



Title	Fabrication of Poly(γ - glutamic acid) - Based Monoliths via Thermally Induced Phase Separation and Their Applications
Author(s)	朴, 成彬
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/34435
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Sung-Bin Park)	
Title	Fabrication of Poly(γ -glutamic acid)-Based Monoliths <i>via</i> Thermally Induced Phase Separation and Their Applications (熱誘起相分離を利用したポリ- γ -グルタミン酸モノリスの作製と応用)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>This thesis deals with the fabrication of poly(γ-glutamic acid) (PGA)-based monoliths by thermally induced phase separation (TIPS) method. Through appropriate modification, these materials can be utilized in various fields.</p> <p>In Chapter 1, new class of monolith based on PGA was successfully achieved by the TIPS technique. A combination of dimethyl sulfoxide, water and ethanol enabled the production of the PGA monolith with uniform shape. The monolith had the relatively large surface area in the pore and skeleton sizes of submicron range. The PGA monolith was converted to the water-insoluble monolith by crosslinking with hexamethylene diisocyanate (HDI). The crosslinked monolith possessed high resistance toward water as well as organic solvents. The unique deformability of the wet crosslinked monolith was found. Furthermore, the crosslinked monolith effectively adsorbed Cu(II)Cl₂ from the aqueous solution and the copper(II)-immobilized crosslinked PGA monolith showed strong antibacterial activity against the <i>E. coli</i> cells.</p> <p>In Chapter 2, a unique PGA monolith that included both large and small pores has been introduced. It was prepared by a simple and costless approach that combines the TIPS technique with particulate salt templates. The monolith was covalently stabilized by internal crosslinking with HDI. This also allowed the salt templates to be washed out of the monolith. Submillimeter-sized large cavities were thus installed homogeneously in the monolithic matrix comprising a microporous network created by the phase separation. This monolith could readily absorb water and deform reversibly. More importantly, pH-responsibility of PGA was successfully integrated in the monolith. The monolith could expand/shrink and efficiently capture/release metal ions in response to pH changes.</p> <p>In Chapter 3, the PGA/apatite monolith was prepared by biomimetic mineralization in simulated body fluid (SBF) for bone tissue engineering. The apatite formed more rapidly on the Ca(II)Cl₂ treated monolith than those on the Ca(II)Cl₂ untreated monolith in SBF. MC3T3-E1 cells efficiently attached and proliferated on the PGA monolith and PGA/apatite monolith. BMP-2 was loaded onto the PGA monoliths and slowly released into the culture media. Moreover, alkaline phosphatase activity in MC3T3-E1 cells cultured on the BMP-2 loaded PGA monoliths showed increased ALP activity.</p> <p>In Chapter 4, a pH-degradable PGA monolith was designed for cell scaffolding applications. The PGA monolith was crosslinked with a low-toxic oxazoline functionalized polymer. The monolith showed pH-controlled degradability in aqueous media and thermal stability up to the decomposition temperature over 200 °C. The monolith could absorb a calcium salt homogeneously over the surface and release it.</p> <p>These results indicate that the PGA monoliths hold large potential for a wide range of applications, especially in environmental fields and biomaterials.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (Sung-Bin Park)		
論文審査担当者	(職)	
	主査	教授 宇山 浩
	副査	教授 平尾 俊一
	副査	教授 林 高史
	副査	教授 桑畠 進
	副査	教授 井上 豪
	副査	教授 南方 聖司
	副査	教授 今中 信人
	副査	教授 町田 憲一
	副査	教授 安藤 陽一
	副査	教授 古澤 孝弘

論文審査の結果の要旨

本論文は熱誘起相分離 (TIPS) を利用したポリ-γ-グルタミン酸 (PGA) モノリスの作製と応用に関するものであり、様々なモノリスの作製を通して多様な分野で利用できる材料に関する研究成果をまとめたものであり、その内容を要約すると以下のとおりである。

- 三次元の連通孔構造を有する PGA モノリスを TIPS 法で作製している。ジメチルスルホキシドを良溶媒に、エタノールと水の混合溶媒を貧溶媒に用いる相分離条件を構築することで、均一なモノリスの作製条件を明らかにしている。このモノリスは高い比表面積を有し、モルフオロジーはモノリスの作製パラメーターで制御されている。ポリマー濃度、分子量、良溶媒と貧溶媒の割合を調整することで、多様な構造を有するモノリスが得られている。PGA モノリスの用途展開の拡大のために、ヘキサメチレンジイソシアネートを用いる架橋反応により溶媒不溶のモノリスに変換し、水と有機溶媒に対する安定性を高めている。架橋 PGA モノリスは効果的に銅イオンを吸着している。さらに、重金属吸着 PGA モノリスは効果的な抗菌活性を示すことを見出している。これらの結果は PGA モノリスの重金属の分離吸着材料と抗菌素材としての高い潜在性を示している。
- 大小の孔を有する独特な構造からなる PGA モノリスを塩化ナトリウムの粒状テンプレートと TIPS 法を組み合わせた安価かつ簡便な方法で作製している。ヘキサメチレンジイソシアネートを用いる架橋反応後、モノリスの内のテンプレートは水洗浄により除去されている。このモノリスは、pH の変化による水の吸収と放出や金属イオンの吸着と脱着が起こることを明らかにしている。これらの結果は特徴ある孔構造を有する PGA モノリスの細胞足場材料、DDS 担体、レアメタルの収集/再利用素材としての高い潜在性を示している。
- 骨組織再生用足場材料に応用できる PGA/アパタイトモノリスを、類似生体溶液 (SBF) を用いる生体模倣石灰化により作製している。上記で作製した大小の孔を有する PGA モノリスをカルシウムイオンで前処理し、SBF に浸漬することでアパタイトがモノリス表面に迅速に形成している。骨母細胞 (MC3T3-E1) はモノリスに効果的に付着して成長している。PGA/アパタイトモノリスに骨成長因子 (BMP-2) を効果的に吸着させ、放出速度を制御している。さらに BMP-2 を吸着した PGA/アパタイトモノリス上で培養した細胞は、ポリスチレン培養皿で培養した細胞より高い骨分化能を示している。これらの結果は PGA/アパタイトモノリスの骨組織再生用足

場材料としての高い潜在性を示している。

4 TIPS法で作製したPGAモノリスを低毒性オキサンリンポリマーを用いて架橋することで水に対する安定性を高めている。このモノリスはpHの変化による分解性と優れた耐熱性を示している。また、このモノリスは表面に均一にカルシウムを吸収し、放出している。これらの結果はpHにより分解性を制御できるモノリスとして多様なバイオ用途が想定される。

以上のように、本論文は熱誘起相分離を基盤技術としたポリ-γ-グルタミン酸モノリスの作製法の開拓とバイオ用途を中心とする機能材料への応用を検討している。これらの結果は多孔質材料の分野における基礎・応用の両面から重要な知見を与えており、本論文は博士論文として価値あるものと認める。