

審査の結果の要旨

氏名 木村 美都奈

ハイドロゲルは生体組織に多く見られる構造であり医療用デバイスとしての応用が期待されているが、その中でも複雑な患部の形状に合わせて調製可能で侵襲性の低い spontaneously formed hydrogel(その場で調製できるハイドロゲル)はソフトバイオマテリアルとして期待されている。本研究は、生体内で見られる分子間相互作用により自発的にゲル化する、生体親和性に優れた水溶性ポリマーを 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を主成分として分子設計した。ゲル化の駆動力となる分子間相互作用として、水素結合、イオン結合、静電相互作用、化学結合の 4 つについて系統的に研究を行った。組織表面との相互作用にも着目し、組織への接着、非接着を制御できるよう分子設計を行った。それぞれのハイドロゲルの特性評価を行い、優れた生体適合性を有する自発的ゲル化ソフトマテリアルの応用についても検討した。

本学位請求論文は全体で6章から構成されている。

第1章は本研究の背景と意義、現在提案されている自発的ゲル化ハイドロゲルの課題について系統的にまとめて、生体との接着、非接着を制御するマテリアル設計概念を提示している。

第2章では自発的ゲル化するMPCポリマーの分子設計と機械的特性についてまとめている。水素結合型ハイドロゲルは、疎水性モノマーユニットが形成する疎水性ドメインの近傍でカルボキシル基の解離が抑制されることを利用している。ベンゼン環のスタッキング効果の導入や、モノマーユニット配列を制御したブロックポリマーについても設計を行い、ゲルの機械的特性がポリマーの分子構造に依存することを明らかにした。また、水素結合性ハイドロゲルに FeCl_3 によるイオン架橋を導入することにより、緩衝液中での安定性が向上した水素結合+イオン架橋型ハイドロゲルも設計した。 FeCl_3 の濃度により機械的性質を制御することも確認している。カチオン性およびアニオン性ポリマーから形成される静電相互作用型ハイドロゲルも緩衝液中で高い安定性があることを明確に示している。また、疎水性モノマーユニットの導入や、モノマーユニット配列を制御したブロック、グラフトポリマーについても設計を行なっている。活性エステル基を高密度に表面に有する粒子と、アミノ基を有する MPC ポリマーから調製する化学架橋型ハイドロゲルについても設計を行なっている。最初に粒子を組織表面に適用し、次にポリマー水溶液を添加することであたらしい生体接着機構を考案している。ここでは粒子-組織間で組織接着性が、ポリマー層によって非接着性が発現するとしている。

第3章では水素結合型ハイドロゲルの生体適合性および薬物徐放性について検討し、薬物リザーバーとしての評価を行なっている。MPC ポリマーはいずれも生体に適用する濃度においては高い生体適合性を示していた。また、リザーバーのポリマー-薬物間の相互作用や薬物自体の溶解性、水素結合性ユニット配列などの要因に依存した薬物放出挙動が観察され、薬物に応じて選択できる薬物リザーバーとしての可能性を示している。

第4章では水素結合＋イオン架橋型ハイドロゲルの生体適合性および抗癒着性について検討し、抗癒着材としての評価を行なっている。導入した FeCl_3 の酸化ストレスの影響が *in vitro* では見られたが、*in vivo* では組織の治癒を阻害することなく癒着を抑制していた。組織の治癒を阻害せずに癒着を効果的に抑制できるよう FeCl_3 の濃度を最適化していく必要はあるが、水素結合＋イオン架橋型ハイドロゲルは抗癒着材として期待できる特性を備えていることを明らかにしている。

第5章では静電相互作用型ハイドロゲルの細胞毒性と組織接着性を評価し、軟組織接着材としての性質を検討している。従来、医療接着材として利用されているアルデヒド系接着剤を取り上げ、高い毒性を示すことが知られている glutaraldehyde と比較して、MPC ポリマーの細胞毒性はいずれも低いことを *in vitro* において示している。また、組織接着力はフィブリングルーンに比較して低いことを見いだしているが、含水率、および polyion complex 形成/粘着力発現に寄与する電離性モノマーユニットの比率を制御することで、静電相互作用型ハイドロゲルの粘着性を向上できる可能性を示している。

第6章は総括である。

本研究では生体内に見られる分子間相互作用を利用して自発的ゲル化を示すマテリアルとして、MPC を主成分とする水溶性ポリマーを系統的に評価している。また、組織表面との相互作用に着目し、接着と非接着を制御できるような分子設計法を提案し、この合成をポリマー構造の制御も含めて行なっている。その結果、場所を選ばず調製することが可能であり、生体内で軟組織に接触して用いることのできる生体内分解性ソフトバイオマテリアルを創製に新たな可能性を示している。加えてこのように分子間相互作用に着目して系統的に分子設計、精密合成および機能評価を行った研究はなく、バイオマテリアルの研究領域に新しいソフトバイオマテリアル創製概念を明確に提示しており、マテリアル工学の新たな発展と医学領域への展開を誘引する研究と評価できる。

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。