

氏名	なかじま まほ 中嶋 真帆
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	博甲第738号
学位授与の日付	平成27年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 生命物質科学専攻
学位論文題目	Controlling Nano-ordered Structures by Stereocomplex Formation between Poly(L-lactide) and Poly(D-lactide) Macromolecular Chains (ポリ-L-乳酸とポリ-D-乳酸のステレオコンプレックス化を利用したナノ構造制御)
審査委員	(主査)特任教授 木村良晴 教授 山根秀樹 教授 櫻井伸一 教授 小原仁実 准教授 青木隆史

論文内容の要旨

生体適合性と生体吸収性を併せ持ったポリ乳酸(PLA)を用いて骨折固定材などの医療材料の開発が行われてきた。より高度な機能性を有する医療材料を開発するためには、PLAのナノ構造制御に取り組む必要がある。ナノオーダーのモルフォロジー発現は、一般にナノテクノロジーとも称される技術の中核に位置し、数多くの機能性素材を生み出す技術として注目されている。ポリマーのナノオーダーモルフォロジー制御は一般的に多成分系での相分離の利用、基材表面への直接固定化などにより実現されているが、PLAの場合、実用化につながるようなナノオーダーモルフォロジー制御を達成した報告は少ない。本研究では2つのアプローチでPLAのナノオーダーモルフォロジーの制御に取り組んだ。その1つ目のアプローチはPLAの表面固定化による構造制御である。ポリマー鎖を基板上に固定化するとナノメートルレベルの表面構造が形成されてくるが、PLAにおいても末端シリル化ポリ乳酸(Si-PLA)が、均一にシリコン基板表面に固定化できることが知られている。しかし、単なる固定化のみでは緻密な構造制御を達成することはできない。固定化に加えてPLAの結晶化を組み合わせる事で、微細構造の形成が可能となり、機能性の発現を図ることができる。本研究では、末端シリル化ポリ-D-乳酸(Si-PDLA)を合成してシリコン基板上に固定化し、その表面にPDLAをキャストすることでホモキラル(hc)結晶を、ポリ-L-乳酸(PLLA)をキャストすることでステレオコンプレックス(sc)結晶を介した全く異なる表面モルフォロジーが発現されることを見出した。さらに、基板表面上でのPDLA/PLLAステレオコンプレックス形成を応用する事で様々なブロック共重合鎖を表面固定して表面修飾することも可能である。本研究では、PDLAを固定化した表面上にPLLAとポリエチレングリコール(PEG)のブロック共重合体(PEG-PLLA)をキャストすることで、浸水性のPEG鎖を表面修飾させることに成功した。

2つ目のアプローチは、PLA-PEG共重合体により形成されるミセル粒子に対するナノ構造制御を、コア部のPLAの結晶構造最適化により実現しようとするものである。一般的に親水性ポリマ

一と疎水性ポリマー (PLA) のブロック共重合体は両親媒性を有し、水系において親水ブロックがシェル、疎水ブロックがコアに配置したポリマーミセルを形成する。このようなポリマーミセルはドラッグキャリアとして利用が可能で、医療分野での応用研究が盛んである。親水性ブロックに PEG、疎水性ブロックに PLA を用いたブロック共重合体 (PEG-PLA) は安全性、機能性ともに優れており、広範に研究が進められてきた。しかし、実際に PEG-PLA をドラッグキャリアとして使用するには、ミセルの安定性やドラッグローディング率の向上など、種々の問題が未解決である。従って、その実用化を図っていくためには、ミセル粒子のナノレベルでの構造制御、とりわけコア部位でのモルフォロジー制御が求められる。本研究では、様々な組成をもつ種々の PEG-PLA ブロック共重合体を重合し、水系でミセルを調製した。そして、得られたミセルのコア部位で形成される PLA の構造 (非晶、hc 結晶、及び sc 結晶) を解析しながら、コア部位の構造制御を試みた。その結果、sc 結晶の有無により、水系におけるミセルのサイズやマイクロ構造、安定性が異なることを見出した。

本論文は、研究の位置づけを述べた序章と次の 3 章からなる。

第 1 章 平滑表面上に固定化されたポリラクチドの分子組織化：ホモキラル及びステレオコンプレックス型ポリラクチドの単結晶アレイの発見

モノアルコキシシリル末端を有する PDLA を合成し、シランカップリング反応を用いてシリコンウエハー表面上に均一に PDLA 鎖を固定化する事に成功した。さらに、その表面上に PDLA および PLLA 鎖をキャストすることで、それぞれ hc および sc の単結晶アレイがナノオーダーで配列することを見出した。

第 2 章 ステレオコンプレックス化により形成されるナノオーダーの表面モルフォロジー：表面に固定化されたポリ-D-乳酸鎖と PLLA-PEG ブロック共重合体の特異的相互作用

PLLA (A) と PEG (B) からなる AB 型ジブロック及び ABA 型トリブロック共重合体を、第 1 章で述べた PDLA を固定化したシリコン基板上にキャストすることで、sc 結晶形成を介して PEG 鎖を表面修飾させることに成功した。また、ジブロック体とトリブロック体で全く異なるモルフォロジーが発現されることを見出した。

第 3 章 ポリ乳酸-ポリ(エチレングリコール)ブロック共重合体のナノサイズミセルの安定化：ポリ乳酸ブロックのステレオコンプレックス形成の効果

PEG-PDLA ジブロック共重合体、PEG-PDLA/PEG-PLLA 光学異性ジブロック共重合体のブレンド、および PEG-PDLA-PLLA トリブロック共重合体を用いて水系でミセルを形成させ、ミセルのサイズとコア部位での PLA の結晶構造の関係について検討した。その結果、ミセルコア部位での sc 結晶の有無によって、ミセルのサイズや安定性に差異が生じることを見出した。

論文審査の結果の要旨

申請者は、生体吸収性医用材料として利用されているポリ乳酸 (PLA) 及びその共重合体の精緻なナノ構造制御に取り組んだ。その第 1 のアプローチは、末端シリル化ポリ-D-乳酸 (Si-PDLA) をシリコンウエハー表面上に固定化し、その固定分子鎖に他の分子鎖を相互作用させて、構造形成させる方法である。すなわち、PDLA 固定化表面に光学異性のポリ-L-乳酸 (PLLA) をキャストして、ナノサイズのステレオコンプレックス (sc) 結晶を表面に形成させることにより、フリーの PLLA

分子鎖を固定化しながら表面構造の構築ができることを示した。また、PDLA 固定化表面に PLLA とポリエチレングリコール (PEG) のジブロック共重合体 (PEG-PLLA) およびトリブロック共重合体 (PLLA-PEG-PLLA) をキャストすることにより、両者の PLLA ブロック鎖と固定 PDLA 鎖間にステレオコンプレックスが形成され、それを介して PEG 鎖を表面固定できること、そしてジブロック体とトリブロック体で全く異なるモルフォロジーが発現されることを見出した。第 2 のアプローチは、PLA-PEG 共重合体により形成されるミセル粒子に対して、そのコア部の PLA のナノ結晶構造制御によりミセル構造を制御する方法である。PEG-PDLA ジブロック共重合体、光学異性ジブロック共重合体のブレンド (PEG-PDLA/PEG-PLLA)、およびブロック鎖長の異なる PEG-PDLA-PLLA トリブロック共重合体を用いて水系でミセルを形成させ、ミセルコア部位での sc 結晶の有無や位置によってミセルのサイズや安定性を制御できることを示した。このような、表面修飾手法やミセル構造制御は、医用材料の設計に重要な知見をもたらすものであり、学術的にも産業的にも高く評価される。本博士論文の内容は申請者を筆頭著者もしくは共著者とする次の論文に掲載 (2 報) されるか、投稿中 (1 報) である。

公表論文

- 1) H. Nakajima, M. Nakajima, T. Fujiwara, C. W. Lee, T. Aoki, Y. Kimura: Molecular Organization of Polylactides Immobilized on a Flat Surface: Observation of Single Crystal Arrays of Homochiral and Stereocomplexed Polylactides. *Macromolecules* **2012**, *45*, 5993-6001.
- 2) M. Nakajima, H. Nakajima, T. Fujiwara, Y. Kimura, S. Sasaki: Nano-Ordered Surface Morphologies by Stereocomplexation of the Enantiomeric Polylactide Chains: Specific Interactions of Surface-Immobilized Poly(D-lactide) and Poly(ethylene glycol)-Poly(L-lactide) Block Copolymers. *Langmuir* **2014**, *30*, 14030-14038.
- 3) M. Nakajima, H. Nakajima, T. Fujiwara, Y. Kimura, S. Sasaki: Nano-structured Micelle Particles of Polylactide-Poly(oxyethylene) Block Copolymers with Different Block Sequences: Specific Influence of Stereocomplex Formation of the Polylactide Blocks. *Polymer*; submitted.