

## 審査の結果の要旨

論文提出者氏名 山本 裕二

異なる溶媒親和性を有する高分子鎖からなるブロック共重合体が、選択溶媒中で自発的に会合することによって形成される高分子ミセルは、その明確なコア-シェル構造と数十 nm という粒径から、特に薬物送達システム (DDS) のための薬物担体としての応用が盛んに試みられている。この中で、生体適合性が高く、蛋白質等の生体成分の吸着を抑制する親水性高分子であるポリエチレングリコール (poly(ethylene glycol), PEG) と、生分解性を示す疎水性高分子であるポリ乳酸 (poly(lactic acid, poly(lactide), PLA) の組み合わせからなるブロック共重合体 (PEG-PLA) は、高分子ミセル型薬物担体構成材料として望ましい低毒性と高い生体適合性を兼備した材料として注目を集めている。しかし、このような期待の一方で、PEG-PLA ミセルにおいては、薬物担体として重要な長期血中滞留性が十分に証明されておらず、更なる検討の必要性が示唆されている。

本論文では、D-乳酸と L-乳酸との 2 量体である DL-lactide の重合によって得られる PDLA と PEG との AB 型ブロック共重合体 (PEG-PDLA) から調製した高分子ミセルの薬物担体としての特性評価を材料学的視点から総合的に展開し、ミセル表面の化学修飾による機能化についての検討を行っている。

第 1 章は緒言であり、DDS の概要と、薬物担体としての高分子ミセルの位置付け、PEG、PDLA の基本的性質等を述べると共に、PEG-PDLA ミセルの薬物担体としての応用の現状を近年の研究例を通して記述している。

第 2 章では、PEG-PDLA ミセルの薬物担体として重要な物理化学的特性の評価を行っている。

本章前半においては、PEG-PDLA ミセルの臨界会合濃度 (critical association concentration, c.a.c.) と見かけの重量平均分子量 ( $M_{w,app}$ ) の生体温度付近での変化を評価している。ピレンの蛍光スペクトル変化より導出された c.a.c. は、明らかに PDLA の  $T_g$  付近から増加し、また静的光散乱 (SLS) 測定より評価した  $M_{w,app}$  は、 $T_g$  以上において減少していることを見出しており、 $T_g$  を境とした PEG-PDLA ミセルの物性変化を明らかにしている。一方で、これら c.a.c.、 $M_{w,app}$  の変化は  $50^\circ\text{C}$  以上の高温域で特に大きく、生体温度付近 ( $37\sim 40^\circ\text{C}$ ) での変化は軽微であることから、PEG-PDLA ミセルは DDS 担体として用いられる生体温度域で十分な安定性を有すると結論付けている。

後半においてはブロック共重合体の PDLA 鎖末端にピレン分子を修飾した試料を用い、ゲルクロ

マトグラフィ（GPC）測定からミセルのサイズ分布を、また、蛍光スペクトル測定よりミセルの会合状態を評価している。GPC 測定においては、Tg 以上である 45℃で明確なミセル分子量の低下が確認され、前述の SLS 測定の結果を裏付けている。一方で生体温度である 37℃ではミセルの分子量に明確な変化は確認されず、血清蛋白質の主成分であるアルブミン共存下においても PEG-PDLLA ミセルは 50 万程度の分子量を有することから、PEG-PDLLA ミセルの生体条件下での優れた安定性を明確にしている。また、ピレンの特徴的な excimer 発光の変化より、ミセルはアルブミンあるいは血清共存下で 48 時間後においてもコア-シェル構造を維持していることを明らかにしている。

第 3 章は、PEG-PDLLA ミセルの表面電荷制御と動物における体内動態試験について述べている。アニオン性であるチロシルグルタミン酸のミセル表面への修飾量を変化させることで、PEG-PDLLA ミセルの表面電荷を精密に制御できることを明らかにしている。この電荷を制御したミセルの体内動態試験においては、中性の電荷を持つチロシンを修飾したミセルと、アニオン性の電荷を持つチロシルグルタミン酸を修飾したミセル共に、静脈投与後の血中濃度は 24 時間までの緩やかな減少を示し、従来の粒径分布の広い PEG-PDLLA ミセルと比較して顕著に血中滞留時間が長く、実際に臨床で使用されている PEG-リポソームと同等の高い長期循環性を明らかにしている。電荷による体内動態の差違は、細網内皮系臓器である肝臓と脾臓への蓄積の程度に現れ、-10mV と負電位を有するアニオン性のミセルでは、中性の電位を有するミセルと比較して有意に肝・脾臓への分布を抑制することが示されている。この肝・脾臓への蓄積は、中性のミセルにおいてさえも、他の薬物担体と比較して極めて低いものであり、PEG-PDLLA ミセルの長期循環性薬物担体としての高いポテンシャルを明らかにしている。また、各臓器や尿、糞への分布の追跡、GPC による血中の PEG-PDLLA ミセルの分子量評価等詳細な解析と第 2 章の生体環境下での安定性評価の結果とを包括的に考察することにより、高分子ミセルの高い安定性や、保存・調製過程における PDLLA 鎖の分解、血中における経時的なミセル構造変化など、PEG-PDLLA ミセルの特徴的な性質を明確にしている。

第 4 章は、総括である。

以上要するに、本論文においては、物理化学的評価ならびに生物学的評価をもって、PEG-PDLLA ミセルの長期循環性薬物担体としての優れた特徴を明確に示し、また各評価の関連付けと考察より PEG-PDLLA ミセルの体内での挙動とその留意すべき性質を示している。さらに、高分子ミセルにおける機能化の技術の確立を通して、その有用性と応用性についても示している。このような知見は今後、薬物担体を含む生体機能性材料の設計、ならびに実用化に大きく貢献するものであり、材料工学的見地からも高い有用性が期待される。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。