

## 審査の結果の要旨

氏名 徐 知勲 (そ じふん)

マテリアルへのタンパク質の吸着は、異物反応として誘起される免疫システム活性化や細胞応答観点からは抑制すべき問題点であるが、生体組織と一体化して長期間作動が求められる生体内埋め込み医療デバイスにおいては必要な現象でもある。したがって、マテリアル表面でのタンパク質の接触・吸着および構造変化・活性化の一連のプロセスを任意に制御する技術の確立は、先端医療において極めて重要な課題である。また、機能性タンパク質を固定化したマテリアルは、タンパク質の特異性を活かして分析、診断、治療などに応用されている。ここで、タンパク質の機能を長期間維持するための新規バイオインターフェイスが重要な役割を担うと考えられる。本研究では、ポリマー構造を分子レベルで精密制御し、タンパク質の吸着プロセスを制御できる新規バイオインターフェイスの創製を目標としている。すなわち、タンパク質の吸着・構造変化の抑制に効果的な 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーをリビング重合系により精密合成し、これを一成分としたマテリアル創製により新規バイオインターフェイスを構築している。さらに、タンパク質の吸着プロセスを制御する因子について、官能基の親・疎水性、密度および分布状態の3つの観点から系統的に検討している。

本論文は全4章から構成されている。

第1章は、本研究の背景と意義を解説している。すなわち、マテリアル表面に対するタンパク質の吸着プロセスと、これを制御するバイオインターフェイスの設計概念を説明している。一方において、タンパク質機能発現に重要なマテリアル構造についても言及し、ポリマーとタンパク質との複合化における機能発現機序について記述している。

第2章では、医療やバイオ分野で利用されているポリジメチルシロキサン(PDMS)を基材として、この PDMS 表面でのタンパク質の非特異的な吸着を抑制するポリマー設計と合成について述べている。さらに、様々な界面科学的手法により、バイオインターフェイスとしての機能発現を解析している。MPC と側鎖にシロキサンユニットを有するモノマーからなるランダムポリマーが、両親媒性を有するために、選択的に PDMS 表面に吸着することを見いだしている。これにより、簡便に疎水性の PDMS 表面を親水的にでき、タンパク質吸着量も PDMS に比較して 30%程度にできることを明らかにしている。さらに、PDMS セグメントの両端に Poly(MPC)セグメントを導入したブロック型ポリマーを合成し、この薄膜を作成することで PDMS と Poly(MPC)のナノドメイン構造表面の調製に成功している。このナノドメインのサイズは、Poly(MPC)セグメント長に依存し、PDMS 鎖が凝集して数 nm から 20nm 程度まで変化できることを示している。この表面に対してタンパク質は、PDMS ナノドメインにのみ選択的に吸着することを見いだしている。これは、タンパク質のナノ吸着制御に関連する初めての知見であり、その後の可逆的な細胞接着挙動と関連させて、新し

いインターフェイスを提供するものと評価できる。さらに、PDMS/Poly(MPC)ブロック型ポリマーを、基材となる PDMS 膜の溶媒に対する膨潤・収縮特性を利用して、表面に固定化でき、親水性となることを示している。さらにこの表面処理により、タンパク質吸着量が 25%以下となることを示している。これはブロック型ポリマー溶液中で、PDMS 基材を膨潤させると、溶液とともにポリマーが基材中に侵入し、一方、溶媒が揮散する際に、基材と親和性の高い PDMS セグメントが中に取り込まれ、親水性の Poly(MPC)セグメントが表面に濃縮される機構によると考察している。いずれの方法も、ポリマーの溶解性および相溶性を巧妙に利用した表面構築であり、タンパク質吸着や細胞接着などマテリアル表面での生体反応の抑制を実現している。

第3章では、タンパク質側を MPC ポリマーで修飾することによる構造安定化について記述している。タンパク質の吸着は、マテリアル表面におけるタンパク質構造の変化が大きな原因となる。そこで、修飾ポリマーの精密合成とタンパク質への位置選択的結合を実施している。ポリマー鎖の片末端に反応性官能基を導入し、タンパク質として選択したアルブミンとリゾチームを修飾している。Poly(MPC)で修飾すると、熱によりタンパク質の構造変化が誘起された場合でも、完全に可逆的に戻ることを見いだしている。また、これらのタンパク質として、基質の加水分解反応を観察した結果、未修飾のタンパク質では反応活性が 70%程度に低下するが、Poly(MPC)で修飾するとほぼ 100%を維持できることを明らかにしている。このことは、Poly(MPC)鎖が効果的に水の構造を維持するインターフェイスをタンパク質分子に提供するためと結論している。また、ポリマー鎖に親水性ユニットや疎水性ユニットを導入している。これよりタンパク質の熱による構造変化の抑制には、親水性ユニットが重要であることを確認している。このポリマーインターフェイスをタンパク質分子に担持させる考え方は、タンパク質を利用した工学において問題となっているタンパク質の構造変化、活性低下などの解決に有用であると結論している。

第4章では、ポリマー精密設計・合成を基盤として、タンパク質の吸着や構造変化を効果的に制御するバイオインターフェイスに関して得られた知見を述べ、本研究をまとめている。

以上のように、本研究では精密合成された MPC ポリマーを一要素として新しいインターフェイス構築法を提案し、これに基づきマテリアル表面におけるタンパク質吸着プロセスの制御に成功している。これは、先端医工学、細胞工学などの分野で新しいデバイスを創出することに結実する成果である。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。