

氏名	西野 悟
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第2961号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科エネルギー転換科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	徐放制御を目指した機能重畳化高分子界面活性剤の創製とその製剤プロセスへの応用に関する研究
論文審査委員	教授 北村 吉朗 教授 吉澤 秀和 教授 中西 一弘

#### 学位論文内容の要旨

薬物を内包した高分子マイクロカプセルは、不安定な薬物を外部環境から保護し、内部薬物の徐放制御を可能にする。本論文では、生体内分解性を有するポリ乳酸を基材として、制癌剤を内包させたマイクロカプセルを試作し、その薬剤徐放性について検討した。その結果、制癌剤の内包によってカプセル表面にしわが生じ、マイクロカプセルの表面形態が変化することを見出した。これは基材であるポリ乳酸と薬物の相互作用によってポリ乳酸のガラス転移温度が低下するためであることが分かった。さらに、この知見に基づき液中乾燥時の操作条件の最適化を行った結果、マイクロカプセルの表面を平滑化させることに成功し、薬剤の多量漏出(初期バースト)を低減化できることを明らかにした。

しかし、既製のポリ乳酸を用いた高分子微粒子製剤では、精密な徐放制御は困難である。より精度の高い徐放制御にはマトリックス基材の物性や構造を変化させる必要がある。本論文では、カプセルの構造や内部薬物の分散性の制御を目的にマイクロカプセルの調製時に添加する高分子界面活性剤の開発を行った。このような目的から、ポリ乳酸をベースとした新規な生分解性高分子界面活性剤を合成し、カプセル調製に十分な界面活性を有することが分かった。

合成した高分子界面活性剤による有機相中へのタンパク質の抽出を試みた結果、高分子界面活性剤は有機相中で逆ミセルを形成し、タンパク質を完全に抽出することができた。タンパク質の抽出特性に及ぼす温度や pH などの抽出条件の影響を検討した結果、その抽出機構を明らかにした。次にこの高分子界面活性剤により形成した逆ミセル相にタンパク質を可溶化させ、タンパク質を内包したポリ乳酸微粒子製剤の創製を行った。その結果、タンパク質を高効率かつ安定に内包することができ、軽微な初期バースト後長期間に及ぶタンパク質の徐放に成功した。以上の結果より本手法がタンパク質などの薬理活性な生体分子の徐放制御に大きく寄与することが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

体内での薬物の徐放化を目的にしたカプセル化製剤に関しては、現在、様々な試みが行われている。しかし、ポリ乳酸(PLA)のような既製品の生分解性高分子を用いたカプセル製剤では、プロセス因子しか制御できず、精密な徐放制御は困難である。さらに近年内包物質がタンパク質や遺伝子のような生体高分子にまで拡がり、従来の手法では制御が困難になってきている。本研究では、生体高分子まで含めた物質の精密徐放を目的に、ポリ乳酸をベースにした新規な生分解性高分子界面活性剤の開発を行い、その界面化学特性を検討し、生体高分子のカプセル化への応用を試みた結果をまとめたものである。

まず、新たな生分解性高分子界面活性剤の開発を目的に poly (D,L-lactide-block-ethyleneoxide monooleate) (MOPEO-PLA)の合成を行い、トルエン/水系の界面張力測定や MOPEO-PLA と PLA のブレンドフィルム表面接触角測定から、この MOPEO-PLA は十分な界面活性性能を有し、疎水基である PLA のセグメント鎖長が界面活性性能を大きく左右することを明らかにしている。次いで、この MOPEO-PLA を用いて制癌剤内包の PLA マイクロカプセルを調製し、この物質が精密な徐放制御に有効なことを確かめている。さらに、この MOPEO-PLA を用いてタンパク質内包高分子マイクロカプセルの開発を試み、ほぼ一定の速度でタンパク質の緩やかな放出に成功した。

以上のように、生分解性高分子界面活性剤である MOPEO-PLA の合成に成功し、そのコロイド特性を利用したタンパク質の可溶化により、タンパク質の新たな分離プロセスの構築や薬理活性な生体高分子の徐放制御が可能であることを示した。この成果は、高分子マイクロカプセルの徐放制御だけでなく、組織再生工学などのバイオマテリアルへの展開が期待できるものである。よって、本論文は博士(工学)の学位論文に値するものと認める。