

審査の結果の要旨

氏名 朴 篤植

近年の高分子合成科学の進歩は目覚しく、とりわけ、バイオ関連分野との接点で用いられる新しい機能性高分子材料の創出に対しての大きな貢献が期待されている。この時、重要となるのが種々リビング重合法の開発であり、一般的にリビング性を示す高分子反応は、分子量、分子量分布ともに制御された重合体を与えることから、精密な分子設計が望まれる構造体の構築には必要不可欠なものである。これまでは、その様なバイオ関連機能性高分子として、両親媒性かつ生体適合性に優れたポリエチレングリコール(PEG)誘導体の合成と末端への種々官能基の導入などの研究が代表的な例であるが、申請者は、低毒性かつ両親媒性ポリオキサゾリン(POx)誘導体に着目し、これらの精密合成法の確立による新規機能性高分子材料の開発を目的とした。特に、オキサゾリンの2位がイソプロピル基に置換されたモノマー(2-イソプロピル-2-オキサゾリン)(iPrOx)から得られる高分子は、ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)と同様に、生理的条件付近に下限臨界共溶温度(LCST)を有する温度応答性高分子であることに着目し、新たに、両末端に異なる官能基が導入できる末端反応性ポリ(2-イソプロピル-2-オキサゾリン)(PiPrOx)の精密合成ルートの確立を目指した。申請者はこのような研究の背景に基づいて、種々末端官能基を有する温度応答性 PiPrOx の精密合成のみならず、外部温度に敏感に応答するポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルを設計・調製して、その特性解析から得られた実験結果をもって、医・工学的な分野への応用を視野に入れて検討した内容を本学位請求論文としてまとめている。

第1章は序論である。ここでは、従来の PEG 表層を有する高分子ミセル形ドラッグデリバリシステム(DDS)の一般的な特徴とその有用性に触れるとともに、更なる機能性を付与した DDS 構築のための新規温度応答性高分子材料の必要性とそのインテリジェント DDS への展開可能性を中心に、本研究の意義及び論点を明確に繰り広げている。

第2章では、両末端に異種官能基が導入された温度応答性 PiPrOx の精密合成ルートの確立について詳細に検討している。一般的に PiPrOx は、リビングカチオン重合機構に従うものと知られているが、定量的な重合条件が確立されていなく、かつ、異種両末端官能基の導入に成功した報告例もない状態であった。そこで、申請者は、重合条件の徹底的な検討を通じ、副反応発生機構が重合温度と深く関係していることを見出した。詳しくは、低温条件(約 40 °C)下では分子量分布の非常に狭い($M_w/M_n \leq 1.03$)重合体が得られ、 α 末端にはアセタル基、プロパルギル基、かつ、 ω 末端には水酸基、アクリレート基、チオール基、一級アミノ基などの様々な官能基が定量的に導入できることを実証した。また、得られた PiPrOx 誘導体の温度応答挙動を濁度測定により評価し、生理的条件近傍に LCST が存在することやポリマーの分子量の厳密な制御による LCST のコントロールも可能であることを結論づけている。

第3章では、温度応答性高分子ミセル型 DDS への展開を目指し、申請者は、片末端に一級アミノ基を有する PiPrOx をマクロイニシエーターとして用い、2種類の α -アミノ酸 N-カルボキシル無水物(BLA-NCA, Lys(Z)-NCA)のアニオン開環重合から、ブロックイオノマーの合成を行った。その結果、反対荷電を持つ2種類のブロックイオノマーが、狭い分子量分布($M_w/M_n \leq 1.2$)を示しながら定量的に得られていることが確認された。このことから、一級アミノ基を有する PiPrOx は、NCA を効率的に重合させることが確認され、DNA や酵素などの荷電性生体分子との PIC ミセルが形成できれば、外部温度に応答し特定細胞との疎水性相互作用が誘発でき、かつ、体内に直接遺伝子を導入する *in vivo* 遺伝子治療を目指した高分子ミセル型遺伝子ベクターへの展開が期待された。申請者は、その予備実験として反対荷電を持つ2種類のブロックイオノマー同士の PIC ミセルを形成し、そのミセルの生理的条件下における安定性や温度応答挙動などの物性評価を詳細に検討している。併せて、ミセル表面層のように高分子鎖の局所濃度が著しく高い環境下での PiPrOx の応答温度(T_{cp})は、試料溶液調製時の濃度に依存せず、ほぼ一定な値(約 32 °C)を示すことが明らかとなった。温熱療法などに有用な温度応答性 DDS キャリアーとしての応用を考えると、PIC ミセルの T_{cp} が広範な濃度変化に依存せずほぼ一定であることは非常にメリットである。なお、それぞれのブロックイオノマーが単独では全く T_{cp} を示さないことから、温度応答性 DDS キャリアーとしての目的を達成した後、解離されたフリーのブロックイオノマーが体内に長期間蓄積されることなしに、排出されやすい可能性も示唆された。

第3章で検討した温度応答性 PIC ミセルの物性評価のデータをもとに、荷電性ブロックイオノマーとプラスミド DNA(アニオン性)あるいは lysozyme(カチオン性)との PIC ミセルの形成をそれぞれ試みたが、何れの系でも安定なミセルの形成は達成できなかった。その理由としては、ポリアミノ酸セグメントの長さ(DP = 50, 80)に対する PiPrOx の鎖長(DP = 45)が、安定なミセルを形成するには十分ではなかったことが上げられた。また、PIC ミセルの T_{cp} が約 32 °C 付近という割と低い値を示したのも、人体中 DDS キャリアーとしての応用を考えると改善しなければならないところであった。そこで第4章で、申請者は、温度応答性ポリマーの一次構造におけるモノマー反復単位の親・疎水性のバリエーションが LCST の制御とも深く関係していることに着目し、iPrOx と親・疎水性の異なる各種 2-オキサゾリン(コモノマー)を様々な割合で混合させ、単分散な POx 共重合体を合成することにより、PiPrOx の LCST を精密、かつ、広範(約 25 ~ 70 °C)に制御したシステムの構築に成功している。

以上のように機能性高分子材料の新規合成法の確立を出発点として、高感度に制御可能な高分子温度計や表示デバイスなどの工学的な応用への展開のみならず、遺伝子治療などのインテリジェント DDS へと多義に渡った展開が期待できる医用高分子材料の創出に向け、申請者は、種々末端反応性 POx 誘導体の精密重合から温度応答性 PIC ミセルの安定な形成を通じて、材料の優れた機能を決定付ける最大の要因が精密な材料設計とそれを実現できる確かな合成ルートの確立にあることを見出した。本論文の内容は、その独創的なアプローチや得られた成果の高い有用性から考えて、医・工学の分野において極めて秀逸であると判定される。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られる。