

京都大学	博士（工学）	氏名	鳥越 祥吾
論文題目	Development of covalent and noncovalent polymers with dynamics or controlled reactivities（動的特性や反応性を示す共有・非共有結合型ポリマーの開発）		
（論文内容の要旨） モノマー分子が共有結合、もしくは非共有結合によって連結してできている高分子ポリマーと超分子ポリマーは、低分子化合物であるモノマー単独では発現しない複雑な物性・機能を獲得できる。このような性質から、高分子・超分子ポリマーは材料化学分野をはじめとした多領域において研究されてきたが、無数とも言える化合物の多様性から、未知の特性や利用法も数多く存在すると考えられる。本論文は、新たな動的特性（ダイナミクス）や化学反応性を示す超分子や高分子、又は高分子-超分子複合体の研究・開発を行った結果についてまとめたものであり、序論及び本論（四章）から構成される。以下にその概要を示す。 第 1 章 腫瘍環境で過剰産生されている過酸化水素は、周辺たんぱく質の発現量や機能に影響を及ぼしていると考えられる。その一方で、生物体内で使用可能な過酸化水素応答プロテオミクスツールの欠如によって、過酸化水素過剰産生環境におけるタンパク質の情報は非常に限られている。 本研究は、過酸化水素応答性官能基を導入した高分子修飾抗体を用いることで、マウス腫瘍内の過酸化水素高濃度領域におけるプロテオミクス解析手法の開発を行った。具体的には、マウス体内で腫瘍中のがん細胞へ蓄積させるためのがんマーカータンパク質抗体に、過酸化水素と反応して周辺たんぱく質を化学修飾可能な機能性活性種を放出する官能基を複数導入したポリマーを conjugate した高分子修飾抗体を設計・合成した。更に、試験管内で高分子修飾抗体に導入した官能基が過酸化水素と反応して活性種を産生し、周辺タンパク質を化学修飾可能なことを実証した。また、担がんマウスにおいて高分子修飾抗体が腫瘍に蓄積することを明らかにし、腫瘍内での過酸化水素応答プロテオミクスへの適用の可能性を示した。 第 2 章 刺激応答性ペプチドグラフトポリマーのゲル化時の詳細な構造解析は、その合理的設計の指針となりうるにも関わらず、実施例が不足している。本研究では pH 低下によって自己集合能が増強するペプチドをグラフトしたポリマーが、ヒドロゲル化する過程の共焦点顕微鏡によるその場観察を行った。 用いた刺激応答性ペプチドグラフトポリマーは、C 末端がカルボン酸のままのトリフェニルアラニンペプチドとイメージング用の蛍光プローブがグラフトされた、親水的な MPC ポリマーである。刺激応答性ペプチドグラフトポリマーのゾルをグルコノ-δ-ラクトン添加により緩やかに pH を低下させることで、トリフェニルアラニンペプチドの C 末端のカルボキシレート基のプロトン化・ペプチド部分の自己組織化を誘導し、物理的架橋によるヒドロゲルを作製した。低分子トリフェニルアラニンペプチドが呈する絡み合った超分子ファイバーネットワーク構造とは異なり、刺激応答性ペプチドグラフトポリマーの超分子ネットワーク構造は海島状構造だった。加えて、リアルタイム in situ イメージングにより、ゲル化する pH 閾値に対し 2 分程度で迅速にネットワーク構造を形成する特徴を有していることを明らかにした。			

京都大学	博士（工学）	氏名	鳥越 祥吾
第 3 章 生細胞は、微小管の動的不安定性に代表される自律的に形成と分解を繰り返す非平衡超分子システムを有している。一方で、合成化合物からなる人工超分子ファイバーでは重合中に成長と収縮の間の自律的な切り替えが困難なため、動的不安定性のようなダイナミクスを達成した研究は非常に限られている。 本研究では、ペプチド型超分子ファイバーにアニオン性界面活性剤ミセルを添加することによって、ファイバーの成長と収縮が同時におこる動的不安定性のようなダイナミクスが発生することを発見した。本ダイナミクスは、全体としては超分子ファイバーが分解されていく散逸過程で生じており、最長 6 日間と非常に長期間持続していた。更に、ペプチド型超分子モノマーと界面活性剤の濃度依存性や他の疎水性領域を有する超分子構造添加の検討から、本現象はペプチド型超分子ファイバーと界面活性剤ミセル間の非共有結合的超分子相互作用によって駆動されることが明らかとなった。本研究は、合成超分子化学に非平衡駆動の自律的な動的特性を付与する新たなアプローチを提示するものである。 第 4 章 本研究では初めに、カチオン性界面活性剤をペプチド型超分子ファイバーからなるヒドロゲルに加えることで、共集合超分子ファイバーが形成-分解する多段階的な動的変化を示すことを見出した。この多段階ダイナミクスは超分子ファイバーとカチオン性界面活性剤との相互作用が両者の濃度によって変化し、ペプチド型超分子ファイバーや共集合体ファイバーの分解や形成が起こることに起因することが相図から明らかとなった。 上記の多段階ダイナミクスを手掛かりに、ペプチド型超分子の平面ゲル中でカチオン性界面活性剤を二次元平面的に拡散させ、分解-形成-分解ダイナミクスによる超分子ファイバーパターン形成へと拡張、展開した。実際にペプチド型超分子ファイバーとアガロースの複合ゲルへのカチオン性界面活性剤添加によって、最大 4 本のリーゼガングリング様パターンを形成されることを明らかにした。更に、超分子モノマーと界面活性剤濃度比の変化や、カチオン性界面活性剤の 2 点拡散によって、パターン形状を変調できることを示した。人工有機超分子の反応-拡散パターンは、モノマー分子の設計・合成の容易さからパターン化材料の大幅な機能拡張が期待される。本研究は、非共有結合的な相互作用による多段階超分子ダイナミクスを利用した最初の例であり、超分子反応-拡散パターンにおける新たな設計指針をもたらすものである。			