

論文内容の要旨

博士論文題目 Studies on novel thermosensitive polymers having biodegradable backbones

(新規な生分解性温度応答性高分子に関する研究)

氏名 森原 靖

(論文内容の要旨)

本研究では、温度上昇に応じて溶液からゲルへ相転移する温度応答性分子を、生分解性骨格のみで構築する事を目的とした。また、分子アーキテクチャの異なる温度応答性分子の、相転移挙動の差について考察した。

最初に、コラーゲン由来の(Pro-Hyp-Gly)₁₀配列を親水性ユニットとし、エラスチン由来の Val-Pro-Gly-Val-Gly 配列を温度応答性ユニットとして含む直鎖状のランダム共重合体を重縮合により合成した。得られた共重合体は、10,000 以上の分子量とコラーゲン様の三重らせん構造を含み、温度上昇に伴って透明溶液から懸濁液へと逆相転移挙動を示した。共重合体の PBS 溶液の下限臨界溶解温度(LCST)は、Val-Pro-Gly-Val-Gly 組成の増大に伴い低下した。さらに、80–86 mol %の Val-Pro-Gly-Val-Gly を含む共重合体は温度上昇に反応して可逆的にハイドロゲルを形成し、これらは 80 °C まで崩壊しなかった。この様なハイドロゲルの形成は、三重らせん構造を形成した(Pro-Hyp-Gly)₁₀ユニットが安定な水和骨格として機能し、Val-Pro-Gly-Val-Gly ユニットが温度上昇に反応して凝集し架橋点を形成した為と考えられる。以上の結果より、ランダム共重合体では組成比を制御する事で安定なハイドロゲルを形成可能な分子が得られる事が明らかとなった。

次に、分子量が均一な酵素合成アミロースを親水性の主鎖とし、poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)を温度応答性の側鎖とするグラフト共重合体を合成した。酵素合成アミロースに無水コハク酸を反応させてカルボキシル基を導入し、重合度の異なる poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)を反応させた。低重合度の poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)を用いた場合にアミロース骨格に導入されやすい傾向があった。導入された poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)は、重合度に関わらず温度上昇に応じて可逆的にコンフォメーションが変化した。poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)を結合したグラフト共重合体は、温度上昇に伴い透明溶液から白濁ゲルに変化した。分子重量 3,400 の poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)を結合したゲルはシネリシスを示した。これは、あらかじめ高分子量化した poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)が温度上昇に伴ってコンフォメーション変化を起こし、強い疎水性相互作用によって凝集した事が原因であると推察された。即ち、グラフト共重合体では結合する poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)の分子量によって分子間凝集力の制御が可能である事が示唆された。

(論文審査結果の要旨)

ゼラチンやアガロースの様な天然のゲル形成性高分子とは逆に、温度上昇に応答して溶液から hidroゲルへと相転移(逆相転移)を起こす高分子が知られている。しかしながら、生分解性骨格のみから成り、逆相転移挙動を示す高分子はこれまでに報告されていない。本論文は、ポリペプチドやアミロースを骨格とする新規な温度応答性高分子を合成し、直鎖状のランダム共重合体とグラフト共重合体という異なるアーキテクチャを持つ分子の温度応答性挙動を解析し、相転移挙動と分子アーキテクチャの関係について考察している。本研究により、下記のような重要な結論が得られている。

- 1) コラーゲンモデルペプチド(Pro-Hyp-Gly)₁₀とエラスチン由来のペンタペプチド Val-Pro-Gly-Val-Gly からなるランダム共重合体は、10,000 以上の分子量と三重らせん構造を含有し、温度上昇に応じて透明溶液から白濁液への逆相転移挙動を示した。また、Val-Pro-Gly-Val-Gly を 80–86 mol %含むランダム共重合体は可逆的なゲル化を示した。以上の結果より、直鎖状のランダム共重合体で温度応答性逆相転移を発現し、両者の適切な組成範囲では安定な hidroゲルを形成する事が明らかになった。
- 2) アミロースの主鎖に poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)を結合したグラフト共重合体において poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)側鎖は温度上昇に応じて可逆的にコンフォメーション変化を起こすことが確認された。ペンタペプチド(Val-Pro-Gly-Val-Gly)側鎖を持つグラフト共重合体では、凝集挙動を示さなかったが、分子量 3,400、11,000 の poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)側鎖を持つグラフト共重合体は、温度上昇に応じてゲル化した。しかし、これらのゲルはシネリシスを示した。以上の結果より、poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly)側鎖の分子量で分子間凝集力を調節できることが明らかとなった。

以上のように、本論文では、新規な生分解性温度応答性高分子の合成及び分子アーキテクチャと相転移挙動の関係について議論し、当該研究分野を先導する重要な内容を包含している。よって、審査委員一同は、本論文が博士(工学)の学位論文として価値のあるものとし、審査結果を合格と認めた。