

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

論文提出者氏名 原 田 敦 史

ブロック共重合体が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、明確なコア-シェル構造を有し、サイズの的にも数十 nm というメゾスコピック領域に位置するなどユニークな特徴を示すことから、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。

本論文は、ブロック共重合体からの会合体形成の原理を拡張することによって、水溶液中での静電相互作用に基づいた高分子ミセルの形成とその材料学的特性について検討を行っている。すなわち、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、かつ、この PIC ミセル形成が、反対荷電を有するブロック共重合体間の組み合わせに限定されるものではなく、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生起することを証明している。さらに、ミセル内包酵素の活性測定を通じて PIC ミセルの機能性材料としての有用性についても詳細な検討を行っている。

第 1 章は、緒論であり、ブロック共重合体から形成される超分子集合体の材料学における位置付けを示すとともに、その機能性材料への展開例の紹介を通じて本論文の目的と構成について述べている。

第 2 章においては、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)鎖のコンフォメーション変化について検討を行うことにより、ポリアミノ酸鎖の二次構造 (α -helix や β -sheet 構造) 形成への異種高分子鎖の影響を評価している。酸塩基滴定及び円偏光二色性測定により、安定な helix 構造を形成することが困難な鎖長の P(Lys)鎖が PEG 鎖とのブロック共重合体化により、helix 構造形成が可能となることを見出している。helix 構造を形成している状態においては、PEG-P(Lys)二分子からなるミセル様超分子集合体を形成していることを二次元 $^1\text{H-NMR}$ 測定、静的光散乱測定により明らかにしている。さらに、熱負荷によってミセル状態で helix 構造から β -sheet 構造への転移が生起することも見出し、その際には会合数の増加が伴うことも確認している。

以上の結果から、ポリアミノ酸鎖の二次構造がブロック共重合体鎖の会合において重要な因子であると結論づけている。

第3章においては、反対荷電を有するブロック共重合体間あるいはブロック共重合体と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ている。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)]、カチオン性ポリマーとして PEG-P(Lys)ならびに P(Lys)が用いられた。PEG-P(Asp)と PEG-P(Lys)あるいは P(Lys)を、その電荷を中和するように混合することによって、ポリスチレンラテックスや天然の超分子集合体であるウイルスに匹敵する極めて粒径分布の狭い PIC ミセルが形成されることを光散乱測定、原子間力顕微鏡観察により確認している。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を光散乱測定により評価することにより、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構成鎖(PEG 鎖)の密度とブロック共重合体鎖の荷電鎖鎖長が重要な因子であることを確認している。さらに、荷電鎖鎖長の重要性を反映する結果として、柔軟な高分子鎖からの超分子集合体 (PIC ミセル) 形成において明確な鎖長認識現象が起こることを発見し、高分子鎖からなる超分子集合体の構造設計においては、構成鎖の長さ及びブロック共重合体間の界面を考慮することが重要であると結論づけている。

第4章においては、酵素を内包した PIC ミセルの調製とその特性解析を行っている。カチオン性酵素である卵白リゾチームとアニオン性ブロック共重合体である PEG-P(Asp)を種々混合比で混合した溶液について光散乱測定を行い、形成の化学量論性を明らかとしている。化学量論的混合比以上の比率で PEG-P(Asp)が添加された場合には、単分散な粒子形成が認められ、PEG-P(Asp)比率の増大に伴い、外殻層の PEG 鎖密度が増大することにより PEG 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を確認している。また、リゾチーム内包 PIC ミセルにおいては、イオン強度変化に対応して PIC ミセル形成が可逆的に起こることを光散乱測定により確認し、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を明らかとしている。さらに、PIC ミセル内核を酵素反応場として利用することについても検討を行い、PIC ミセルに内包することによって酵素反応が促進されることを確認している。その理由を明らかとするために、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、ミセル外殻が基質のリザーバーとして機能することによる濃縮効果によるものであることを明らかとしている。以上の結果から、酵素内包 PIC ミセルは、酵素活性を示す場所・時間の制御が必要とされる治療や効果的に酵素が機能(活性)発現することが重要となる診断を目的とした材料として高い有用性を有していると結論づけている。

第5章は、総括である。

以上要するに、本論文においては、新たな超分子集合体の設計指針を示し、特に、PIC ミセルの生体機能材料としての有用性を示している。このような知見は今後、バイオメディカル分野をはじめとする種々の分野における機能性材料設計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。