

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 秋山 好嗣

近年の高分子合成科学の進歩は目覚ましく、とりわけ、バイオ関連分野との接点で用いられる新しい機能性高分子材料の創出に対しての大きな貢献が期待されている。本論文においては、その様なバイオ関連機能性高分子として、末端反応性ポリエチレングリコール(PEG)、ならびに、ポリオキサゾリン(POx)誘導体に着目し、これらの高分子材料の新規合成法の確立と、さらには機能性医用材料への展開について述べられている。

第1章は緒論であり、バイオマテリアルとしての高分子材料の重要性が有機・高分子合成の果たす役割と関連づけて述べられている。さらに、機能性高分子材料の医学・薬学分野への展開例の紹介を通じて本論文の目的と構成が示されている。

第2章は、片末端にメルカプト(SH)基を有する PEG 誘導体の新規合成ルートの確立について述べられている。具体的には、開始末端 ( $\alpha$  末端) にアセタール基 (acetal 基) を有する PEG 誘導体の停止末端 ( $\omega$  末端) への SH 基導入(acetal-PEG-SH)、SH 基を保護した新しい末端修飾剤から得られた  $\alpha$  末端への SH 基導入(thioacetal-PEG-OH)、並びに、ベンズアルデヒド基が保護された開始剤と  $\omega$  末端への SH 基導入を組み合わせた PEG 誘導体の合成(acePhe-PEG-SH)である。ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) や核磁気共鳴スペクトル (NMR)、飛行時間型質量分析装置 (MALDI TOF MASS) 等による構造解析から片末端に SH 基を有する 3 種類の PEG 誘導体の定量的な合成法の確立に成功したことが結論づけられている。

第3章は、末端反応性 PEG-POx ブロック共重合体の新規合成法について述べられている。acetal-PEG-SH の合成は、その前駆体である  $\omega$  末端にメ

タンスルフォニル基を有する 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検討した結果、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、かつ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(acetal-PEG-PEI)の合成が成功に導かれることが述べられている。

第4章は、 $\alpha$ 末端にアセタール基の導入を目指した 2-イソプロピル-2-オキサゾリンの重合について述べられている。比較的分子量分布の狭い高分子が得られ、かつ、NMR 解析から  $\alpha$ 末端にはアセタール基が導入されていることを確認している。また、得られた PiPrOx 誘導体の温度応答挙動を濁度測定により評価した結果、生理的条件近傍に下限臨界溶液温度 (LCST) が存在することを確認している。以上の結果から、この PiPrOx 誘導体は新規インテリジェント型 DDS 創出のための基盤材料として有用であると結論づけている。

第5章は、末端反応性 PEG 化金ナノ粒子の構築について述べられている。第2章で得られた acetal-PEG-SH を用いて金ナノ粒子の安定化を試みた結果、acetal-PEG-SH で覆われた金ナノ粒子は、通常のコロイド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、生理的塩濃度下など）においても凝集することなく非常に安定であることを確認している。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添加を行うことによって、金ナノ粒子がレクチン特異的凝集反応を示すことを確認している。また、その凝集速度がレクチン濃度に依存することに基づいて、高感度バイオ分析への展開を示唆している。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示されている。以上の結果から、水溶液中で安定で、かつリガンド特異的な凝集と再分散が可能な機能性金ナノ粒子の構築に成功したものと結論づけている。

第6章においては、acetal-PEG-PEI からなる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の有用性について検討されている。第3章で合成された acetal-PEG-PEI とプラスミド DNA から形成される PIC

ミセル(acetal-PEG-PEI/DNA)は、動的光散乱測定から粒径が 100 nm 以下を示すことが確認された。また、培養細胞(HepG2)を用いた遺伝子発現実験より、一般的なポリカチオン型ベクターが高い発現効率を示すためにクロロキン等の助剤を必要とするのに対して、acetal-PEG-PEI/DNA はクロロキン非存在下においても明確な遺伝子発現を示す事が見いだされている。これより、本系は PEI 鎖のバッファー効果に基づく細胞質へのスムーズな移行が達成されたものと考察している。更に、血清存在下においても、市販の遺伝子導入試薬と比べて同等かそれ以上の発現効率を示すことが述べられている。以上の結果から、acetal-PEG-PEI/DNA は、体内に直接遺伝子を導入する *in vivo* 遺伝子治療用ベクターへの展開が期待できるものと結論づけている。

第 7 章においては、総括として本論文全体の内容をまとめるとともに、本論文で得られた結果に基づいて、新しい機能性医用材料の設計指針を提案している。すなわち本論文は、目的に適した高分子を斬新な手法で合成する道筋を示し、さらには、得られた高分子の特徴を最大限にいかした機能開発を独創的手法に基づいて進めていく発展性を提示するものであり、マテリアル工学の見地から極めて秀逸なものと判定される。

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。