



# Mechanism of Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) Depolymerization in Superheated Steam and Characterization of the Degradation Products for Biomaterial Applications

著者	Dhurga Devi Rajaratanam
発行年	2017-09-22
その他のタイトル	過熱水蒸気中でのポリ(3-ヒドロキシ酪酸-co-3-ヒドロキシヘキサン酸)の分解機構とバイオマテリアルとしての応用のための分解生成物の特性評価
学位授与番号	17104甲生工第299号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10228/00006453">http://hdl.handle.net/10228/00006453</a>

氏名・(本籍)	Dhurga Devi Rajaratanam (Malaysia)		
学位の種類	博士(工学)		
学位記番号	生工博甲第299号		
学位授与の日付	平成29年 9月22日		
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	Mechanism of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) depolymerization in superheated steam and characterization of the degradation products for biomaterial applications (過熱水蒸気中でのポリ(3-ヒドロキシ酪酸-co-3-ヒドロキシヘキサン酸)の分解機構とバイオマテリアルとしての応用のための分解生成物の特性評価)		
論文審査委員会	委員長	教授	白井 義人
		〃	西田 治男
		〃	宮崎 敏樹
		准教授	松本 幸三
		教授	MANSOR BIN AHMAD

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ポリヒドロキシアリカン酸 (PHA) は、多種のバクテリアが細胞内エネルギー貯蔵物質として生産する微生物産生ポリエステルである。ポリ(3-ヒドロキシ酪酸-co-3-ヒドロキシヘキサン酸) (PHBHHx) は、PHA の 1 種であり、生分解性、柔軟性、熔融成形性、さらには生体親和性に優れた材料である。高分子量の PHA を様々な生体関連材料として利用するには、分子量が 1-25 kDa のオリゴエステルの形が有効であるため、本研究では過熱水蒸気 (Super Heated Steam: SHS) 処理による分子量の制御に関する検討を行った。材料としては、2 種類の PHBHHx (3-ヒドロキシヘキサン酸 (HHx) ユニット含量が 6% と 11%) を使用した。熱加水分解は、130~190°C の温度範囲で所定のインターバルで実施し、得られたオリゴエステルの一次構造と熱的性質を精密に解析し、分解挙動と物性における HHx ユニットの影響について検討を行った。

本論文は、第 1 章から第 6 章で構成されている。

第 1 章では、本研究の具体的な目的を明確に示した。すなわち、1) 目標となる分子量を持ったオリゴエステルを得るために、SHS 処理条件を確立する。次に、2) PHBHHx の解重合を制御するために、加水分解反応の動力学と反応機構を明らかにする。最後に、3) PHBHHx オリゴエステルのバイオメディカル分野への応用の際に重要な細胞毒性作用について確認することである。

第2章では、先行研究についてレビューを行った。まず、生分解性材料について、次にPHAファミリーの中でのPHBHHxの特性について、PHAオリゴエステルに変換するための現在知られている分解方法について、PHA分解機構とその影響因子について、最後に、PHAベースのオリゴエステルの可能な応用展開についてまとめた。

第3章では、PHBHHxの解重合制御のためにSHS処理を行い、得られたオリゴエステルの一次構造と物理的および熱的特性を精密に解析した。P(HB-co-6%HHx)とP(HB-co-11%HHx)は、130、150、170、および190°CでのSHS処理によって、非晶相において優先的に均一なランダム分解が進行し、臨界点を越えた後に不均一な分解へと移行することが確認された。生成物の一次構造解析の結果、目標とする分子量は170および190°CでのSHS処理によって達成された。また、190°Cでの分解で得られたオリゴエステルは、主に水酸基、クロトノイル基、ヘキセノイル基からなる分子末端構造を有していることを確認した。

第4章では、PHBHHxの熱加水分解における分解反応の動力学と分解挙動を詳細に解析した。その結果、P(HB-co-6%HHx)とP(HB-co-11%HHx)の間に、異なるHHxユニットの影響が見いだされた。ダイアド連鎖分布解析の結果、P(HB-co-6%HHx)で確認されたHHx\*HBとHB\*HHx連鎖間の分解特性の対照的な違いが、P(HB-co-11%HHx)では失われ、同様な傾向になることが見いだされた。この違いは、熱分解における活性化エネルギーにおいても明確な違いとして確認された。これらの違いは、HHxユニットによる疎水性と立体障害による分解抑制効果と、結晶化度の低下と分子鎖の運動性増大による分解促進効果のバランスが、HHxユニット含量のわずかの差で変化したためと考えられた。

第5章では、SHS処理によって得られたPHBHHxオリゴエステルのin vitro細胞毒性の検討を行った。特に、一次構造解析で明らかとなった不飽和末端構造の影響について調査した。マウスの線維芽細胞株NIH 3T3の増殖に対する細胞毒性を調べた結果、SHS処理したPHBHHxサンプルに細胞毒性は認められなかった。次に、生体吸収性医療用縫合糸としての可能性を評価するために、ポリ乳酸とのブレンド体を作成した結果、優れた機械的物性が認められた。これらのブレンド体は、PHBHHxオリゴエステルの共存によって、優れた生体内吸収特性が期待される。

第6章では、第3章から第5章までの結果をまとめて結論を述べた。すなわち、高分子量のPHBHHxは、SHS処理によって目的の分子量範囲を有するオリゴエステルに変換制御が可能であり、SHS処理に伴う熱加水分解の動力学と分解挙動解析結果は、他のバイオポリエステル熱加水分解挙動を理解する上でも効果的に寄与すると考えられる。さらに、マウスの線維芽細胞株との優れた親和性とポリ乳酸とのブレンド体の改良された機械的特性から、PHBHHxオリゴエステルが、生体内吸収性縫合糸や他の医療用デバイスとして理想的な選択肢の一つであることを示した。

最後に、本研究で得られた成果を基に、今後の課題と利用展開の可能性について展望した。

## 学位論文審査の結果の要旨

本論文に関し、論文審査委員から、医療材料に応用した場合の脆性破壊と延性破壊や、表面の濡れ性について、オリゴエステルの NMR による帰属の明確化について、融点以上での SHS 処理における加水分解と熱分解の区別や、重量減少の原因について、さらに論文の形式上の修正点についてなど、多くの質問がなされたが、いずれも著者から明確あるいは合理的な回答が得られた。

また、公聴会においても多数の出席者があり、多くの質問がなされた。例えば、何故、ポリ乳酸をオリゴエステルにブレンドするのか、医療材料への応用に対して物性は十分なのか、ブレンド体はどのような方法で作製されたのか、などの質問が寄せられ、これらに対する著者の説明によって質問者および出席者の理解が得られた。

以上により、論文審査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士（工学）の学位に十分値するものであると判断した。