

Title	Studies on Molecular Design of Polymerizable Phospholipids and its Application for Artificial Red Blood Cells
Author(s)	赤間, 和博
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42755">https://hdl.handle.net/11094/42755</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	あか ま かず ひる 赤 間 和 博
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学位記番号	第 1 5 8 2 3 号
学位授与年月日	平成13年1月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Studies on Molecular Design of Polymerizable Phospholipids and its Application for Artificial Red Blood Cells (重合性リン脂質の分子設計と人工赤血球への応用に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 横山 正明  (副査) 教授 金谷 茂則    教授 宮田 幹二    教授 福住 俊一 教授 柳田 祥三    教授 高井 義造    教授 梅野 正隆

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、人工赤血球の開発を目指して、ヘモグロビンを内包し、生体投与可能な重合化リポソームのリン脂質の設計を行い、重合性リン脂質からなるリポソームの $\gamma$ 線重合挙動を速度論的手法により明らかにするとともに、人工赤血球としての物理的安定性と機能評価を行ったものであり、6章から構成されている。

第1章では、2官能重合性リン脂質 DODPC からなるリポソームの $\gamma$ 線照射における重合挙動について重合速度の解析を行い、2本の重合性アシル鎖の反応性が異なることを明らかにし、2位のアシル鎖の重合が初めに進行し、ついで1位のアシル鎖の重合が進行することを示している。

第2章では、1官能重合性リン脂質リポソームの $\gamma$ 線重合の挙動とその重合化リポソームの粒子安定性について検討し、2位にのみ重合性基を有する1官能重合性リン脂質を合成し、2官能重合リン脂質の反応解析の妥当性を明らかにするとともに、精密に分子設計された1官能重合性リン脂質からなるリポソームは、2官能のリポソームと同程度の高い粒子安定性を与えることを示している。

第3章では、コレステロール、飽和型リン脂質、脂肪酸が存在する混合脂質系での DODPC リポソームの $\gamma$ 線重合の挙動について調べ、異種脂質との相互作用により重合挙動が異なることを速度論的に解析している。混合脂質系でも安定なリポソームが調製できる理由を考察している。

第4章では、保存性の優れた人工赤血球の調製を目的として、糖添加系において保存条件の検討を行い、メト化の発生を抑えた安定な粉末化人工赤血球の調整を可能にしている。

第5章では、重合性リン脂質からなるリポソーム型人工赤血球 (ARC) を小動物に投与し、安全性及び酸素運搬機能について評価を行い、2官能性の重合化リポソームは毒性が低く、重篤な副作用は観察されないことを明らかにしている。また、ビーグル犬による交換輸血により、in vivo での酸素運搬能を確認している。

第6章では、1官能および2官能重合性リン脂質からなるリポソームについて、物理的安定性と生体内分解性について評価を行っている。異種リン脂質混合系の1官能性重合化リポソームは、物理的安定性も高く、生体内での分解性が高く臓器への蓄積が抑えられることを明らかにしている。また1官能重合性リン脂質は、人工赤血球へのリポソームの膜成分として有望であることを示している。

総括の章では、本研究の成果の総括を行っている。

## 論文審査の結果の要旨

人工赤血球の開発が臨床医学分野で強く望まれている。本論文は、人工赤血球の開発を目指して、ヘモグロビンを内包し、かつ生体投与可能な重合化リポソームのリン脂質の設計を行い、重合性リン脂質からなるリポソームの $\gamma$ 線重合の重合挙動を明らかにするとともに、人工赤血球としての物理的安定性と機能評価を行ったもので、その成果を要約すると次の通りである。

- (1) 重合化リポソームの構築を目指して、まず2官能重合性リン脂質 DODPC からなるリポソームの $\gamma$ 線照射における重合速度の解析を行い、2本の重合性アシル鎖の反応性が異なることを見出し、2位のアシル鎖の重合が初めに起こり、ついで1位のアシル鎖の重合が進行するとの結論を得ている。
- (2) 上記の結論を確認するため、2位にのみ重合性基を有する1官能重合性リン脂質を合成し、その $\gamma$ 線重合挙動から2官能重合リン脂質の反応解析の妥当性を示すとともに、得られた精密に分子設計された1官能重合性リン脂質からなるリポソームは、2官能のリポソームと同程度の高い粒子安定性を示すことを明らかにしている。
- (3) より実際に近い、コレステロール、飽和型リン脂質、脂肪酸が存在する混合脂質系での DODPC リポソームの $\gamma$ 線重合の挙動について検討し、異種脂質との相互作用により重合挙動が異なることを示すとともに、混合脂質系でも安定なリポソームが調製できる理由を明らかにしている。
- (4) 保存性の優れた人工赤血球の調製を目的として、糖添加系において保存条件の検討を行い、メト化の発生を抑えた安定な粉末化人工赤血球の調整に成功している。
- (5) 得られた重合化リポソーム型人工赤血球 (ARC) について、実際に小動物へ投与し、その酸素運搬機能および安全性について評価を行い、2官能性の重合化リポソームは毒性が低く、重篤な副作用が観察されないことを示している。また、ビーグル犬による交換輸血により、in vivo での酸素運搬能を確認している。
- (6) 1官能および2官能重合性リン脂質からなる重合化リポソームについて、物理的安定性と生体内分解性について評価を行い、異種リン脂質混合系の1官能性重合化リポソームが物理的安定性、生体内での分解性が高く、臓器への蓄積が抑えられることを示し、1官能重合性リン脂質が人工赤血球へのリポソームの膜成分として有望であることを明らかにしている。

以上のように、本論文は、臨床医学で開発が望まれている人工赤血球の開発を目指して、生体投与可能な重合化リポソームのリン脂質の分子設計、合成を行い、その機能、保存安定性、安全性を評価し、 $\gamma$ 線重合化リポソームによる人工赤血球の実現の可能性を大きく前進させたもので、医用材料の発展および材料化学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。