

## 論文の内容の要旨

### Matrix preparation for biomolecules immobilization by photodimerization reaction

#### (光二量化反応を用いた生体分子固定化マトリックスの創製)

山口 順

本研究では、光を利用し、包括法による生体分子固定化可能なマトリックスを作成できるポリマーバイオマテリアルを提案する。これまで光エネルギーにより流動性素材を選択的に硬化させ、所望の形状の立体物を創成する加工法である光造形技術は、プラスチックの成型加工や半導体製造工程におけるフォトリソグラフィ工程でのレジスト材として多くの分野に利用されている。光造形技術の利点は、化学・物理架橋技術に比べ、広い温度範囲において所望の立体物を簡便・迅速に形成可能なことである。また、造形過程において温度的に温和な条件で反応が進行するため、生体分子に障害を与えないことも挙げられる。近年のバイオテクノロジーにおいて、光架橋などの光化学反応の特性を用いることは、バイオチップにおけるバイオセパレーションのための微小構築物や三次元的スキャホールドの製作技術への応用に広がりを見せている。その中で、特にタンパク質、DNA、および細胞などの生体分子を扱うようなバイオチップの構築物であるマイクロハイドロゲルゲート、バルブや、バイオセンサーのための酵素固定化膜では、生体適合性を有することが重要となる。一般に、これらの目的に使用される高分子材料は、多糖類、ポリペプチドや親水性合成高分子である。これまで、光架橋性ポリマーバイオマテリアルとして知られているスチルバゾリウム基を有するポリビニルアルコール(PVA-SbQ)はバイオセンサーにおける酵素固定化膜として実用化された。しかしながら、PVAは親水性材料ではあるが、PVAは比較的生体物質と適合性が良いとされているものの、ナノバイオ領域を考えた場合には、より高い性能のポリマーバイオマテリアルが必要となる。目的のポリマーが求められる特性として、光により簡便・迅速に反応が進行すること、水中で反応が進行すること、光照射により得られるマトリックスが高いタンパク質吸着抑制効果を持ち、高い生体分子透過性を示すこと、また、生体分子を固定化した際、生体分子がマトリックスへ効果的に固定化されており、その活性を維持できることが挙げられる。そこで、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)と4-(4-メトキシシナモイルメトキシシナモイル)フェニルメタクリレート(MOCPMA)とを共重合し光反応性リン脂質ポリマー(PMMC)を合成した。これまでの研究で、ホスホリルコリン基を有するポリマーは素晴らしいタンパク質吸着抑制と細胞粘着抑制を示すことが確認されてきた。これらのポリマーはモノマーとしてMPCと他のビニル化合物により構成されている。MOCPMAユニットは光照射によりシナモイル基の二量化反応により架橋する。さらにこのMOCPMAはバイオマテリアルへの応用も報告されていることより、生体適合性を持つことが期待できる。また、光二量化反応を採用しているため、架橋点を選択的に形成していくことより、生体分子への影響を軽減できると考えられる。そして、MPCを一成分として得られるハイドロゲルは高含水率であり、高い生体成分透過性を示すことが期待され、高い生体適合性から、固定化の際の高い酵素活性維持を期待できる。

本論文は Chapter 1~5 で構成されている。Chapter 1 は、本研究における背景および目的について書

いた。Chapter 2 では、MPC と MOCpMA とを共重合し各組成の PMMC を合成した。得られた PMMC の特性評価と、IR、UV-VIS および蛍光測定を行い、水中およびエタノール中における光反応速度違いについて検討した。本章で、光架橋可能な新規ポリマーバイオマテリアルの創製に成功した。Chapter 3 では、Chapter 2 で得られた PMMC を照射により水ゲルを合成し各種特性評価（ゲル化率、含水率、微細加工、タンパク吸着試験）を行った。本章で、PMMC を用いることにより高含水率で微細加工可能な水ゲルの合成に成功した。また従来バイオセンサーにおける酵素固定化膜として実用化されていた PVA-SbQ に比べてタンパク吸着抑制に優れた水ゲルを合成できた。したがって、PMMC を用いることにより高い溶質透過性を示す水ゲルマトリックスを構築できることが示唆された。Chapter 4 では、PMMC を用いて包括法によるグルコースオキシダーゼ（GOD）の固定化を行い、固定化された GOD の活性は呈色試験により確認した。本章で、PMMC を用いることにより PVA-SbQ と同様に酵素固定化マトリックスを作成することが可能であることが確認された。Chapter 5 は、本研究にあたっての結論を述べた。

今回提案した PMMC による水ゲル合成プロセスを用いると、単純操作でポリマーバイオマテリアルを微細加工できるような材料及び技術を確立することが出来き、再生医療分野で必須な三次元的スキャホールドや損傷部位の縫合を行う必要がなくなる組織封止材を体内で直接造型できるような技術の確立も可能であると考えられる。以上のように、光反応性ポリマーバイオマテリアルの創製が可能となれば、バイオマテリアルの使用範囲を広げることが可能になると考えられる。