

氏名	橘 洋 一
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	工博第2659号
学位授与の日付	平成18年3月23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	工学研究科材料化学専攻
学位論文題目	Development of Novel Stimuli-Responsive Polymers Based on Poly (amino acid)s (ポリアミノ酸を基盤とする新しい刺激応答性高分子の開発)
論文調査委員	(主査) 教授 木村俊作 教授 檜山爲次郎 教授 瀧川敏算

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、生体材料を目的とした機能性高分子の合成に関する研究の一環として、ポリアミノ酸の修飾を行い、様々な新規刺激応答性高分子材料の合成とその応用について検討した研究結果をまとめたものであって、序章、六章および結語からなっている。得られた主な成果は次の通りである。

第一章では、ポリアスパラギンを基盤とした温度応答性高分子の開発を行った結果が述べられている。温度応答性高分子は分子内に親水基と疎水基を共に有し、その組み合わせにより機能を発現する。本章では、ポリアミノ酸の側鎖に親水性部位と疎水部位とを併せて導入する分子設計を行い、ポリコハク酸イミドに5-アミノペンタノールと6-アミノヘキサノールを任意の割合で導入したポリアスパラギン誘導体を開発した。得られたポリアミノ酸の水溶液は下限臨界溶解温度以下において透明であり、下限臨界溶解温度以上で白濁となる鋭敏な相転移挙動が見られた。また、この応答は複数回の温度の上下に対しても同様の挙動が示された。更にアミノアルコールの混合比により任意に応答温度を制御でき、体温付近での応答が達成された。動的光散乱により水溶液中の粒径の測定を行ったところ、下限臨界溶解温度以下では約10nmの大きさであったが、下限臨界溶解温度以上では約200nmとなった。

第二章では、上記のポリアスパラギン誘導体をジイソシアネートで架橋することにより、ポリアスパラギンを基盤とする新規温度応答性ゲルを開発した結果が述べられている。ポリコハク酸イミドに4-アミノブタノールと5-アミノペンタノールを反応させ、得られたポリアミノ酸の側鎖アルコールとヘキサメチレンジイソシアネートをDMF中で24時間反応させることにより、温度応答性ハイドロゲルを合成した。本ゲルの膨潤度は温度に依存し、4-アミノブタノールと5-アミノペンタノールを1:1で混合し得られたゲルは、30°C付近で鋭敏な膨潤-収縮挙動を示した。また、5-アミノペンタノールのみで得られたゲルは膨潤度が低く、高温にすることで白濁したことから、センサー等への用途が期待されている。これらのゲルは、複数回の温度の上下に対しても体積の膨潤-収縮が繰り返し見られた。

第三章では、ポリアスパラギン以外に $\gamma$ -ポリグルタミンを基盤とし、温度とpHの二つの刺激に応答する高分子を開発した結果が述べられている。納豆の粘りの主成分である $\gamma$ -ポリグルタミン酸は納豆菌により産出され、人体に対して毒性、免疫原性がほとんどないと報告されている。また、用いる菌体により、分子量など制御することができ、様々な分野において研究が行われている。本章で明らかにされたことは、 $\gamma$ -ポリグルタミン酸にアミノアルコールを導入すると、グルタミン酸ユニットの約85%がグルタミンに変換され、一部の側鎖カルボン酸が残存し、上記のポリアスパラギンと同様にアミノアルコール種を選ぶことにより体温近くで鋭敏な温度応答性を示すポリグルタミンが得られた事実である。本ポリマーは溶液のpHを調整すると高温でも水溶性を示す。以上の結果から温度とpHの二つの刺激に鋭敏に応答するインテリジェントポリアミノ酸が開発された。

第四章では、前章の知見を生かし、 $\gamma$ -ポリグルタミン酸に4-アミノブタノール/5-アミノペンタノールを反応させ、ポリグルタミン誘導体を合成した経緯が述べられている。得られたポリアミノ酸の側鎖アルコールとヘキサメチレンジイソシ

アネートを DMF 中で24時間反応させると、刺激応答性ハイドロゲルが合成できる。得られたゲルは温度応答性を示し、低温において透明であったが、温度の上昇によって体積を収縮し白濁する。さらに pH に対する応答性を示すことが明らかにされている。

第五章では、ゾルーゲル転移機能の発現を分子内の親水性と疎水性バランスと考え、 $\gamma$ -ポリグルタミン酸の側鎖に親水性基（アミノアルコール）と疎水性基（長鎖アルキルアミン）の導入を検討した結果が述べられている。脱水剤を用いて導入反応すなわち縮合を行ったところ、アミンの高分子に対する導入率は仕込み比とほぼ同程度であった。得られた高分子は、リン酸緩衝溶液中、10wt%濃度において温度に応答したゾルーゲル転移挙動が見られた。また、アルキルアミンの導入量を増加させることでゾルーゲル転移温度が低温側へとシフトした。これは高分子が疎水性になったためであると考えられている。また、低濃度では、下限臨界溶解温度が観察された。本章で合成された高分子は、ポリグルタミンを主鎖骨格とするゾルーゲル転移挙動を有するものであり、再生医療用の三次元培養足場及びインジェクタブルな細胞培養基質など新規な生体材料として期待できる。

第六章では、 $\epsilon$ -ポリリシンを用いた刺激応答性高分子の開発を検討した経緯が述べられている。 $\epsilon$ -ポリリシンは前述のポリグルタミン酸と同様に、菌から生産されるポリアミノ酸の一種として知られており、抗菌作用を有することから、食品添加剤として広く用いられている。また、プロテアーゼ A（アマノ）により分解されることが明らかにされていて、生分解性材料として期待されている。本章で対象とする高分子は、 $\epsilon$ -ポリリシンに縮合剤を用いて、中鎖脂肪酸を導入したものである。得られた高分子の溶液は、温度に応答して透明な溶液状態から白濁した状態へと鋭敏に変化し、下限臨界溶解温度を示すことが明らかにされている。また、導入する側鎖の割合に応じて応答温度を任意に設定することができる。さらに pH 応答性についても検討されている。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、生体材料を目的とした機能性高分子の合成に関する研究の一環として、ポリアミノ酸の修飾を行い、様々な新規刺激応答性高分子材料の合成とその応用について検討した研究結果をまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. ポリコハク酸イミドにアミノアルコールを任意の割合で導入したポリアスパラギン誘導体を合成した。得られたポリマー水溶液は、温度に応答し、鋭敏な濁度変化が見られることを見出した。
2. ポリアスパラギン誘導体を化学架橋させることにより、温度に応答し、体積変化の見られるゲルの合成を行った。更に、モデル薬剤を用い、ゲルからのモデル薬剤放出挙動の温度応答性について検討し、高温側で放出が促進されることを認めた。
3.  $\gamma$ -ポリグルタミン酸側鎖にアミノアルコールを導入した新規刺激応答性材料を開発した。このポリマーは温度及び pH の各変化に対して鋭敏に応答することを見出した。また、化学修飾を選ぶことで、その応答性を変えることができることを示した。更に、この外部刺激応答性は可逆的に繰り返すことができることを観察した。
4.  $\gamma$ -ポリグルタミン誘導体の架橋を行い、刺激応答性ゲルの合成を行った。得られたゲルは、温度及び pH の各変化に応答して、体積の膨潤及び収縮が見られた。また、FITC-デキストランをゲルに内包し、温度変化により放出挙動が変わることを示した。
5. 長鎖アルキルとアミノアルコールを任意の割合で $\gamma$ -ポリグルタミンに導入した $\gamma$ -ポリグルタミン誘導体の合成を行った。得られたポリマー溶液は、高濃度において温度に応答したゾルーゲル転移挙動を示した。さらに、導入の割合によって応答温度を調節できることを示した。
6.  $\epsilon$ -ポリリシンの化学修飾を行い、温度応答性ポリマーの合成を行った。得られたポリマーが、温度及び pH 変化に応答した相転移挙動を示すことを見出した。

以上要するに、本論文は、「ポリアミノ酸を主鎖骨格に用いて、新規刺激応答性高分子材料を合成し、その温度、pH に対する挙動を調べ、目的に応じた刺激応答特性を示す材料を分子設計できることを示唆し、生体材料への応用の可能性を示したもの」であり、学術上、実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18年1月31日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。