

(様式 5)

指導教員 承認印	
-------------	--

平成 26 年 6 月 25 日

学位（博士）論文の和文要旨

論文提出者	工学府博士後期課程 生命工学専攻 平成 23 年度入学 学籍番号 11831701 氏名 渡部 英司 印
主指導教員 氏 名	朝倉 哲郎
論文題目	NMR Studies of Thermo-responsive Poly(asparagine) Derivative (温度応答性ポリアスパラギン誘導体のNMR研究)
<p>本論文は、生分解性を有するポリアスパラギン誘導体（PAD）を基盤とする温度応答性PADの合成・物性及び、各種NMR手法を用いた物性発現メカニズムの解明に関するものであり、5章から構成されている。</p> <p>第1章「緒言」 ポリ乳酸やポリアミノ酸をはじめとする、高い生体適合性や生分解性を有するポリマーは、生体向けの応用材料に展開できることから、様々な材料開発が進められてきた。一方、外部環境の変化に応じて、物性が大きく変化する刺激応答性ポリマーは、最近非常に注目されている。その外部からの刺激の中でも、「温度」は比較的容易に制御可能であることから、「温度応答性」は非常に興味を持たれており、温度応答性と生分解性の双方を有するポリマーは、ドラッグデリバリー（DDS）や化粧品用途向けに用いることが出来ると期待されている。そこで、生分解性ポリマーの中でも、化学的な修飾が容易なPADに着目し、温度応答性を有する生分解性ポリマーの開発を目指した。</p> <p>第2章「温度応答性PADの合成と物性」 アスパラギン酸を脱水縮合して得られるポリコハク酸イミドに対して、疎水性アミン（長鎖アルキル基を有するラウリルアミン（LA）及び、親水性アミン（N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン（DMPDA）若しくは1-アミノ-3-プロパノール（AP））を反応させることにより、疎水性基と親水性基が導入されたPADを得た。得られたこれらの両親媒性PADの水溶液は、加熱すると、ある温度で急激に溶液粘度が上昇する「温度応答性」を示した。粘弾性測定の結果から、この時、PAD水溶液はゾル-ゲル相転移挙動を引き起こすことが明らかとなった。この温度応答性は、疎水性基含有率の高いPAD程、低温側で粘度上昇を示し、その最高到達粘度も高いことが明らかとなった。</p>	

更に、親水性基としてDMPDAを導入した温度応答性PADは、ゾル-ゲル相転移挙動だけではなく、下限臨界共溶温度（LCST）も有することが明らかとなった。動的散乱を用いた各温度での粒度分布測定や透過型電子顕微鏡を用いた画像解析により、DMPDAを含有する温度応答性PADの温度応答メカニズムは、疎水性相互作用によってミセルが凝集するモデルで説明できることが明らかとなった。一方、APが導入された温度応答性PADは、LCSTを示さず、ゲル相にて凝集体の形成が観測できなかったことから、AP系温度応答性PADの温度応答メカニズムはDMPDA系温度応答性PADとは異なる可能性が示唆された。温度応答性を示す際、LCSTによる溶液の濁りを生じないAP系温度応答性PADは、応用展開を目指す上でメリットに成り得ると期待できることから、分子レベルでの温度応答メカニズムを明らかにすることとした。

第3章「溶液NMRによるDMSO／水系中での温度応答性PADの評価」

このAP系温度応答性PADの温度応答メカニズムを解明する為、まず初めに溶液NMRを用い、温度応答性を示さない重DMSO溶液中にて、本誘導体の一次構造を完全に把握した後、この重DMSO溶液に対して重水を徐々に添加しながらシグナルを追跡し、重水中での本誘導体の構造上の特徴を明確化することから開始した。その結果、重水含有率の増加に伴って、全てのシグナルの強度が低下し、広幅化を引き起こすことが明らかとなった。つまり、重DMSO中においてはポリマー鎖が完全に孤立しているものの、重水中においてはポリマー同士の相互作用により、PAD分子の運動性が低下していることが明らかとなった。

第4章「水中におけるPADの温度応答挙動のNMR研究」

温度応答性を示す際の本誘導体水溶液中のPAD分子の構造的特徴を明らかにする為、加熱時の各温度での¹³C 溶液 NMR及び、¹³C CP/MAS NMRを実施した。その結果、25℃（ゾル状態）から65℃（ゲル状態を超えて再ゾル化した状態）に至るまでの全ての温度領域において¹³C 溶液 NMRスペクトルは、ほとんど変化が見られなかった。このことから、25℃から65℃までの温度範囲において、液体の様にフレキシブルに動き回ることが出来るPAD分子の構造はほとんど変化しないことが明らかとなった。一方、25℃での¹³C CP/MAS NMRスペクトルにおいて、本誘導体由来のシグナルが観測されたことから（アミド基由来のカルボニル炭素及び、長鎖アルキル基末端のメチル炭素を除く）、本誘導体は水溶液中において均一に溶解している様に見えるが、一部は、固体様の凝集構造をとっていることが明らかとなった。しかし、ゲル化し始める40℃以上においては、これらのスペクトルは観測されなくなったことから、加熱時には、この凝集構造が崩壊することが示唆された。更に、各温度における本誘導体と相互作用する水分子の状態を把握する為、²H 2D T_1 - T_2 NMRを実施した結果、30℃まで1成分だった水分子は、ゲル化時（40℃）には自由に動き回る水分子から束縛された状態の水分子まで複数の状態の水分子となり、その後の70℃においては、自由に動き回る水分子とポリマー層に取り込まれて束縛された水分子の2つの状態となり、温度に応じて本誘導体と相互作用する水分子の状態が著しく変化することが明らかとなった。これらの結果を総合的に鑑みると、本誘導体は、加熱に伴って分子の運動性が増し、一部の凝集構造が解けると共に、水分子との多様な相互作用の結果、温度応答性が発現したと考えられる。

第5章「総括」

本章では、以上にて得られた結果をまとめ、総括を行った。