

氏名	ぐえん みん たん NGUYEN MINH TAN
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	博甲第914号
学位授与の日付	平成31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 物質・材料化学専攻
学位論文題目	Controlled Synthesis of Glycopolymer-type Macromonomers and their Use for the Preparation of Carbohydrate-Decorated Polymer Particles (グライコポリマーからなるマクロモノマーの精密合成と糖残 基で表面修飾されたポリマー微粒子創製への展開)
審査委員	(主査)教授 箕田雅彦 教授 中 建介 准教授 田中知成

論文内容の要旨

ナノサイズからミクロンサイズに至るポリマー微粒子がこれまでに多数作製され、種々の特性や機能を持つ機能材料として幅広い分野で利用されている。ポリマー微粒子は、比表面積が著しく大きいことが最大の特徴であるため、表面に機能基を導入したポリマー微粒子は、触媒の担体、疾病診断用材料、希少生体成分の単離精製用材料などの応用研究が盛んに行われている。機能基を担持したポリマー鎖を表面に固定化した表面機能化ポリマー微粒子はコアシェル型微粒子と呼ばれ、表面ポリマー鎖の設計により表面機能化が幅広く行えるポリマー微粒子として注目されている。コアシェル型微粒子の作製法の一つである、両親媒性マクロモノマーと疎水性汎用モノマーを極性溶媒中で分散共重合させる手法は、機能基担持ポリマー鎖を共有結合により確実に微粒子表面に固定化できる点や微粒子表面の機能化が幅広く行える特徴を有している。ここではマクロモノマーの分子設計が大きな鍵を握っており、その精密な化学合成にはリビング重合が大変有用なツールとなる。

本論文は、上述の背景を踏まえて、リビングカチオン重合あるいはリビングラジカル重合とともにアジド基とアルキンとのクリック反応を利用して、重合性末端基と側鎖糖残基を有するグライコポリマー型マクロモノマーを精密合成し、それらの分散重合による糖被覆ポリマー微粒子の創製と機能特性評価についてまとめたものである。本論文は第1章の序論と続く3章から構成されており、序論では本研究におけるコア技術となるリビングカチオン重合ならびにリビングラジカル重合の一つであるRAFT重合を用いるマクロモノマーの合成原理を示し、クリック反応の適用によるグライコポリマー型マクロモノマーの新規精密合成法を提案している。また、同マクロモノマーを用いる糖被覆ポリマー微粒子の作製法についても言及している。

第2章では、リビングカチオン重合とクリック反応に基づくグライコポリマー型マクロモノマーの精密合成法の開拓について記されている。本手法の鍵化合物は無保護アルキン担持型のビニルエーテルモノマー(以下VEEPと表記)である。本研究では、アルキンプロトンにTMS等で保護することなくVEEPがリビングカチオン重合可能であり、構造の制御されたアルキン担持ポ

リビニルエーテルを直截的に合成可能であることを見出した。さらに、開始剤の工夫により、 α -末端にメタクリロイル基を有し、側鎖にアルキンを担持したマクロモノマーの合成に成功した。生成ポリマーに対して、銅触媒を用いてアジ化マルトースをクリック反応させることで、マルトースを担持したグライコポリマー型マクロモノマーの精密合成法を確立することができた。

第3章では、前章で得た知見に基づき、アルキルビニルエーテルと VEEP との逐次ブロック共重合をリビングカチオン重合法により行い、続くクリック反応により両親媒性ブロック構造からなるマルトース担持型マクロモノマーの精密合成がなされている。リビング重合の特徴を利用して、セグメントの組成比が異なる両親媒性ブロックポリマー構造を有するマルトース担持マクロモノマーの精密合成が成し遂げられた。次いで、合成したマクロモノマーとスチレンとの分散共重合をエタノール/水混合溶媒中で行うことで、450 nm から 550 nm の粒径を持つ均質な球状ポリマー微粒子の作製を行った。得られたポリマー微粒子からは安定な水系分散液が調製可能であり、表面のマルトース担持グライコポリマー鎖の分散安定化への寄与を確認することができた。さらに、マルトースの構成単糖である α -グルコースを特異的に認識するレクチンであるコンカナバリン A と作製したポリマー微粒子との相互作用について検討した結果、ウシ血清アルブミン BSA との相互作用が全く観測されないのに対して、コンカナバリン A の添加によってポリマー微粒子が凝集沈降したことから、ポリマー微粒子表面のマルトース残基がレクチンを特異的に認識することを実験的に検証した。さらに、微粒子表面のマルトース密度をアンスロン硫酸法により定量し、微粒子表面の糖鎖密度がレクチン認識能に大きく影響することを明らかにした。

第4章では、RAFT 重合ならびに生成ポリマーの末端官能基変換により、 ω -末端に重合性基を有するグライコポリマー型マクロモノマーの新規合成、ならびに生成マクロモノマーを用いた糖被覆ポリマー微粒子の作製とレクチンへの特異的相互作用の解析結果がまとめられている。クリック反応で合成したマルトース担持アクリルアミド誘導体とアクリルアミドとの RAFT 共重合を行って前駆体ポリマーを得た。次いで、疎水性アクリルアミドを用いて RAFT 重合による鎖延長を行った。生成ポリマーが RAFT 重合で使用する連鎖移動剤由来のトリチオカーボネート末端基を有することに着目し、還元反応でチオール基に変換したのち、大過剰のジアクリレートとのチオール-エン反応によって、 ω -末端にアクリロイル基を持つマルトース担持両親媒性マクロモノマーの合成に成功した。同マクロモノマーとスチレンとの分散共重合により粒径が約 400 nm の均質な球状ポリマー微粒子が作製可能であることを示した。さらに、得られたポリマー微粒子より調製した水系分散液を用いてレクチン認識能の解析実験を行った結果、マルトース残基で被覆されたポリマー微粒子がコンカナバリン A を特異的に認識することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

様々な構造を持つポリマー微粒子の中で、機能性ポリマー鎖を表面に固定化したポリマー微粒子はコアシェル型微粒子と呼ばれ、表面ポリマー鎖の精緻なデザインによる新たな表面機能化が期待されている。本論文では、2種のリビング重合およびアジド基とアルキンとのクリック反応を利用して、表面が糖残基で被覆されたポリマー微粒子を作製し、その機能評価を行っている。

まず無保護アルキン担持型ビニルエーテルのリビングカチオン重合により、側鎖にアルキンを有するポリマーの精密合成法を確立した。その応用展開としてアルキン担持型前駆体マクロモノ

マーを合成し、側鎖アルキンとアジ化マルトースとのクリック反応により、 α -末端に重合性基を持つマルトース担持型マクロモノマーの合成に初めて成功した。次いで、本手法を用いて両親媒性ブロックポリマー構造からなるマルトース担持マクロモノマーを精密合成し、スチレンとの分散共重合によりサブミクロンサイズの均質な糖被覆ポリマー微粒子が作製できることを見出している。さらに得られたマルトース被覆型ポリマー微粒子がレクチンの一種コンカナバリン A を特異的に認識することを実験的に検証した。続いて、マルトース担持アクリルアミド誘導体、アクリルアミド、ならびに疎水性アクリルアミドを用い、リビングラジカル重合の一つである RAFT 重合を適用して前駆体ポリマーを精密合成したのち末端官能基変換を行うことで、 ω -末端に重合性基を持つマルトース担持マクロモノマーの合成に成功した。同マクロモノマーとスチレンとの分散共重合により均質な糖被覆ポリマー微粒子を作製できることを示すと共に、マルトース被覆ポリマー微粒子とコンカナバリン A との特異的相互作用の解析においても成果を得ている。

以上のように、本博士論文では、リビング重合を駆使することで2種類のマルトース担持マクロモノマーの精密合成に成功し、さらにマルトース被覆ポリマー微粒子の作製へと研究展開している。作製したマルトース被覆微粒子はレクチンに対する特異的認識能を持ちバイオマテリアルとして幅広い応用展開が期待されるため、本論文は高く評価できる。

なお、論文の基礎となっている学術論文は、レフェリー制度の確立した雑誌3編に掲載され、うち1編は申請者が筆頭著者である。

【公表論文】

- 1) M. T. Nguyen, R. Mori, T. Tanaka, J. Motoyanagi, M. Minoda, “Living cationic polymerization of a vinyl ether with an unprotected pendant alkynyl group and their use for the protecting group-free synthesis of macromonomer-type glycopolymers via CuAAC with maltosyl azides”, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **57**, 681–688 (2019).
- 2) J. Motoyanagi, M. T. Nguyen, T. Tanaka, M. Minoda, “Protecting group-free synthesis of glycopolymer-type amphiphilic macromonomers and their use for the preparation of carbohydrate-decorated polymer particles”, *Biomolecules*, **9**, 72; doi: 10.3390/biom9020072 (2019).
- 3) T. Tanaka, M. T. Nguyen, M. Minoda, “Amphiphilic glycopolymer-type macromonomers for the preparation of carbohydrate-decorated polymer particles”, *Chem. Lett.*, **47**, 1519–1521 (2018).