

審査の結果の要旨

氏名 金野 智浩

本論文は、今世紀のバイオ技術を応用して社会貢献を図る際に必須となるマテリアルの創製を目的とした研究である。特に新規ポリマーをコロイド状態でマテリアルとして利用するという独創的視点から、両親媒性リン脂質ポリマーの分子設計から具体的な診断・治療あるいは検査システム構築までを系統的に研究している。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーは側鎖に細胞膜の主成分であるリン脂質極性基を有するポリマーバイオマテリアルである。本論文では分子設計手法による両親媒性MPCポリマーの合成、水媒体中に極性が異なる疎水性ドメインの構築、そのコロイド科学的解析及び特性を利用したポリマーナノ粒子の創製と機能化について系統的に全5章で展開している。

第1章では、社会的背景、目的、意義、および周辺領域の研究例の概観を通し、本研究の新規性・独創性を示している。またコロイドバイオマテリアルおよびバイオインターフェイスを定義し、以降の各章への導入となっている。

第2章では、新規両親媒性 MPC ポリマーの分子設計からその水中での一定溶存状態である会合体の物性評価を行っている。組成、分子構造を制御して合成し、水媒体中に安定な疎水性ドメインを構築するポリマー構造を規定した。光散乱法、蛍光分光学的手法により両親媒性 MPC ポリマーが水中で疎水性相互作用を駆動力とした5分子程度からなる直径20~50nmの疎水性ドメインを構築した安定な多分子会合体を形成することを明らかとしている。このポリマー会合体を難水溶性薬物可溶化剤として応用する研究を展開している。会合体内部の疎水性ドメインには各種疎水性薬物を分子レベルで可溶化でき、このポリマーフィルム中に抗ガン剤を内包した新しい製剤を実現している。このポリマー会合体の薬物可溶化剤としての有効性が動物実験を通して極めて高いことを示している。

第3章では、MPC ポリマー会合体内部に核となる疎水性ポリマーマトリックスを導入することで、リン脂質極性基が表面に局在化したバイオインターフェイスを持つ MPC ポリマーナノ粒子の研究を行っている。ポリマーナノ粒子の設計から薬物輸送担体としての応用性について議論している。ポリマーナノ粒子表面にリン脂質極性基を高集積化することで、血液適合性に優れ、異物認識細胞からの認識回避を可能とする MPC ポリマーナノ粒子を創製している。本章では、原子間力顕微鏡観察、光散乱法によりナノ粒子の形状、粒径、表面状態について解析し、これらが調製時の MPC ポリマー濃度に強く依存することを見出している。血液細胞及び貪食細胞を用いた生物学的評価から生体成分との非特異的相互作用が極めて弱いことを明らかとしている。さらにナノ粒子の薬物輸送担体への応用として疎水性薬物の核マトリックス部分への吸着を利用した薬物担持システムを提案している。

第4章では、新規に設計した反応性 MPC ポリマーを合成すると共に、これを利用した酵素結合型 MPC ポリマーナノ粒子を創製している。MPC ポリマーナノ粒子表面に活性エステル基を導入し、これを利用した種々のバイオ分子（酵素分子）のアミノ基との縮合反応により、コンジュゲートナノ粒子を創製している。本章では、MPC ポリマーの分子設計から酵素固定化ナノ粒子を利用したシステムとして、新しい光シグナル変換型バイオセンサーの構築を行っている。生体内でのアセチルコリン濃度変化の連続測定を目的に、アセチルコリンエステラーゼ、コリンオキシダーゼ、ルシフェラーゼを MPC ポリマーナノ粒子表面上に導入している。このナノ粒子をマイクロダイアリシシステムに展開し、新規バイオセンサー（モニタリング）システムを構築している。微小中空糸プローブ膜内部にナノ粒子を充填し、プローブ膜内部におけるナノ粒子上での酵素反応による生成物を電流値、または光シグナルとして検出している。さらに MPC ポリマーナノ粒子表面に複数の酵素分子を導入することにより、ナノ粒子上での連続酵素反応を実現している。これは MPC ポリマーナノ粒子がシグナル変換・伝達の間を提供する素子として機能していることを示しており、新しい情報伝達ツールとして医学、分子生物学領域への展開について示唆している。

第5章では、コロイドバイオマテリアルとしての新規両親媒性 MPC ポリマーについて総括している。本論文ではバイオインスパイアード、バイオインターフェイス、バイオコンジュゲートというキーワードの下、水中での疎水性ドメイン構築を実現し、その機能化、またポリマーナノ粒子とすることによるバイオインターフェイスの構築を実現した。

さらに近年のバイオ分子の発展を加速するための基幹となるバイオコンジュゲートナノ粒子を創製し、それを具体的システムへ展開した。

これらの系統的研究の遂行によりコロイドバイオマテリアルを具現化し、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーに多大な波及効果を持つバイオマテリアル工学領域の開拓を行った。

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る。