

審査の結果の要旨

氏名 切通 義弘

本論文は、新しい眼科用マテリアルとしての生体適合性に優れたハイドロゲル創製についてまとめられている。超高齢化社会の到来に伴い、高度医療、低侵襲治療への期待が高まっている。特に、医療デバイスマテリアルの開発は、この社会的要求に答えるべく極めて重要となっている。本研究では新規バイオマテリアルの創製の観点から、細胞膜表面構造と機能に着目したポリマー分子設計と機能評価を行っている。

第一章では、現在用いられているバイオマテリアルの定義、種類、問題点について詳細に述べている。バイオマテリアルに必要とされる諸性質から、ハイドロゲルに着目している。またハイドロゲルの中でも、既に実用化されている眼科用マテリアルについて、その歴史的経緯、問題点を整理している。その結果、改良が試みられていながら、依然として最適なマテリアルが存在しないことを明示している。そこで、新たに高機能ハイドロゲルの創製にかかわる分子設計の重要性と必然性について考察し、基盤マテリアルとして細胞膜構造から着想されたリン脂質ポリマー、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーを選択するに至った経緯が詳細に述べられている。

第二章では、種々の架橋剤を用いた MPC ポリマーハイドロゲルの合成を行い、膨潤度ならびに水溶液中での環境変化に対する挙動について物性評価を行っている。MPC ポリマーハイドロゲルは、従来の親水性ポリマーハイドロゲルと異なり種々の環境変化 (pH、イオン強度、温度) に対して極めて安定であることを明らかにしている。その過程で、マテリアルとしての重要性質である機械的強度として引っ張り試験測定を行っている。従来、ハイドロゲルの機械的強度は、その性質上測定が困難であったが、測定用ジグを改良することで、この問題を解決し、定量性の高い議論ができるようにしている。また酸化剤である過酸化水素の存在下で MPC ポリマーハイドロゲルが徐々に分解、低分子化することを明らかにした。この現象を酵素反応系と組み合わせ、生体内グルコース濃度に応じてグルコース酸化酵素が発生する過酸化水素により MPC ポリマーハイドロゲルに内包したインシュリンを放出する自律応答型高機能ドラッグデリバリーシステムを提案している。

第三章では、ハイドロゲルの機械的強度と膨潤度の相関を明らかにするために、MPC ポリマーハイドロゲルに与える種々のパラメータについて検討している。膨潤度制御法としてモノマー水溶液濃度の調整による方法、親水性の異なるモノマーとの共重合体による方法を用いている。いずれの方法においても、膨潤度の制御が可能であることを認めているが、MPC ユニットの親水性に由来して、得られたポリマーハイドロゲルが従来のポリマーに比較して高い膨潤度を示すことを明らかにし、機械的強度を大きくするためには、これらのパラメータのみでは困難であると結論している。

第四章では、架橋点に親水性を担持することにより、ハイドロゲルの高含水性を維持しつつ、機械的性質の低下を防ぐという新しい作業仮説を立て、MPC ポリマーハイドロゲルの架橋剤として MPC 類似構造を有する架橋剤 2-(methacryloyloxy)ethyl-N-(2-methacryloyloxy)ethyl] phosphorylcholine (MMPC) の設計を行い、合成に成功している。合成した架橋剤は、従来、一般的に利用されている架橋剤と異なり、MPC ユニットとの親和性が極めて高く、架橋剤組成が高くできることから、目的の膨潤度制御を達成している。また 2-ヒドロキシエチルメタクリレートに用いて合成したハイドロゲルは、架橋剤組成の増加に伴い、膨潤度の増加、および光透過性の増加といった物理的な変化を示した。すなわち MMPC は、

新規架橋剤として有効に作用し、分子内に存在するホスホリルコリン基の効果により機能向上が達成でき、バイオマテリアル創製の発展につながる可能性を示した。

第五章では、MPC ポリマーハイドロゲルの特異的な回帰的体積相転移現象について述べている。種々アルコール水溶液中において、体積が 1/10 へと変化する現象を初めて見出している。また MPC ポリマーハイドロゲルの膨潤、収縮の再現性が見られることから、ドラッグデリバリーシステム、各種センサーなどへの応用性を示した。様々な溶媒との相互作用の観点から、ポリマー分子構造、特にホスホリルコリン基近傍の水分子構造がもたらす結果であると結論している。また、このような特異的現象を示すことが、MPC ポリマーが示す優れた生体適合性と深く関わり、ポリマー分子近傍の水分子構造を制御することが重要であることを示した。

第六章は、本論文の総括である。

本研究は、ハイドロゲルマテリアルとしてのポリマー分子の骨格構造に着目し、溶媒との相互作用について詳細な検討を行っている。特にポリマー分子近傍の水の構造がハイドロゲルの特性を決定する重要な要因であることを認識し、考察を進めている。また、ポリマーハイドロゲルの架橋点においても同様のことが考えられることから、架橋点に着目し、親水性、生体適合性という両観点から、従来存在しなかった架橋剤を設計し合成に成功している。この化合物により、従来省みられなかった架橋点においてポリマー分子を制御した画期的なハイドロゲルの創製が可能となり、ハイドロゲルの基盤マテリアル創製として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られる。