

# 論文内容要旨

Mucoadhesion of Polyamphoteric Hydrogels

Synthesized from Acrylic Acid and

*N,N*-Dimethylaminopropyl Acrylamide

(アクリル酸と *N,N*-ジメチルアミノプロピルアクリル  
アミドから合成された両性高分子電解質ハイドロゲルの  
粘膜接着)

主指導教員：津賀 一弘 教授

(医系科学研究科 先端歯科補綴学)

副指導教員：加藤 功一 教授

(医系科学研究科 生体材料学)

副指導教員：阿部 泰彦 准教授

(医系科学研究科 先端歯科補綴学)

西尾 文子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

粘膜接着性ハイドロゲルは、外科的治療や粘膜を介した薬物送達の担体として有用であると考えられ、長年にわたり注目を集めてきた。これまで、多様な高分子材料を用いた粘膜接着性ハイドロゲルの作製が試みられ、それらの化学組成等の最適化について多く研究がなされてきた。しかしながら、両性高分子電解質を用いた粘膜接着性ハイドロゲルの設計に関する研究は殆どない。そこで本研究では、カチオン性モノマー、アニオン性モノマー、及び架橋剤の共重合により両性高分子電解質ハイドロゲルを合成し、ブタ小腸粘膜への接着強度を測定した。これらの実験を通して高い粘膜接着性を示すモノマー組成を見出すとともにゲルー粘膜間接着に及ぼす因子について考察した。

### 実験 1 ハイドロゲルの合成

アニオン性のアクリル酸 (AAc)、カチオン性の *N,N*-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド (DMAPAA) を種々の割合で蒸留水に溶解し、架橋剤として *N,N*'-メチレンビスアクリルアミド (MBA)、重合開始剤として過硫酸アンモニウムを添加した。このモノマー混合液を加熱し、ラジカル重合を生起させた。その結果、AAc : DMAPAA = 100 : 0~67 : 33 (モル比) の条件にて、後の実験に使用可能なゲルが生成した。元素分析によりゲル中のモノマー組成は仕込み組成とほぼ一致した。

### 実験 2 粘膜接着性

ブタ小腸の外腔面にシアノアクリレート系接着剤を用いてアルミニウム板を接着した。同様にゲルの片面にアルミニウム板を接着した。ゲルと小腸内腔面を圧着させた後、引張試験機の治具にアルミ板を取り付け、ゲルー小腸界面に引張せん断力を加え、最大応力 (粘膜接着力) を求めた。その結果、DMAPAA の含有率が増大するにつれて接着力は上昇し、AAc : DMAPAA = 92 : 8 の場合に最も高い接着力を示した。DMAPAA 含有率をさらに増大させると接着力は低下した。

### 実験 3 ハイドロゲルとムチンとの相互作用

ゲルー粘膜界面における分子間相互作用について情報を得るため、ポリアクリル酸 (PAAc)、ムチン、及びそれらの混合物についてフーリエ変換赤外分光分析を行った。pH3、pH7 の条件下でこれらの溶液を調製し、凍結乾燥にて試料粉末を得た。測定は KBr 錠剤法にて行った。その結果、pH3 の試料において、PAAc 側鎖の非解離カルボキシル基に由来する  $1710\text{ cm}^{-1}$  近辺の吸収強度がムチンとの混合により増大した。この結果は PAAc とムチンの間に新たな水素結合が生起したことを示唆する。一方、pH7 の試料において、C-H の面外変角に由来する  $800\text{ cm}^{-1}$  近辺の吸収がムチンとの混合によって減弱した。この結果は、PAAc とムチンとの混合物によってカルボキシル基の解離度が低下したことを示唆し、これによって分子間水素結合の可能性が高まったものと考えられる。

#### 実験 4 高分子ネットワークの構造

レオメーターを用いてゲルの貯蔵弾性率及び損失弾性率を測定した。その結果、DMAPAA を含むゲルは、含まないものと比較して、貯蔵弾性率がすべての周波数で高く、損失弾性率は低かった。この結果から、両性高分子電解質ハイドロゲル内部には MBA にもとづく化学架橋に加え、付加的な架橋が形成されるものと考えられた。DMAPAA 含有量の増大につれてハイドロゲルの膨潤度が低下したことも付加的な架橋形成を支持する結果である。

#### 実験 5 両性高分子電解質ハイドロゲルの動的挙動

実験 4 で推測された付加的な架橋形成について情報を得るため、粘膜接着試験における圧着力、圧着時間及び引張せん断速度の影響を調べた。その結果、両性高分子電解質ハイドロゲルの粘膜接着力は、圧着力、圧着時間及び引張せん断速度が増大するにつれて上昇した。これらの結果から、両性高分子電解質ハイドロゲルは、可逆的な架橋形成に起因して動的粘弾性を示すものと考えられる。

両性高分子電解質ハイドロゲルが高い粘膜接着性を示す機序について以下に考察する。

実験 3 より、PAAc をベースとするゲルの粘膜接着には PAAc とムチンの分子間相互作用が寄与すると考えられる。

実験 4 より、両性高分子電解質ハイドロゲルの内部にて、解離したアミンとカルボキシル基間の静電相互作用による付加的な架橋形成が示唆された。架橋密度の増大によりゲル表面のカルボキシル基密度が上昇し、ムチンとの相互作用点が増すことで接着力が増大したと推察される。DMAPAA 高含有率における接着力の低下は、架橋形成にてカルボキシル基が消費され、相互作用点が増加するためと考えられる。

一方、架橋点の増加による接着力上昇は、MBA を用いた共有結合による架橋点の増加では再現できなかった。また、実験 5 より両性高分子電解質ハイドロゲル表面では、過渡的な架橋構造に起因してセグメントの運動性が高く、粘膜表面との分子間相互作用の機会が増大することも接着力増強に寄与したと考える。

以上のように AAc、DMAPAA 及び MBA からなる両性高分子電解質ハイドロゲルはイオン架橋を含み、従来盛んに用いられてきた PAAc ハイドロゲルに比べ約 7 倍の粘膜接着力を示し、広い臨床応用の可能性が示唆された。