

## 論文の内容の要旨

### Novel Biointerfaces Composed of Phospholipid Polymers Having Fluorinated Segments for Controlling Biointeractions (生体との相互作用の制御を目的とした含フッ素セグメントを有する リン脂質ポリマーからなる新規バイオインターフェース)

井上祐貴

多くの生物学的反応が最初に誘起されるバイオマテリアル表面は、生体とバイオマテリアルとの相互作用に大きな役割を果たしている。そのため様々なバイオマテリアル表面の設計概念が提唱されてきた。特に近年、バイオマテリアル表面は「生体の代替を担う」ために効果的な特性改質がなされるだけでなく、生体との相互作用の詳細を理解するための場としての重要性が高まっている。これまで提唱されてきた表面設計により、バイオマテリアルの発展に必要な様々な特性が明らかとなってきているが、マテリアルと生体との微細かつ特異的な相互作用、たとえば、タンパク質吸着や細胞接着を制御するマテリアル表面の設計はなされていない。このようなバイオマテリアル表面を創製するためには、その構造や特性をより精密に規格することが必要であると考えられる。

そこで本研究では、生体との微細な相互作用を制御するためのバイオマテリアル表面を創製することを目的とした。すなわち、リビングラジカル重合法により精密に規格されたモノマーユニット配列を有するポリマーを合成し、表面特性改質を行った。モノマーユニット配列としてランダムコポリマーおよびブロックコポリマーに加えて、分子内でモノマーユニット組成が連続的に変化する傾斜型コポリマーに着目した。さらに、モノマーユニット配列による表面構造や特性の差を明確にするため、特性の大きく異なるモノマーユニットを使用した。つまり、極性モノマーユニットとして側鎖にリン脂質極性基を有する 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を、非極性モノマーユニットとしてフルオロアルキル基を側鎖に有する 2,2,2-trifluoroethyl methacrylate (TFEMA) を用いた。

近年、リビングラジカル重合法を用いて合成した構造明確なポリマーのバイオマテリアルへの応用は非常に注目を浴びている。モノマーユニット配列が高度に規格されたポリマーによるバイオマテリアル表面の改質に関する本研究は、マテリアルと生体との微細な相互作用の解明に大きな福音をもたらすと考えられる。

現在報告されている傾斜型コポリマーは styrene、*n*-butyl acrylate、methyl methacrylate など一般的で反応性などが良く知られたモノマーユニットを用いて合成されている。本研究では特性が大きく異なり、反応性も未知である MPC と TFEMA を使用するため、まずランダムコポリマーの

合成によりその反応性、リビングラジカル重合法の適応性、反応速度について調査した。結果、MPC と TFEMA からなる系はリビングラジカル重合が進行することが分かった。さらに反応性の指標であるモノマー反応性比は MPC、TFEMA それぞれ 1.43、1.06 であり、またランダムコポリマーは統計的な理想的な統計的モノマーユニット配列を有していることが分かった。反応速度定数は TFEMA がモノマー濃度に依存しなかったことに対し、MPC はモノマー濃度の増加に対し大きくなった。

傾斜型コポリマーの合成は反応速度の大きな MPC モノマー溶液に熱を加えながら TFEMA を添加して行った。TFEMA の添加速度を MPC の反応速度にあわせて調整することで、純水に対する溶解性の異なる二種類の傾斜型コポリマーの合成に成功した。

MPC と TFEMA からなるブロックコポリマーもリビングラジカル重合法により合成できた。

モノマーユニット配列の異なる三種類のコポリマーのバルクでの相構造を熱分析により調査した。ランダムコポリマーは単相状態でありブロックコポリマーは相分離状態にあった。ブロックコポリマーの相分離構造は MPC セグメントと TFEMA セグメントの極性の大きな差異によるものであると考えられた。一方、傾斜型コポリマーには明確な相構造が存在しなかった。

ランダムコポリマーおよびブロックコポリマー表面の構造を XPS 測定と TEM 観察により解析した。ランダムコポリマー表面は乾燥状態で非極性の TFEMA ユニットが表面に配向した。ブロックコポリマー表面には海-島構造やラメラ構造などのマイクロドメイン構造がバルクのモノマーユニット組成に対応して存在することが示唆された。一晚純水に浸漬させ凍結乾燥した擬似水和表面の XPS 測定により、ランダムコポリマー、ブロックコポリマーとも極性の MPC ユニットが表面に配向していることが分かった。これは MPC ユニットの水との強い親和性に由来すると考えられた。

ランダムコポリマー、ブロックコポリマーおよび傾斜型コポリマー表面の濡れ性を、静的および動的接触角測定により解析した。ランダムコポリマー表面の濡れ性は TFEMA ユニットが配向した表面で低かった。ブロックコポリマーはランダムコポリマーに比べ、MPC ユニット組成が低い表面でも濡れ性が高かった。これはブロックコポリマー表面に形成されたマイクロドメイン構造に由来すると考えられた。一方、傾斜型コポリマーはその濡れ性が二種類の表面で劇的に変化した。

動的接触角における後退接触角は、高い表面張力を有するモノマーユニットに影響を受ける接触角である。全てのコポリマー表面の後退接触角は小さかったことから、水中に浸漬させることで MPC の親水性の効果がモノマーユニットの組成、配列にかかわらず発現された。

ランダムコポリマーおよびブロックコポリマー表面の水と接触した状態の物理的な特性を調べるため、ゼータ電位測定を行った。MPC ユニットで覆われた表面の電位は中性であることが知られている。MPC ユニット組成の低いコポリマーを比較すると、ブロックコポリマー表面は中性であったが、ランダムコポリマー表面はやや負の電位になっていた。これは MPC ユニット

組成の低いランダムコポリマー表面が一部 TFEMA ユニットに覆われていることを示唆した。

ランダムコポリマーおよびブロックコポリマー表面に吸着したタンパク質の定量を行った。血栓形成を誘起するフィブリノーゲンと比較すると、ブロックコポリマー表面においてランダムコポリマー表面より有意にその吸着を抑制した。マイクロドメイン構造が形成されたブロックコポリマーは低い MPC ユニット組成でもタンパク質吸着抑制効果が発現された。