

氏名	相澤 宏明
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記号番号	博理工甲第 863 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 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	凝集体形成を伴うケイ素含有機能性分子の解析と応用研究
論文審査委員	委員長 准教授 幡野 健 委員 教授 西垣 功一 委員 教授 松岡 浩司 委員 准教授 石丸 雄大

## 論文の内容の要旨

界面現象は多岐にわたる分野に関連した多くの可能性を持つ化学の一つであり、その重要性はナノサイエンスに注目が集まる中で再認識されつつある。また、ケイ素化学は有機金属化学の中でも盛んに研究が行われている分野であり、豊富な埋蔵量を生かした有効な利用方法がこれからも期待される分野である。本研究では、界面現象とケイ素化学に着目し、2つの異なる分野の融合という観点から以下の3つの研究を展開した。

- ・ 糖鎖担持カルボシラン dendrimer を利用したターゲッティング型 DDS の基礎研究
- ・ シロール分子を修飾した糖鎖担持カルボシラン dendrimer の溶液中の AIE 効果
- ・ AIE 分子と界面活性剤の組み合わせによる発光強度制御とその応用研究

まず、界面化学の応用例および dendrimer 分野におけるケイ素化学の関わりに触れ、著者の研究グループが開発した糖鎖担持カルボシラン dendrimer に関し、その由来からこれまでの報告例および糖鎖支持体としての有用性を示し、界面現象とケイ素化学の応用可能性について述べた。

次に糖鎖担持カルボシラン dendrimer の会合体を利用したドラッグデリバリーシステムの基礎研究を目的とし、2種類の疎水性部位の異なる糖鎖担持カルボシラン dendrimer の cmc の測定を行い、会合体内部への色素の内包能力を評価した。糖鎖担持カルボシラン dendrimer が水中で会合体を形成すること、およびに会合体を形成する濃度は数  $\mu\text{M}$  という非常に低濃度であることは本研究によって初めて示された。また、担持された糖鎖と選択的に接着する PNA を会合体の溶液中に添加すると、会合体内部に内包されていた色素が外部に放出されることが蛍光顕微鏡写真の結果から示された。この結果はターゲッティング型 DDS としての利用が可能であることを示唆し、糖鎖担持カルボシラン dendrimer の新しい応用方法として期待される。

次に著者が修士課程で見出したシロール修飾型グロブ三糖担持カルボシラン dendrimer の水と有機溶媒の混合溶液中における興味深い発光挙動について、様々な測定法を用いて解析を行った。その結果、水中ではシロールを内側に配置したミセルのような会合体を形成し、水の割合が低い溶液中ではシロールを外側に配置した逆ミセルのような会合体を形成することが示された。そこで第 2 章にて合成を行ったシロール修飾

型ラクトース担持カルボシラン dendriマーの cmc を元に、水中における濃度変化に伴う発光強度と絶対量子収率の測定を行った。その結果、会合体を形成する場合は AIE 効果が見られ、cmc 以下になると蛍光量子収率は低下し AIE 効果が見られなくなった。この結果は cmc を境界とした会合体形成に伴う AIE 効果の発現を示す明確な証拠であり、この化合物を利用した消光型の検出方法の現象の解明にとって重要な知見が得られたと言える。

最後にミセル形成時と非形成時では AIE 化合物の発光挙動がどのように変化するかを明らかにする事を目的とした。そこでまず、一般的な界面活性剤からなるミセルが形成する疎水場のダイナミクスについて調査を行った。その結果、界面活性剤の種類によりミセル内部のダイナミクスは異なり、直鎖型の界面活性剤が形成するミセルは有機溶媒に近い空間を形成することが分かった。そこで、3種類の異なる界面活性剤の濃度を変化させた水溶液中に AIE 化合物を添加したところ、ミセル形成時には AIE 化合物の発光強度は著しく低くなり、ミセル非形成時には非常に高くなるということを見出した。これはすでに他の研究グループによって報告されている界面活性剤と AIE 化合物の発光挙動とは異なる現象であり、AIE 効果の新しい制御方法として利用される可能性が大きい研究成果である。さらにこの技術を応用し、発光型のタンパク質検出についても検討を行った。この応用研究では SDS が BSA と接着することを利用し、ミセル崩壊に伴う AIE 化合物の発光強度の増加を期待した。SDS 水溶液中に TPS を加え、消光させた溶液に BSA を添加していくと発光強度が徐々に高くなることが示された。これは期待した発光メカニズムが起こった結果であると考えられ、新しいタンパク質の発光強度変化による検出方法としてさらなる研究が期待される。

以上の研究で、糖鎖修飾型カルボシラン dendriマーの界面現象の応用研究とその分子挙動の解明から得られた知見により、全く異なる分野である界面化学とケイ素化学の融合が見出されたと言える。本研究で示した界面現象とケイ素化学の融合は、糖鎖修飾型 dendriマーの薬剤輸送という新しい応用とウイルス検出方法に新しい知見と展開をもたらすものであると確信する。

## 論文の審査結果の要旨

当学位論文審査委員会は当該論文の発表会を平成 24 年 2 月 25 日に公開で開催した。発表後詳細な質疑応答に基づく審査を行った。以下に審査結果を要約する。

界面現象は多岐にわたる分野に関連した多くの可能性を持つ化学の一つであり、その重要性はナノサイエンスに注目が集まる中で再認識されつつある。また、ケイ素化学は有機金属化学の中でも盛んに研究が行われている分野であり、豊富な埋蔵量を生かした有効な利用方法がこれからも期待される分野である。本研究では、界面現象とケイ素化学に着目し、2つの異なる分野の融合という観点から以下の3つの研究を展開した。

- ・ 糖鎖担持カルボシラン dendrimer を利用したターゲッティング型 DDS の基礎研究
- ・ シロール分子を修飾した糖鎖担持カルボシラン dendrimer の溶液中の AIE 効果
- ・ AIE 分子と界面活性剤の組み合わせによる発光強度制御とその応用研究

まず、界面化学の応用例および dendrimer 分野におけるケイ素化学の関わりに触れ、著者の研究グループが開発した糖鎖担持カルボシラン dendrimer に関し、その由来からこれまでの報告例および糖鎖支持体としての有用性を示し、界面現象とケイ素化学の応用可能性について述べた。

次に糖鎖担持カルボシラン dendrimer の会合体を利用したドラッグデリバリーシステムの基礎研究を目的とし、2種類の疎水性部位の異なる糖鎖担持カルボシラン dendrimer の cmc の測定を行い、会合体内部への色素の内包能力を評価した。糖鎖担持カルボシラン dendrimer が水中で会合体を形成すること、および会合体を形成する濃度は数  $\mu\text{M}$  という非常に低濃度であることが本研究によって初めて示された。また、dendrimer に担持された糖鎖と選択的に接着するタンパク質を会合体の溶液中に添加すると、会合体内部に内包されていた色素が外部に放出されることが蛍光顕微鏡写真の結果から示された。糖鎖とは接着しないタンパク質を添加しても、色素が会合体の外部に放出された様子は観測されなかったことから、タンパク質を特異的に認識して色素を外部に放出していると言える。この結果はターゲッティング型 DDS としての利用が可能であることを示唆し、糖鎖担持カルボシラン dendrimer の新しい応用方法として期待される。この知見は、審査修了現在、Bioorg.Med.Chem.lett. 誌に掲載されている。

次に著者が修士課程で見出したシロール修飾型グロブ三糖担持カルボシラン dendrimer の水と有機溶媒の混合溶液中における発光挙動について、様々な測定法を用いて解析を行った。その結果、水中ではシロールを内側に配置したミセルのような会合体を形成し、水の割合が低い溶液中ではシロールを外側に配置した逆ミセルのような会合体を形成することが示された。そこで第 2 章にて合成を行ったシロール修飾型ラクトース担持カルボシラン dendrimer の cmc を元に、水中における濃度変化に伴う発光強度と絶対量子収率の測定を行った。その結果、会合体を形成する場合は AIE 効果が見られ、cmc 以下になると蛍光量子収率は低下し AIE 効果が見られなくなった。この結果は cmc を境界とした会合体形成に伴う AIE 効果の発現を示す明確な証拠であり、この化合物を利用した消光型の検出方法の現象の解明にとって重要な知見が得られたと言える。この知見は Terahedron letters 誌に掲載されている。

最後に、一般的な界面活性剤がミセルを形成した場合としない場合における、疎水性の AIE 分子の発光挙動について調査を行った。まず、ミセルが形成する疎水場のダイナミクスについて調査を行った。その結果、界面活性剤の種類によりミセル内部のダイナミクスは異なり、直鎖型の界面活性剤が形成するミセルの疎水場は有機溶媒に近い空間を形成することが分かった。3種類の異なる界面活性剤の濃度の異なる溶液に AIE 化合物を添加したところ、ミセル形成時には AIE 化合物の発光強度は著しく低くなり、ミセル非形成

時には非常に高くなるということを見出した。この研究結果は、他の研究グループによって報告されている界面活性剤と AIE 化合物の発光挙動とは異なる現象であり、AIE 効果の新しい制御方法として利用される可能性が大きい研究成果である。

この現象を利用し、発光型のタンパク質検出方法の開発の検討を行った。この応用研究では SDS が BSA と接着することを利用し、ミセル崩壊に伴う AIE 化合物の発光強度の増加を期待した。SDS 水溶液中に TPS を加え、消光させた溶液に BSA を添加していくと発光強度が徐々に高くなることが示された。これは期待した発光メカニズムが起こった結果であると考えられ、新しいタンパク質の発光強度変化による検出方法としてさらなる研究が期待される。

以上の研究で、糖鎖修飾型カルボシラン dendrimer の界面現象の応用研究とその分子挙動の解明から得られた知見により、全く異なる分野である界面化学とケイ素化学の融合が見出されたと言える。本研究で示した界面現象とケイ素化学の融合は、糖鎖修飾型 dendrimer の薬剤輸送という新しい応用とウイルス検出方法に新しい知見と展開をもたらすものであると確信する。

以上の結果を総合し、当審査委員会は本学位論文が博士（工学）の学位の授与に値する十分な研究内容を持つものであると判定した。