

[別紙2]

審査の結果の要旨

論文提出者氏名

松元亮

1980年代初頭から、刺激応答性高分子ゲルの研究が盛んに行われている。様々な物理・化学刺激種によって、高分子ゲルの物理化学的特性変化を誘発する数多くの分子設計がなされ、“インテリジェントマテリアル”と呼ばれるような、種々の自律応答型システムが実現されている。幅広く提案される応用領域においても特に、医療分野への展開は、その潜在的有用性から、最も精力的に検討されている分野である。中でも、ある特定分子の濃度検知といった化学刺激に応答する材料の創出は、バイオフィードバック（生体自己制御）機構を模倣した、パルス型応答システムの構築の観点においても意義深いものである。そのような濃度検知手法の確立によって、医療工学分野への大きな貢献が見込まれる分子の一つとしてグルコースが挙げられる。

本論文は、糖尿病治療へ向けた新規な自律型インスリン投与デバイスへの応用を念頭に置き、グルコース認識素子として、フェニルボロン酸基を導入した水溶性高分子ゲルの、グルコース応答挙動の動力学的解析、および分子構造の最適化による機能条件制御の方法論について論じている。

第一章は緒論であり、一般的な高分子ゲルの分類、物理化学的諸性質、材料として用いられる形態などについて述べた上で、高分子ゲルを刺激応答性材料として位置付け、ドラッグデリバリーシステム開発への応用を念頭になされてきた数々の試みを系統的にまとめている。その中で、本研究の背景となる基礎研究の歴史、また、本研究の目的を達成することで得られる技術的有用性について詳細に記述している。

第2章では、フェニルボロン酸基含有型高分子ゲルの、グルコースに応答した膨潤

収縮挙動の動力学解析を行っている。高分子ゲルの応答速度は形状やサイズ（二乗根に比例）に大きく依存し、また、著しく異方性を持つ形状の場合、歪みエネルギーによる影響も考慮する必要がある。本章では、逆相懸濁重合法によって、等方形状でかつマイクロオーダーサイズの球状ゲル（ビーズゲル）を作成することで、一次元方向のサイズ変化を追うことのみでの定量的な動力学評価を可能としている。まず、得られたビーズゲルのグルコース応答挙動の熱力学的理解のため、種々温度、グルコース濃度下での平衡膨潤体積を求め、酸塩基滴定から得られたフェニルボロン酸基の解離挙動との定量的な相関を確認している。ついで動的な膨潤・収縮挙動における、各刺激種（温度、pH、グルコース濃度変化）、グルコース濃度変化の大きさ、ビーズサイズなどの効果を系統的に評価し、その結果、グルコースに応答した膨潤過程の初期においては、ポリマー鎖の緩和が律速となる、Case-II transport に従う過程となることを明らかとしている。さらに、膨潤過程の後期においては、これまで報告されていない「同時的な収縮相の崩壊と膨潤層の増大」という、ユニークな加速現象を見だし、そのメカニズムについて、膨潤過程における収縮相-膨潤層の体積比変化の観測結果に基づき、収縮相-膨潤層間での弾性的およびイオン浸透圧による引力バランスの崩壊に起因するものであると結論付けている。また、収縮過程においては、ゲルが緩やかに収縮した後、ゲル表面の脱水収縮層（スキン層）形成による溶質分子の拡散性低下による停滞（体積一定状態）領域、ついで激しい形状変化を伴う緩やかな収縮、最終的にすべての相が収縮相へと転移するという、一連のプロセスの一般性を確認し、特に、グルコース濃度変化による収縮過程では、温度や pH 変化に伴う過程に比べて、顕著に長い停滞（体積一定）領域が観測されたことから、フェニルボロン酸基含有型高分子ゲルを用いることで、長期間にわたり、臨界のグルコース濃度を連続的に検知しながら薬物放出制御を行うという、グルコース応答システムとしての有用性が示されたものと結論している。

第3章では、本システムの人体への応用の際必要となる、生理条件下(pH 7.4, 37°C)での機能発現を図る種々分子設計を行っている。すなわち、より低いモノマーpKaを有することから、生理的 pH 下でのグルコース応答性が期待される新規なフェニルボロン酸基含有モノマーとして 4-(1',6'-dioxo-2',5'-diaz-7'-oxamyl)phenylboronic acid(DDOPBA)を合成し (pH 条件の改善)、また、これまで母材として用いた poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) よりも高い相転移

温度を発現する poly(N-isopropylmethacrylamide)に着目した(温度条件の改善)。これらから得られる一連の共重合体、および更なる温度条件の改善を目的としてカルボキシル基を有するメタクリル酸ユニットの導入効果について、グルコース応答挙動の評価に加え、フェニルボロン酸基の解離挙動への影響の評価、さらには、蛍光分子修飾したインスリンを内包させ、そのリリース挙動について、変更以前の構造(PNIPAAm を主鎖とし、比較的高い pKa を有するフェニルボロン酸基ユニットからなる共重合体)のものと比較しながら、分子構造による機能性制御のための方法論について論じている。その結果、意図した構造要因と相関した応答条件の顕著な改善が認められ、生理的 pH 下でのグルコース応答性が観測されたことから、生理的 pH 下での機能発現を実現する分子設計の指針が示されたものと結論している。

第 4 章では、第 3 章で行ったポリマーでの評価結果を踏まえ、新規な種々化学構造からなるゲルを調製し、温度、pH、グルコース濃度依存的なゲルの体積変化(平衡状態および動的変化)の評価を行っている。ポリマーでの結果と対応し、各構造的要因を反映した応答条件の改善を確認している。また、導入されたカルボキシル基がもたらす主鎖(相転移挙動)への影響を抑制する目的で、カルボキシル基含有ユニットとして 2-Carboxyisopropylacrylamide を新たに用いた結果、比較的高い含率においてもシャープで、顕著なグルコースに対する体積変化が観測され、生理的 pH、温度条件下(pH7.4、37°C)でのグルコース濃度応答性を獲得するに至っている。さらに、種々グルコース濃度添加に対する体積変化の観測においては、正常血糖値(およそ 1g/L)域を境とした、ゲル表面でのスキン層形成を伴う顕著な体積変化が確認されたことから、グルコース濃度変化に的確に追従したインスリン放出制御を可能とするデバイスとしての有用性が示されたものと結論付けている。

第 5 章では、総括として本論文全体の内容を要約するとともに、本論文で得られた結果に基づき、提案されるデバイスの形態や、さらなる高機能化のための設計指針について述べたうえで、従来型の生体由来材料に立脚したシステムに対して、完全合成系からなる本システムにおいて期待される生体内安定性、低毒性、高機能性などについても言及している。このような知見は、今後、医療工学分野をはじめとする機能材料設計に広く貢献するものであり、マテリアル工学的見地からも高い有用性が期待される。

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。