

Title	Preparation of poly(N-isopropylacrylamide)-grafted biomacromolecules for medical applications
Author(s)	大屋, 章二
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46887">https://hdl.handle.net/11094/46887</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	おおや しょうじ 大 屋 章 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学位記番号	第 19715 号
学位授与年月日	平成 17 年 5 月 17 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	Preparation of poly( <i>N</i> -isopropylacrylamide)-grafted biomacromolecules for medical applications (ポリ ( <i>N</i> -イソプロピルアクリルアミド) グラフト化生体高分子の合成 と医療への応用)
論文審査委員	(主査) 教授 平尾 俊一  (副査) 教授 桑畑 進    教授 甲斐 泰    教授 大島 巧 教授 小松 満男    教授 今中 信人    教授 宇山 浩 教授 明石 満    教授 田川 精一    教授 町田 憲一

#### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、イニファター重合法を用い、ポリ (*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM) を生体高分子に導入した PNIPAM グラフト化生体高分子の合成と医療への応用に関するものであり、緒言、本論 4 章、および総括からなっている。

緒言では、本研究の目的と意義ならびにその背景について述べ、本研究の概略についても併せて示した。

第 1 章では、PNIPAM グラフト化ヒアルロン酸 (PNIPAM-HA) を合成した。PNIPAM-HA の水溶液は、34℃付近に下限臨界共溶温度 (LCST) を有した。PNIPAM-HA の水溶液から作成したコーティングフィルムは親水性で細胞非接着性であることから、PNIPAM-HA は細胞非接着マトリックスとして機能することを示した。

第 2 章では、PNIPAM グラフト化ゼラチン (PNIPAM-gelatin) を合成し、組織構築用マトリックス材料としての機能性を評価した。PNIPAM-gelatin ゲル内部は、堅い PNIPAM の凝集部分と柔らかいゼラチンの水和部分が不均一に分布した構造であった。PNIPAM 組成の高い PNIPAM-gelatin ゲルは細胞からの張力に耐える力学強度を有し、ゲルの内部は酸素や栄養分の浸透できる細胞の生存空間を提供できたため、組織構築用マトリックス材料として機能できた。また動物実験により、PNIPAM-gelatin は生体内でゲル形成できる組織構築用マトリックス材料として機能することを明らかとした。

第 3 章では、第 1 章、2 章にて合成した PNIPAM-HA および PNIPAM-gelatin の創傷治癒材料への応用を検討した。動物実験により PNIPAM-HA は癒着防止材料として、PNIPAM-gelatin は止血材料として機能することを明らかとした。すなわち、塗布時においては流動性水溶液で、塗布後は体温により創傷部位にてゲル膜を形成し、ついで生体高分子固有の性質による創傷治癒が起こる創傷治癒促進材料としてのプロトタイプを示した。

第 4 章では、アルブミンを結合したイニファターを用いて NIPAM を重合することで、グラフト末端にアルブミンを有する PNIPAM グラフト表面を作成した。表面を原子間力顕微鏡により観察することで、温度変化による表面の微細な構造変化を観察できた。この表面の自己洗浄能をもつ血液適合表面への応用の可能性を示した。

総括では、以上の研究結果をまとめて述べるとともに、温度応答性の合成高分子と生体高分子のコンジュゲートによる医療への応用について総合的に概論した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、イニフター重合法を用い、ポリ (*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM) を生体高分子に導入した PNIPAM グラフト化生体高分子の合成し、生体高分子固有の特性を利用した医療への応用を目的としている。本論文は、緒言、本論4章、および総括からなっている。主な結果を要約すると以下の通りである。

1. PNIPAM を鎖数と鎖長を調節してヒアルロン酸 (HA) やゼラチン (gelatin) に導入した PNIPAM 化生体高分子 (PNIPAM-HA、PNIPAM-gelatin) を合成している。PNIPAM 化生体高分子の水溶液は 37℃でゲル形成することを示している。生理的温度でゲル化する機能は以下の医用材料の機能性の基盤となっている。
2. PNIPAM-gelatin ゲルの構造や強度を微視・巨視の両面から解析し、細胞の接着・増殖性との相関を明らかにしている。つまり、PNIPAM 組成の増加により、細胞周辺の力学強度、細胞生着空間領域が増加するため、酸素・栄養物質の内部への拡散が容易になると考察している。また、動物実験により、PNIPAM-gelatin が生体内で形成するマトリックス材料として機能することを明らかにしている。
3. PNIPAM-HA、PNIPAM-gelatin の水溶液は塗布時においては流動性の水溶液で、塗布後は体温により損傷部位にてゲル膜を形成し、ついで生体高分子固有の性質による創傷治癒が起こる創傷治癒促進材料としてのプロトタイプを示している。
4. アルブミンを末端に有する PNIPAM グラフト表面を作成し、PNIPAM 鎖の温度変化による微細な構造変化を原子間力顕微鏡により観察している。この表面の自己洗浄能を持つ血液適合表面への応用の可能性を示している。

以上のように、本論文では、PNIPAM を生体高分子に導入することで生体高分子に温度応答性を付与し、生体高分子固有の性質を利用して医用材料への応用を行っている。物理化学的解析より組織構築マトリックス材料の設計指針を提供している。また、アルブミン固定化 PNIPAM 表面を作成し、温度変化による PNIPAM 鎖の微細な構造変化を観察している。本論文によって得られた結果は、温度応答性の合成高分子と生体高分子をコンジュゲートすることで、生体高分子の機能性材料としての可能性を示し、医用材料の設計指針と応用に新しい基盤を与えるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。