

論文内容の要旨

博士論文題目

Studies on the synthesis and characterization of novel biodegradable polyamides containing α -amino acids

(新規な α -アミノ酸含有生体吸収性ポリアミドの合成と性質に関する研究)

氏 名 岡村 愛子

(論文内容の要旨)

従来、体内分解性生体材料には、脂肪族ポリエステル、天然多糖類、コラーゲンが用いられてきた。これらは化学修飾によって物性を変化させることや機能を付与することが困難である。脂肪族ポリエステルのポリ乳酸やポリグリコール酸は、分解生成物が炎症を誘起することなどの問題がある。また、天然素材では抗原性の残存、病原体混入の危険性がある。

本研究は、多様な性質が付与可能で、かつ安価で安全性を兼ね備えた新規な体内分解・吸収性材料を創成することを目的とし、 α -アミノ酸と、代謝・排泄が可能なエチレンジアミン、コハク酸からなるポリアミド分子を設計した。 α -アミノ酸の選択によるポリアミドの性質の制御と、酵素分解性の付与が期待できる。

サルコシンを無水コハク酸と反応させて得られたコハク酸化サルコシンとエチレンジアミンを、水中で縮合剤 (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩) と縮合助剤 (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) を用いた重縮合反応により、分子量約 20 万のポリアミドが再現性よく得られた。従来、ポリアミノ酸の合成には N-カルボキシ酸無水物等の高活性で不安定な出発原料を必要としていたが、本方法では、コハク酸化アミノ酸と求核性の高いエチレンジアミンを利用することにより、温和な条件下で高分子量のポリアミドを得ることができた。

さらに、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニンなどの 2 種類のコハク酸化アミノ酸とエチレンジアミンから本方法で、仕込み比に応じた組成の共重合体を得ることができた。用いるアミノ酸の種類と組成によって、融点、溶解性が変化し、物性を制御することができた。また、本論文で確立した重合方法を用いて温度応答性ペプチド、VPGVG、を含有するポリアミドが、温度応答性の可逆的な凝集・沈殿をおこし、その凝集温度は親水性アミノ酸と疎水性アミノ酸の比によって制御できることが報告されている。即ち、アミノ酸の選択や機能性ペプチドの導入により、物性の制御や様々な機能の付与が可能であることが示唆された。

また、得られたポリアミドは、生体材料としての基本的な性質である酵素分解性や低細胞毒性、細胞接着性、細胞増殖性、非炎症性を備えていることが示された。今後、このポリアミドにおいて個々の用途に最適な分子設計を行うことにより、幅広い展開が期待できる。

(論文審査結果の要旨)

細胞の増殖や分化の足場となる組織修復材料の素材には、従来、脂肪族ポリエステル、天然多糖類、コラーゲン等が用いられて来たが、これらは機械的強度や生物学的特性が限定されること、抗原性の残存や病原体の混入などの問題があった。本論文では、多様な性質の付与が可能で、安価かつ安全な新規生体材料の創製をテーマとして、以下に示す成果を挙げた。

(1) 水溶液中、20℃という温和な条件下で、コハク酸化サルコシンから分子量約20万のポリアミドを再現性良く合成する方法を確立した。無水コハク酸とアミノ酸を反応させて得られるジカルボン酸とエチレンジアミンを脱水縮合する方法を用いることで、環化反応によるジケトピペラジンの生成を抑制したこと、エチレンジアミンの高い塩基性が高分子量のポリアミドを生成した要因と考えられる。従来、このような温和な条件での高分子量ポリアミドの合成例は報告されていなかった。

(2) 同様の方法で、サルコシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニンを含む単独重合体および共重合体を合成できることを示した。また、用いるアミノ酸の選択によって、得られるポリアミドの融点や溶解性を制御し得ることも示した。

(3) イソロイシンを含むポリアミドは、酵素分解性、細胞接着性、細胞増殖性を示した。さらに、フェニルアラニンやイソロイシンを含むポリアミドは実験動物を用いた埋植試験で、低炎症性が確認され、これらのポリアミドが生体材料に必要な基本的特性を備えていることが明らかになった。今後、新規なポリアミド系材料開発の基本技術として期待される。

以上のように本論文は、アミノ酸を含む安価で安全な高分子量ポリアミドの温和な合成方法を確立し、得られたポリアミドが生体材料に求められる基本的特性を備えていることを示した。即ち、新規な組織修復材料の素材として期待されるポリアミドの合成方法を提案するものであり、その独自性と有用性から、学術上および実用上の貢献が大である。よって、審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。