

審査の結果の要旨

氏名 森作俊紀

医学・生化学の革新的発達に伴い、生体由来成分との相互作用を高いレベルで制御できるバイオマテリアルに対する要望が急速に高まりつつある。特に、デバイス表面でのタンパク質吸着が高度な機能発現を阻止し、かつ生体に影響を与えることが問題視され、タンパク質非吸着性バイオマテリアルの開発に大きな期待がなされている。本研究では、タンパク質吸着を長期間にわたって抑制可能なバイオマテリアルの分子設計の指標として、マテリアル表面で生じる水和構造をパラメータとして捉えかつ制御する方法論が重要との作業仮説を提案している。

本論文は全5章から構成されている。

第1章は、本研究の背景と意義、および水和構造をパラメータとしたマテリアルの設計概念を提示している。

第2章では、試料とする poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC))、poly(methoxyoligo(ethylene glycol) methacrylate(Me(EG)_nMA) n=4, 8)ハイドロゲルの合成手順、熱量測定と核磁気共鳴(NMR)による緩和時間測定の基礎理論についてまとめられている。ここでは poly(MPC)、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲルの平衡含水率を 86–97wt%の範囲に制御している。このことから、同程度の平衡含水率をもった poly(MPC)、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲル間の水和を比較できるとしている。

第3章では、poly(MPC)、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲル中の水の状態が、示差走査熱量測定によって評価されている。すべてのハイドロゲル中の水は、自由水と不凍水の2種類に分類される。各ハイドロゲルの自由水と不凍水の量がそれぞれ平衡含水率に対してプロットされた結果、自由水の量は、同程度の平衡含水率をもったハイドロゲル間でほとんど違いが観察されないが、不凍水の量は大きな違いをもつことを示している。poly(MPC)ハイドロゲルの不凍水の量は、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲルより大きく、平衡含水率の増加に対して不凍水の量は一定であるが、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲルでは、不凍水の量は線形に増加することを明らかにしている。これは、poly(MPC)ハイドロゲルを構成している poly(MPC)鎖同士の水和層の重なりがないことに由来すると考察している。さらに、poly(MPC)ハイドロゲル中の不凍水の起源について、極性基(ホスホリルコリン基)と水分子間の水素結合だけでなく、ホスホリルコリン基と水分子間の双極子—双極子相互作用、ホスホリルコリン基末端のトリメチルアンモニウム基近傍の疎水性水和の可能性を示している。

第4章では、poly(MPC)、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲル中の水の分子運動性が、¹H NMR による緩和時間測定によって評価されている。その中で、分子運動性を表すパラメータとしてスピン—格子緩和時間(T₁)、スピンスピン緩和時間(T₂)を利用している。各ハイドロゲルの T₁ と T₂ を室温下

で測定した結果、同程度の平衡含水率に対して T_1 は同様な値であることを明らかにしている。一方、poly(MPC)ハイドロゲルの T_2 は、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲルより高くなることが示された。ここで得られた T_1 と T_2 は、ハイドロゲル中の水の平均的な分子運動性を表すことを異なった状態の水のプロトン間の化学交換モデルにより説明している。また、poly(MPC)ハイドロゲル中の水の高い T_2 値が、poly(MPC)鎖近傍の水和水の高い分子運動性によるものであることを T_2 の理論的な解釈から説明している。さらに、各ハイドロゲルの自由水を凍結することで、水和水のみの分子運動性、分子運動のための活性化エネルギーを求めている。Poly(MPC)ハイドロゲル内の水和水の高い分子運動性を定量的に示し、活性化エネルギーの値から poly(MPC)ハイドロゲル内の水和水は熱力学的に安定であることを明らかにしている。

第5章では、タンパク質吸着を長時間抑制する水和構造およびタンパク質吸着の時間的な振る舞いを特徴付ける水和パラメータについて議論されている。Poly(MPC) ハイドロゲルは、poly(Me(EG)_nMA)ハイドロゲルと比べて、高いレベルでの水和能力の維持、そして水和水の高い運動性を有することを見出している。このことから、これら2つの因子が長時間のタンパク質吸着の抑制を与える水和構造であると結論づけている。また、水和能力と水和水の運動性を決めるパラメータである不凍水の量、 T_2 、水和水の分子運動のための活性化エネルギーが、タンパク質吸着の時間的な振る舞いを特徴付けることができると結論づけている。

以上のように、本研究では、poly(MPC)の水和構造に基づいて、タンパク質吸着を長時間抑制できるバイオマテリアルの分子設計のための概念を提示している。このように水和構造を評価することによって、個々のマテリアルのタンパク質吸着の抑制能力に関する情報を得ることが可能であり、これは動物実験によるバイオマテリアル評価の抑制にもつながる成果である。また、水和能力や水和水の運動性をより高める分子設計を行うことが、タンパク質の吸着を長期間抑制可能なバイオマテリアルの開発に必要不可欠であることを明確に示している。このように本研究は、バイオマテリアルの研究領域に新しい分子設計概念を導引しており、マテリアル工学の新たな発展をもたらす研究と評価できる。

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。