

(様式 5)

指導教員 承認印	
-------------	---

2017 年 12 月 13 日
Year Month Day

学位 (博士) 論文要旨
(Doctoral thesis abstract)

論文提出者 (Ph. D. candidate)	工学府博士後期課程 応用化学専攻 (major) 平成 27 年度入学 (Admission year) 学籍番号 15832202 氏名 伊藤 朋紀 (student ID No.) (Name) 
主指導教員氏名 (Name of supervisor)	村上 義彦
論文題目 (Title)	Development of polysaccharide gel sheet containing drug carriers with controllable drug-release functions (薬物放出制御機能を有する薬物キャリア複合化多糖ゲルシートの開発)
論文要旨 (2000 字程度) (Abstract (400 words))	※欧文・和文どちらでもよい。但し、和文の場合は英訳を付すこと。 (in English or in Japanese) <p>本研究の目的は、創傷被覆材への応用を目指したシート状材料の開発である。治癒促進効果を有する素材の使用、治癒に適した湿潤環境の提供、薬物の放出制御という三つのアプローチを併用することによって、創傷治癒効果の高い創傷被覆材の開発を目指した。本研究で提案する新規材料は、創傷治癒促進効果を示す天然の多糖を用いている。また、材料の形態をゲルシートにすることで、創傷部位に湿潤環境を提供可能である。さらに、内包物を徐放可能な高分子ミセルを材料の内部に固定化し、高度に制御された徐放特性を有する新規シート状材料である。</p> <p>第一章では、まず創傷治癒過程について述べ、続いて材料形態、素材、薬物との併用という観点から、現在までに報告されている創傷被覆材について紹介した。さらに、既存の創傷被覆材の欠点を明らかにすることによって、創傷治癒効果が高い創傷被覆材を開発するための材料設計手法を提示した。創傷治癒は、創傷部位に対して周囲の組織からさまざまな治癒成分が放出されることによって進行する。創傷部を湿潤環境に保ち、治癒成分を創傷部位に留め、活性化させることで、治癒が促進されることが近年明らかになった。そこで現在は、湿潤環境を提供可能なゲル状の創傷被覆材の開発が進んでいる。また、カニなどの甲殻類から得られるキトサンは、創傷治癒促進効果を示すことが知られている。この効果を利用したキトサンを素材としたガーゼが市販されているが、治癒成分を吸収してしまい、創傷治癒を阻害するという欠点が報告されている。キトサンは難水溶性であり、</p>

治癒効果の高いゲルの形態に形成することが困難である。一方、創傷被覆材と薬物を併用することで創傷治癒効果が高まることも報告されている。しかし、薬物の効果を最大限に維持するためには、薬物の放出挙動を制御し、創傷部位における薬物の有効濃度を一定に保つ工夫が必要である。そこで、第一章において、これらの課題を明確にすることによって、水溶性を向上させたキトサンと薬物放出を制御可能な高分子ミセルから調製する新規キトサンゲルシートの優位性を示した。

第二章では、高分子修飾剤（ポリエチレングリコール、PEG）の修飾条件がキトサンやキトサンゲルに与える影響について詳細に検討した。さまざまな分子量のPEGを合成し、PEG修飾キトサンを調製した結果、PEG修飾率およびPEG分子量の増加にともないキトサンの水溶性が増加することを見出した。さらに、PEG修飾率の低下にともない、高分子ミセルとの混合によって得られたキトサンゲルの強度が増加することを見いだした。これらの結果は、PEG修飾率の低下にともないキトサン主鎖上のアミノ基の量が増加し、ミセルとの反応性が増加したことに由来すると考えられる。最後に、ゲルシートの試作を検討し、柔軟性を示すシートが調製できることを確認した。

第三章では、PEG修飾キトサンと高分子ミセルを混合して得られたキトサンゲルシートの物性を評価した。PEG修飾率の減少にともない、ゲルシートの強度が増加し、柔軟性は低下した。さらに、架橋密度を算出した結果、PEG修飾率の低下にともなって架橋密度が増加する傾向が得られた。この結果から、キトサン主鎖状のアミノ基量が架橋密度に寄与し、ゲルシートのレオロジー特性に影響を及ぼすことが確認できた。また、高分子ミセルを構成するブロック共重合体の分子量の増加にともない、シートの強度が増加し、柔軟性は低下した。この結果は、ブロック共重合体の分子量増加にともない、ミセル内部の密度が増加し、ミセルの構造安定性が増加したことに由来すると考えられる。シートの調製条件を変化させることで、レオロジー特性が異なるゲルシートが調製できた。

第四章では、抗菌剤であるテトラサイクリン（TET）をミセルに内包し、得られたゲルシートの薬物放出挙動を評価した。TETがミセル外部のシート全体に分散したシートでは副作用の一因となる薬物の初期バーストが見られたが、ミセル内部のみにTETが存在するシートでは、薬物がゆるやかに放出される傾向が確認できた。また、ミセルを構成するブロック共重合体の分子量の増加およびPEG修飾率の減少にともなって、放出速度が低下する傾向が確認できた。これらの結果は、ミセルの構造安定性やシートの架橋密度がTETのミセル内部およびシート内部での拡散速度に影響したことに由来すると考えられる。本章における検討によって、ゲルシートは容易に制御可能な薬物の放出特性を示すことが示唆された。

第五章では、本論文の結論を述べた。第二章から第四章において示した通り、創傷治癒のための材料に必要とされている性質を有するゲルシートの作製技術を検討することによって、薬物を内包可能である高分子ミセルを材料内部に組み込んだ新しい創傷治癒用バイオマテリアルの材料設計手法を提示した。

以上より、本論文は、創傷被覆材への応用を目指した新規シート状材料の作製技術の礎となる論文である。

(英訳) ※和文要旨の場合(400 words)

This thesis described the design of novel biomaterials in which polymeric micelles having encapsulated drug were incorporated. The aim of this study is to establish the methodology for constructing biomaterial sheets for wound healing. The requirements for wound dressings are the use of raw materials with high wound healing effects and the function of drug release. In these regards, novel biomaterial sheets possessing the controllable sustained release property were proposed by the immobilization of polymeric micelles in the sheets.

In chapter 1, the introduction of the materials for wound healing was described. Firstly, a variety of wound dressings used for wound healing was compared in terms of their wound healing ability. Secondly, it was shown that chitosan was promising as a raw material for wound dressing. Finally, it was described that it was possible to enhance the wound healing by the combined use of both the wound dressings and drugs including antimicrobials and growth factors.

In chapter 2, the development of a hybrid gel formed from a cross-linkable polymeric micelle and poly(ethylene glycol)-grafted chitosans (PEG-grafted chitosans) was described. The PEG modification increased the solubility of the water-insoluble chitosan. PEG modification percentage (PMP) and molecular weight of PEG affected to the properties of chitosan hydrogels. Finally, flexible hydrogel sheets that can be reversibly dried and moistened were prepared successfully.

In chapter 3, the development of chitosan gel sheet was described. The rheology of chitosan gel sheets was investigated in detail. It was confirmed that PMP, a molecular weight of PEG and a composition of block copolymer forming polymeric micelles affected the rheological properties of chitosan hydrogel sheet.

In chapter 4, the effect of tetracycline (TET) encapsulation into micelle on the release behavior was described. It was clarified that the release of TET from the gel sheet in which drugs were incorporated in the cross-linkers (polymeric micelles) was reduced than the release of TET from the gel sheet in which drugs were dispersed in the polymer networks.

In chapter 5, the conclusion of this thesis was described. The results obtained in this thesis show that the polycaccharide gel sheet containing drug carriers with controllable drug-release functions has the potential to address the need for novel functional biomaterials for wound healing.