

## 学位論文の要旨

氏名

Evans Courtney Sian

学位論文題目

バイオマテリアルとしての疎水化多糖ヒドロゲルの開発

ヒドロゲルは、水分を多量に含んでいることから生体組織と同様に柔軟性に優れており、生体適合性の高い材料である。ヒドロゲルを調製する際の高分子の架橋形式として、化学架橋と物理架橋がある。化学架橋の利点は、得られるヒドロゲルの特性を制御しやすいことである。しかし、毒性の高い化学架橋剤を使用しなければならない点に問題がある。物理架橋は化学架橋剤を使用せずに水素結合や静電的相互作用によって高分子を架橋するため、化学架橋剤の毒性の問題を回避できる。

ヒドロゲルは一般的に親水性が高い。したがって、疎水性薬剤を内部に組み込んだ場合、ヒドロゲル高分子と薬剤分子間の相互作用が乏しいために、すぐにゲルから放出されてしまう。抗がん剤など疎水性薬剤の薬効を十分に引き出すには、その徐放性を有するヒドロゲルが必要である。このような背景から本論文は、疎水性薬剤の徐放性を有し、かつ物理架橋により形成される疎水化多糖ヒドロゲルの開発を行ったものであり、全文5章より構成されている。

第1章は序論であり、バイオマテリアルの概要やその構成成分としての多糖、さらにはヒドロゲルについて述べている。また、これまでの疎水化ヒドロゲルに関する研究報告をまとめ、それらの問題点や改善すべき点を述べている。さらに、それらの問題点の解決法についても述べている。

第2章では疎水化キトサン（HMC）の合成方法およびHMCからなるヒドロゲルを化学架橋剤を使用することなく作製する方法を見出した。また、HMCヒドロゲルの方が未処理キトサンヒドロゲルよりも力学的強度が優れることを示し、そのようになる理由を考察した。さらにHMCヒドロゲルの細胞接着性や細胞毒性が、未処理キトサンヒドロゲルと同様に低いことを示した。また、そのHMCヒドロゲルが疎水性薬剤の徐放担体として有望であることを示した。

第3章では疎水化アガロース（HMA）の合成方法およびHMAからなるヒドロゲルを化学架橋剤を使用することなく作製する方法を見出した。また、HMAヒドロゲルの細胞接着性や細胞毒性が、未処理アガロースヒドロゲルと同様に低いことを示した。また、HMAヒドロゲルが疎水性薬剤の徐放担体として有望であることを示した。

第4章では疎水性薬剤のHMCヒドロゲルやHMAヒドロゲルへの吸着様式を明らかにした。また、それぞれの吸着について速度論的および平衡論的考察を加えた。

第5章は総括である。HMCヒドロゲルおよびHMAヒドロゲルともに疎水性薬剤の徐放担体として有望であることを述べた。さらに両ヒドロゲルをバイオマテリアルとして利用する際の課題についても述べた。

## Summary of Doctoral Dissertation

Title of Doctoral Dissertation:

Development of hydrophobically modified polysaccharide hydrogels for use as biomaterials

Name: Evans Courtney Sian

Hydrogels are useful biomaterials due to their highly biocompatible nature and their ability to absorb large quantities of liquid and mimic soft tissue. Hydrogels are created through crosslinking of which there are two methods: chemical crosslinking and physical crosslinking. Chemical crosslinking involves the use of chemicals to create crosslinking points. Chemical crosslinking is advantageous in that it allows for the characteristics of the resulting hydrogel to be manipulated. However, the chemicals used are often toxic and can cause cytotoxic effects. Physical crosslinking created crosslinking points through physical forces (such as hydrogen bonding, ionic bonding, or hydrophobic interaction). The lack of chemicals means that physical crosslinking has little chance of causing cytotoxicity.

Many hydrogels are hydrophilic which makes it to sustain controlled release when using hydrophobic medicines. As such, this research shows the success hydrogels modified through hydrophobic interaction. Resulting cryo- and hydro- gels had comparable or higher strength to unmodified cryo- and hydro- gels. They had low cytotoxicity and adhesion and were able to maintain controlled sorption and desorption of a hydrophobic dye used to mimic hydrophobic medicine.

Chapter 1 introduces the topics of biomaterials, polysaccharide polymers, hydrogels, and hydrophobic modification. As well as explain these terms, a look into their limitations and delimitations is explored. A literature review covering the current research into hydrophobically modified hydrogels that identifies the gaps and problems faced by the current research is also included. The research questions to be answered, how those questions are to be answered, and the goals of this research is also stated.

The successful fabrication of hydrophobically modified chitosan (HMC) is discussed in Chapter 2. The fabrication of HMC cryogels was also successful without the use of chemical crosslinking agents. During compression testing, it was discovered that HMC cryogels could be statistically stronger than unmodified chitosan cryogels. Chapter 2 discusses possible reasons for this. Experimentation also showed that HMC cryogels had low cytotoxicity and low adhesion while still being able to adsorb and release hydrophobic dye in a controlled manner. HMC cryogels showed potential as biomaterials, particularly as drug delivery systems.

Chapter 3 discusses the successful fabrication of hydrophobically modified agarose (HMA). A novel approach to the creation of HMA hydrogels was developed. It was found that these hydrogels had low cytotoxicity and low adhesion while still maintaining similar strength to unmodified agarose hydrogels produced the same way. Adsorption and release behavior showed that HMA hydrogels had the potential to be used as biomaterials, particularly as drug delivery systems.

In Chapter 4, an explanation of the thermodynamic processes both the HMC cryogel and the HMA hydrogel undergo during the adsorption of hydrophobic liquids is examined. The methodology of the experiments undertaken to discover these processes and the data they present is stated and the results of the isotherm calculations, the kinetic calculations, and the thermodynamic calculations (particularly those pertaining to the 3rd law of thermodynamics) are discussed.

In Chapter 5, a summary of the data collected in Chapters 2, 3 and 4 will be stated, as well as the answers to the thesis dissertation questions. Chapter 5 will conclude with what gaps and problems this research has attempted to and successfully solved (these gaps and problems were identified in the literature review in Chapter 1) as well as possible directions for future research to go.