

京都大学	博士（工学）	氏名	越智里香
論文題目	Development of Novel Biomaterials based on Supramolecular Chemistry (超分子化学を基盤とした新規バイオマテリアルの開発)		
（論文内容の要旨） 超分子とは、複数の分子が疎水性相互作用・水素結合・$\pi-\pi$スタッキングなどの非共有結合性相互作用により秩序だって集合した分子を意味し、個々の分子単独にはない新たな機能を発揮することから機能性マテリアルの創製において有用な概念である。超分子材料のひとつに、両親媒性低分子(ゲル化剤分子)が水中で疎水性相互作用や水素結合などの非共有性相互作用を駆動力として自己集合し、ファイバーネットワークを構築することで得られる「超分子ヒドロゲル」がある。超分子ヒドロゲルは、その99%以上の水を含むセミウェット環境のため高い生体適合性を示し、タンパク質などの生体分子の機能を損なうことなく温和に内包できる。加えて、分子設計次第で望みの刺激応答性の付与が可能である。これらの特徴から、魅力的なマテリアルとして注目を集めている。申請者は、合理的分子設計に基づいた新たな超分子ヒドロゲルの開発と機能評価、さらには、そのバイオ応用展開を行った。本論文は、序論および本論（三章）から構成される。以下にその概要を示す。 序論では、近年の超分子化学および超分子マテリアルに関する研究背景について記述した。主に、超分子ヒドロゲルの形成メカニズムおよびユニークな特性について、ヒドロゲルの主流である高分子ヒドロゲルと比較しながら論じた。加えて、超分子ヒドロゲルの機能性マテリアルとしてのバイオ応用展開の現状についても述べた。 第1章では、温度可逆性反応であるD i e l s - A l d e r（DA）反応/r e t r o - D i e l s - A l d e r（rDA）反応を利用することで、昇温を駆動力としてゲル形成する新規超分子ヒドロゲルシステムの構築をおこなった。超分子ヒドロゲルの多くは、粉末状のヒドロゲル化剤を加熱溶解させた後、分子が自己集合を始める温度以下に冷却することで調整される。これに対して、室温で溶解し昇温によりゲル形成する超分子ヒドロゲルは極めて稀である。昇温前後の超分子会合体を、電子顕微鏡観察、原子間力顕微鏡観察、X線小角散乱法、動的光散乱法により詳細に解析したところ、ナノシート構造からナノファイバーが絡み合った3次元ネットワークへと超分子会合体の形態変換が起こっていることが判明した。以上のように、ゲル化剤分子に化学反応部位を導入するという合理的分子設計により、未だ例の少ない昇温応答性の超分子ヒドロゲルの開発さらにはナノサイズの超分子会合体の形態制御が可能であることが示された。			

京都大学	博士（工学）	氏名	越智里香
第2章では、目視により迅速・簡便に糖加水分解酵素の検出が可能な新規超分子ヒドロゲルアレイの構築をおこなった。申請者は、分子ライブラリを構築するなかで、会合状態に依存して色調変化が誘起される新規糖脂質型超分子ヒドロゲル化剤を偶然見いだした。具体的には、室温下では黄色のゲル状態であり、温度を上げると橙色のゾル状態となった。外部刺激に応じてゲル-ゾル転移のみではなく同時に色調変化を示す超分子ヒドロゲルは非常に稀である。また、ゲル化剤分子中のグリコシド結合を切断できる糖加水分解酵素を添加したところ、熱応答においてみられるものと同等の色調変化およびゾル化が誘起された。このことから、ゲル中においても酵素は水溶液中と同様の酵素活性を保持し、選択的に糖加水分解反応を触媒することが明らかとなった。さらに、ゲルをガラス基板上に少量アレイ化することで、視覚的に迅速に糖加水分解酵素を検出可能なセンサーアレイチップの開発に成功した。 第3章では超分子ヒドロゲルのバイオ応用を検討した。一般的に、超分子ヒドロゲルは高分子ヒドロゲルに強度の面で劣ることが多く、このことが超分子ヒドロゲルのバイオマテリアルとしての応用展開を制限することとなっている。申請者は、種々の糖脂質型ゲル化剤分子をスクリーニングすることで、高分子ヒドロゲルの代表例であるアガロースゲルと同程度の強度をもつ超分子ヒドロゲルを見いだした。このゲルは、容易にカプセル状に加工可能であった。加えて、ゲルナノファイバーの疎水性場を利用することで、疎水性分子を超分子化学的に担持した超分子ヒドロゲルカプセルを調製することに成功した。前立腺がん細胞(LNCaP)が分泌する酵素PSAにより切断されるペプチド配列をもつ蛍光性薬剤モデル分子をゲルカプセルに担持させることで、酵素PSAの蛍光センシングに成功した。さらに、放出された蛍光性薬剤モデル分子がLNCaPに対してターゲッティング能を有することを明らかにした。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、超分子材料の一つである「超分子ヒドロゲル」の持つ特性に着目し、分子設計に基づいた超分子ヒドロゲルへの新たな機能性の付与と、そのバイオ応用展開に関する研究についてまとめたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. 温度可逆性解離反応である **retro-Diels-Alder** 反応部位をゲル化剤分子構造中に導入することで、室温で容易に溶解し昇温によってはじめてゲル形成する超分子ヒドロゲルの構築に成功した。昇温前後の超分子会合体を、電子顕微鏡観察、原子間力顕微鏡観察、X 線小角散乱法、動的光散乱法により詳細に解析したところ、ナノシート構造からナノファイバーネットワークへと超分子会合体の形態変換が起こっていることが判明した。ゲル化剤分子に化学反応部位を導入するという合理的分子設計により、未だ例の少ない昇温応答性の超分子ヒドロゲルの開発さらにはナノサイズの超分子会合体の形態制御が可能であることが示された。
2. 新規ゲル化剤分子の開発を進めるなかで、会合状態に依存して色調変化が誘起される新規糖脂質型超分子ヒドロゲル化剤分子を偶然見いだした。外部刺激に応じて色調変化を示す超分子ヒドロゲルは非常に稀である。具体的には、室温下では黄色のゲル状態であり、温度を上げると橙色のゾル状態となった。また、ゲル化剤分子中のグリコシド結合を切断できる糖加水分解酵素を添加したところ、熱応答においてみられるものと同等の色調変化とゾル化が誘起された。さらに、ゲルをガラス基板上に少量アレイ化することで、視覚的に迅速に糖加水酵素を検出可能なセンサーアレイチップの開発に成功した。
3. 超分子ヒドロゲルのバイオ応用を検討した。種々のゲル化剤分子をスクリーニングし、カプセル状に加工できるほどの高強度の超分子ヒドロゲルを見出した。またゲルナノファイバーへ蛍光性薬剤モデル分子を超分子化学的に担持した超分子ヒドロゲルカプセルを開発し、前立腺がん細胞(LNCaP)が分泌する酵素 **PSA** の蛍光センシングに成功した。さらに、放出した薬剤モデル分子の **LNCaP** へのターゲッティングも可能であることを明らかにした。

本論文は、上記の通り分子設計に基づいた超分子ヒドロゲルへの新たな機能性の付与と、そのバイオ応用展開を行っており、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25年2月27日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。