

## 審査の結果の要旨

氏名 ビヤムバー バトザヤ

生体細胞とバイオマテリアルの接触界面であるバイオインターフェイスの設計は社会的に注目度の高い再生医療の実現はもとより、分子反応性制御に基づく細胞工学の推進に極めて重要である。本論文では光応答性ポリマーマテリアルの分子設計から系統的に研究展開し、細胞接着および脱着挙動を光制御できるバイオインターフェイスの創製について記している。効率の良い細胞応答を達成するために、まず界面に要求されるバイオ分子の非特異的吸着の抑制特性を考慮し、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを用いている。これに光解離性基を組み込むことで任意の時間、場所での光反応により分子構造を変化させることができる機能界面を構築している。さらに、光解離性基を導入したモノマーユニットの末端にバイオ分子を固定化することによる特異的な細胞接着、続いて光反応（光解離反応）を利用することで接着した細胞を非侵襲に任意に脱着させることに成功し、新たな細胞工学、再生医療分野に有用な光応答性バイオインターフェイスの設計概念を提案している。

本学位請求論文は全四章から構成されている。

第一章は、本研究の意義と背景について述べている。とりわけ、バイオマテリアル表面とバイオ分子との相互作用に影響するパラメーターについて記している。光応答性表面設計に関する既往の研究を纏めながら、本研究で光開裂性の  $\alpha$ -ニトロベンジルエステル誘導体に着目した理由、その光分解反応性について述べている。表面上での血栓形成や炎症反応など生体反応を抑制する生体適合性について述べ、標的となる分子のみと特異的に相互作用する性能を最大限に発揮できるバイオインターフェイス設計戦略について述べ、その特色を強調している。

第二章は、光応答性バイオインターフェイスを形成するポリマーバイオマテリアルの分子設計を中心に述べている。ここでは、生体適合性ユニットとして知られている MPC、ポリマーの溶解性を制御するためのユニットである *n*-butyl methacrylate (BMA)、および光応答性の 4-[4-(1-methacryloyloxyethyl)-2-methoxy-5-nitrophenoxy]butyric acid (PL) モノマーから構成される poly(MPC-*co*-BMA-*co*-PL) (PMB-PL) の合成と構造解析について記している。続いて、光応答性 MPC ポリマーをガラス表面に修飾することにより、光応答性バイオインターフェイスを構築している。構築した表面の光開裂反応について、紫外線吸光度測定などの分光学的手法に基づき、表面修飾した PL ユニットの分解に必要な照射時間の決定を行っている。X線光電子分光法により、光分解生成物 (4,4-acetyl-2-methoxy-5-nitro phenoxy)butyric

acid) の解離に伴う表面元素の割合の変化を確認しており、表面上の光開裂反応の進行度は光照射時間に依存することを明らかにしている。光照射後の表面の元素の割合は、光開裂性 PL ユニットを含有しない poly(MPC-co-BMA) (PMB) 表面に類似することについて議論している。また、MPC ユニットが光分解生成物の解離に伴い最表面に露呈され、親水性で中性電荷を有する表面構造となることを静的接触角測定や表面電位測定により明らかとし、これらの表面特性が細胞接着を阻止できる PMB 表面に類似することについて議論している。

第三章は、光応答性バイオインターフェイスへの細胞接着、および光照射によるポリマー鎖の光分解反応を利用した細胞脱着性について述べている。光応答性表面への細胞接着挙動について、培養液中の血清タンパク質のほか、リガンド分子として上皮細胞成長因子 (EGF) を固定化することによる EGF に特異的な細胞接着性について評価している。さらに、光化学反応により接着細胞を非侵襲に回収することに成功している。表面特性を光により制御することで、細胞接着、脱着制御が可能であることを示している。回収した細胞の増殖率、膜タンパク質の発現量、およびアポトーシスの評価により、細胞を損傷することなく回収する系を実現している。これにより、光応答性バイオインターフェイスの有効性について議論している。

第四章は、本論文の総括である。非特異的な相互作用を排除し細胞特異的分子を介して、表面での細胞の接着・脱着反応を光反応により制御することができる新規なバイオインターフェイスの特性を示している。本研究で提案している光応答性バイオインターフェイスは、個々の細胞をも操作対象とすることができることから単一細胞解析技術など次世代の再生医療、細胞工学分野へ拡張できることを示している。

本学位論文で提案したポリマーバイオマテリアルの分子設計に基づく光応答性バイオインターフェイスの創出は、細胞ソースの製造、細胞機能の解明、一細胞工学の展開など広くバイオエンジニアリングに対して波及効果をもたらすものである。

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。