

京都大学	博士（工学）	氏名	小松 晴信
論文題目	Development of Supramolecular Hydrogels using Multiple and Orthogonal Noncovalent Interactions toward Functional Biomaterials(機能性バイオマテリアルを目指した複数の直交する非共有結合性相互作用を利用した超分子ヒドロゲルの創製)		
（論文内容の要旨） 分子の自己組織化により形成される超分子材料は、形成の駆動力である非共有結合性相互作用の可逆性と動的性質を特徴とした機能性マテリアルとして近年注目されている。本論文では、超分子材料の一種である超分子ヒドロゲルに着目し、“互いに直交した複数の非共有結合を協同的に働かせる”ことを基本戦略として、その機能化と新規バイオマテリアルとしての応用展開を検討したものであり、3章からなっている。 第1章では、単一の刺激応答性を有する既存のヒドロゲルに対して、“複数の外部刺激の組み合わせ”によりゲル-ゾル転移を示すロジックゲート応答性超分子ヒドロゲルの開発を行っている。ゲル化剤一分子に複数の刺激応答部位を導入する戦略に基づいて設計・合成した新規リン酸型ヒドロゲル化剤が、カルシウムイオン・pH・光・熱という4つの異なる外部刺激に応答してゲル-ゾル転移を示すことを明らかにしている。この直交するマルチ刺激応答性を合理的に組み合わせることで、ゲル化剤一分子で4つの基本的なロジックゲート応答性(AND, OR, NAND, NOR)を示す超分子ヒドロゲル群を構築することに成功している。このロジックゲート応答性超分子ヒドロゲルは外部刺激の組み合わせに応じて、ビタミンやタンパク質などの生体分子を保持・放出する機能性マトリックスとして働くことを実証している。さらに、このロジックゲート応答性ゲルと既存の光応答性超分子ヒドロゲルを組み合わせることで、複数の外部刺激の組み合わせに応答して段階的に放出速度を制御できるインテリジェントな薬物放出システムの構築にも成功している。 第2章では、カチオン性のガラス基板表面が細胞接着を促進するという事実に基づいて、細胞の足場材料として機能する超分子ヒドロゲルの開発を行っている。両親媒性ゲル化剤分子の親水部にカチオン性グアニジウム基を新たに導入することで、カチオン性ナノファイバーからなる超分子ヒドロゲルの開発に成功している。このカチオン性グアニジウムゲル化剤に既存の中性糖型ゲル化剤を任意の割合で混合することで、ゲルファイバーのカチオン電荷密度を簡便に制御できることを実証している。このカチオン性を適切に制御した超分子ヒドロゲルは細胞種に応じた接着の足場として機能し、超分子			

ヒドロゲル表面で細胞培養が可能なことを明らかにしている。

第 3 章では、力学的強度が非常に弱いと考えられてきた従来の超分子ヒドロゲルに対して、実際に手に持って扱えるほどの高い力学的強度を有する超分子ヒドロゲルの開発を行っている。超分子ゲルファイバー安定性の向上のために、ゲル化剤分子の自己組織化の駆動力に 4 つの直交する非共有結合性相互作用を組み込むことで、DNA ゲル電気泳動に用いられるアガロースゲルと同等の力学的強度を有する双性イオン型超分子ヒドロゲルの開発に成功している。また、強度向上のためにゲル化剤分子に導入した双性イオン部位は pH 応答部位として、フマル酸部位は光応答部位としても機能することを明らかにしている。このように十分な力学的強度に加えてマルチ刺激応答性を有するユニークな性質を活かして、この超分子ヒドロゲルを他の材料を加工するための“成形鋳型”として利用することを試みている。その結果、この超分子ゲル鋳型を利用することで、無機・有機・生物材料など様々な基質を二次元、三次元的にマイクロ加工できることを実証している。さらに、この超分子鋳型でマイクロ加工した細胞足場材料において、生細胞の二次元・三次元的パターンニング、増殖、分化誘導に成功している。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、機能性超分子ヒドロゲルの創製並びに、その新規バイオマテリアルとしての応用研究の成果をまとめたものであり、主な成果は次の通りである。

1. ゲル化剤一分子に複数の刺激応答部位を導入することにより、4つの異なる外部刺激に応答してゲル→ゾル転移を示すリン酸型ヒドロゲル化剤を開発した。この直交する多重刺激応答性を合理的に組み合わせることで、“複数の外部刺激の組み合わせ”によりゲル→ゾル転移を示すロジックゲート型の超分子ヒドロゲルの構築に成功した。また、このロジックゲート型ヒドロゲルをインテリジェントな薬物放出システムへと応用することにも成功した。

2. 細胞の足場材料として機能する超分子ヒドロゲルを開発した。ゲル化剤分子の親水部にカチオン性グアニジウム基を新たに導入することで、カチオン性ナノファイバーからなる超分子ヒドロゲルの開発に成功した。また、カチオン性グアニジウムゲル化剤に構造が類似した中性糖型ゲル化剤を任意の割合で混合することで、ゲルファイバーのカチオン電荷密度を簡便に制御できることを示した。このカチオン性電荷を調整した超分子ヒドロゲルが接着系細胞の足場として機能し、超分子ゲル表面で細胞培養が可能なことを明らかにした。

3. ゲルファイバー安定性の向上のために、ゲル化剤分子の自己組織化の駆動力に4つの直交する非共有結合性相互作用を組み込み、高分子ゲルの1つであるアガロースゲルと同等の高い力学的強度を有する双性イオン型超分子ヒドロゲルの開発に成功した。十分な力学的強度に加えてマルチ刺激応答性を有するユニークな性質を利用することで、この超分子ヒドロゲルを無機・有機・生物材料など様々な基質を二次元、三次元的にマイクロ加工することが可能な“成形鋳型”として利用できることを示した。

本論文は、超分子ヒドロゲルの機能化戦略とその新規バイオマテリアルとしての展開に関して新しい指針を示したものであり、学術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23年2月22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。