

## 審査の結果の要旨

氏名 宮本 大輔

本論文は、合成ポリマーを利用したバイオコンジュゲート手法によるバイオ分子の長期安定化、高機能化を目指して、合成ポリマーの光リビングラジカル固相重合法による新規合成法の開拓および分子設計法に関する研究をまとめたものである。近年のバイオテクノロジーの進歩に伴い、高い生理活性を有するタンパク質などのバイオ分子が大量かつ高純度で入手できるようになり、これらを効果的に広範囲で応用することに大きな期待がかかっている。すなわち、バイオ分子に合成ポリマーを修飾しバイオコンジュゲートを形成することにより、バイオ分子の高機能性を維持したまま安定性および耐久性を高めることができる。現在まで、バイオコンジュゲーション用ポリマーとして、一般にポリエチレンオキサイド (PEO) など水溶性ポリマーが利用されてきたが、PEO は末端に官能基を担持させる合成法が最近開発されてきているものの分子中に任意の官能基を導入する合成が難しい。本研究では、バイオコンジュゲーション用ポリマーのバリエーションを増やすことを目的とし、官能基導入やシークエンスの制御などが容易な新規合成法 (光リビングラジカル固相重合法) の開拓および有効性を検討、さらにはバイオ分子を長期安定化させる合成ポリマーの至適分子構造設計について検討したもので、全 6 章よりなる。

第 1 章では、従来のポリマー合成法、分子設計法、バイオコンジュゲート作製法の研究および本研究で使用された 2-メタクリルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーの特性について概観し、本研究の目的、位置づけ、独創性、工学的意義について述べている。

第 2 章では、本研究で新規に提案された光リビングラジカル固相重合法の有効性について検討している。重合の開始点となるイニフィーターユニットを固相担体 (キトサン骨格のキトパール) に導入後、光照射により MPC をグラフト重合する方法について検討している。さらに固相担体からその結合点を加水分解し、末端に官能基を有する MPC ポリマーを分離している。それぞれの反応は、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 分析法、X 線光電子分光 (XPS) 分析法により確認され、新規な光リビングラジカル固相重合法のバイオコンジュゲート用ポリマーの合成法、分子設計法への有効性を示している。

第 3 章では、バイオコンジュゲーション用ポリマーとしての MPC ポリマーの有効性を検討している。ここで、タンパク質製剤としての有効性の観点から、加水分解酵素であるパパインをモデルバイオ分子として選択している。MPC ポリマーを修飾したパパインは保存温度 25 °C においては 4 週間、初期の二次構造を維持し続けたが、酵素活性は測定開始から一度初期値の約半分まで低下し、その後、徐々に回復し、4 週間後には初期値まで回復する結果を見出している。この原因が、バイオコンジュゲートの凝集と解離によるものである可能性を示している。また、

保存温度 40 °C という高温条件においても、4 週間、高い酵素活性および二次構造を維持し続けることより、MPC ポリマーがバイオコンジュゲーション用ポリマーの骨格になることを明確に示している。

第 4 章では、パパインに修飾する MPC ポリマーの至適分子量、至適修飾率を検討している。様々な分子量の MPC ポリマーを異なる修飾率でパパインに修飾し、そのバイオコンジュゲートの二次構造、酵素活性変化を観察した結果、修飾率一定の条件下では、修飾ポリマーの分子量増加と共にバイオコンジュゲートの二次構造変化が大きくなり、安定性も低下するが、修飾ポリマーの分子量を増加させても修飾率を低下させれば、二次構造変化が小さくなり、安定性も上昇した。これらより、修飾ポリマーの分子量と修飾率を制御することがバイオコンジュゲートを高機能にするためには重要であることを結論している。

第 5 章では、パパインに修飾するポリマーの至適分子構造設計について検討している。バイオ分子の安定性には微小空間における分子運動性が関与しているという仮定をたて、これを証明している。すなわち、分子運動性を抑制できるポリマー構造を設計し、疎水性ユニットである n-ブチルメタクリレート (BMA) と MPC とのモノマーシーケンスを考慮した共重合体を合成している。これらをパパインに修飾し、バイオコンジュゲートの特性を観察した結果、バイオ分子近傍に少量の BMA ユニットが存在し、外側に MPC ユニットが存在することで、効果的にバイオ分子の分子運動性を抑制し、バイオコンジュゲートの安定性を上昇させること明らかにしている。

第 6 章では、本論文を総括し、本研究の成果が工学的にどのような波及効果があるかについて解説している。光リビングラジカル固相重合法の意義、高い安定性を示すバイオコンジュゲートの応用例を示し、本研究の工学的意義を明らかにしている。

以上を要するに、本研究は、光リビングラジカル固相重合法開拓を通して、種々ポリマー分子構造を有するバイオコンジュゲートの創製を達成し、得られたバイオコンジュゲートが高温でも長期間活性を維持することを明らかにしたもので、マテリアル工学の発展に寄与するところが大きい。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。