

学位論文の要旨

氏名

室屋崇也

学位論文題目

脂肪族ポリエステルからなる新材料の物性とドラッグデリバリーシステムへの
応用に関する研究

本論文は、脂肪族ポリエステルからなる材料の物性評価とその材料によるドラッグデリバリーシステムなどへの応用研究についてまとめたものである。4つの水酸基を持つ開始剤を用いて熱に安定な架橋体を調製し、分解に伴う物性の変化、分解による多孔性材料の調製、温度応答性高分子をグラフトした架橋膜の薬物透過性について評価した。

第1章では生分解性高分子の基礎、研究背景及び本論文の目的について報告した。

第2章では ϵ -caprolactone (CL) と lactide (LA) 組成比の異なる分岐型poly(ϵ -caprolactone-co-lactide)マクロモノマーからなる脂肪族ポリエステル架橋体を調製し、熱が分解に与える影響について検討した。これらのマクロモノマーは触媒としてtin-2-ethylhexanoate、開始剤としてpentaerythritolを用いてCLとLAの開環重合により合成し、末端にacryloyl基を導入することにより調製した。架橋体はbenzoyl peroxideを用いて調製した。この材料はキャストにより調製した材料と比較して長時間分解を追うことができた。分解の結果、LA含有量の増加につれ重量減少が増加した。LAをCLに導入することにより結晶性を制限し、分解が促進したことを確認した。また、融点の異なる架橋体の分解に与える温度依存性についても考察した。その結果、これらの分解は結晶性と相関性が高く、その結晶性はCLとLA比により制御できた。第3章では、第2章の結果より融解が始まる温度以下の温度ではアルカリ条件下での加水分解が起こらないことを利用して、結晶性を有するpoly(ϵ -caprolactone)(PCL)ホモポリマーと非晶性であるpoly(D,L-lactide)(PLA)ホモポリマ

—を用いて複合架橋膜を調製し、その複合架橋膜をPCLの融点以下で分解することで多孔性材料を調製し、その多孔性材料を評価した。DSCよりPLA含有量が増加するにつれ、PCLの結晶性が減少することを確認した。複合架橋体をアルカリ条件下、PCL融点以下で重量変化を観察した結果、複合架橋体中の非晶性PLAの割合が増加すると分解速度が加速された。また、複合架橋体の重量変化が平衡に達したときの重量減少の割合がPLAの理論重量比に近い値であることと、分解後の複合架橋体の¹H NMR測定結果から、PLA成分のみが分解し、残存成分はPCLのみであると考えられた。分解後のSEMの結果より多孔性材料の孔径は分解されるPLAの鎖長、PCLとPLAの仕込み比、開始剤濃度により制御可能であった。

第4章では、PCLの結晶融解現象を利用した温度応答型薬物透過膜と温度応答性高分子として知られているpoly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAAm)が溶液中で下限臨界溶解温度(LCST)を境にしてコイル状態からグロビュール状態に転移する現象を組み合わせ、新しい薬物放出システムの構築について評価した。このシステムは、架橋膜は分岐数の異なるPCLを組み合わせることで融点を制御でき、その架橋膜から光開始剤としてbenzophenoneを用いた光ラジカル重合によりPNIPAAmをグラフトさせることにより調製した。グラフト量は光開始剤濃度に依存せず、モノマー濃度により制御できた。グラフトされていない架橋膜の場合、融点以下では結晶性が親水性薬物の透過を阻害するために薬物放出が確認できず、融点以上での確認が観察された。一方、PNIPAAm鎖をグラフトした架橋膜の場合、融点以下では薬物が放出されず、融点以上、LCST以下の温度では薬物が放出し、融点以上かつLCST以上の温度の場合、融点以上であるにもかかわらずPNIPAAm鎖がグロビュール状態になるために薬物の透過を制限する。この結果から温度を融点以上かつLCST以下で親水性薬物の放出が可能であることが示唆された。

第5章では、以上の結果を総括としてまとめた。

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第309号	氏名	室屋 崇也
審査委員	主査	青柳 隆夫	
	副査	門川 淳一	橋本 雅仁
<p>学位論文題目 Studies on Characterization of Aliphatic Polyesters-Based New Materials and Application to Drug Delivery System (脂肪族ポリエステルからなる新材料の物性評価とドラッグデリバリーシステムへの応用に関する研究)</p> <p>審査要旨</p> <p>本論文は、脂肪族ポリエステルからなる材料の物性評価とその材料によるドラッグデリバリーシステム(DDS)などへの応用研究についてまとめたものであり、全文5章より構成されている。</p> <p>第1章では生分解性高分子の基礎、研究背景及び本論文の目的について報告した。</p> <p>第2章ではε-caprolactone (CL) と lactide (LA) 組成比の異なる分岐型poly(ε-caprolactone-co-lactide)マクロモノマーからなる脂肪族ポリエステル架橋体を調製し、分解挙動に与える温度の影響について検討した。これらのマクロモノマーは触媒としてtin-2-ethylhexanoate、開始剤としてpentaerythritolを用いてCLとLAの開環重合により合成し、末端にacryloyl基を導入することにより調製した。架橋体はbenzoyl peroxideを用いて調製した。この材料はキャストにより調製した材料と比較して長時間分解を追跡することができた。分解の結果、LA含有量の増加につれ重量減少が増加した。LAをCLに導入することにより結晶性を制限し、分解が促進したことを確認した。これらの分解は結晶性と相関性が高く、その結晶性はCLとLA比により制御できることがわかった。</p> <p>第3章では、第2章の結果より融解が始まる温度以下の温度ではアルカリ条件下での加水分解が起こらないことを利用して、結晶性を有するPCLホモポリマーと非晶性であるPLAホモポリマーを用いて複合架橋膜を調製し、その多孔性材料を評価した。DSCよりPLA含有量が増加するにつれ、PCLの結晶性が減少することを確認した。複合架橋体をアルカリ条件下、PCL融点以下で重量変化を観察した結果、複合架橋体中の非晶性PLAの割合が増加すると分解速度が加速された。また、複合架橋体の重量変化が平衡に達したときの重量減少の割合がPLAの理論重量比に近い値であることと、分解後の複合架橋体の¹H NMR測定結果から、PLA成分のみが分解し、残存成分はPCLのみであると考えられた。</p> <p>第4章では、PCLの結晶融解現象を利用した温度応答型薬物透過膜と温度応答性高分子として知られているpoly(N-isopropylacrylamide)(PNIPAAm)が溶液中で下限臨界溶解温度(LCST)を境にしてコイル状態からグロビュール状態に転移する現象を組み合わせ、新しい薬物放出システムの構築について評価した。このシステムは、架橋膜は分岐数の異なるPCLを組み合わせることで融点を制御でき、その架橋膜から光開始剤としてbenzophenoneを用いた光ラジカル重合によりPNIPAAmをグラフトさせることにより調製した。PNIPAAm鎖をグラフトした架橋膜の場合、融点以下では薬物が放出されず、融点以上、LCST以下の温度では薬物が放出し、融点以上かつLCST以上の温度の場合、融点以上であるにもかかわらずPNIPAAm鎖がグロビュール状態になるために薬物の透過を制限することがわかった。</p> <p>第5章はまとめである。</p> <p>以上本論文は再生医学やドラッグデリバリーシステムに応用が可能な新規脂肪族ポリエステル系材料の詳細な分解挙動と、その特徴的な性質に基づく多孔質化、および高度な薬物透過制御膜への応用展開に関する検討を行い、その実用性を実証した。新たな医用材料として大きく寄与する。よって、審査委員会は博士(工学)の学位論文として合格と判定する。</p>			

最終試験結果の要旨

報告番号	理工研 第309号	氏名	室屋 崇也
審査委員	主査	青柳 隆夫	
	副査	門川 淳一	橋本 雅仁
<p>2009年2月13日11時00分より理工系総合研究棟2階のプレゼンテーションルームにおいて、学位論文発表会が開催された。25名の出席者があり、本研究の背景、実際の研究の経緯、応用の可能性についての詳細な発表と質疑応答が行われた。具体的には新規脂肪族ポリエステル系材料の詳細な分解挙動と、その特徴的な性質に基づく多孔質化、高度な薬物透過制御膜への応用展開に関する内容である。さらにその材料の融解（軟化）現象と、他の水和一脱水和型温度応答性高分子と組み合わせることにより、ある温度域のみで薬物を透過制御する温度応答性材料への展開についても言及した。その後、両副査を含め会場から研究全般にわたる質疑応答が行われた。おもな内容は以下の通りである。</p> <p>【質問】材料の多孔質化に関して、調製時の開始剤の濃度を変化させると分解挙動に影響するのはなぜか。 【回答】ポリカプロラク톤のドメインの大きさと数に影響するからであると考えている。開始剤濃度が高いと結果としてドメインのサイズがコンパクトなものになり、結晶性が不十分となるからと考えている。</p> <p>【質問】開始剤以外で分解性をコントロールできないか。たとえばアニーリングなどは有効か。 【回答】結晶性をコントロールできるので効果的であろう。孔のサイズの大きさを増大させることができると考えられる。詳しくは紹介できなかったが、高分子鎖の鎖長を変化させても孔のサイズをコントロールできる。</p> <p>【質問】水酸化ナトリウム水溶液中での分解において、内部から分解が進んでいるがなぜか。 【回答】非晶域での分解によって、水溶液の浸透性が向上し、内部からも分解が進行しているためであるとと考えている。</p> <p>【質問】酵素分解との違いはなにかあるか。 【回答】酵素の材料内部への浸透性が悪いので、表面分解となるため、アルカリ条件下での分解挙動とは異なってくる。</p> <p>【質問】ポリイソプロピルアクリルアミドをグラフトした温度応答性膜の調製に関して、脂肪族ポリエステル膜とゲル膜を合わせても同じ材料が得られるのでは。 【回答】薬物の透過制御には膜の単純な貼り合わせではできない。完全な接着をさせるには化学的な反応によって作成させる必要がある。</p> <p>【質問】薬物透過制御膜において、高温域での透過の完全な抑制は可能か。 【回答】厳密な透過の抑制は難しい。膜に分配している薬物が拡散するのでそれを抑制させる必要がある。グラフト密度をさらに向上させることで、透過を抑制させる方向に働くと考えている。</p> <p>【質問】温度応答性膜の応用例に関して。 【回答】脂肪族ポリエステルおよびグラフトさせるポリイソプロピルアクリルアミド系材料の設計によって、放出する温度域をコントロールできる。複数の薬物を温度によって選択的に放出させることができると考えている。たとえば症状軽重によって薬を膜が選択的に放出させるなど。</p> <p>以上のように各質問に対して的確な回答が得られ、審査委員会は申請者が博士課程の修了者としての学力ならびに見識を有するものと認め、博士(工学)の学位を与えるに足りる資格を有するものと判定した。</p>			