

## 審査の結果の要旨

氏名 南 広 祐

本論文は、最先端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、生体適合性を有するリン脂質ポリマーである 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC) ユニットを含むポリマー (MPC ポリマー) ハイドロゲルを利用したインスリン経口投与用ハイドロゲルの調製とその糖尿病の治療への可能性を述べている。インスリン送達用材料を選ぶ要素即ち、厳しい消化環境からインスリンを守って高い吸収率を得る戦略を考え、高いインスリン吸収率の経口投与用ハイドロゲル調製している。分子間相互作用が発現するように官能基を導入した MPC ポリマーの水溶液を混合すると自発的にゲル化する現象を見だし、これをインスリン保持担体とするマテリアル設計を行っている。本論文では MPC ポリマー水溶液によるゲル化現象の解明と特性を調べて理論的に体系化し、インスリン経口投与システムについて系統的に研究した結果を全 8 章で展開している。

第 1 章は本研究の背景と意義、また薬物担体としてのハイドロゲルに関する研究例、そして消化器官における消化・吸収機構と今までの経口投与戦略について記している。

第 2 章ではリン脂質極性基を側鎖に有する MPC ポリマーから生成するハイドロゲルのゲルについて、物理化学的な特徴を記述している。MPC ユニットを含む Poly[MPC-co-メタクリル酸(MA)] (PMA) と Poly[MPC-co-*n*-ブチルメタクリレート (BMA)] (PMB) の水溶液の濃度を変化させて調製し、それぞれの水溶液を所定の比率で混合し、室温にて MPC ハイドロゲルを生成している。この液体—ゲル転移メカニズムは PMA のカルボキシレートアニオン基が PMB によって形成される分子間会合体内の疎水場の低い極性と誘電率によりカルボキシル基化し、水素結合を形成することを明らかにした。MPC ポリマーハイドロゲルはスポンジ構造を持ち、吸水速度が大きく、また高含水率となることを見出している。ハイドロゲルの単性モデュラスは PMB の比率に依存していることを明らかにしている。これらのハイドロゲルの中の水の状態を分析し、自由水が 90% 以上であることを示している。MPC ポリマー水溶液に塩を添加することによって水の構造に変化を起し、液体—ゲル転移現象にも影響を与えることを見出している。すなわち、添加する塩の種類によってゲル化の時間や機械的な物性の調節が可能であることを示している。

第 3 章ではハイドロゲルの pH 応答性について検討している。MPC ポリマーから生成するハイドロゲルは酸性条件下では水を吸収し、膨潤し、中性やアルカリ条件下では解離が起こることを明らかにしている。膨潤する場合、ハイドロゲルは吸水とともにポリマーの一部は溶解し、また PMA の比率が高いハイドロゲルでは完全解離時間が遅くなると述べている。PMA の比率が増加すると分子内架橋点数が増加し、また PMB の比率の増加では分子間の架橋が多くなる。分子間架橋点数が増えるとハイドロゲルは安定し、機械的にも強くなることを示している。ハイドロゲルの数平均架橋点間分子量を計算し、PMA の比率が下がると数平均架橋分子量も減少することから MPC ポリマーハイドロゲルの新しい構造モデルを提案している。

第 4 章では MPC ポリマーハイドロゲルの薬物送達メカニズムに関する研究を数学的に計算し、体系的

にまとめている。ポリペプチド薬物を含有する MPC ポリマーハイドロゲルは酸性水溶液での膨潤により薬物を Non-Fickian メカニズムにて放出をすることを証明している。この時、放出パターンは薬物の特性ではなく、ハイドロゲルの性質に依存することから、酸性条件での放出はハイドロゲルのポリマー消失に原因があると示している。中性やアルカリ水溶液では表面侵食による薬物の放出が起こり、この時の放出もカルボキシル基間の水素結合の消失によって分離されるポリマーと水の放出とともに行われることを見出している。この傾向は薬物の疎水性や分子量に依存し、100%の放出まで到達する時間は薬物の種類によって異なることを示している。

第5章では MPC ポリマーハイドロゲルによるインスリン経口投与システムについて述べている。インスリンの経口投与のためにインスリン含有 MPC ポリマーハイドロゲルを構成している PMA と PMB の分子量、混合比率、そしてポリマーの濃度の調節により、中性条件での放出挙動に与えるこれらの因子の効果について検討している。すなわちこれらの因子を変えることによって放出時間を 30 分から 13 時間まで調節できることを明らかにしている。また、ハイドロゲルの強度や孔の大きさを調節することにより、胃の中と同じ pH 環境での滞留中に起こるゲルの破壊と過膨潤を防止出来ると提案している。

第6章では小腸に存在する M 細胞を標的としたインスリン送達システムについて述べている。M 細胞にインスリンを送達するために、疎水性が強い会合性 MPC ポリマー (PMB30W) とインスリンの複合体の研究を行っている。PMB30W は水溶液中で疎水場による安定な複合体を形成する。CD スペクトル解析を通じて PMB30W-インスリン複合体のインスリンには変性が見られないことを確認している。PMB30W-ポリペプチド薬物の複合体の溶液よりフィルムを調製して MPC ポリマーハイドロゲルの中に担持し *in vitro* 条件で重さの変化を調べている。この結果、ハイドロゲルは酸性条件で膨潤し、中性条件で解離する。PMB30W-インスリン複合体が入った場合徐々に重量が減少してインスリンが放出されることを述べている。

第7章ではより高効率のインスリン経口投与システムを作るために、大腸にインスリンを送達するハイドロゲルを設計している。インスリンは内膜に含有し、エチレンジアミン四酢酸・二ナトリウム(EDTA)を外膜に含む構造を持ち、時艱的な制御が可能な二重膜ハイドロゲルを調製している。このハイドロゲルの最終目的部位は大腸であるものの、小腸で放出されるインスリンは EDTA により保護され、小腸による吸収も高める。これは EDTA がカルシウムイオンとの相互作用を起こし、消化酵素の反応を防ぐ効果があり、また細胞間結合を広げる効果があるため、EDTA と一緒に放出されたインスリンは効率的に小腸に吸収され、残った大部分は大腸で放出されると提案している。pH 水溶液での膨潤や解離が互いに異なって、大腸まで運ばれたインスリンの比率は最大 60%–70%まで抑えることができると示唆している。

第8章は本研究をまとめている。

これらの系統的研究の遂行により MPC ポリマーハイドロゲルのゲル化機構を具体的にモデル化した。また、このハイドロゲルの pH 応答性と薬物放出メカニズムを数学的に体系化し、MPC ポリマーハイドロゲルの特性と経口投与用ハイドロゲルとしての可能性について明確にした。そして高効率のインスリン経口投与システムの実現に向けて MPC ポリマーの構造、組成に注目したハイドロゲルシステムの構築を行った。これらの研究成果はポリペプチド製剤の新しい投与形態を開拓するものであり、バイオマテリアル工学の発展にも多大な貢献をするものである。

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る。