

論文の内容の要旨

論文題目 Structural Design of Novel Supramolecular Assembly from Charged Block Copolymers and Its Utilities as Functional Materials

(荷電を有するブロック共重合体からなる新規超分子集合体の構造設計とその機能性材料としての有用性)

氏名 原田 敦史

近年、高分子鎖が溶液中で会合することによって形成される超分子集合体がさまざまな分野において注目を集めている。中でも、AB型ブロック共重合体が選択溶媒（一方の連鎖にとって良溶媒、もう一方の連鎖にとって貧溶媒である溶媒）中において会合することによって形成される高分子ミセルは、自発的に数十 nm 程度の均一粒子となるなど物理化学的に興味深い基礎物性を示すのみならず、安定な core-shell 構造を有するという特徴を生かして、薬物送達システム (DDS) や表面処理材料などの機能性材料への展開が積極的に進められている。

これまで知られている水を媒体とする高分子ミセルにおいては、親水性連鎖と疎水性連鎖からなるブロック共重合体を用いられ、疎水性連鎖間の疎水性相互作用がミセル形成の直接の駆動力であった。本研究では、このような高分子ミセル形成の原理が、必ずしも疎水性相互作用を駆動力とする場合に限られたものではなく、他の分子間相互作用を介した場合にも成立するものであると考え、水溶液中での静電相互作用を利用した高分子ミセル形成について検討を行い、反対荷電を有するブロック共重合体間の自発的な会合によりコア-シェル構造を有する高分子ミセル (ポリイオンコンプレックス(PIC)ミセル) が形成されることを見出した。さらに、この PIC ミセル形成は、反対荷電を有するブロック共重合体間に限定されたものでなく、一方が荷電を有するホモポリマーである場合や酵素を用いた場合にも形成されることを証明し、その酵素活性を評価することより、機能性材料としての有用性について検討を行った。

以下に本論文の各章の概要を示す。

第1章 諸論として、本論文の背景となるブロック共重合体が形成する超分子集合体の超分子化学における位置付け及び機能性材料への研究例を述べ、本論文の目的と構成について述べている。

第2章 荷電を有するブロック共重合体の特性解析として、poly(ethylene glycol)とポリアミノ酸である poly(L-lysine)のブロック共重合体[PEG-P(Lys)]を合成し、P(Lys)連鎖のコンフォメーション変化について検討を行った。重合度が低いために α -helix 構造を形成することが困難な P(Lys)が PEG とブロック共重合体化することによって、安定な α -helix 構造を形成することが可能となることが確認された。また、helix 構造を有している状態では、2分子会合したミセル様超分子集合体が形成されることが確認された。さらに、加熱により helix 構造から β -sheet 構造への転移も可能となることが確認された。

第3章 反対荷電を有するブロック共重合体間・ブロック共重合体/ホモポリマー間での PIC ミセルの調製及び特性解析を行った。アニオン性ブロック共重合体として、PEG-poly(aspartic acid)ブロック共重合体[PEG-P(Asp)]とカチオン性ポリマーとして PEG-P(Lys)と P(Lys)ホモポリマーが用いられた。PEG-P(Asp)と PEG-P(Lys)あるいは P(Lys)を電荷を中和するよう混合することによって、極めて粒径分布の狭い PIC ミセルが形成されることが確認された。また、PIC ミセルの流体力学半径や内核半径などの物理化学的特性が光散乱測定により検討され、PIC ミセル形成においては、内核と外殻の界面における外殻を構成する連鎖(PEG 連鎖)の密度がブロック共重合体連鎖の荷電連鎖鎖長によって支配されていることが確認された。さらに、異なる P(Asp)連鎖重合度の PEG-P(Asp)の混合溶液に PEG-P(Lys)を添加すると、相補的な荷電連鎖重合度の PEG-P(Asp)と選択的に PIC ミセル形成するという明確な鎖長認識現象が起こることが発見された。この認識現象は、荷電連鎖重合度が非相補的な組み合わせにおいては、電荷を中和する最小単位での会合にとどまり、PIC ミセルのような多分子集合体に成長できないために生じたものであることが示唆された。さらに、この認識現象は、重合度の差が 20 程度の場合にも生じることが示唆され、極めて選択性の高いものであることが示唆された。

第4章 酵素を内包した PIC ミセルの調製とその特性解析が行われた。モデル酵素としてその構造及び酵素反応機構が明らかなカチオン性酵素である卵白リゾチームを選択し、アニオン性ブロック共重合体である PEG-P(Asp)と種々混合比で混合することによってその形成の化学量論性が評価され、化学量論的な混合比が PEG-P(Asp)の Asp 残基の数とリゾチームの Lys, Arg 残基の数が等しい比であることが確認された。また、化学量論的混合比より PEG-P(Asp)が過剰な混合比においても単分散な粒子を形成された。このような混合比においては、PEG-P(Asp)比率の増大に伴い、外殻層の PEG 密度が増大することにより PEG 連鎖がよりのびたコンフォメーションをとる結果として流体力学半径の増大が生じることが示された。また、リゾチーム内包 PIC ミセルのイオン強度変化に対する安

定性が評価され、150mM NaCl において完全に PIC ミセルが解離していることが確認された。また、イオン強度変化に対して PIC ミセル形成の可逆性が確認された。基質としてミセルに比べて大きなサイズを有する *Micrococcus luteus* cell を基質として用いた場合に、この可逆的ミセル形成に同期した酵素活性の ON-OFF 制御が可能であることが示された。さらに、PIC ミセル内核における酵素活性が評価された。PIC ミセルに内包することによって最大 2 の比活性が示された。酵素反応の速度論（ミカエリス定数及び最大反応速度）を評価した結果、ミセルへの基質の濃縮効果によるものであることが示唆された。さらに、ミセル相への基質の分配係数が外殻層厚さと良い相関を示し、外殻層が基質のリザーバーの役割を担っている可能性があることが示唆された。

第 5 章 総括として本論文全体の内容をまとめるとともに、PIC ミセルの機能性材料としての可能性について示した。