九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Associative polymers for novel nanostructure formation and cell surface engineering

竹尾, 将史

https://doi.org/10.15017/1500534

出版情報：九州大学, 2014, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

（様式３）

氏　　名　：竹尾　将史

論 文 名　：Associative polymers for novel nanostructure formation and cell surface engineering
（会合性高分子を用いた新規ナノ構造体の構築と細胞表面工学への応用）

区　　分　：甲

論　文　内　容　の　要　旨

会合性高分子とは静電相互作用、疎水性相互作用などの分子間力を駆動力として自己組織化する高分子材料のことを示す。代表例が生体高分子であり、タンパク質、核酸、細胞膜のように疎水性モノマーを高密度に有する両親媒性高分子から形成する構造体､クロマチンのようにポリカチオン、ポリアニオンが多点で相互作用して形成する構造体が挙げられる。これらの生体高分子は水系において安定な構造体を形成するため、バイオメディカル分野において新たな人工高分子開発のための有効なモデルである。これまで生体高分子をミミックした、高分子主鎖に対して相互作用点をより高密度に導入するアプローチにより数多くの安定な構造体が開発されてきた。それに対して、高分子主鎖に対して相互作用点をより低密度に導入するアプローチは生体材料には見られないユニークな機能を示すことが近年示されてきた。本論文では、イオン性側鎖、疎水性側鎖をそれぞれ低密度に導入したポリマーに注目し、新たなナノ構造体の構築、細胞表面工学材料としての応用に関する研究をまとめたものである。

第 1 章ではイオン性側鎖、疎水性側鎖を有する会合性高分子を用いたバイオメディカル材料の先行研究をまとめた。また、本研究の位置づけを先行研究と関連付けて説明している

第 2 章ではイオン性側鎖を導入したポリマーを用いて新規ナノポリイオンコンプレックス構造の形成を試みた。三価のオリゴカチオン、オリゴアニオン側鎖を導入したデキストラン主鎖の高分子電解質を合成した。カチオン性デキストラン、アニオン性デキストランを水溶液中で混合することにより、ポリイオンコンプレックス型ナノゲル（Polyioncomplex Nanogel, PIC-NG）の形成に成功した。PIC-NG はオリゴカチオン側鎖、オリゴアニオン側鎖どうしで形成する塩橋を架橋点としている。PIC-NG を高収率で得るためには粒子間の塩橋形成を防ぐ必要があり、そのためにはオリゴイオン側鎖の導入率を低く抑える必要があることが分かった。また、PIC-NG の架橋点は静電相互作用により形成しているため、イオン強度増加による電荷遮蔽が PIC-NG の構造に大きく影響する。しかしながら、少数の物理架橋点をアミド結合形成により化学架橋することで、PIC-NG の安定性を大きく向上することに成功した。また、化学架橋の有無に関わらず PIC-NG は 90%以上の含水率を維持していることから、PIC-NG は治療用薬剤の内包に有用な内部空間を有していることが明らかとなった。さらに、PIC-NG は pH 変化、イオン強度変化に伴い再編成するため、刺激応答性キャリアとしての有用性が見出された。

第 3 章では、細胞表面工学応用（細胞内デリバリー、細胞表面へのリガンド提示、細胞凝集）に向けた疎水性側鎖導入ポリマーの最適な設計戦略を追究した。具体的には、① ポリマー主鎖の分子量（10k, 60k, 500k, 1500k）、② 疎水性側鎖の種類（パルミトイル：C16, ベヘニル：C22）、③ 疎水性側鎖の導入率（5, 10 mol%）、の三点が異なるポリマーを合成した。ベヘニル（C22）導入ポリマーは細胞表面に最も長く保持され、またポリマーに標識されたビオチンがストレプトアビジンにより効率的に認識された。これよりベヘニル導入ポリマーは細胞表面へのリガンド提示に最適な設計であることが示唆された。一方、パルミトイル（C16）導入ポリマー、高分子量のポリマー（500k, 1500k）は細胞間の凝集を強く誘起した。この結果はパルミトイル導入ポリマーの水溶液中における高い凝集能を反映している。また、低分子量のポリマー（10k）を用いることでストレプトアビジンを細胞内に導入することに成功した。この結果は、低分子量ポリマーの凝集能の低さを反映している。以上のように、細胞表面工学への応用に向けた最適なポリマーを設計するための有用な知見を得た。

第 4 章では結論として本論文の総括を行った。