

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 井上 祐貴

本論文は、低侵襲治療を目指した医療材料の基本的性質であるマテリアルと生体との相互作用を制御するポリマーマテリアルの設計概念の提示および精密合成法の確立を目的としている。マテリアル表面（バイオインターフェース）の構造・特性をナノオーダーで制御すべく、ポリマー中のモノマーユニット配列に着眼している。その中で、モノマーユニットの組成がポリマー鎖に沿って傾斜する傾斜コポリマーの精密合成法を研究し、マテリアルの表面改質に利用するという独創的視点に立ち、リン脂質極性基およびトリフルオロアルキル基を有するポリマーの分子設計からその表面の物理化学的・生物学的評価までを系統的に研究している。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）ポリマーは側鎖に細胞膜の主成分であるリン脂質極性基を有するポリマーバイオマテリアルである。また、2,2,2-トリフルオロエチルメタクリレート（TFEMA）は含フッ素モノマーであり、MPCと大きく異なる特性を有する。本論文では、リン脂質極性基を含む傾斜コポリマーを世界ではじめて実現するための反応特性の調査をし、これよりリビングラジカル重合法によるポリマー分子内のモノマーユニット配列の制御、バイオマテリアルとして応用する際に重要な表面構造や表面の物理化学的・生物学的特性とポリマー中のモノマーユニット配列との関連性などについて系統的に全6章で展開している。

第1章では、社会的背景、目的、意義、および周辺領域の研究例の概観を通し、本研究の新規性・独創性を示しており、以降の各章への導入となっている。

第2章では、傾斜コポリマーを合成するために重要な各モノマーの反応特性を、ランダムコポリマーの合成により調査している。モノマーユニット配列の精密な設計のため、できるだけ反応性が類似するメタクリル酸エステルモノマーを選択し、反応性や反応速度の具体的な数値を算出することで、傾斜コポリマーの合成に基礎的な情報を与え、より簡便に、速度論的に進めている。また、ここで合成されたランダムコポリマーを表面解析の参照材料とすることでより幅の広い研究となっている。

第3章では、具体的なモノマーユニット配列の制御法としてとしてリビングラジカル重合法を適用し、傾斜コポリマーおよびブロックコポリマーを合成している。特にリビングラジカル重合法の中でも操作の簡便性を考慮し、可逆的付加-開裂型連鎖移動重合法（RAFT重合法）および光リビングラジカル重合法を用いてポリマーの合成を行っている。傾斜コポリマーの合成には一方のモノマーを重合系に断続的に添加するセミバッチ型の重合法を用いている。また、傾斜コポリマーの合成の確認は、鎖長とモノマーユニット組成の関係および鎖長と分子量の関係を継時的に評価することで行っている。これらの手法により、2種類の傾斜コポリマーの合成に成功している。

第4章では、これまでに得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コポリ

マーのバルクおよび表面の構造を調査している。ランダムコポリマーは単一相構造をバルクでとっていることが熱特性の調査より明らかとなった。また、ランダムコポリマー表面には乾燥状態で疎水性の TFEMA が配向した表面構造が存在することが明らかとなった。周囲の環境が水の場合、親水性の MPC ユニットが配向することもわかった。ブロックコポリマーは明確な相分離構造をバルク状態で有していることが明らかとなった。また、それに対応してブロックコポリマーの乾燥表面にはマイクロ相分離構造が形成されていることが明らかとなった。これらは MPC と TFEMA の特性の大きな違いに起因すると考えられた。周囲が水の場合、MPC セグメントが配向することが明らかとなった。一方、傾斜コポリマーのバルク特性はランダムコポリマーやブロックコポリマーと大きく異なり、明確な相構造有していないことが示唆された。また、その表面の構造もランダムコポリマー表面やブロックコポリマー表面と異なり、TFEMA の配向が起きなかった。

第 5 章では、精密な配列を有するポリマー表面の静的・動的濡れ性や電位およびタンパク質の吸着量を評価し、前章で明らかとなった構造との相関を述べている。ランダムコポリマーとブロックコポリマーを比較すると、水との平衡化状態においてもブロックコポリマー表面は MPC ユニットの表面電位の中性性およびタンパク質の吸着抑制などの特性が支配的であることが明らかとされた。これはブロックコポリマー表面に形成されたマイクロ相分離構造に起因するものだと考えられた。一方、傾斜コポリマー表面はポリマー末端の影響により比較的負電位となったにもかかわらず、タンパク質の吸着を効果的に抑制した。吸着タンパク質のコンフォメーション、配列などの調査により、傾斜コポリマーの特異な特性が示される可能性を示唆している。

第 6 章では、精密なモノマーユニット配列を有するコポリマーの合成、その表面の構造・特性の系統的な評価を総括している。これらの系統的研究の遂行により、生体との相互作用の制御を可能とするバイオインターフェースの設計概念の提示およびその基礎的な解析が行われた。ナノテクノロジーやバイオテクノロジーに多大な波及効果を持つバイオマテリアル工学領域の開拓を行なっている。

以上、医療に利用する器具の低侵襲性を高めるためにポリマーバイオマテリアルの分子設計に新しい概念提示と合成法を開拓したことはマテリアル工学の発展、応用展開に大きな貢献をした。

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。