

学位論文の内容の要約

氏名	伊藤 朋紀
学位の種類	博士 (工学)
学府又は研究科・専攻	大学院工学府 応用化学専攻
指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	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)

【論文の内容の要約】

本論文は、疎水性物質を内包可能である高分子ミセルを、ゲルシートの材料内部に組み込んだ新しいバイオマテリアルの材料設計手法を提示したものである。

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。近年になって、創傷部位を「湿潤環境」に保つことによって、より速く、より綺麗に創傷が治癒されることが報告され始めた。キトサンは、カニなどの甲殻類から得られる天然多糖である。キトサンは高い創傷治癒効果を示すが、強固な分子間水素結合によって水への溶解性が非常に低いという問題点がある。さらに、キトサンと抗菌剤を併用することによって創傷治癒効果が高まることも報告されている。そこで、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 PEG 修飾によって溶解性を改善したキトサンを素材としている。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。この新たなアプローチにより、「創傷治癒効果と薬物徐放効果を兼ね備えた新しいハイブリッド型ゲルシート」を提案した。

まず、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。末端アセタール化 poly(ethylene glycol) (acetal-PEG) および末端アセタール化 poly(ethylene glycol)-*b*-polylactide(acetal-PEG-*b*-PLA) を合成した。GPC および ^1H NMR 測定によって、PEG 誘導体の合成を確認した。さまざまな分子量の acetal-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。次に、acetal-PEG-*b*-PLA を透析および塩酸処理することによって、外殻にアルデヒド基を有する反応性高分子ミセルを得た。高分子ミセル溶液と PEG 修飾キトサン溶液を混合し、キトサンゲルを得た。PEG 修飾率の低下にともない、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。得られたキトサンゲルからの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。

試作に成功したゲルシートについてより詳細に評価を行った。まず、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力学特性を評価した。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。

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。

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。