 木村俊作

### 論 文 内 容 の 要 旨

分子の自己組織化特性により構築される超分子集合体は、ナノ・メゾスコピック領域における精密制御された機能性材料として期待されている。本論文は、超分子材料の一種である超分子ヒドロゲルに着目し、ゲルとバイオ分子との協奏的な融合による新規バイオマテリアルの創製を目指した刺激応答性超分子ヒドロゲルの創製並びに、開発した超分子ヒドロゲルのナノ・マイクロバイオマテリアルとしての可能性について検討したものであり、3章からなっている。

第1章では、外部刺激応答性体積相転移を示す超分子ヒドロゲルの設計戦略を明らかにしている。一定の規則性で自己集合する超分子ゲル化剤の特徴を利用し、機能性部位を付与したゲル化剤類似分子(添加剤)をゲル化剤と相溶させた二成分混合法“超分子コポリマー化”を提案している。具体的には、構造末端にカルボン酸部位やピリジン部位を導入した添加剤を設計し、これをゲル化剤と混合しpH応答機能の付与を試みている。その結果、pH変化に応答し体積相転移を示す超分子ヒドロゲルの開発に成功している。詳細な構造解析の結果、添加剤のプロトン化・脱プロトン化に伴うゲルファイバー間の静電反発や浸透圧効果の発生または緩和により、ゲルの体積が膨潤-収縮したことを明らかとしている。また、開発したゲルを用いて、pH制御された薬物放出システムや、酵素反応をトリガーとしゲル-ゲル間の分子輸送を制御できる自律型ゲルコミュニケーションシステムへの応用にも成功している。

第2章では、光ゲル-ゾル転移を示す新規光応答性超分子ヒドロゲルの開発を行っている。熱ゲル-ゾル転移を示すゲル化剤1は、ゲルファイバーを構築する上で発達したアミド分子間水素結合ネットワークの形成が重要であると示唆されている。この水素結合ネットワークの形成と崩壊を光で制御することで、光応答性ゲル-ゾル転移を誘起できるという合理的な分子設計戦略を示している。具体的には、トランス-シス光異性化するフマル酸型骨格を導入したゲル化剤分子2を開発している。形成したゲルにUV光を照射すると、ゲル化剤2の光異性化に伴い、予想通り光ゲル-ゾル転移することを確認している。さらにW/Oエマルジョン法により超分子ヒドロゲル2からなるナノ・ピコリットルサイズのゲルドロプレットを調製することにも成功している。2つのゲルドロプレット間の非接着性の界面が光照射により部分融合することを発見している。この現象を利用し、ゲルドロプレット間での段階的な物質輸送制御や酵素反応の制御に成功している。

第3章では、第2章で開発した光応答性超分子ヒドロゲル内で形成されるゲルファイバー網目を“ナノメッシュ”として活用した新規バイオ分子操作システムの構築を試みている。超分子ヒドロゲル2の内部を電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡で観察し、数十nm径のゲルファイバーが絡みあった三次元網目構造を確認している。その網目サイズを詳細に検討するため、様々な粒径のナノ粒子を使ってゲル内でのブラウン運動挙動について調べ、サブマイクロメートルサイズの孔の存在を明らかとしている。光照射後は、この網目構造は完全に消失するという知見を基に、バクテリアの並進運動やF<sub>1</sub>-ATPaseの回転運動制御を試みている。自己組織的な網目構造の形成に伴いこれらの分子の動きは停止し、一方、光照射後の網目構造の崩壊に伴って、バイオ分子運動が再開することを実証している。さらに、共焦点レーザーを使った光ゲル-ゾ

ルパターンニングを行い、局所的なバクテリアの運動スイッチングや一分子レベルでの $F_1$ -ATPaseの回転運動のオフ・オンスイッチングを可能としている。これらの結果を基に、本章では、光可逆的ゲル-ゾル転移を含め、バルクからナノ・マイクロメートルレベルでの光応答性超分子ヒドロゲルの構造・物性と機能について総合的に議論している。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、刺激応答性超分子ヒドロゲルの創製並びに、開発した超分子ヒドロゲルのナノ・マイクロバイオマテリアルとしての可能性についてまとめたものであり、主な成果は次の通りである。

1. 外部刺激応答性体積相転移を示す超分子ヒドロゲルの設計戦略を明らかにした。ゲル化剤の自己集合特性を利用して、機能性部位を付与したゲル化剤類似分子（添加剤）をゲル化剤と相溶させた二成分混合法“超分子コポリマー化”を提案した。本手法で、pH変化に応答し体積相転移挙動を示す超分子ヒドロゲルの開発に成功した。また、開発したゲルを用いて、pH変化をトリガーとした薬物放出システムや、酵素反応刺激によってゲル-ゲル間の分子輸送を制御できる自律型ゲルコミュニケーションシステムへの応用にも成功した。

2. 光ゲル-ゾル転移を示す光応答性超分子ヒドロゲルを開発した。W/Oエマルジョン法により超分子ヒドロゲルからなるナノ・ピコリットルサイズのゲルドロプレットの調製に成功し、2つのゲルドロプレット間の非接着性の界面が光照射により部分融合することを発見した。この現象を利用し、ゲルドロプレット間での段階的な物質輸送制御や酵素反応の制御が可能となった。

3. 光応答性超分子ゲル網目の形成と崩壊を利用して、ナノ粒子やバクテリア、さらには $F_1$ -ATPaseの運動のオフ・オン制御に成功した。また共焦点レーザーを使った光ゲル-ゾルパターンニングを行い、局所的なバクテリアの運動制御や一分子レベルでの $F_1$ -ATPaseの回転スイッチングを可能とした。本章では、光可逆的ゲル-ゾル転移を含め、バルクからナノ・マイクロメートルレベルでの光応答性超分子ヒドロゲルの機能について総合的に議論した。

本論文は、上記の通り、外部刺激応答性超分子ヒドロゲルの開発及びそのナノ・マイクロバイオマテリアルへの展開に関して、新しい指針を示したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成20年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。