

Title	Studies on Development of Novel Stimuli-Responsive Polymers Derived from Naturally Occurring Polypeptide
Author(s)	下栗, 大器
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48496
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	下 栗 大 器
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学位記番号	第 2 1 1 4 3 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科分子化学専攻
学位論文名	Studies on Development of Novel Stimuli-Responsive Polymers Derived from Naturally Occurring Polypeptides (天然由来ポリペプチドを用いた新規な刺激応答性高分子の開発に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 明石 満 (副査) 教授 茶谷 直人 教授 井上 佳久 教授 馬場 章夫 教授 神戸 宣明 教授 真嶋 哲朗 教授 安蘇 芳雄 教授 芝田 育也 教授 三浦 雅博 教授 青島 真人 助教授 和田 健彦

論 文 内 容 の 要 旨

本学位論文では生分解性と生体適合性を有する感熱応答性高分子を開発することを目的としてポリペプチドの分子鎖全体の親疎水バランスを制御した両親媒化ポリペプチド誘導体を合成し、温度刺激に対する応答性や刺激応答性を利用した分離機能材料やバイオマテリアルとしての機能評価を行った。

本学位論文で得られた知見は以下のとおりである。

第 1 章では生分解性高分子を化学修飾することにより高分子鎖の親疎水バランスを制御して感熱応答性を付与することを試みた。天然由来ポリペプチドである γ -PGA の分子鎖全体の親疎水バランスを制御することにより感熱応答性を付与することに成功した。さらに感熱応答性 γ -PGA 誘導体を化学架橋したハイドロゲルにおいても同様のヒステリシス挙動を伴う pH-温度応答性を発現することが確認され、生分解性と生体適合性を有する新規な感熱応答性高分子の開発に成功した。

第 2 章では感熱応答性 γ -PGA 誘導体の加水分解挙動に及ぼす反応温度や pH の効果について述べるとともに、液-液相分離を利用した加水分解速度のコントロールについて検討した。 γ -PGA-P の加水分解反応は幅広い温度、pH 条件で進行し、特にアルカリ性と酸性条件で加速的に進行した。さらに γ -PGA-P の加水分解反応では同じ pH、温度条件下において塩の添加の有無により相分離状態と溶解状態を制御することで加水分解速度をコントロールすることに成功した。

第 3 章ではカチオン性官能基を有する感熱応答性ポリペプチドを開発することを目的としてポリ(ϵ -L-リシン)(ϵ -PL)を両親媒化することにより感熱応答性を付与し、温度刺激を利用した分離材料としての機能評価を行った。さらにはポリ(α -L-リシン)を用いた同様の誘導体を合成することで主鎖構造の違いが感熱応答性に与える効果についても検討した。 ϵ -PL は 2-ヒドロキシブチル基を導入して分子鎖全体の親・疎水バランスを制御することにより感熱応答性を付与することが可能であり、相分離により形成するコアセルベート滴内にアニオン性化合物を効率的に捕捉

可能であることが明らかとなった。また、 α -PL-Bは高分子鎖の脱水和を伴うコイル・グロビュール転移による感熱応答性を発現したことが確認されたことから主鎖構造の違いにより異なるメカニズムにより感熱応答性を発現することが明らかとなった。

総括では、以上の研究結果をまとめる。本研究では、ポリペプチドの両親媒化により分子鎖全体の親疎水バランスを制御することで新規な感熱応答性高分子の合成に成功した。得られたポリペプチド誘導体は温度応答性を利用したドラッグキャリアや細胞足場材料、分離機能材料への応用が期待されるものであり、バイオマテリアルの発展に貢献すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本学位論文では生分解性と生体適合性を有する感熱応答性高分子を開発することを目的としてポリペプチドの分子鎖全体の親疎水バランスを制御した両親媒化ポリペプチド誘導体を合成し、機能評価を行っている。本学位論文で得られた知見は以下のとおりである。

第1章では生分解性高分子を化学修飾することにより高分子鎖の親疎水バランスを制御して感熱応答性を付与することを試みており、天然由来ポリペプチドである γ -PGAの分子鎖全体の親疎水バランスを制御することにより感熱応答性を付与することに成功している。さらに感熱応答性 γ -PGA誘導体を化学架橋したハイドロゲルにおいても同様のヒステリシス挙動を伴うpH-温度応答性を発現することが確認され、生分解性と生体適合性を有する新規な感熱応答性高分子の開発に成功している。

第2章では感熱応答性 γ -PGA誘導体の加水分解挙動に及ぼす反応温度やpHの効果について述べるとともに、液-液相分離を利用した加水分解速度のコントロールについて検討している。 γ -PGA-Pの加水分解反応は幅広い温度、pH条件で進行し、特にアルカリ性と酸性条件で加速的に進行したことを明らかにしている。さらに γ -PGA-Pの加水分解反応では同じpH、温度条件下において塩の添加の有無により相分離状態と溶解状態を制御することで加水分解速度をコントロールすることに成功している。

第3章ではカチオン性官能基を有する感熱応答性ポリペプチドを開発することを目的としてポリ(ϵ -L-リシン)(ϵ -PL)を両親媒化することにより感熱応答性を付与し、温度刺激を利用した分離材料としての機能評価を行っている。さらにはポリ(α -L-リシン)を用いた同様の誘導体を合成することで主鎖構造の違いが感熱応答性に与える効果についても検討している。 ϵ -PLは2-ヒドロキシブチル基を導入して分子鎖全体の親・疎水バランスを制御することにより感熱応答性を付与することが可能であり、相分離により形成するコアセルベート滴内にアニオン性化合物を効率的に捕捉可能であることを明らかにしている。また、 α -PL-Bは高分子鎖の脱水和を伴うコイル・グロビュール転移による感熱応答性を発現したことが確認されたことから主鎖構造の違いにより異なるメカニズムにより感熱応答性を発現することが明らかにしている。

以上のように本研究で合成したポリペプチド誘導体は温度応答性を利用したドラッグキャリアや細胞足場材料、分離機能材料への応用が期待されるものであり、バイオマテリアルの発展に貢献すると考えられる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。