

## 学位論文の要旨

氏名

小土橋 陽平

学位論文題目

ドラッグデリバリーシステムを指向した複数の刺激応答性ブロック共重合体から形成される新規なナノ集合体に関する研究

本論文は、ドラッグデリバリーシステムを指向した複数の刺激応答性ブロック共重合体から形成される新規なナノ集合体についてまとめたものである。複数の刺激応答性ブロック共重合体は共通の温度応答性ブロックを有し、それらの混合溶液の昇温によって集合体のシェル部に多機能性を付与することに成功した。付与する機能性の種類および数は、混合するブロック共重合体により簡便かつ自由に設計することができる為、ドラッグデリバリーシステムへの応用が期待される。

第1章では、ブロック共重合体から形成されるナノ集合体について、近年における応用展開および合成方法をまとめた。これらの情報を基に、これからのナノ集合体に求められる形態および特性を予測し、新規な'smart' マテリアルについて検討した。

第2章では、二段階の温度応答性を有するブロック共重合体の合成および刺激応答性挙動について検討した。ブロック共重合体は、温度応答性高分子のホモブロックと共重合体ブロックから構成され、各ブロックに起因した二段階の温度応答性を発揮することに成功した。

第3章では、前章の結果を受けて、二段階の温度応答性を有するブロック共重合体の集合化挙動および応答温度の制御について検討した。ブロック共重合体は特定の温度域にて、両親媒性ブロック共重合体となり、コア-シェル型のナノ集合体を形成した。この集合挙動は温度変化によって可逆的であった。またシェル部の応答温度は、共重合する親水

的なモノマーの含有量を変化させることで、容易に高温側へ制御することに成功した。シェル部の応答温度の制御によって、集合体に内包した薬物の放出温度を制御でき、新規な薬物キャリアとしての応用が期待される。

第4章では、二段階の温度応答性を有するブロック共重合体の集合温度の制御について検討した。集合化を起こす温度は、共重合する疎水的なモノマーの含有量を変化させることで、低温側へ制御することに成功した。室温にて集合体を形成する為、昇温により難溶性薬物を有機溶剤フリーに内包でき、薬物キャリアとしての応用が期待される。

第5章では、温度応答性高分子の脱水和を利用した、新規な多機能性ナノ集合体の調製方法について検討した。合成した2種のブロック共重合体は共通の温度応答性ブロックを有し、これらの混合溶液を昇温することで、それぞれの機能性を同一集合体内に付与させることに成功した。機能性として、温度応答性および負電荷を選択し、混合する体積比によって集合挙動を制御することにも成功した。これらの結果は、温度応答性による脱水和を駆動力としてナノ集合体に多機能性を付与できることを示唆し、多機能性ナノ集合体の新規な調製方法として期待される。

第6章では、前章の結果を受けて、ドラッグデリバリーシステムを指向した多機能性ナノ集合体を形成するブロック共重合体の合成を行った。ブロック共重合体は室温にて集合を起こすように設計し、集合体のシェル部には薬物放出のチャンネルの為の温度応答性ブロックおよび血中安定性の向上を担うブロックを付与した。これら合成したブロック共重合体の混合溶液を昇温することで、薬物放出能と血中安定性を有するナノ集合体の調製に成功した。

第7章では、本論文の総括をまとめた。調製したナノ集合体は、混合するブロック共重合体の種類や量を変化させることで、その特性を容易に制御することができ、新規な'smart'マテリアルとしてドラッグデリバリーシステムへの応用展開が期待される。

## 論文審査の要旨

報告番号	理工研 第350号	氏名	小土橋 陽平
審査委員	主査	青柳 隆夫	
	副査	門川 淳一	橋本 雅仁
学位論文題目 Studies on Development of Multi-Stimuli-Responsive Block Copolymers as Nanoassemblies for Drug Delivery Applications (ドラッグデリバリーシステムを指向した複数の刺激応答性ブロック共重合体から形成される新規なナノ集合体に関する研究)			
<p>審査要旨</p> <p>提出された学位論文及び論文目録等を基に学位論文審査を実施した。本論文は、精密重合法を用いて複数の刺激応答性を有するブロック共重合体を合成し、ナノレベルの集合挙動についてまとめたものであり、全7章より構成されている。</p> <p>第1章は序章である。ブロック共重合体の合成方法、ナノ集合体、多機能性ナノ集合体に関する研究背景及び本論文の目的について述べている。</p> <p>第2章では、2段階の温度応答性を有するブロック共重合体の合成および刺激応答性挙動について述べている。ブロック共重合体は、温度応答性高分子のホモブロックと共重合体ブロックから構成され、各ブロックに起因した2段階の温度応答性を発揮することを確認している。</p> <p>第3章では、前章で明らかにした2段階の温度応答性を有するブロック共重合体の集合化挙動および高温側にあられる応答温度の制御について検討している。応答温度は、共重合する親水的なモノマーの含有量を変化させることで、容易に制御できることを見いだしている。</p> <p>第4章では、2段階の温度応答性を有するブロック共重合体の集合温度の制御について検討している。集合化を起こす温度は、共重合する疎水的なモノマーの含有量を変化させることで、低温側へ制御できることを見いだしている。</p> <p>第5章では、温度応答性高分子の可逆的な脱水和を利用した、多機能性ナノ集合体の新規な調製方法について検討している。合成した2種類のブロック共重合体は共通の温度応答性ブロックを持ち、機能性ブロックとして温度応答性及び負電荷を有している。これらの混合溶液を昇温することで、それぞれの機能性を同一集合体内に発揮させることに成功している。</p> <p>第6章では、前章で明らかにした混合法による多機能性ナノ集合体の調製方法を利用して、ドラッグデリバリーシステムを指向した多機能性ナノ集合体を形成するブロック共重合体の合成及び集合挙動を検討している。ブロック共重合体は室温にて集合を起こし、集合体のシェル部に薬物放出のチャンネルの為の温度応答性及び血中安定性の向上が付与されるように設計している。これら合成したブロック共重合体の混合溶液を昇温することで、実際に薬物放出能と血中安定性を有するナノ集合体の調製に成功している。また、混合するブロック共重合体の比を変化させることで、集合体が発揮する機能性を制御することにも成功している。</p> <p>第7章は結論である。</p> <p>以上、本論文は精密重合法を用いて複数の刺激応答性を有するブロック共重合体を合成し、ドラッグデリバリーシステムへの展開を目的に、その機能及び集合挙動についてまとめたものである。得られた成果は、生体関連領域に応用可能な新材料創製のために大きく寄与する。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350号	氏名	小土橋 陽平
審査委員	主査	青柳 隆夫	
	副査	門川 淳一	橋本 雅仁
<p>2011年2月7日14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。15名の出席者があり、本研究の背景、実際の研究の経過について詳細な説明と質疑応答が行われた。具体的には、研究の背景、ブロックコポリマーの精密合成とキャラクタリゼーション、温度変化に应答した集合挙動などに関する説明が行われた。その後、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】ブロックコポリマーが2段階の温度应答性を示すが、2段階目の転移温度以上に加熱した後、冷却すると、加温前のミセルのサイズに戻るのか。</p> <p>【回答】実験を行った結果、完全には戻らなかった。凝集力が強いために、連鎖の絡まり合いが起こり、そのために若干サイズが大きくなったと考えている。</p> <p>【質問】RAFT重合で合成したPEGのブロックコポリマーと温度应答性のブロックコポリマーを混合しているが、先の質問との関連で冷却するとサイズに戻るのか。</p> <p>【回答】PEGのブロックコポリマーの混合比との関連で戻りやすさは変化すると考えている。すなわち、PEGのブロックコポリマーが多いとミセルの安定化が促進されるので、戻りやすい。</p> <p>【質問】2段階の温度应答性を示すブロックコポリマーにおいて、水溶液の可視光の透過度測定によってその転移温度を評価しているが、透過度に違いが生ずるのはなぜか。散乱光の影響か。</p> <p>【回答】それらの傾向を見ると、ミセル状態でシェルを形成する連鎖の親水性の度合いが向上すると光が透過しやすいという傾向にある。ミセル状態でそのサイズに差がないことを考慮すると、親水性が高いと水和しやすく、溶液全体の透明性が高くなるためであると考えている。ご指摘のように散乱光も関与しているとも考えられる。</p> <p>【質問】ミセルのサイズを決定するのはコアを形成するブロックの分子量のみか。シェルを形成する連鎖も含めたバランスで決まるのでは。</p> <p>【回答】本研究での結果を総合的に考察すると、コアを形成する連鎖の凝集力によって、ミセルのサイズが決定されている傾向にある。シェル部の親水性の程度はあまり影響していないようだ。</p> <p>【質問】薬物キャリアとしての応用を考えているようだが、薬物の封入に関する結果はどうか。</p> <p>【回答】ステロイド化合物をミセルに封入した。封入率は重量換算で10%程度であった。実際の応用を考えると、充分量の封入率であると考えている。</p> <p>【質問】本研究の応用展開として、個人の特性に合わせた治療とはどのようなことか。</p> <p>【回答】特性とは、患者個人がそれぞれ発症してしまったガンの種類を第一に想定している。そのガンに効果的な薬剤の種類は何か、どのような治療を行うのか、などを考えている。薬物のターゲティング、薬物の放出のタイミングなど患者の状態によって対応できる。</p> <p>【質問】ターゲティングのためにラクトースをブロックコポリマーに導入しているが、どこに導入されているのか、またその数はどれほどか。</p> <p>【回答】シェル部を形成する連鎖の末端に導入している。従ってミセルを形成したときに、最外層に位置するように導入している。導入率の最適化はまだ行っていない。肝細胞を認識して吸着量の増大は観察されたが、最適化は今後の課題である。</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>			