

平成 17年 9月 16日

氏名 森作 俊紀



21世紀 COE プログラム

拠点：大学院工学系研究科

応用化学専攻、化学システム工学専攻、
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成17年度前期リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	もりさく としのり	生年月日
	森作 俊紀	
所属機関名	東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻	
所在地	〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1 電話 03-5841-8771	
申請時点での 学年	博士課程 3年	
研究題目	生体適合性ポリマーバイオマテリアルの分子設計における水和構造制御の重要性	
指導教官の所属・氏名	東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻 石原 一彦 教授 高井 まどか 講師	

I 研究の成果 (1000字程度)

[背景] 近年、再生医工学、遺伝子工学、タンパク質工学、医療・診断領域などにおいて、生命現象の解明だけでなく、生体を応用して制御、利用するシステムを構築するために、タンパク質・核酸・糖鎖、細胞といった生体分子の構造・機能を分子レベルで自在に制御し、新しい機能を発現させる次世代バイオマテリアルの開発が求められている。そのようなバイオマテリアルの開発には、これまでの汎用性の合成ポリマーやバイオコンジュゲートポリマーの利用ではなく、生体系における高次元相互作用を発想の源とし、人工的に構築した合成ポリマーの創製が必要不可欠である。我々は、「生体分子の新機能を開拓すべく生体分子の構造・機能を分子レベルで制御可能なバイオマテリアルの創製」という重要な命題に対して、「ポリマー鎖の水和構造の制御を基盤とした分子設計」が解決の糸口になると作業仮説を設定した。すなわち、タンパク質や核酸、細胞などの生体分子の分子内相互作用・分子間相互作用は、生体分子固有の水和構造に関係することから、ポリマーの水和構造、つまり疎水性水和・静電的な水和の制御に基づく分子設計によって創製されたポリマーは、生体分子の構造・機能を制御できる働きを有するという着想に至った。

本研究では、バイオマテリアルの中でもとりわけ、ポリマーハイドロゲルに焦点を当てた。ハイドロゲルは、生体組織に近い構造と機能をもつソフトマテリアルであり、マイクロアクチュエーター、ドラッグデリバリーシステムのキャリアーとしての応用が期待される。また、生体中の水の約 90 wt%は、濃厚溶液でありゲル状態である。そこで、ハイドロゲルを構成するポリマー鎖の水和構造の理解は、本研究の目的である生体分子の新機能発現を誘起するバイオマテリアル創製に有効である。

[実験方法] 分子設計の基盤となるポリマーとして、極性基としてホスホリルコリン(PC)基をもつ生体適合性ポリマーである 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC) (Fig. 1 (a))ポリマーを用い、MPC ポリマーから合成したハイドロゲルの水和構造を評価した。また、MPC ハイドロゲルの水和構造と比較するために、生体適合性を有する汎用性ポリマー材料であるメトキシポリエチレングリコールメタクリレート(PME) (Fig. 1 (b))、N, N-ジメチルメタクリロイルオキシエチルアンモニウムプロパンスルフォネート(DMAPS) (Fig. 1 (c))から構成されたハイドロゲルを合成した。

ゲルの水和構造の解析方法として、パルス NMR 法によるスピンスピン緩和時間(T_2)測定を行い、ゲル中の水の分子運動性を評価した。CPMG 法が T_2 測定に使用され、積算回数は 32 回とした。

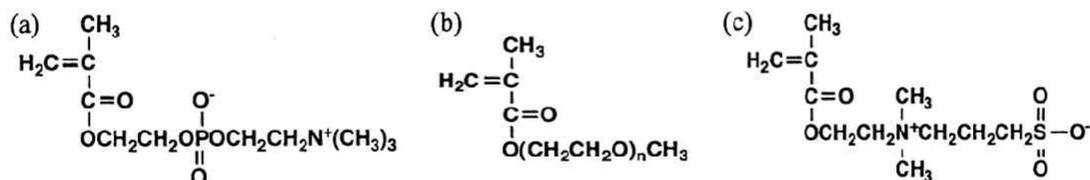


Figure 1. Chemical structure of (a)MPC, (b) PME, (c) DMAPS.

[結果と考察]

(1) 使用したゲルの平衡含水率 (EWC, ゲル全体の重量に対する水の重量の割合)

MPC ハイドロゲル : 88.5 %、PME-4 (n=4, PEG 鎖が 4 つ) ハイドロゲル : 80.2 %

PME-9 (n=9, PEG 鎖が 9 つ) ハイドロゲル : 90.2 %、DMAPS ハイドロゲル : 65.5 %

(2) 各ハイドロゲルのスピンスピン緩和時間(T_2)の温度依存性

測定温度範囲は、40°Cから-10°C(ハイドロゲル中の水が凍らない温度範囲)とした。得られた T_2 減衰曲線は、すべて単一指数関数($\exp(-t/T_2)$)によってフィッティングされた。ここで、用いられたポリマーは、化学交換が可能なプロトンをもつ官能基(e.g., -OH 基, -NH₂ 基, -COOH 基など)を含んでいないことから、ポリマー鎖と水の緩和成分は分離して得られる。しかし、本実験条件では、パルス間隔を 20msec としていることから、緩和時間が速いポリマー鎖の T_2 成分は観測されない。このことから、得られた 1 成分の T_2 は、ゲル中の水に帰属された。

Fig. 2 に各温度における T_2 を示す。5 つの場合(ゲル 4 種+純水)において、 $1/T$ に対して、 $\ln(T_2)$ は直線性を示した。これは、上記のポリマーと水との間で化学交換が起きていないことを示しており、得られた T_2 が水のみ寄与によるものであることをさらに示している。また、ゲル中の水は一般的に自由水や結合水などの構造化された水和構造をとっていると思われるが、NMR の実験からは、自由水や結合水の間でのプロトン交換速度より検出速度が遅いことから、平均的な水の緩和時間しか得ることができない。

Fig. 2 から、各温度における T_2 は、pure water, MPC, PME-9, PME-4, DMAPS の順に減少した。 T_2 の減少は、分子運動性の低下を意味している。また、一般的に EWC の大きいゲルの方がバルク水を多く持つことから、 T_2 が大きくなる傾向にあるが、MPC ハイドロゲルの T_2 が、PME-9 の T_2 よりも大きいことから、 T_2 の大きさは、EWC に依存するのではなく、ゲルを構成するポリマー構造に起因することが見いだされた。特に、MPC ハイドロゲル中の水の T_2 は、pure water の T_2 にとても近い値を示した。このことから、MPC ハイドロゲルの水和構造は、バルク水にかなり近い構造をとっていることが示唆された。今後、さらに EWC の異なる MPC, PME-9, PME-4, DMAPS ハイドロゲルを合成し、各ハイドロゲル中の水の T_2 が、EWC ではなく、ポリマー構造に起因していることを精査し、その各ハイドロゲル中の水の T_2 とゲル中の非特異的なタンパク吸着量・取り込まれたタンパク質の活性との相関を評価する。

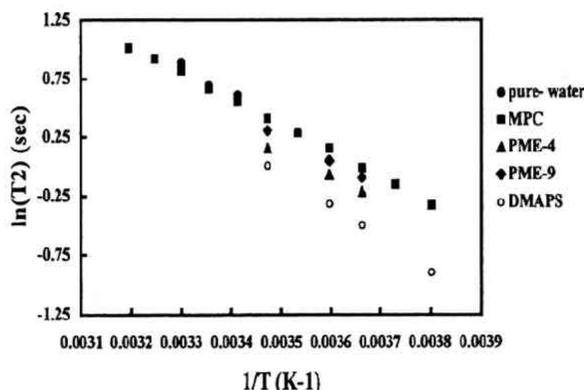


Figure 2. Arrhenius plot of T_2 against $1/T$ for the four hydrogels and pure water.

II 学術雑誌等に発表した論文（掲載を決定されたものを含む。）
共著の場合、申請者の役割を記載すること。
（著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入）
学術雑誌と学会等のプロシーディングなどを以下のように区別して記入すること

(1) 学術論文（査読あり）

1, Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, Masanori Iwazumi, Yasuhiro Ikezoe, Masanori Fujinami and Tsuguo Sawada.

Real-Time Observation for the Enzymatic Reaction of Phospholipid Membrane: Application of the Time-Resolved Quasi-Elastic Laser Scattering Method.

ANALYTICAL CHEMISTRY. 76(8), 2314-2320, 2004.

2, Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, and Tsuguo Sawada.

Development of a New Experimental System for Monitoring Biomembrane Reactions : Combination of Laser Spectroscopic Techniques and Biomembrane Models formed at an Oil/Water Interface.

ANALYTICAL SCIENCE. 20(11), 1605-1608, 2004.

3, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

Molecular Design of Biocompatible Hydrogel Based On Molecular Mobility of Waters and Polymer Chains.

Polymer Preprints (Division of Polymer Chemistry, Inc. American Chemical Society). 45(2), 376-377, 2004.

4, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

IMPORTANCE OF WATER STRUCTURE FOR MOLECULAR DESIGN OF BIOCOMPATIBLE POLYMER HYDROGEL

Polymer Preprints (Division of Polymer Chemistry, Inc. American Chemical Society). 46(1), 147-148, 2005.

5, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara

Design of biocompatible hydrogels with attention to structure of water surrounding polar groups in polymer chains.

Transactions of the Materials Research Society of Japan. Accepted.

(2) 学会等のプロシーディング

なし

(3) その他（総説・本）

なし

III 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文
(共同研究者(全員の氏名), 題名, 発表した学会名, 場所, 年月を記載)
国内学会および国際学会を区別して記入のこと

<国際学会>

・査読あり

1, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. Molecular Design of Biocompatible Hydrogel Based On Molecular Mobility of Waters and Polymer Chains. American Chemical Society 228th National Meeting, Poster session of Polymer division. Philadelphia, U. S. A. 2004年8月22-26日.

2, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. IMPORTANCE OF WATER STRUCTURE FOR MOLECULAR DESIGN OF BIOCOMPATIBLE POLYMER HYDROGEL. American Chemical Society 229th National Meeting, Poster session of Polymer Division. San Diego, U. S. A. 2005年3月13-17日.

・査読なし

1, Toshinori Morisaku, Hiroharu Yui, Masanori Fujinami and Tsuguo Sawada. Analysis of Hydrolysis Reaction in Phospholipid Monolayer at Liquid/Liquid Interface by Time-Resolved Quasi Elastic Laser Scattering Method.

IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2001 Tokyo, Japan. 2001年8月6-10日.

2, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. Molecular design of biomaterials with attention to water state at material interface. The 4th Asian International Symposium on Biomaterials. Tsukuba, Japan. 2004年11月17, 18日.

3, Toshinori Morisaku, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. Evaluation of biocompatibility from water structure in hydrogel. 21st Century COE/Keio-LCC International Symposium on Functional Colloids and Surfaces. Yokohama, Japan. 2005年1月21日.

<国内学会>

・口頭発表

1, 森作俊紀, 由井宏治, 藤浪真紀, 澤田嗣郎 時間分解準弾性レーザー散乱法を用いた液液界面リン脂質膜上反応の解析 日本分析化学会第50年会 熊本 2001年11月23-25日

2, 森作俊紀, 由井宏治, 池添泰弘, 藤浪真紀, 澤田嗣郎 時間分解準弾性レーザー散乱法を用いたリン脂質膜における酵素反応の研究 第64回分析化学討論会 高知 2003年5月24-25日

3, 森作俊紀, 池原飛之, 渡邊順司, 高井まどか, 石原一彦 分子運動解析に基づいた生体適合性ポリマーマテリアルの設計と創製 第53回高分子学会年次大会 神戸 2004年5月25-27日

4, 森作俊紀, 池原飛之, 渡邊順司, 高井まどか, 石原一彦 リン脂質極性基周囲の水の構造

・ポスター発表

- 1, 森作俊紀、由井宏治、池添泰弘、藤浪眞紀、澤田嗣郎 時間分解準弾性レーザー散乱法を用いた液液界面リン脂質膜上反応のその場計測 文部科学省科学研究費特定領域研究(B) 液液界面ナノ領域の化学 第1回公開シンポジウム 大阪 2001年12月14-15日、
- 2, 森作俊紀、由井宏治、池添泰弘、藤浪眞紀、澤田嗣郎 時間分解準弾性レーザー散乱法を用いた油水界面におけるリン脂質膜上反応の直接観測 文部科学省科学研究費特定領域研究(B) 液液界面ナノ領域の化学 第2回公開シンポジウム 仙台 2002年7月29-30日
- 3, 森作俊紀、渡邊順司、高井まどか、石原一彦 リン脂質極性基周囲の水の構造制御による新規バイオマテリアルの設計と創製 東京大学 21世紀 COE(化学・材料系)合同シンポジウム 東京 2004年6月25-26日
- 4, Toshinori Morisaku, Takayuki Ikehara, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara. Design of biocompatible hydrogels with attention to structure of water surrounding polar groups in polymer chains. 第15回日本MRS学術シンポジウム (MRS-J). 東京 2004年12月23, 24日
- 5, 森作俊紀、池原飛之、渡邊順司、高井まどか、石原一彦 生体適合性ハイドロゲルの分子設計における水の構造制御の重要性 第54回高分子学会年次大会 横浜 2005年5月25-27日
- 6, 森作俊紀、渡邊順司、高井まどか、石原一彦 生体適合性ポリマーハイドロゲル設計における水和構造制御の重要性 東京大学21世紀COE「動的分子論に立脚したフロンティア基礎化学」および「化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成」第2回合同シンポジウム-次世代を担う科学の息吹 東京 2005年6月3-4日