

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 朴 鍾 元

本論文は、最先端のバイオ技術を応用して医療診断を中心とした分野で社会に貢献できるバイオマテリアルと界面修飾法の創製を目的としている。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) 利用してバイオインタフェースをデザインし、疾病の診断や治療のデバイスを開発することを目指している。具体的には MPC ポリマー水溶液による会合体を生成し、それをマテリアル界面の修飾に応用している。さらに MPC ポリマーにエステル官能基を導入した機能性 MPC ポリマーを合成し、界面改質やポリマーナノ粒子製作などを行い、医療分野での医学診断の可能性について検討している。その結果については全 6 章で展開している。

第 1 章は本研究の背景と意義、また免疫測定に関する研究例、そして医学診断での免疫測定材用及びデバイスの界面改質の必要性について記している。

第 2 章では水溶性人工リン脂質ポリマーである、MPC ユニットを含む Poly(MPC-co-n-butyl methacrylate) (PMB)を用いて水晶振動子式 (QCM) 免疫センサーでのプロキシング効果と安定化効果の機能性について検討している。三つの種類の抗体が固定化された QCM 免疫センサーに対して八個の市販試薬との比較を行った結果、PMB の方が温度促進、長時間保存、検量線での実験結果によって固定化された抗体の免疫力を維持できた事を明らかにした。また、ヒト血清中での C 反応性タンパク質 (CRP) の検出実験では、他の試薬と比べ PMB を修飾した QCM 免疫センサーは血清中での他のタンパク質から起こるセンサー表面での非得意的結合の高効率的に抑制が可能であることを示している。

第 3 章では金表面に抗体を安定に固定化し、医学診断への応用を検討するため、従来のラジカル重合法により PMB にタンパク質の固定化を温和な条件で可能にする活性エステルユニットを導入し、poly(MPC-co-n-butyl methacrylate-co-p-nitrophenyloxycarbonyl) (PMBN)を合成している。水溶性及び両親媒性である PMBN の水溶液中での会合体生成特性について蛍光分子を用いて検討した後、PMBN の活性エステルに選択的にチオール分子を結合させた。表面重量変化を検出できる QCM を用いて金表面での吸着挙動の検討している。その後、多様な表面分析手法を用いてホスホリルコリン基の配列性を検討した結果、21.5%チオール化 PMBN を用いて金表面修飾を行った場合が最適であることを示している。その PMBN で修飾された金表面を用いてタンパク質の吸着抑制効果や固定化抗体の安定性を調べた結果、金表面にホスホリルコリン基を高度に配列させることによって MPC ユニットのタンパク質吸着の低減と安定性の向上が達成できることを認めている。

第 4 章では PMBN を用いて溶媒蒸発法により MPC ポリマーナノ粒子 (MPC-PNP) を調製している。粒子表面には MPC ユニットのホスホリルコリン基は高密度で表面に配列されている事を表面解析法を駆使して明らかにしている。牛血清アルブミン (BSA) を用いて非特異吸着実験を行った結果、ポリスチレン粒子との比較により MPC-PNP の場合、ホスホリルコリン基によるタンパク質吸着が抑制されることを明らか

にしている。粒子の表面上にある活性エステル基を用いて抗 CRP 抗体を結合させ免疫凝集反応方法によって血清中での CRP 検出の可能性について検討を加え、抗 CRP 抗体結合ポリスチレン粒子と比べ、高い検出感度と安定性を発現できることを明確に示している。これらのことから、新しい高感度診断デバイスとしての有効性を結論している。

第 5 章では機能性検討を行った MPC-PNP を用いて QCM 免疫センサーでのシグナル増幅による分析感度向上について議論を加えている。QCM 免疫センサーを用いてターゲット分子であるビスフェノール A (BPA) との抗原 - 抗体反応後、抗 BPA 抗体結合 MPC-PNP を添加し、第 2 段目抗原 - 抗体反応を行っている。センサー表面上での粒子による大きい重量変化によって、BPA に対する分析感度は第 1 段目反応と比べ、約 8 倍もの増幅が可能となったことを認めている。これらの研究結果により、MPC ポリマーを用いて医学診断で用いられる材料やデバイスの表面をデザイン及び抑制によって高感度・高信頼性医学診断が実現できると結論している。

第 6 章では本研究をまとめている。

これらの研究の遂行により MPC ポリマーを用いたバイオインタフェースの構築によって、界面に固定化された生体分子の安定性と他のタンパク質からの非特異吸着の抑制を実現し、ヒト血清中でのターゲット分子を高感度及び高信頼性で検出することを明らかにしている。この界面改質の知見を基にして、粒子の表面に高密度でホスホリルコリン基が配列した人工細胞膜バイオインターフェイスの構築により、ポリマーナノ粒子の医学診断での新しい診断材料の開発に成功している。これらの結果はバイオマテリアルを中心とした材料工学の新たな分野を開拓し、これを基盤として医学診断分野に多大な波及効果与えると判断できる。

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。