

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	西尾 文子
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Mucoadhesion of Polyamphoteric Hydrogels Synthesized from Acrylic Acid and <i>N,N</i> -Dimethylaminopropyl Acrylamide (アクリル酸と <i>N,N</i> -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)			
論文審査担当者			
主査	教授	谷本 幸太郎	印
審査委員	教授	二川 浩樹	
審査委員	准教授	武知 正晃	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>粘膜接着性ハイドロゲルは、外科的治療および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、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-粘膜間接着に及ぼす因子について分析することを目的とし、以下の実験を実施した。</p> <p>実験 1 ではハイドロゲルの合成を行った。アニオン性のアクリル酸 (AAc)、カチオン性の <i>N,N</i>-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド (DMPAA) を種々の割合で蒸留水に溶解し、架橋剤として <i>N,N</i>-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 : DMPAA = 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。</p> <p>実験 2 では生成したハイドロゲルの持つ粘膜接着性を測定した。ゲルの片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。同様にブタ小腸の外腔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-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、DMPAA の含有率が增大するにつれて接着力は上昇し、AAc : DMPAA = 92 : 8 の場合に最も高い接着力 (約 10kPa) を示した。DMPAA 含有率をさらに増大させると接着力は低下した。</p>			

実験 3 では、両性高分子電解質ハイドロゲルが高い粘膜炎着性を発揮する機序を考察するため、ポリアクリル酸 (PAAc) とムチンとの分子間相互作用についてフーリエ変換赤外分光分析により解析した。pH3、pH7 の条件下で PAAc 及びムチンの溶液を調製し、それらを混合した後、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じたことを示唆する。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 では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、高分子ネットワークの構造を分析した。その結果、DMPAA 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。DMPAA 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 では両性高分子電解質ハイドロゲルの動的挙動について知見を得るため、さまざまな条件下で接着試験を行った。その結果、両性高分子電解質ハイドロゲルの粘膜炎着力は、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炎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炎着には PAAc とムチンの分子間相互作用が寄与すると考えられる。また、実験 4 より、両性高分子電解質ハイドロゲルの内部に、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。これらの結果から、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。DMPAA 高含有率における接着力の低下は、架橋形成によってカルボキシル基が消費され、粘膜炎表面との相互作用点が増減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、粘膜炎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。

以上の結果から、本論文は AAc、DMPAA 及び MBA からなる両性高分子電解質ハイドロゲルが、従来盛んに用いられてきた PAAc ハイドロゲルに比べ高い粘膜炎着性を示すことを明らかにし、広い臨床応用の可能性を示唆した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が西尾文子に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。