

## 論文の内容の要旨

論文題目 : Molecular design of biofunctional materials based on heterobifunctional Poly(ethylene glycol) and Poly(2-substituted-2-oxazoline)s

(機能性医用材料への展開を目指した末端反応性ポリエチレングリコール、ポリオキサゾリン誘導体の分子設計)

氏名 秋山 好嗣

(本文)

高分子科学の進歩には目覚ましいものがあり、あらゆる分野との融合から得られる新しい材料の機能には大きな期待がもたれている。本研究は、末端反応性ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキサゾリン(POx)誘導体の新規合成法の確立とこれを用いた機能性医用材料への展開について述べられている。合成面においては、大きく分けて 2 種の PEG 誘導体と末端反応性温度応答ポリ (2-イソプロピル-2-オキサゾリン) (PiPrOx) の新規合成法について検討した。後者の PiPrOx の分子設計における研究目的と分子設計については後ほど記述する。前者の 2 種 PEG 誘導体については、1つは末端にチオール基 (SH 基) とアセタール基(acetal 基)がそれぞれ導入された PEG 誘導体 (acetal-PEG-SH)である。そして、このポリマーを用いたアプローチとしては、金属微粒子の安定化と機能化について検討した。現在、金属微粒子は、電子工学をはじめバイオ関連分野においても広くその応用が検討されている。なかでもメルカプト基(SH 基)を有する誘導体は、金と特異的に吸着することが知られており、これを用いた金微粒子の機能化に関しては、新しいナノサイズオーダーの材料として注目されている。しかしながら、これまでに組織化の支持体として多く用いられてきたアルカンチオール誘導体などは水溶液への溶解性や非特異吸着等の問題点を有しているためバイオ関連分野での応用に限界があった。そこで申請者の研究では、生体適合性に優れ、かつ水溶性である PEG に着目し、acetal-PEG-SH を用いた金微粒子の安定化を試みている。実際、acetal-PEG-SH で覆われた金微粒子は、通常金微粒子では安定に存在することができない条件 (有機溶媒や酸、アルカリ性の水溶液、生理条件下など) においても凝集することなく非常に安定であることが確認できた。さらに、この粒子表層部に存在しているアセタール基を用いてラクトースを結合させた後、ラクトースに対して高い結合能を有するレクチンを添加したところ金微粒子は凝集し沈殿した。さらに、その凝集速度はレクチン濃度に依存することを確認した。また、凝集した系に過剰量のガラクトースを加えると粒子は分散状態へ戻ることも確認した。このような水溶液中

で安定で、かつ末端の特異性による凝集と再分散が可能な機能性金微粒子の構築は本研究が初めての例である。

もう 1 つの PEG 誘導体は、ブロック共重合体の新規合成である。acetal-PEG-SH の合成は、その前駆体である  $\omega$ -末端にメタンスルホニル基を有する PEG 誘導体(acetal-PEG-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)からの高分子反応によって定量的に得られる訳であるが、ここで、視点を変えて、この acetal-PEG-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> をマクロイニシエーターとしてオキサゾリン誘導体のカチオン重合を行うという研究を着想した。これにより、末端に反応性官能基を有する PEG-オキサゾリンブロック共重合体を得られることになる。実際、この acetal-PEG-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からは 2-メチル-2-オキサゾリンのリビングカチオン重合が定量的に進行し、アルカリ処理によって acetal-PEG-ポリエチレンイミンブロック共重合体合成にも成功した。このブロック共重合体の展開としては、体内に直接遺伝子を導入する *in vivo* 遺伝子治療を目指した高分子ミセル型遺伝子ベクターの構築が期待できる。*in vivo* による遺伝子治療の実現には、現在ほかに治療法がない悪性腫瘍に対する新しい治療法として大きな期待が寄せられているが、そのためには遺伝子を安定化し、かつ、生体内の標的部位へ輸送するベクターシステムの開発が重要である。中でも非ウイルス型遺伝子ベクターは、安全性の面から得に注目されているものの体内での安定性や細網内皮系による非特異処理などの問題点が解決されておらず、未だ *in vivo* における遺伝子ベクターとしての利用は難しいのが現状である。また、遺伝子ベクターがエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれた場合には、リゾソームから細胞質への移行も大きな障壁となっている。本研究では、これらの問題点を克服するために、新たに合成された acetal-PEG-ポリエチレンイミンブロック共重合体とポリアニオンである DNA との間の静電的相互作用から形成されるポリイオンコンプレックス(PIC)ミセル型遺伝子ベクターとしての機能展開と有用性について述べられている。

本研究においては、末端反応性温度応答ポリ (2-イソプロピル-2-オキサゾリン) (PiPrOx) の新規合成法の確立についても検討している。オキサゾリンの 2 位がイソプロピル基に置換されたモノマー (2-イソプロピル-2-オキサゾリン) から得られる高分子は、ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)と同様、生理的条件下付近に下限臨界共溶温度(LCST)を有する温度応答性高分子である。ポリオキサゾリン誘導体は、既に FDA で体内使用が認可されている低毒性ポリマーの 1 つでもあり、PiPrOx は、PEG と PNIPAM が有するユニークな特徴を合わせ持つポリマーであり、さらに両末端に異なる官能基が導入できれば、様々な材料表面処理剤として有用である。

これら高分子合成の設計段階では、新しい末端修飾剤の合成法についても着手しており、低分子有機化合物の新規合成のもと、広く応用できる高機能性材料としての展開が期待される。本論文の構成としては、全部で 7 章からなり、前半は本研究で検討したすべての合成について記した。その後、ここで得られた新規高分子を用いた医用材料としての有用性について記述している。