

称号及び氏名	博士（工学） 羽場 康弘
学位授与の日付	2007年3月31日
論文名	「Synthesis of Dendrimers with Rationally Designed Surface as Functional Nanocapsules」 (機能性ナノカプセルとして設計された表面を有する デンドリマーの合成)
論文審査委員	主査 河野 健司 副査 中澄 博行 副査 白井 正充

論文要旨

デンドリマーは Tomalia や Newkome らによって 1980 年代に開発された新しいタイプの高分子化合物である。デンドリマーは、高度に分岐した球状構造をもち、その分子構造や分子サイズの精密な制御が可能である。現在、デンドリマーに関する研究は、新しい合成法の開発や特異な構造に由来する物理学、化学的性質の解明に関する研究だけでなく、デンドリマーへの高次機能の付与およびそのような構造的、機能的特長を活かしたデンドリマーの利用分野の開拓など、基礎から応用まで多岐にわたって活発に行われている。

デンドリマーはその独特の分子構造に由来する様々な特徴を有しているが、特に重要な特徴の一つとして、様々な物質を保持することが可能な内部空間をもつことがあげられる。デンドリマーは疎水性相互作用、静電相互作用、水素結合、配位結合など様々な相互作用や結合によってその内部に色素分子や抗ガン剤などの有機分子、金属イオン、金属ナノ粒子など多様多様な物質を取込み、保持することができる。このようなデンドリマー分子ナノカプセルとしての機能を利用することによって、バイオメディカル分野、触媒、電子材料など様々な分野への応用が検討されている。

ナノメートルの精度でサイズ制御が可能な機能性ナノマテリアルとして、デンドリマーの有用性をさらに高め、その応用分野を飛躍的に拡張するために、高次機能を付与するためのデンドリマーの分子設計とそれを実現する方法論の開拓が求められている。

本論文では、高次機能性 dendritic 構造を創出するための新たな手法として、 dendritic 構造の表面に存在する多数の官能基を利用して dendritic 構造の表面修飾を行うことにより、様々な機能を有する dendritic 構造を合成し、その nanocapsule としての機能について検討した。

本論文は 9 章からなる。

第 1 章は、本論文の緒言であり、研究の背景と目的および本論文の概要について述べた。

第 2 章では、温度応答性を有する dendritic 構造を得ることを目的として、温度感受性高分子である (*N*-vinylisobutyramide) (PNVIBA) が有する側鎖の官能基である isobutyramide (IBAM) 基を表面に集積させた dendritic 構造を設計した。カルボジイミド法によって、末端にアミノ基を有する polyamideamine (PAMAN) dendritic 構造および polypropyleneimine (PPI) dendritic 構造をイソ酢酸と結合させることによって、 dendritic 構造のすべての末端に IBAM 基を導入した dendritic 構造を合成した。これらの IBAM 基を有する dendritic 構造は、特定の温度以上において水溶性から不水溶性に変化し、下限臨界溶液温度 (LCST) をもつことがわかった。また、これらの dendritic 構造の LCST は、その分子サイズの増大とともに顕著に低下し、その温度応答性が dendritic 構造表面における IBAM 基の密度と相関することがわかった。従来、線状構造をもつ温度感受性高分子が知られているが、それらとは異なる球状構造をもつ温度感受性高分子を合成することに初めて成功した。

第 3 章では、構造の異なる種々のアルキルアミド基を表面に有する dendritic 構造の合成を行い、アルキルアミド基の構造が dendritic 構造の温度応答性に与える影響について検討した。線状構造をもつ温度感受性高分子である (*N*-alkylacrylamide) と同様、アルキルアミド基の疎水性度の増大とともに LCST が低下する傾向が見られた。しかし、表面にシクロプロパンカルボン酸アミノ基を有する dendritic 構造では、線状構造をもつ温度感受性高分子とは異なり、同じ炭素数の *n*-butyramide 基や isobutyramide 基をもつものに比べて顕著に低い LCST を示すことを見出し、 dendritic 構造のもつ特異な分子形状が高分子の温度感受性に影響を与えることを明らかにした。

第 4 章では、 dendritic 構造のもつ特異な分子形状がその温度応答性に及ぼす影響をさらに明確にするために、同一の温度応答性官能基を有する dendritic 構造および線状高分子を合成し、それらの高分子の温度応答挙動の比較を行った。代表的な温度感受

性高分子を合成し、それらの高分子の温度応答挙動の比較を行った。代表的な温度感受性高分子であるポリ (*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) の側鎖と共通する *N*-イソプロピルアミド (NIPAM) 基を表面に有する PAMAM デンドリマーを合成した。このデンドリマーは、PNIPAAmと同様、温度に鋭敏に応答して水溶性を変化させ、LCSTを示した。しかし、示差走査熱量測定により、NIPAM 基をもつデンドリマーの転移エンタルピーは線状構造の PNIPAAmの移転エンタルピーに比べて極度に小さいことを見出した。また、蛍光プローブ、ピレンカルボキシアルデヒドを用いて両者の疎水性度を比較し、NIPAM 基をもつデンドリマーは、LCST 以下において、より疎水的な表面をもつことがわかった。これらの温度感受性高分子のもつ分子形状の違いが NIPAM 基の水和状態に影響を及ぼし、両者の温度応答特性に著しい違いを与えていることを明らかにした。

第5章では、温度感受性デンドリマーのナノカプセルとしての機能について検討した。IBAM 基やプロピオンアミド基を表面にもつ PAMAM デンドリマーの温度応答性に及ぼす、デンドリマー内部へのローズベンガルの結合の影響を調べた。そして、ローズベンガルの結合量の増加とともに、デンドリマーの LCST が低下することを見出した。また、IBAM 基をもつデンドリマーに比べて、プロピオンアミド基をもつデンドリマーはより高い LCST を示した。これらの結果から、末端の官能基の疎水制度およびデンドリマー内部へのゲスト分子の結合量のいずれもデンドリマーの温度応答性に影響を及ぼすことが明らかになった。また、ローズベンガル分子を取込んだ温度感受性デンドリマーが温度応答性ナノカプセルとして応用できることを明らかにした。

第6章では、ゲスト分子を物理的に封入した生体適合性デンドリマーとして、表面にネットワーク構造を有するポリエチレングリコール (PEG) 修飾デンドリマーを設計し、そのナノカプセルとしての機能について検討した。PAMAM デンドリマーの全ての末端シリシン残基を介して PEG とメタクリロイル基を結合させた。その後、ラジカル開始剤によってメタクリロイル基を重合させることにより、デンドリマー表面にネットワーク構造を形成させた。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーを用い、メタクリロイル基の重合前後においてデンドリマーがほぼ同じ平均分子量および多分散度をもつことを示し、重合がデンドリマー分子内のメタクリロイル基を重合させることで、デンドリマー内部にゲスト分子を物理的に保持させることに成功した。

第7章では、酸化的環境や還元的環境に応じて構造変化する生体適合性デンドリマ

ーとして、 dendroliマー表面にシステイン残基を有する PEG 修飾 PAMAM dendroliマーを合成し、その環境応答性について検討した。この dendroliマーは、酸化的环境下ではシステイン残基間のジスルフィド結合によるネットワークが形成されるが、還元的环境下では、システイン残基間のジスルフィド結合が解裂する。この dendroliマーとローズベンガルとの結合に及ぼす環境の影響について調べ、酸化還元と比較してジチオトレイトールが存在する還元的環境において、この dendroliマーが、環境応答性ナノカプセルとして機能することを明らかにした。

第8章では、金ナノ粒子を内包した PEG 修飾 PAMAM dendroliマーの調製について検討した。PEG 修飾 dendroliマーの存在下において、水素化ホウ素ナトリウムを用いて塩化金酸イオンを還元することにより、直径約2ナノメートルの金ナノ粒子を内包した PEG 修飾 dendroliマーを調製した。この dendroliマーは安定に金ナノ粒子を内部に封入し、しかも凍結乾燥も可能であった。また、金ナノ粒子を内包した PEG 修飾 dendroliマーは、532ナノメートルの波長のレーザー光照射によって発熱し、しかも、その発熱の効率は、クエン酸還元法によって調整された直径10ナノメートルの金ナノ粒子と同程度であることを見出した。そして、この金ナノ粒子内包 PEG 修飾 dendroliマーの光熱療法への応用が可能であることを示した。

第9章は本研究で得られた結果の総括を行った。

審査結果の要旨

本論文では、生医学分野などにおいて有用な機能性ナノカプセルを開発する目的で、設計された表面構造をもつ機能性 dendroliマーの合成とそのナノカプセルとしての機能評価に関する研究成果をまとめたもので、次のような成果を得ている。

- (1) 表面に多数のイソブチルアミド基を有する種々の世代数のポリアミドアミン dendroliマーおよびポリプロピレンイミン dendroliマーを合成し、 dendroliマー表面に温度感受性高分子の側鎖構造を集積させることによって dendroliマーに温度感受性を付与できることを示した。
- (2) dendroliマー表面のアルキルアミド基の構造と組成を制御することによって、望む温度において温度応答性を示す dendroliマーを合成できることを示した。
- (3) 温度感受性 dendroliマーと線状構造を有する温度感受性高分子の温度特性の比較

によって、分子形状の違いが温度感受性官能基の水和状態に影響を及ぼし、両者の温度応答特性に著しい違いを与えることを明らかにした。

(4) 温度感受性 dendrimer の温度応答挙動に及ぼすゲスト分子の結合の影響を明らかにし、この dendrimer を用いることによって、温度によるゲスト分子の分離・回収が可能であることを明らかにした。

(5) ポリエチレングリコール修飾 dendrimer の dendrimer 表面に重合性基の連結によるネットワーク構造を導入することによって、ゲスト分子を物理的に内部に閉じ込めたナノカプセルを構築できることを明らかにした。

(6) ポリエチレングリコール修飾 dendrimer の dendrimer 表面にシステイン残基を導入することによって酸化・還元環境に応答するシェル構造をもつ機能性ナノカプセルを構築することに成功した。

(7) ポリエチレングリコール修飾 dendrimer に金ナノ粒子を内包させることによって、コロイドとしての高い安定性、生体適合性および優れた光誘起発熱性を有する光機能性ナノ粒子の開発に成功した。

以上の諸成果は、ナノレベルの精度でのサイズ制御が可能な機能性ナノ材料として、dendrimer の有用性や新たな可能性を示すものであり、ドラッグデリバリー、診断、触媒などをはじめとする様々な分野における新技術、新材料の開発に貢献するところ大である。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。

本委員会は、本論文の審査ならびに最終試験の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。