

学 位 論 文 題 名

Studies on Surface Modification  
with an Amino-polysaccharide, Chitosan

(アミノ多糖キトサンによる表面特性の改変に関する研究)

学位論文内容の要旨

森林乱伐、ゴミ処理問題、地球温暖化、オゾン層破壊、さらに化学物質による環境汚染など、これまでの無謀な大量開発に起因する様々な環境問題の反省から、「持続可能な開発」を目指して環境調和型の技術開発が精力的に進められている。こういう背景下、資源再生可能で、使用後生分解可能な新規材料も注目されている。海洋生物のカニやエビなどの殻に豊富に存在するムコ多糖のキチンも、将来材料資源の有力候補の一つと考えられ、その有効利用方法などに関する技術開発が強く望まれている。キチンは植物中に豊富に存在するセルロースと相似した化学構造を持ち、生産する際に、小型生物の捕集や共存するタンパク質の除去などコスト上の難点があるものの、地球上でセルロースに次ぐ二番目の生物生産量を有する物質として重要視されている。

キチンは、水や有機溶媒に難溶性で化学反応性に欠けることから利用方法が限定されている。これに対して、キチンをアルカリ条件下で脱アセチル処理して容易に得られるキトサンは、希酸水溶液に溶解することが可能で、キチンやセルロースより化学反応性が優れていることから注目を集めている。さらに、キトサンは、生分解性・生体適応性が高く、種々の生理活性を有するので、機械特性に優れた他の素材と組み合わせてキトサン複合材料としての応用研究も活発である。実際、複合繊維、フィルム、ゲルなどに成形し、工業用膜分離、食品、治療薬の生体内の運送や制御徐放などの分野に応用する研究も進められている。キトサン複合材料の調製方法については、水溶性高分子と共同混合方法、アニオン性分子とコンプレックスに形成する方法や共有結合で他の物質と結合する方法などがすでに多数報告されている。これに対して、筆者は、キトサンを化学反応通じて材料の表面に固定化して、その表面にキトサン特有な生物特性や活発な化学反応性などを導入する方法もキトサン複合化の有力な手段であると考えた。このような申請者の発想をもとに、本論文は、種々の材料表面にキトサンの固定化する簡便な合成方法の確立とこのキトサン固定化新規材料に対する物性評価の二つの面から行った研究をまとめたものである。

キトサンは有機溶媒に難溶であるため、素材表面にアルデヒド基を導入してから、水相で室温下速やかに進行可能なアミノ基とアルデヒド基間のシッフ塩基生成反応を利用してキトサンを固定する方法を始めに検討した。まず、綿繊維からなる紡績用糸を過ヨウ素酸ナトリウム水溶液で酸化すると、構成グルコース残基の一部がジアルデヒドグルコースへ変換される。そこで、この綿糸をキトサン酢酸水溶液と反応させて固定化を行った。Kjeldahl 窒素分析方法で求めたキトサン最大導入量は 1.58% (w/w) に達した。さらに、このキトサン処理した繊維に、創傷治癒促進作用、殺菌作用及び抗腫瘍作用を有する漢方薬成分の一つであるシコニンを吸着させ、薬剤吸着性と徐放性を検討した。その結果、キトサン処理した繊維の吸着量と薬剤徐放性はともに未処理繊維と比較して 2 倍近く向上し

ていることが判明した。この薬徐放性を有する新規繊維は低刺激性・抗菌性・治療有用性を有するアトピー性皮膚炎患者用紡績用品などへの応用が可能であると考えられる。

さらに、同様のシッフ反応を利用してキトサンを表面に固定した非多孔質ガラスビーズの合成も検討した。シランカップリング剤処理によりアミノ基を導入されたガラスビーズを、グルタルアルデヒドにより処理して、アミノ基をアルデヒド基に変換した後、キトサン水溶液中に分散し反応させた。ビーズ表面に導入したアルデヒド基がキトサンのアミノ基とシッフ塩基反応を行って、キトサンがビーズの表面に 0.3% (w/w) 固定されたことが判明された。得られた新規キトサン固定化ガラスビーズをカラムに充填し、室温で金属イオンに対する吸着挙動を調べた結果、このキトサン固定化ガラスビーズは単純なキトサンビーズと同じように、重金属イオンや遷移金属イオンに対して吸着性を示したことが確かめられた。このキトサン複合ビーズは機械的強度も強く、環境浄化や汚水処理などに利用されることが期待できる。

このようなシッフ反応では、キトサン所有する複数のアミノ基が同時に表面に導入したアルデヒド基と反応するため、キトサン導入量に限界がある。そこで、キトサンの還元末端のみで反応させる方法について調べた。その結果、ガラスビーズ表面にシステインを導入し、亜硝酸処理で得られるアルデヒド基を持つキトサンと反応させて、キトサンを固定化する方法がキトサンの導入量に優れていることが見出した。アミノ化されたガラスビーズに、システインのチアゾリジン誘導体と縮合反応した後、希塩酸処理により脱保護した。ついで、室温で、このビーズを亜硝酸により分解されて得られたキトサンオリゴマーの酢酸水溶液中に分散し、システインとキトサンのアルデヒド末端のカップリング反応を進行させた。ガラス表面に結合した化合物に対する分析は通常のスเปクトル方法では困難であるので、システイン塩酸塩とグルコサミンやキトサンの亜硝酸分解物とのモデル反応を行い、得られた化合物の赤外吸収と核磁気共鳴のスเปクトル結果から、キトサンとシステインのカップリング反応の進行を追跡した。その結果からも、各段階の反応は予想どおり進行されたことが判明した。さらに、キトサンのビーズ表面への固定化量は、複合ビーズを塩酸分解したのち生じたグルコサミンを定量する方法により確かめられた。同じ材質と粒子径のガラスビーズと同じ分子量のキトサンを使用して、シッフ反応とシステインカップリング反応によるキトサン固定化量を調べると、前者の 0.06% (w/w) に対して、後者が 0.73% (w/w) までに増加することが分かった。

以上、申請者はキトサンを様々の材料表面に固定化して複合材料を調製する簡便な合成を開発した。この結果は、キトサンの持つ化学的な性質、生化学的性質が賦与された材料が合成できるものと期待される。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 坂 入 信 夫

副 査 教 授 西 則 雄

副 査 教 授 荒 木 義 雄

副 査 助 教 授 野 水 基 義

学 位 論 文 題 名

## Studies on Surface Modification with an Amino-polysaccharide, Chitosan

(アミノ多糖キトサンによる表面特性の改変に関する研究)

森林乱伐、ゴミ処理問題、地球温暖化、オゾン層破壊、さらに化学物質による環境汚染など、これまでの無謀な大量開発に起因する様々な環境問題の反省から、「持続可能な開発」を目指して環境調和型の技術開発が精力的に進められている。こういう背景下、資源再生可能で、使用後生分解可能な新規材料も注目されている。海洋生物のカニやエビなどの殻に豊富に存在するムコ多糖のキチンも、将来材料資源の有力候補の一つと考えられ、その有効利用方法などに関する技術開発が強く望まれている。キチンは植物中に豊富に存在するセルロースと相似した化学構造を持ち、生産する際に、小型生物の捕集や共存するタンパク質の除去などコスト上の難点があるものの、地球上でセルロースに次ぐ二番目の生物生産量を有する物質として重要視されている。

キチンは、水や有機溶媒に難溶性で化学反応性に欠けることから利用方法が限定されている。これに対して、キチンをアルカリ条件下で脱アセチル処理して容易に得られるキトサンは、希酸水溶液に溶解することが可能で、キチンやセルロースより化学反応性が優れていることから注目を集めている。さらに、キトサンは、生分解性・生体適応性が高く、種々の生理活性を有することから、複合繊維、フィルム、ゲルなどに成形し、工業用膜分離、食品、治療薬の生体内の運送や制御徐放などの分野でも注目されている。申請者は、キトサンを化学反応により材料の表面に固定化して、キトサン特有な生物特性や活発な化学反応性などをその表面に導入する方法もキトサン複合化の有力な手段であると考えた。このような申請者の発想をもとに、本論文は、種々の材料表面にキトサンの固定化する簡便な合成方法の確立とこのキトサン固定化新規材料に対する物性評価の二つの面から行った研究をまとめたものである。

キトサンは有機溶媒に難溶であるため、素材表面にアルデヒド基を導入してから、水相で室温下速やかに進行可能なシッフ塩基生成反応を利用してキトサンを固定する方法を始めに検討した。まず、綿繊維からなる紡績用糸を過ヨウ素酸ナトリウムで酸化すると、構成グルコース残基の一部をジアルデヒドグルコースし、ついでキトサン酢酸水溶液と反応させて固定化を行った。キトサン最大導入量は 1.58% (w/w) に達した。さらに、このキトサン処理した繊維に、創傷治癒促進作用、殺菌作用及び抗腫瘍作用を有する漢方薬成分の一つであるシコニンを吸着させ、薬剤吸着性と徐放性を検討した。その結果、キトサン処理した繊維の吸着量と薬剤徐放性はともに未処理繊維と比較して 2 倍近く向上していることが判明した。この薬剤徐放性を有する新規繊維は低刺激性・抗菌性・治療有用性を有するアトピー性皮膚炎患者用紡績用品などへの応用が可能であると考えられる。

さらに、同様のシッフ反応を利用してキトサンを表面に固定した非多孔質ガラスビーズの合成も検討した。ビーズをシランカップリング剤ついでグルタルアルデヒド処理してアルデヒド基に変換した後、キトサン水溶液中と反応させシッフ塩基を形成させたところ、キトサンが 0.3% (w/w) 固定されたことが判明された。得られたガラスビーズをカラムに充填し、各種金属イオンに対する吸着挙動を調べた結果、このキトサン固定化ガラスビーズは重金属イオンや遷移金属イオンに対して吸着性を示したことが確かめられた。このキトサン複合ビーズは機械的強度も強く、環境浄化や污水处理などに利用されることが期待できる。

このようなシッフ反応では、キトサン所有する複数のアミノ基が同時に表面に導入したアルデヒド基と反応するため、キトサン導入量に限界がある。そこで、キトサンの還元末端のみで反応させる方法について調べた。その結果、ガラスビーズ表面にシステインを導入し、亜硝酸処理で得られるアルデヒド基を持つキトサンと反応させて、キトサンを固定化する方法がキトサンの導入量に優れていることが見出した。アミノ化されたガラスビーズに、システインのチアゾリジン誘導体と縮合反応した後、希塩酸処理により脱保護した。ついで、亜硝酸により分解されて得られたキトサンオリゴマーの酢酸水溶液でこのビーズを処理すると、システイン残基とキトサンの還元末端のカップリング反応が進行し、キトサンが固定化された。システイン塩酸塩とグルコサミンやキトサンの亜硝酸分解物とのモデル反応を行い、赤外吸収と核磁気共鳴のスペクトルの測定から目的のカップリング反応の進行を確認した。キトサンのビーズ表面への固定化量は、同じ材質と粒子径のガラスビーズと同じ分子量のキトサンを用いた前法と比較して、前者の 0.06% (w/w) に対して、後者が 0.73% (w/w) までに増加することが分かった。

さらに、申請者の合成したキトサン複合材料を用いることによりさまざまな生医学材料や環境修復材料が開発できると期待できる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（地球環境科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。