

学位論文題名

Synthesis and Molecular Encapsulation Property of Amphiphilic Hyperbranched Polymers

(両親媒性ハイパーブランチポリマーの合成と分子捕捉能に関する研究)

学位論文内容の要旨

親水性セグメントと疎水性セグメントを併せ持つ両親媒性ポリマーは、水や有機溶媒中で数十ナノメートルの会合体(高分子ミセル)を形成することが知られている。高分子ミセルはその内部に低分子を捕捉可能なナノカプセルとなるため、高分子ミセルをドラッグデリバリーシステムやナノリアクターなどへ応用する研究が盛んに繰り広げられている。しかし、既存の高分子ミセルは温度や濃度、pHといった外部環境の変化によって崩壊する欠点を有しており、より安定性の高い高分子ミセルの開発が求められている。近年、多分岐ポリマーの末端基修飾によって、単一分子で高分子ミセルと同等の能力を有する両親媒性多分岐ポリマーが合成され、その高い安定性と機能性に注目が集まっている。しかし、これまで研究されてきた両親媒性多分岐ポリマーは、煩雑な合成技術を要するデンドリマーを主骨格としたものが多く、合成が簡便で大量合成に適した両親媒性多分岐ポリマーの合成例は極めて少ない。そこで本論文では、両親媒性多分岐ポリマーの汎用的な合成法の確立を目的とし、一段階合成が可能なハイパーブランチポリマーを鍵化合物とした両親媒性ハイパーブランチポリマーの精密合成を行った。さらに、両親媒性ハイパーブランチポリマーに特徴的な分子捕捉能を様々なゲスト化合物を用いた分子捕捉実験によって明らかとした。

本論文は5章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的について述べた。

第2章ではグルコピラノース骨格を有するハイパーブランチD-グルカンの末端基修飾によって、ハイパーブランチ多糖をコアに有する両親媒性ハイパーブランチポリマー(I)の精密合成を行った。得られたIは有機溶媒(クロロホルム、酢酸エチル、アセトンなど)に対して溶解性を示し、その溶媒中で親水性ゲスト分子を捕捉する能力を有していた。種々の親水性ゲスト分子を用いた捕捉実験の結果、Iは分子サイズの小さなローズベンガル、チモールブルーなどのゲスト分子に対して捕捉能を示し、分子サイズの大きなコンゴーレッドに対して捕捉能を示さなかった。また、Iの分

子捕捉能が $10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ といった極めて低い濃度下においても発現したことから、*I* は臨界ミセル濃度をもたない単分子ミセルであることが明らかとなった。ゲスト分子を捕捉した *I* は水溶液中においてもゲストを長期間保持でき、さらに、末端官能基の分解によるゲストの選択的放出も可能であった。

第3章では糖アルコール骨格を有するハイパーブランチポリスレイトールの末端基修飾によって、置換度の制御された数種の両親媒性ハイパーブランチポリマー (*II*) を合成した。第2章で示したポリマー *I* と同様に、*II* も疎水性溶媒 (クロロホルム) 中で親水性ゲスト分子の捕捉能を示したが、その捕捉能は末端基の置換度に応じて著しく変化した。そこで、クロロホルム中における *II* の分子状態を調査するために、動的光散乱法を用いた解析を行った。その結果、クロロホルム中で低置換度の *II* は直径約 100 nm の会合体を形成し、高置換度の *II* は直径約 10 nm の単一粒子として存在していた。また、ゲスト分子捕捉後の紫外-可視吸収スペクトル測定から、前述した *II* の分子状態の違いが分子捕捉能に大きく影響していることを明らかとした。特に、高置換度の *II* は広範な濃度領域において安定した分子捕捉能を示す単分子ミセルであった。単分子ミセルとなる *II* はゲスト分子捕捉能を示すのみならず、高いゲスト保持能力も有した機能性高分子であった。

第4章では水溶性の両親媒性ハイパーブランチポリマー (*III*) を合成し、そのゲスト分子捕捉能に関する検討を行った。はじめに、*III* のコアとなる疎水性ハイパーブランチポリマーを 3,4-エポキシクロヘキサンメタノールのカチオン開環重合によって新規に合成し、絶対分子量、分岐構造、溶液粘度、熱的特性などの基本物性を調査した。直鎖構造のポリ (3,4-エポキシクロヘキサンメタノール) と比較して、生成ポリマーは溶液粘度やガラス転移温度が低いなどといったハイパーブランチポリマーに特有な性質を示した。続いて、得られた疎水性ハイパーブランチポリマーの末端を親水性アミノ酸で修飾した *III* を合成した。*III* は良好な水溶性を示し、水溶液中で疎水性ゲスト分子である Reichardt's dye を捕捉した。また、Reichardt's dye 捕捉後の紫外-可視吸収スペクトルから、*III* のコアは 1-プロパノールと同等の極性を有することが判明した。一方、直鎖構造を有する同ポリマーは分子捕捉能を示さなかったことから、コアの多分岐構造が分子捕捉に有効に作用していたことを見いだした。

第5章は総括であり、各種両親媒性ハイパーブランチポリマーの合成および分子捕捉能についてまとめた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 覚 知 豊 次
副 査 教 授 上 館 民 夫
副 査 教 授 田 口 精 一
副 査 准教授 佐 藤 敏 文

学 位 論 文 題 名

Synthesis and Molecular Encapsulation Property of Amphiphilic Hyperbranched Polymers

(両親媒性ハイパーブランチポリマーの合成と分子捕捉能に関する研究)

親水性セグメントと疎水性セグメントを併せ持つ両親媒性ポリマーは、水や有機溶媒中で数十ナノメートルの会合体 (高分子ミセル) を形成することが知られている。高分子ミセルはその内部に低分子を捕捉可能なナノカプセルとなるため、高分子ミセルをドラッグデリバリーシステムやナノリアクターなどへ応用する研究が盛んに繰り広げられている。しかし、既存の高分子ミセルは温度や濃度、pH といった外部環境の変化によって崩壊する欠点を有しており、より安定性の高い高分子ミセルの開発が求められている。近年、多分岐ポリマーの末端基修飾によって、単一分子で高分子ミセルと同等の能力を有する両親媒性多分岐ポリマーが合成され、その高い安定性と機能性に注目が集まっている。しかし、これまで研究されてきた両親媒性多分岐ポリマーは、煩雑な合成技術を要するデンドリマーを主骨格としたものが多く、合成が簡便で大量合成に適した両親媒性多分岐ポリマーの合成例は極めて少ない。そこで、著者は両親媒性多分岐ポリマーの汎用的な合成法の確立を目的とし、一段階合成が可能なハイパーブランチポリマーを鍵化合物とした両親媒性ハイパーブランチポリマーの精密合成を行った。さらに、両親媒性ハイパーブランチポリマーに特徴的な分子捕捉能を、様々なゲスト化合物を用いた分子捕捉実験によって明らかとしている。

本論文の概要および評価できる成果などについては以下に要約される。

- i) 著者はグルコピラノース骨格を有するハイパーブランチ D-グルカンの末端基修飾によって、両親媒性ハイパーブランチポリマーの精密合成を行った。修飾置換基として、疎水性のロイシンエチルエステル基を選択し、種々の置換度を有する両親媒性ハイパーブランチポリマーを合成した。得られた両親媒性ハイパーブランチポリマーはクロロホルムなどの有機溶媒に対して溶解性を示し、その溶媒中で親水性ゲスト分子の捕捉能を有していた。著者は種々の親水性ゲスト化合物を用いた分子捕捉実験を行い、同ポリマーが分子サイズの小さなローズベンガルなどのゲスト分子に

対して捕捉能を示すことを明らかとした。また、著者はこの両親媒性ハイパーブランチポリマーが $10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ といった極めて低い濃度においても分子捕捉能を示す単分子ミセルであることも発見した。本研究成果はハイパーブランチ多糖の新たな応用法として重要であり、関連分野の発展に大いに寄与する。

ii) 著者は糖アルコール骨格を有するハイパーブランチポリスレイトールの末端基修飾によって、置換度の制御された数種の両親媒性ハイパーブランチポリマーを合成した。(i)と同様に、この両親媒性ハイパーブランチポリマーもクロロホルム中で親水性ゲスト分子の捕捉能を示したが、その捕捉能は置換度に応じて著しく変化することが示された。著者は動的光散乱法と紫外-可視吸収スペクトル法を用いた解析により、溶媒中における分子状態が置換度で大きく異なること、またそれに伴って分子捕捉能が大きく変化することを明らかとした。この現象は本研究が初めて見いだしたものであり、評価に値する。本研究成果は両親媒性ハイパーブランチポリマーの最適な分子設計に対し、有用な情報をもたらす点で重要である。

iii) 著者は水溶性の両親媒性ハイパーブランチポリマーを合成し、そのゲスト分子捕捉能に関する検討を行った。著者はコアとなる疎水性ハイパーブランチポリマーを3,4-エポキシシクロヘキサノールのカチオン開環重合によって新規に合成し、生成ポリマーの絶対分子量、分岐構造、溶液粘度、熱的特性などの基本物性を調査した。続いて、著者は得られた疎水性ハイパーブランチポリマーの末端を親水性アミノ酸で修飾した両親媒性ハイパーブランチポリマーを合成した。この両親媒性ハイパーブランチポリマーは水溶液中で疎水性ゲスト分子である Reichardt's dye を捕捉した。一方、直鎖構造を有する同ポリマーは分子捕捉能を示さなかったことから、コアの多分岐構造が分子捕捉に有効に作用したことが明らかとなった。水溶性を示す両親媒性ハイパーブランチポリマーの合成、および機能性に関する研究はごく稀であり、評価に値する。

これを要するに、著者はハイパーブランチポリマーをコアとする両親媒性ハイパーブランチポリマーの合成法を確立し、その分子捕捉能を明らかとした。本研究成果はハイパーブランチポリマーの高度利用法の一例を示したものであるが、本研究をさらに応用することにより、医用材料、触媒材料、環境調和型材料への実用的な展開が予想され、関連分野の研究領域の発展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。