

論文の内容の要旨

論文題目 : Preparation of Functional Hydrophilic Interfaces with Controlled Microstructure for Biomedical Applications

(微細構造を制御した親水性機能界面の構築とその生医学的評価)

氏名 平野 覚浩

(本文)

本論文は6章より成り、バイオマテリアルへの応用を主な目的とした、親水性高分子による界面の機能化に関する研究を軸に構成されている。

第1章では、研究の背景および目的についての概説が記されている。近年の生物・医学・薬学関連分野の目覚ましい進歩に伴い、それら各分野において用いられる材料、すなわちバイオマテリアルに対する要求性能もますますの高度化、複雑化の傾向にある。バイオマテリアルとは、広義には生体及び生体関連物質との直接的・間接的相互作用下において用いられる材料と定義され、したがってそれら物質との相互作用場である材料界面の設計は、バイオマテリアルの高性能化にとって極めて重要な問題として位置付けられている。本研究ではこのような背景の元、親水性高分子を用いた新規機能性界面の構築について検討を行った。界面を構築するための高分子として、近年その特性から注目を浴びているポリ(エチレングリコール) (以下 PEG と称する)、および従来より幅広く用いられているポリ(ビニルアルコール) (以下 PVA と称する) を出発物質として用い、それらの様々な誘導体による界面の構築について検討した。

PEG はエチル連鎖が酸素原子にはさまれた、極めて単純な分子構造を有する。その構造的な単純さにもかかわらず、他の高分子とは極端に異なる特異な機能をもつことから、生医学材料分野で非常に幅広く応用研究がなされている高分子である。ポリ(エチレングリコール) の特性として、(1) 低毒性、(2) 免疫原性を有さない、(3) 水および幅広い有機溶媒に溶解し、また極めて特異な溶解挙動を示す(4) 他の高分子との高い相分離性、などがあげられる。これらの特性に着目し、タンパク質へのコンジュゲーションによる体内ステルス性の付与、材料表面への固定化による非特異吸着の抑制能を付与する、ブロックコポリマーおよびグラフトコポリマーの一成分として用いることによる分子集合体形成への応用、などの試みがなされている。PVA はわが国で伝統的に研究されてきた高分子であり、分子量、けん化率の制御による水に対する溶解挙動の変化、側鎖への官能基の導入による機能化などが幅広く検討されている。紡績・成型技術が確立されていることとあいまって、透析膜などへの応用が図られている。

本研究においてはこれら二つの高分子をベースとし、特にナノ～マイクロスケールで

の構造に着目して界面構築を行い、それらの機能を評価した。第2章から第5章の各章において、詳細について論じている。第2章及び第3章では PEG を、また第4章及び第5章では PVA をベースとした界面設計及びその生医学方面への応用について、それぞれ論述している。

第2章及び第3章においては、PEG と疎水性連鎖とのブロック共重合体を用い、その相分離性を利用した表面構築法を検討した。疎水性連鎖としては、生分解性ポリマーとして知られているポリ(ラクチド) (以下 PLA と称する) を選択した。PEG は主としてエチレンオキサイドのアニオン開環重合によって合成され、これをマクロモノマーとするブロックコポリマー及びブロックコポリマーの合成が幅広く知られている。そこで、保護された官能基を有する重合開始剤を用いてエチレンオキサイドとラクチドの逐次開環重合を行うことで、両末端に異なる官能基を有する PEG/PLA (ヘテロ2官能性 PEG/PLA) を合成し、そのブロックコポリマーの自己組織化反応を利用した界面構築法を検討した。PEG/PLA ブロックコポリマーは水中で自己組織化によるコア-シェル構造を有する高分子ミセルを形成することが知られている。この点に着目し、アセタール-PEG/PLA-メタクリロイルという構造を有するブロックコポリマーを用い、内核を化学結合により安定化した反応性高分子ミセルを調製した。このナノ構造体を利用した表面の秩序構造の構築、及びその構造が有する特異な高分子篩効果を検討が第2章の骨子である。また第3章では、PEG/PLA ブロックコポリマーの自己組織を溶液中のみならず固相界面へ展開することを着想し、PLA 界面での PEG/PLA ブロックコポリマーの自己組織化による PEG 化界面の構築および応用展開を企図した。PEG 化界面がタンパク質及び細胞の非特異的吸着を高度に抑制することを利用し、微細加工技術との融合展開を図ることで、細胞の空間位置制御および機能性肝細胞マイクロアレイの調製について材料化学および細胞生物学の観点から詳細な実験を行い、その有用性についての議論を展開している。

第4章および第5章は、第3章においてその可能性が議論された機能性細胞マイクロアレイの構築に主題をおき、PVA を主骨格とする細胞非接着性を有する光反応性高分子材料を利用した研究についての論述から構成されている。第4章では、微細加工技術として広く知られている紫外光リソグラフィを用い、PVA 側鎖にアジド基を導入した材料による細胞マイクロアレイ用培養基板の直接調製法を確立し、物性評価および細胞パターンニング能の検討を行っている。第5章ではこの培養基板を用い、初代培養肝細胞のマイクロアレイ化およびその長期機能維持について、薬物代謝酵素の機能発現という観点から詳細な検討を加えた結果について論述している。

第6章において、これら一連の実験から得られた結果の位置付け、及びバイオマテリアル界面の設計について及ぼす波及効果について論述し、これらを総括することで次世代バイオマテリアル開発の将来展望について言及した