Osaka University Knowledge Archive

Title	微生物由来ポリアミノ酸を用いた機能性材料の開発
Author(s)	松崎, 典弥; 明石, 満
Citation	機能材料. 2008, 28(5), p. 61-70
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/50606
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

微生物由来ポリアミノ酸を用いた機能材料の開発

Development of Functional Materials by using Microbial Polyamino Acids

松﨑典弥[*1]　明石　満[*2]

微生物由来ポリアミノ酸であるポリ-γ-グルタミン酸とポリ-ε-リジンは，生分解性と特徴的な機能を併せ持つバイオポリマーとして注目されている。これらのポリアミノ酸の特徴を生かすことで，ポリ乳酸ではなしえなかった生分解性の高機能材料が開発できる可能性があり，今後の展開が期待される。

1. はじめに

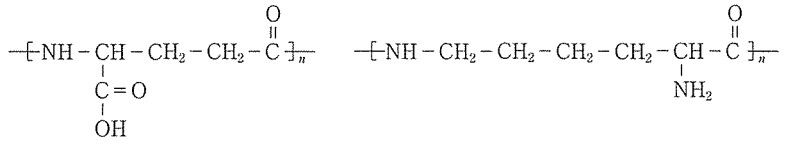
「資源循環型社会の創成」がわが国の21世紀の大きな社会目標であるが，これは資源・エネルギー源の有無や先進・発展途上国を問わず，世界的に共通かつ重要な課題でもある。

20世紀に発明されたプラスチックは，軽くて丈夫で，加工性に優れ，安価であるため，私たちの生活必需品となっている。しかし，土壌中で分解吸収されることはなく，またリサイクルさせるごとに品質が低下し，回収のコスト負担やリサイクル製品の需要問題より，循環型資源には適していない。さらに，原料である石油の枯渇問題だけでなく，廃棄処理方法によってはダイオキシンなどの環境ホルモン（内分泌撹乱化学物質）の発生源となりうるため，人体に対しても脅威である。そこで近年，植物由来のポリエステルである生分解性のポリ乳酸が注目されている。ポリ乳酸は，トウモロコシや米といった植物デンプン（ブドウ糖）が原料であり，土壌中の微生物により分解されるだけでなく，焼却処理後は二酸化炭素と水になるため，再び植物に取り込まれる循環型資源である[1,2]。愛知万博においてポリ乳酸製のカップやトレーが使われたことは記憶に新しい。また昨今では，生活用品だけでなく携帯電話やパソコンの筐体，自動車部品への応用が研究されており，“生分解性プラスチック”としてさまざまな分野への応用が期待されている[3]。

しかしながら，ポリ乳酸は化学反応性の官能基を有しておらず，高機能化や性質の改善を行うことが困難である。そこで，微生物が生産するバイオポリマーを用いて，生分解性の機能材料を開発する取り組みがなされている。特に，アミノ酸が特殊な結合様式で連なったポリアミノ酸の潜在能力に注目が集まっており，ポリ-γ-グルタミン酸[4,5]やポリ-ε-リジン[6]を用いた高機能性材料への応用が研究されている。いずれも比較的単純な構造であるが（図1），人工的に合成することはきわめて困難であり，また，それぞれ特徴的な機能を有している。

ここでは，これら微生物由来ポリアミノ酸の注目すべき機能や，実用化が期待されている機能材料の研究例を，筆者らの研究を交えて紹介する。

[*1]Michiya Matsusaki　[*2]Mitsuru Akashi　大阪大学 大学院　工学研究科　応用化学専攻　[*1]助教／[*2]教授



ポリ-γ-グルタミン酸
(γ-PGA)

ポリ-ε-リジン
(ε-PL)

図1　ポリ-γ-グルタミン酸とポリ-ε-リジンの化学構造

2. ポリ-γ-グルタミン酸の性質と機能

ポリ-γ-グルタミン酸（γ-PGA）は，グルタミン酸のα-アミノ基とα-カルボキシル基がアミド結合により結合した通常のポリα-グルタミン酸とは異なり，α-アミノ基とγ-カルボキシル基が結合したポリアミノ酸である（図1）。これまで，納豆菌 *Bacillus subtilis*[4,7] や炭そ菌 *Bacillus anthracis* だけでなく，軟体動物の一種である *Hydra* によるγ-PGAの生産が報告されており[8]，広くは納豆の糸の成分として知られている。

生産菌によってD-グルタミン酸とL-グルタミン酸を含む割合は異なり，たとえば，納豆菌である *B. subtilis* F-2-01はD：L＝60：40[7]，炭そ菌 *B. anthracis* はD-体のみ，好アルカリ細菌や好塩古細菌，*Hydra* はL-体のみのγ-PGAを生産することが報告されている[5]。分子量はおよそ10kDaから10000kDaまで幅広く，生産菌に依存する。しかし，得られるγ-PGAの分子量分布は比較的狭く，材料化に適している。また，*B. subtilis* F-2-01により生産されるγ-PGAの pK_a は2.27であり，遊離酸型の状態でDMSOやDMF，*N*-メチル-2-ピロリドン（NMP）などに溶解する。熱的性質としては，融解点はおよそ223.5℃，熱分解点は235.9℃と報告されている[9]。

γ-PGAの性質として，①加水分解性[10,11]，②プロテアーゼ耐性[11]，③γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）による分解性[11,12]，④吸水性，⑤非抗原性，⑥物質吸着性などが知られている。これらの性質を生かして，これまで凍結防止剤（生体分子保護剤）や保湿剤（化粧品），凝集剤（ポリアクリルアミドの代用），増粘剤（食品添加物），金属吸着剤（重金属や放射性物質の除去）への応用が検討されている[5,8]。また，興味深いことに，通常のα-PGAとは異なりγ-カルボキシル基で重合しているため，γ-GTPのような特定酵素以外には分解されにくく，生体に対してイナートであり，バイオマテリアルとしての応用にも適している。γ-PGAは，生分解性材料・環境材料・食品添加剤・バイオマテリアル・ドラッグデリバリーシステムなど幅広い分野への応用が期待されている。

3. ポリ-γ-グルタミン酸を用いた機能材料

3.1 高吸収性ハイドロゲル

γ-PGAの機能材料としての最初の報告は，国岡らのγ線架橋高吸水性ハイドロゲルに端を発する。国岡らは，γ線照射により架橋したγ-PGAハイドロゲルが，自重の200～3500倍もの水を吸収することを見いだした（図2）[13,14]。γ-PGAハイドロゲルの吸収性は，架橋密度の減少に依存して増加する。また，加水分解試験により，γ-PGAハイドロゲルの分解速度は温度に依存して増加し，40℃のイオン交換水中でもゆっくりと分解してγ-PGAポリマーになることが報告されている[15]。γ-PGAハイドロゲルの吸収性は，紙おむつの吸収剤として用いられているポリアクリル酸系のゲルと比較しても高い吸収性である。アクリル酸は発癌物質かつ神経毒でもあるため，食しても安全であり，かつ生分解性であるγ-PGAハイドロゲルの，アクリル酸代替材料としての応用が期待されている。また，γ-PGAハイドロゲルの高吸収性を利用し，砂漠の緑化も提案されてい

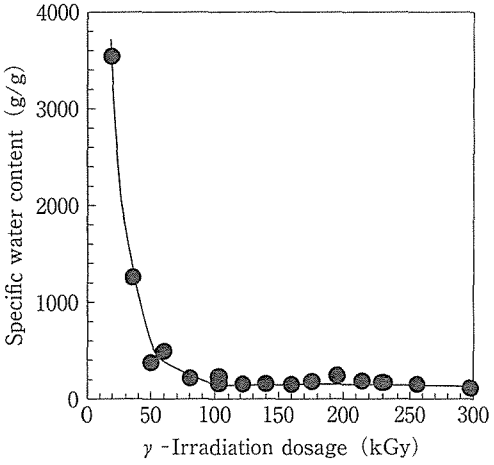


図2　γ線照射量とγ-PGA ハイドロゲルの吸水率の関係[15]

る[16]。

3.2　組織工学材料

筆者らは，γ-PGA の組織工学材料への応用について検討してきた。γ-PGA のα-カルボキシル基に，生体内に存在し神経伝達作用・強心作用を有する 2-アミノエタンスルホン酸（タウリン）を縮合した，スルホン化γ-PGA を合成した[10]。スルホン化γ-PGA はタウリンの導入率に依存して抗血液凝固作用を示し，血小板減少や血栓症などの副作用が問題とされているヘパリンの代替物として効果が期待される。また，スルホン化γ-PGA はα-カルボキシル基とスルホン基を有しているため，ヘパリンのように塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）と特異的に相互作用する新しい生分解性ポリアミノ酸であると期待された[17]。そこで，ヘパラン硫酸プロテオグリカンの生合成を抑制した線維芽細胞による解析や分子モデリングを行った結果，タウリンを 72％導入したスルホン化γ-PGA（γ-PGA-S72）が，ヘパリンよりも高い FGF-2 相互作用特性を有していることが明らかとなった[18]。また，γ-PGA とγ-PGA-S72 を用いて化学架橋によりハイドロゲルを調製した結果，細胞接着性に優れ，FGF-2 を担持させることで無血清環境下でも細胞が増殖する再生医療用スカホールドとして有効であることが確認された[19]。さらに，このハイドロゲルは，心筋梗塞の原因である虚血性疾患部位にみられる酸性 pH（pH＝6.0～6.5）環境に応答して収縮し，FGF-2 を疾患刺激に応答して選択的に徐放することが明らかとなった[20,21]。FGF-2 は血管を構成する細胞の増殖を促進し，血管新生を誘導するため，虚血性疾患に有効であることがすでに報告されており[22]，このハイドロゲルは虚血性疾患部位のみに応答して FGF-2 の徐放を制御する，新しいインテリジェントバイオマテリアルとして効果が期待される。

また，最近筆者らは，ジスルフィド結合を有する架橋剤を用いてγ-PGA-SS ハイドロゲルを調製した。このハイドロゲルをテンプレートとして細胞を 3 次元培養した後に，生体に存在する還元剤であるシステインを培地中に添加すると，架橋点であるジスルフィド結合（-S-S-）がチオール基に解離（-SH SH-）され，テンプレートゲルのみが溶解除去される。これにより，細胞と細胞が産出した細胞外マトリックス成分のみで構築された 3 次元組織が得られることを見いだした（図3）[23,24]。近年，心筋梗塞などの疾患部位への細胞移植療法が注目されているが，細胞生着率が極端に低いことが問題とされている。このγ-PGA-SS ゲルを用いて作製される組織は，合成物を含まず細胞の産生成分のみで構築されるため安全であり，また組織として移植できるため生着性にも優れ，新しい移植療法として応用が期待される。

3.3　ナノ粒子ワクチン

筆者らは，γ-PGA の生体適合性・プロテアーゼ耐性がドラッグデリバリーシステム，特にワクチン担体に適していると考え，γ-PGA ナノ粒子の合成とワクチンシステムへの応用を検討してきた。γ-PGA のα-カルボキシル基に疎水性アミノ酸である L-フェニルアラニンエチルエステル（L-PAE）を縮合したγ-PGA-graft-L-PAE を合成した。このγ-PGA-graft-L-PAE を DMSO に溶解させて超純水に滴下すると，疎水性相互作用

とπ-πスタッキングを駆動力とした自己組織化により，200～300nmのナノ粒子（γ-PGA-NP）が形成されることを見いだした（**図4**）[25]。また，L-PAEの導入率により，ナノ粒子以外にもナノロッドやナノファイバーなどのナノ構造体が形成されることも確認している[26]。このナノ粒子の加水分解性をpH＝7.4および12，80℃の条件で検討した結果，ナノ粒子を構成するγ-PGA-graft-L-PAEの分子量が，48時間後にpH＝7.4ではおよそ25%，pH＝12ではおよそ40%分解されることが確認された[11]。さらにナノ粒子の酵素分解性を検討した結果，γ-GTPやpronase E（PE），プロテアーゼ，カゼプシンB（CB）処理により，20～40%程度の分子量低下と粒径の減少が確認された[11,27]。また，リパーゼに対しては80%以上の分子量低下が明らかとなった。γ-GTPはγ-グルタミル部位を選択的に認識し，転移・分解することが知られており[12,28]，γ-PGA-graft-L-PAEの主鎖が分解されたと考えられる。一方，他の酵素はγ-グルタミル部位を認識できないため，γ-PGAのα-カルボキシル基とL-PAEのアミド結合を分解したと考察される。実際，^{1}H NMR測定により，分解前後でL-PAEの導入率の低下が確認された。

γ-PGA-NPをワクチン担体として用いるためには，抗原タンパク質やペプチドを担持させる必要がある。そこで，γ-PGA-graft-L-PAEのDMSO溶液を種々のタンパク質を含んだリン酸緩衝生理食塩水（PBS）へ滴下することで，タンパク質を内包したγ-PGA-NPの調製を試みた。その結果，このナノ粒子は，タンパク質の等電点や分子量に依存せずさまざまなタンパク質を内包可能であり，内包効率はおよそ50%であった[29,30]。また，内包されたタンパク質は安定に存在しており，内包後も活性保持していたことから，γ-PGA-NPはタンパク質キャリアとして適していると考えられる。このナノ粒子に卵白アルブミン（OVA）を内包し，マウス未成熟樹状細胞（iDC）に添加したところ，iDCがナノ粒子を取り込み，細胞質にてOVAを徐放することが明らかとなった（**図5**）[31]。また，γ-PGA-NPを取り込んだiDCは成熟化し，アジュバントとして高い活性があることがわかった。さらに，HIVワクチンへの応用を目的としてγ-PGA-NPに

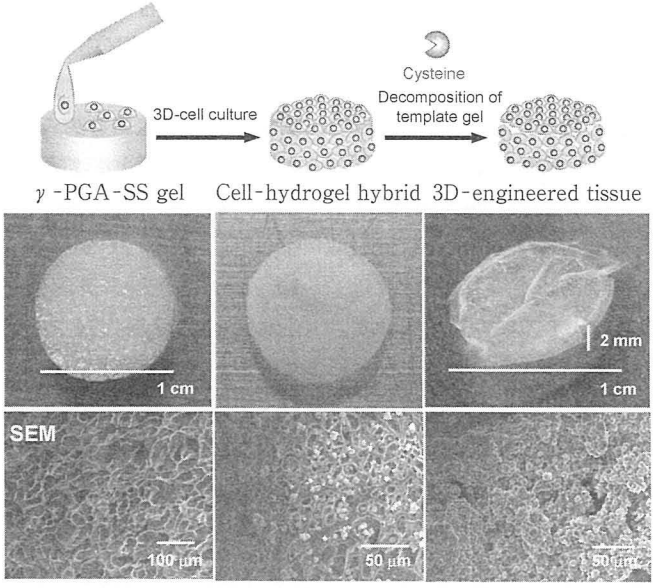


図3　γ-PGA-SSゲルで3次元培養後，ゲルの分解により得られた3次元組織の写真およびSEM観察結果

HIV-1 gp120ペプチドを内包し，iDCに取り込ませた結果，細胞性免疫（CTL）と液性免疫（抗体産生）が有意に誘導されることが明らかとなった[31]。γ-PGA-NPに対する抗体産生は認められなかったことから，γ-PGAのプロテアーゼ耐性によりiDC内で分解されず，免疫応答が起こらなかったと推察される。

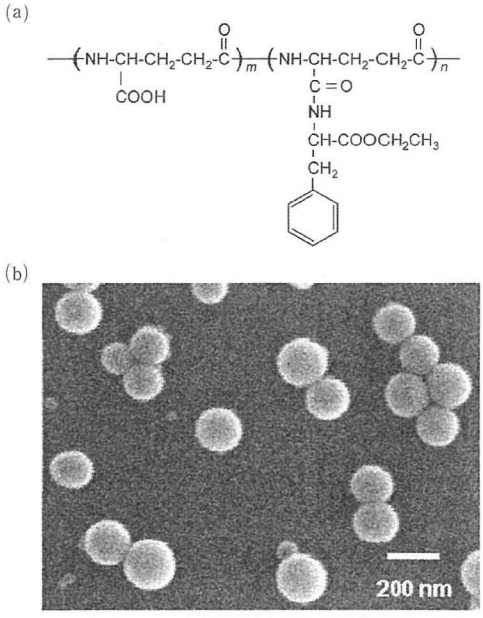


図4　(a) γ-PGA-graft-L-PAEの化学構造と
(b) γ-PGA-NPの走査型電子顕微鏡写真

以上のように，γ-PGAの性質を生かすことでワクチン担体として有用であることが示された。また，γ-PGAに薬物をコンジュゲートした高分子医薬への応用も検討されており[32,33]，ドラッグデリバリーシステムへの今後の展開が期待される。

3.4　感熱応答性材料

感熱応答性高分子は，外部温度変化に応答して溶解性が変わるインテリジェント材料として，センサーやアクチュエーター，ドラッグデリバリーシステム，再生医療など幅広い分野で注目されている[34~37]。しかしながら，ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）に代表される既存の感熱応答性高分子のほとんどはビニルポリマーであり，分解性・生体適合性などの問題により，環境・医用材料分野への応用に適していない。ポリペプチドやポリアミノ酸をベースとした感熱応答性ポリマーもいくつか報告されている[38,39]が，合成や分子設計が困難であり，また生体適合性・生分解性は確認されていない。

そこで筆者らは，γ-PGAの化学修飾により親-疎水性のバランスを制御し，生分解性の感熱応答性高分子の開発を試みた。γ-PGAのα-カルボキシル基にプロピルアルコールをエステル結合で導入したγ-PGA propylateを合成した[40]。プ

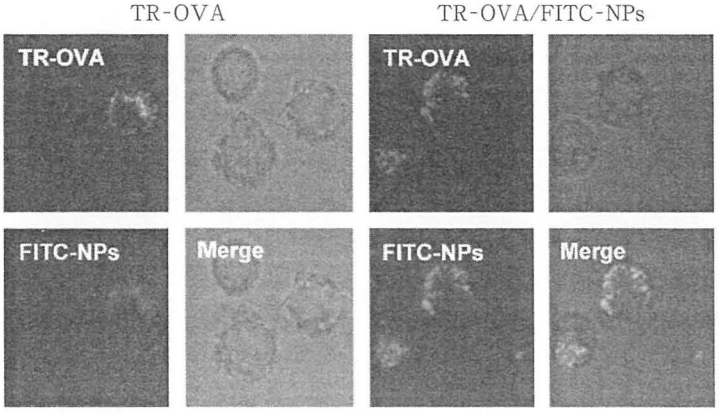


図5　テキサスレッド（TR）ラベル化OVAを内包したFITCラベル化γ-PGA-NPを取り込んだiDCの蛍光および位相差顕微鏡写真

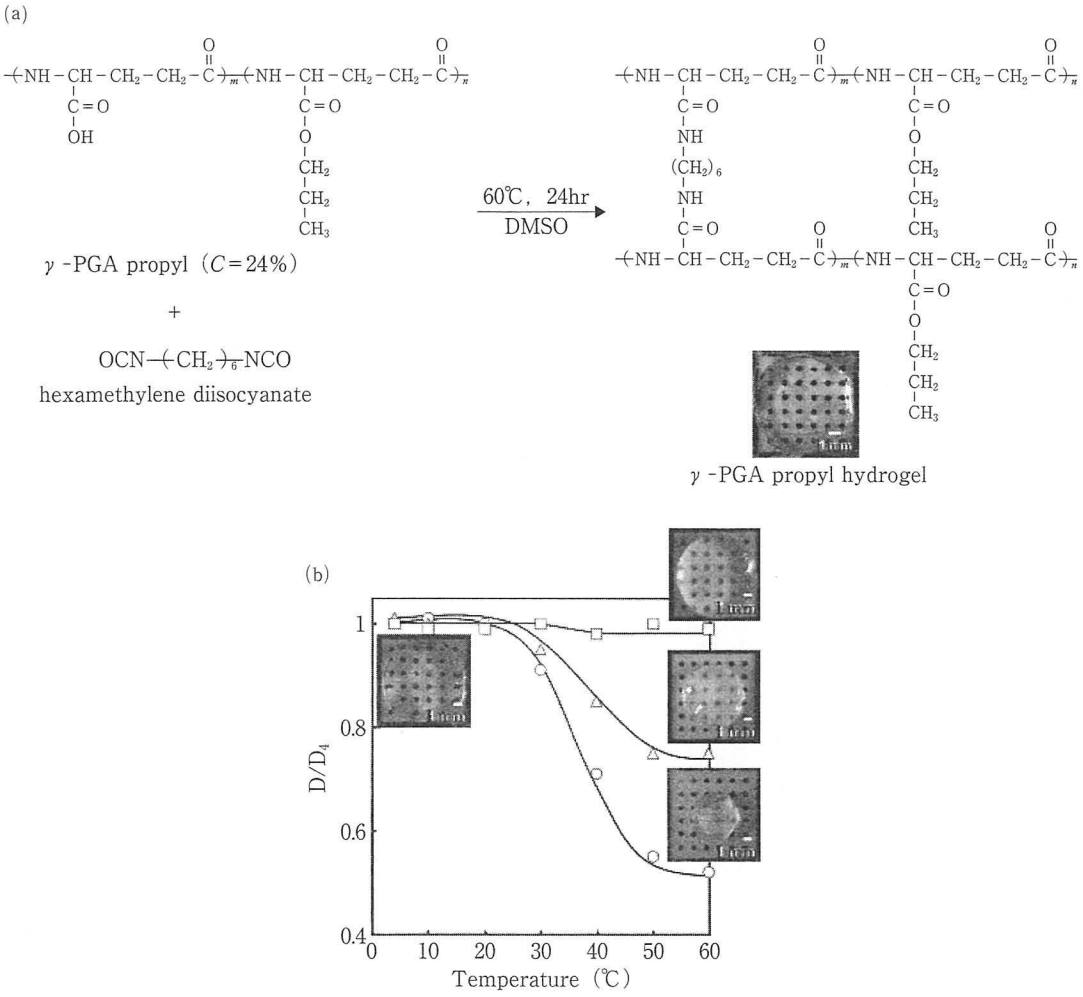


図6 (a) γ-PGA propylate ゲルの調製，(b) γ-PGA ゲル（□）と γ-PGA propylate ゲル（[NCO]/[COOH]=0.8(○)，1.6(△)）の温度に対する体積変化

ロピルアルコールの導入率が14%以上の場合，NaCl を含む水溶液中において感熱応答性を示し，その転移温度はプロピルアルコールの導入率と NaCl 濃度に依存することが明らかとなった。また，示差走査熱量測定（DSC）や顕微鏡観察の結果，γ-PGA propylate の感熱応答性は液-液相分離（コアセルベーション）に起因することが確認された[40]。さらに，γ-PGA propylate の加水分解性はプロピルアルコールの導入率により変化し，興味深いことに，γ-PGA propylate をコアセルベーションさせることで加水分解速度が低下することがわかった[41]。これは，プロピルエステル部位の疎水性相互作用により形成された疎水性ドメインが水分子の浸入を阻害しているためと考えられる。

γ-PGA propylate の残存カルボキシル基を用いて化学架橋によりハイドロゲルを調製できた。このハイドロゲルは，酸性 pH 環境での残存カルボキシル基のプロトン化により元の体積の約20%まで収縮し，また，30℃以上に加熱することで，感熱応答性により元の体積の約50%まで収縮することが明らかとなった（図6）[42]。IR スペクトル測定や尿素添加試験の結果より，感熱応答時に形成される疎水性ドメインにおける水素結合の形

成が確認された。これにより劇的な収縮を示したと考えられる。このハイドロゲルの具体的な応用には至っていないが，環境や医用材料分野への応用が期待される。

4. ポリ-ε-リジンの性質と機能

ポリ-ε-リジン（ε-PL）は，リジンのα-カルボキシル基とε-アミノ基がアミド結合で結ばれたポリアミノ酸である（図1）。放射菌 *Streptomyces albulus* の細胞の外にε-PLが生産されることを島らが初めて見いだし，構造解析にも成功した[6,43]。ε-PLはL-体のみで構成され，L-リジンが25～30残基結合した分子量約4000のホモポリマーである。ε-PLの性質として，①抗菌性[44]，②生分解性，③カチオン性などが知られているが，もう一つの大きな特徴は，分子構造がナイロン6に類似している点である。ε-PLはナイロン6のα-アミノ置換誘導体であると考えられるが，ナイロン6が非水溶性であるのに対してε-PLは水溶性である。そこで，ε-PLの水溶液中での分子構造が注目され，構造解析の結果，β-シート構造を形成することが明らかとなった[45]。また，ペプチド合成の手法によりε-PLを人工的に合成する試みも報告されている[46]。

このように，ε-PLはその性質だけでなく構造学的にも注目されている微生物由来ポリアミノ酸である。ε-PLはこれまで，その抗菌性を生かして加工食品の保存剤として利用されてきたが，最近では，環境材料やドラッグデリバリーシステム，バイオマテリアル，刺激応答性材料など幅広い分野への応用が期待されている。

5. ポリ-ε-リジンを用いた機能材料

5.1 高吸収性ハイドロゲル

γ-PGAと同様に，ε-PLによる高吸収性ハイドロゲルも研究されている。国岡らは，ε-PLにγ線を照射することで吸水性のハイドロゲルが調製できることを報告している[13,47]。ε-PLハイドロゲルの吸水性はγ-PGAハイドロゲルより低いが，自重の150倍の水を吸収することが可能である。ε-PLハイドロゲルの吸水性はα-アミノ基の状態に依存し，酸性pHではアミノ基のプロトン化による静電反発が起こるため吸収性が上がるが，中性-塩基性pHでは脱プロトン化により吸収性が低下する。つまり，pHに応答して吸収性が変化する機能性ハイドロゲルである。また，ε-PLハイドロゲルはプロテアーゼAにより分解され，分解速度はγ線の照射線量に依存することが報告されている[47]。さらに，γ線架橋により調製したγ-PGAとε-PLの混合ハイドロゲルのpH応答性が研究されており，γ-PGAとε-PLの混合比率によって膨潤特性が変化することが明らかとなっている[15]。高吸収性ハイドロゲルとしてのγ-PGAゲルとε-PLゲルの大きな違いは，中性の塩溶液中での膨潤特性である。紙おむつや生理用品への応用を考える場合，中性塩溶液中での膨潤・収縮性が重要であるが，γ-PGAゲルはNaClが1 wt%でも存在すると膨潤率が1/5程度まで減少する[15]。これは，α-カルボキシルアニオンの静電反発が電解質イオンにより抑制されることが原因であるが，ε-PLのα-アミノ基は中性でほとんどプロトン化されないため，膨潤特性は塩の影響を受けない。したがって，紙おむつや生理用品への応用を考えると，ε-PLハイドロゲルのほうが適していると考えられる。

以上のように，ε-PLハイドロゲルも高吸収性の生分解性ハイドロゲルとして可能性を秘めた機能材料である。

5.2 刺激応答性ナノ材料

近年，ε-PLのカチオン性を利用し，pHや熱刺激に応答する超分子材料が研究されている。由井らは，ε-PLのα-アミノ基にβ-シクロデキストリン（β-CD）を結合した化合物（β-CDPL）が，pHや熱に迅速に応答して3-トリメチルシリルプロピオン酸（TPA）と超分子複合体ゲルを形成することを見いだした[48,49]。β-CDPLは，pH＝6～6.5の条件でのみ迅速にゲル化し，それ以外のpHでは溶液状態となる。この原因は，β-CDPLのβ-CDにTPAの疎水性部位が包接さ

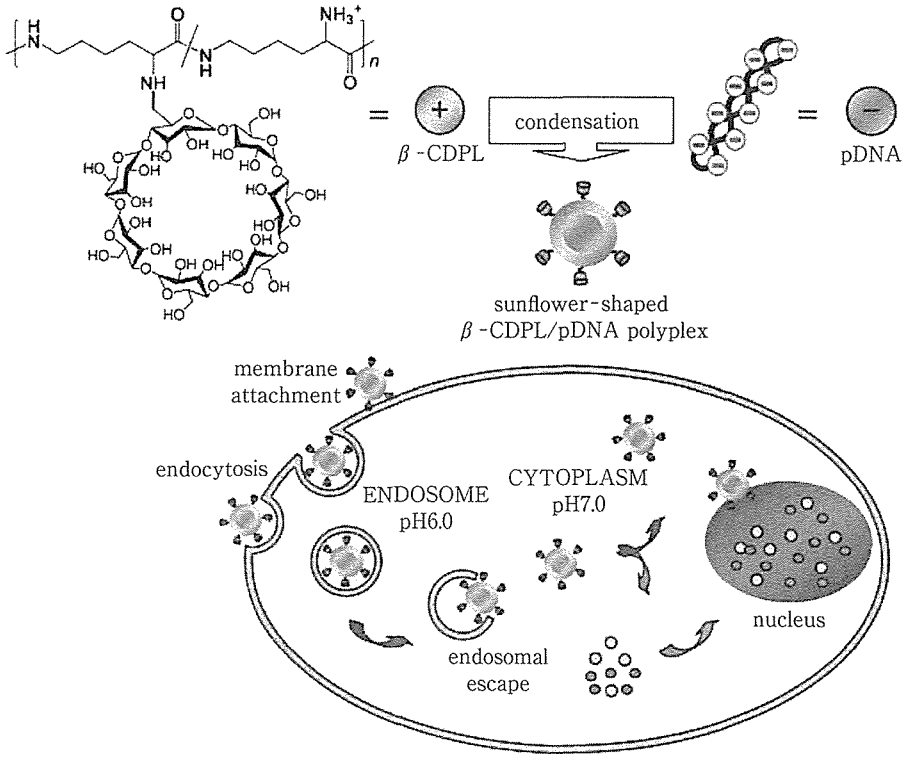


図7　β-CDPLとプラスミドDNAのポリプレックスによる遺伝子導入スキーム[50]

れ，TPAのカルボキシル基が露出し，pH＝6～6.5においてβ-CDPLの残存アミノ基との静電相互作用が架橋点となるためと報告されている。pH＝5以下ではTPAのカルボキシル基がプロトン化され，またpH＝8以上ではβ-CDPLのアミノ基が脱プロトン化されるためゲルを形成しない。また，β-CDPLはプラスミドDNAとsunflower型の100nm程度のポリプレックスを形成するため，これを用いた遺伝子導入が検討されている（図7）[50]。

また，筆者らは，ε-PLのα-アミノ基にコレステロール基を結合することで，コアが液晶性のナノ粒子が形成されることを見いだした[51]。コレステロールは疎水性で，転移温度以上でスメクチックA相を示すことが知られている。そこで，親水性のε-PLに疎水性のコレステロールを結合することで，疎水性相互作用を駆動力とした自己組織化により水中でナノ粒子が形成された（粒径150～200nm）。このナノ粒子を相転移温度以上に加熱すると，コレステロールの液晶相発現により構造が変化すると期待される。このナノ粒子を210℃に加熱することで，偏光顕微鏡観察や小角X線回折測定よりコレステロールに由来するスメクチックA相の発現が確認された。このナノ粒子は，外部温度刺激に応答した液晶相の発現により構造が変化するため，ウイルスのように外部環境変化に応答して構造が変化する，新しいナノ粒子であると考えられる。また，このナノ粒子は，ε-PLの残存アミノ基によりプラスミドDNAとポリプレックスを形成するため，遺伝子デリバリーへの応用が期待される。

5.3　感熱応答性材料

筆者らは，γ-PGAを用いたアニオン性の生分解性感熱応答性材料を報告したが（3.4項），カチオン性を有する生分解性の感熱応答性材料はこれ

まで研究例が少ない。カチオン性の生分解性感熱応答性材料は，ドラッグデリバリーシステムやバイオマテリアル分野だけでなく，物質吸着剤として環境分野への応用も期待される。そこで筆者らは，ε-PLのα-アミノ基にヒドロキシブチル基を結合した疎水化ε-PL（ε-PL-B）を合成し，感熱応答性や機能について検討した。

ε-PL-Bは，ヒドロキシブチル基の導入率が37%以上においてNaClを含む水溶液中で感熱応答性を示し，その転移温度は導入率の増加に従って低下することが確認された。また，ポリマー濃度やNaCl濃度，pHの増加に従いε-PL-Bの転移温度は低下した。DSC測定において感熱応答に伴う吸熱ピークが観察されず，顕微鏡観察より液滴の形成が確認されたため，ε-PL-Bの感熱応答性はγ-PGA propylateと同じく液-液相分離（コアセルベーション）に起因することが明らかとなった。一方，ε-PL-Bと同様にα-PLにヒドロキシブチル基を結合した疎水化α-PL（α-PL-B）は，ヒドロキシブチル基の導入率が50%以上で感熱応答性を示すことがわかった。さらに，α-PL-BはDSC測定において感熱応答に伴う吸熱ピークを示したため，その感熱応答性は液-固相転移（コイル-グロビュール転移）であると考えられる。ε-PL-Bとα-PL-Bの感熱応答性メカニズムの違いは，主鎖と側鎖の親-疎水バランスの違いによると考えられる。ε-PL-Bは感熱応答により液滴を形成するため，感熱応答性を利用した物質吸着剤への応用が期待される。そこで，モデル物質としてアニオン性のトリパンブルー（TB）とメチレンブルー（MB）を用いて実験を行った。ε-PL-Bの水溶液にTBおよびMBを添加し，相転移温度以上である50℃に加熱した結果，アニオン性のTBのみ沈殿することが明らかとなった（**図8**）。上澄み液の吸光度を測定したところ，99.9%以上のTBが沈殿していた。これは，ε-PL-Bの液滴に静電的相互作用によりTBが取り込まれたと考えられる。このシステムを用いてタンパク質やDNAの選択回収を試みた結果，中性条件でアニオン性のOVA（pI=4.6）は93%，DNAは90%が沈殿回収可能であった。

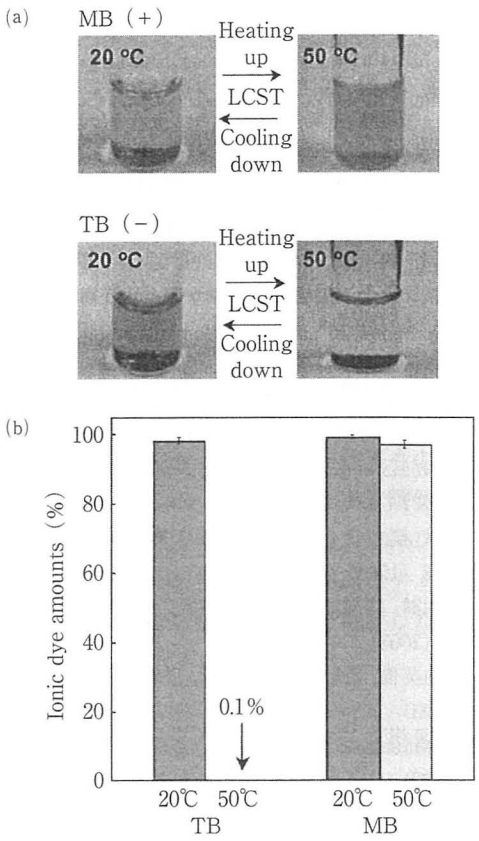


図8 (a) ε-PL-Bの感熱応答を利用したTBの沈殿と(b)加熱前後の上澄みの残存量

以上より，カチオン性の新規生分解性感熱応答性高分子であるε-PL-Bの感熱応答性を利用することで，生体分子の選択分離・回収が可能であった。ε-PL-Bの分離回収システムは，生体分子以外にも環境汚染物質の分離回収などへの応用も期待される。

6. おわりに

微生物由来ポリアミノ酸として，γ-PGAとε-PLの性質や機能，また機能材料への研究例を紹介してきた。どちらも単純な構造でありながらユニークな性質・機能を有しており，環境循環型の機能性生分解性高分子として，今後の研究の進展が大いに期待される。

文　献

1) 筏義人, 生分解性プラスチックハンドブック, 土肥義治編集代表, 生分解性プラスチック研究会編, p279-291, エヌ・ティー・エス (1995)
2) 玄丞烋, 高分子と医療, 竹本喜一, 砂本順三, 明石満共編, p21-51, 三田出版会 (1989)
3) 本郷千鶴, A. Lertworasirikul, 明石満, 植物由来プラスチックの高機能化とリサイクル技術, p335-339, サイエンス&テクノロジー (2007)
4) 村尾沢夫, 高分子, **16**, 1204 (1969)
5) M. Ashiuchi *et al.*, Biopolymers, Vol. 7, p123-174, Wiley-VCH, Weinheim (2002)
6) S. Shima *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 1807 (1977)
7) H. Kubota *et al.*, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1212 (1993)
8) 芦内誠, 味園春雄, 左右田健次, 未来材料, **3** (4), 44 (2003)
9) 窪田英俊, 南部洋子, 遠藤剛, 日本化学会誌, **8**, 973 (1993)
10) M. Matsusaki *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, **13**, 23 (2002)
11) T. Akagi *et al.*, *Biomacromolecules*, **7**, 297 (2006)
12) B. B. Volcani, *J. Bacteriol.*, **74**, 646 (1957)
13) H. J. Choi *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **58**, 807 (1995)
14) 国岡正雄, 高分子論文集, **50**, 755 (1993)
15) 国岡正雄, 高分子加工, **44** (4), 28 (1995)
16) 原敏夫, 高分子, **49**, 367 (2000)
17) S. Fahama *et al.*, *Science*, **271**, 1116 (1996)
18) M. Matsusaki *et al.*, *Biomacromolecules*, **6**, 400 (2005)
19) M. Matsusaki *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **73A**, 485 (2005)
20) M. Matsusaki *et al.*, *Biomacromolecules*, **6**, 3351 (2005)
21) 松﨑典弥, 明石満, バイオインダストリー, **24** (8), 56 (2007)
22) R. J. Laham *et al.*, *Circulation*, **100**, 1865 (1999)
23) M. Matsusaki *et al.*, *Biomaterials*, **28**, 2729 (2007)
24) 松﨑典弥, 吉田裕安材, 明石満, 第13章 バイオインスパイアードゲルの再生医療への応用, in 医療用ゲルの最新技術と開発—バイオミメティックゲルの応用—, 273, シーエムシー出版 (2008)
25) M. Matsusaki *et al.*, *Chem. Lett.*, **33**, 398 (2004)
26) T. Kaneko *et al.*, *Chem. Mater.*, **17**, 2484 (2005)
27) T. Akagi *et al.*, *Macromol. Biosci.*, **5**, 598 (2005)
28) K. Abe *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 1621 (1997)
29) T. Akagi *et al.*, *J. Control. Release*, **108**, 226 (2005)
30) T. Akagi *et al.*, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **17**, 875 (2006)
31) T. Akagi *et al.*, *Biomaterials*, **28**, 3427 (2007)
32) A. Kishida *et al.*, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **13**, 270 (1998)
33) Y. Ikumi *et al.*, *J. Control. Release*, **125**, 42 (2008)
34) M. Henskins *et al.*, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **2**, 1441 (1968)
35) L. Zhang *et al.*, *Science*, **268**, 1728 (1995)
36) P. S. Stayton *et al.*, *Nature*, **378**, 472 (1995)
37) S. Masuda *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 277 (2008)
38) D. W. Urry, *J. Protein Chem.*, **7**, 34 (1988)
39) Y. Tachibana *et al.*, *Chem. Commun.*, 106 (2003)
40) T. Shimokuri *et al.*, *Macromol. Biosci.*, **4**, 407 (2004)
41) T. Shimokuri *et al.*, *Macromol. Biosci.*, **6**, 942 (2006)
42) T. Shimokuri *et al.*, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **42**, 4492 (2004)
43) S. Shima *et al.*, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 2497 (1981)
44) F. B. Oppermann-Sanio *et al.*, *Naturwiss.*, **89**, 11 (2002)
45) H. Lee *et al.*, *Chem. Express*, **6**, 683 (1991)
46) D. R. S. Kushwaha *et al.*, *Biopolymers*, **19**, 219 (1980)
47) M. Kunioka, *Macromol. Biosci.*, **4**, 324 (2004)
48) H. S. Choi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6350 (2003)
49) H. S. Choi *et al.*, *Prog. Polym. Sci.*, **31**, 121 (2006)
50) H. S. Choi *et al.*, *ChemBioChem.*, **6**, 1986 (2005)
51) M. Matsusaki *et al.*, *Biomacromolecules*, **6**, 2374 (2005)