

天然由来の糖アルコールからの分岐型 PEG 誘導体の新規合成と

医療・環境用ゲルへの展開

小山工業高等専門学校 複合工学専攻（物質工学コース・高分子材料（飯島）研究室） 2年
佐藤 巧（さとう こう）

【概要】天然由来の糖アルコールを出発物とした、生体親和性を有する分岐型 PEG(ポリエチレングリコール)の精密重合法を開発した。さらに、末端機能化やブロック共重合により、多機能性(生分解性、イオン性、温度応答性等)を導入した新規高分子化合物を合成し、ゲル等の材料に展開し、それらの有用性を評価した。これらは、分子設計の自由度が高く広範囲な材料応用が可能である。

【栃木を元気にするには】栃木の自然環境及び産業副産物から得られる糖アルコールを活かし、地元資源の有効活用と先端技術の融合が、新たな産業創出を促進できる可能性がある。又、分岐型 PEG は医療材料として特に理想的であり、その機能性から医療デバイスの表面改質や、再生医療への応用、新しい生体適合性ゲルの開発が可能となる。これらは、天然物由来及び生分解性を有するため、環境及び人体に優しい次世代の材料科学に貢献し、栃木産業の活性化に役立つ。

【緒言】近年、機能性材料を構成する高分子の機能は、ポリマー鎖や官能基の種類、鎖長、分子形状などにより大きく変化することが知られている。本研究では、分子形状に注目し、PEG を使用した分岐型ポリマー群を合成することを目的とした。PEG は、生体親和性、両親媒性などの性質を有し、特に多成分系ポリマーとして医療、化粧品分野で利用されている。それらの末端官能基は、機能性の付与において重要な役割を果たしており、さらに、これらのポリマーが分岐形状になることで、鎖数及び末端官能基が増加し、反応性の改善や、粘度の特異性等、直鎖高分子にはない特徴を発現する¹⁾。また、合成条件の最適化により分子量の精密制御も可能となり、自在な物性制御が可能として、

デンドリマーやゲル等、多岐にわたる展開が期待できる。分岐型 PEG は、特に医療素材として注目され、生体ゲルの構成や、複数末端に標識を導入したバイオマーカーの構築、複鎖 PEG による血中安定性の向上等が期待され、分岐構造の精密制御は必須である。当研究室では、これまでに、分岐型 PEG 誘導体の精密合成を検討してきたが、5 本鎖以上の報告例は少なかった。これは、出発物質である多価アルコールおよびアルコキシドの有機溶媒への溶解性の低さや、それらの不均一性による反応性制御の困難さのためである²⁾。これらの精密構造制御および、ポリマー鎖数、ポリマー種、末端反応性の制御が可能になることで、工業的有用性は拡大する。本研究では、多価アルコールによる新しい分岐型 PEG の合成法確立を目的とし、末端機能化及び分岐型多成分系ポリマーへの展開を図るものである。これらの合成法は、天然の糖アルコールである sorbitol, xylitol 等を出発物として用いることで、原料の有効活用という点に加え、温度応答性やイオン性、生分解性、架橋性などの多機能性を導入した新しい分岐型 PEG ブロックポリマーの合成も可能となり、機能性材料の素構造として有望である。

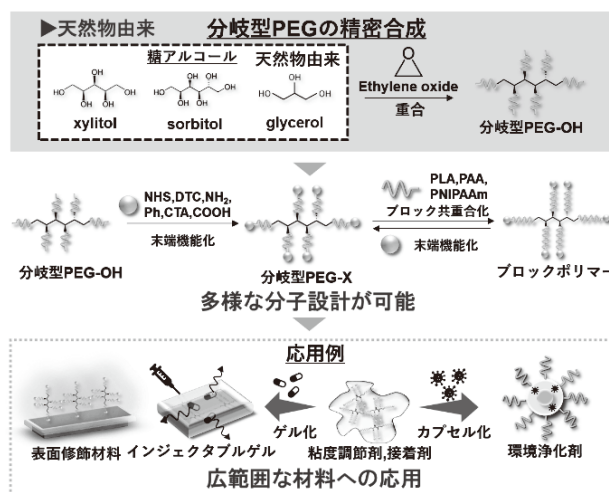


Fig.1 分岐型 PEG 誘導体の合成と応用例

【方法】

1) 分岐型 PEG(3,5,6arm)の精密合成と末端機能化：sorbitol や xylitol からの ethylene oxide(EO)のリビングアニオン重合を DMSO 溶媒下で行い、分岐型 PEG の精密合成を検討した。また、PEG の活性末端から、N,N'-disuccinimidyl carbonate を反応させ、N-hydroxysuccinimide (NHS)基を導入した。PEG の末端水酸基を mesyl(Ms)基に置換し、dithiocarbamate(DTC)基、NH₂基も導入した。

2) 分岐型 PEG のブロック共重合および有用性評価：UV 照射により DTC 基末端からリビングラジカル重合を行い、温度応答性の poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm)鎖、イオン性の poly(sodium methacrylate)(PSMA)鎖を導入した。また、lactide(LA)及び α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物(NCA)の重合により、生分解性の PLLA, PDLLA 鎖、イオン性の poly(Lysine)(PLys), poly(Glutamic acid)(PGlu)鎖を導入した。その後、各種ブロックポリマーのゲル化挙動を評価し有用性を検討した。

【結果および考察】

1) 分岐型 PEG(3,5,6arm)の精密合成と末端機能化：NMR 測定結果から計算した PEG 鎖長は仕込み比と一致し、単峰性の GPC ピークが得られたことから、重合の定量的な進行が確認された。また、分子量制御も可能であり、精密合成が可能であることが示唆された。GPC 測定において分子量が小さめに示されたのは、分岐構造により直鎖構造と分子サイズが異なり、検量線データから差異が現れたためと考えられ、全ての末端から PEG が伸長したことを示唆している。末端機能化では、各官能基の定量的な導入が確認され、官能基により物性や反応性が変化することが確認された。

2) 分岐型 PEG のブロック共重合および有用性評価：各種の測定結果から、PEG 末端への各種ポリマー鎖の定量的な導入が確認でき、分岐型ブロックポリマーの合成が可能になった。末端の NHS 基と BSA を反応させるとゲルを形成し、タンパク質との相互作用が確認された。カチオン性の PEG-PLys では、反対電荷を有するタンパク質との混合によるゲル-ゾル転移性を持つゲルの形成、また、アニオン性の PEG-PGlu の混合により柔らかいゲルを形成と凝集挙動が観察された。さらに、PEG-PLA では、フィルム状の膜を形成し、光学異性の差異により柔軟性や風合いに差が見られた。PSMA では Ca²⁺の添加により白濁し、直鎖型より効果的に Ca²⁺と反応することが確認された。PEG-PNIPAAm では、温度変化により会合状態や凝集・沈殿など溶液挙動が変化したことから、温度応答性鎖の導入が示唆された。このように、糖アルコールからの新規分岐型 PEG 誘導体合成法の確立により、機能性ポリマーを容易に合成することが可能となり、医療および環境材料等への展開が期待できる。

【総括】本研究では、分岐型 PEG の糖アルコールからの新たな合成法を確立し、多機能な高分子材料を開発した。栃木の地元資源と先端技術の融合により新たな産業を創出できる可能性が示唆され、医療デバイスや機能性ゲルの開発など、医療分野への応用も期待される。

これにより、環境・人体に優しい材料開発の進展と地元産業の発展に寄与できる。

【参考文献】1) Ren, Jing M. *et al. Chemical reviews* 116(12),6743(2016),

2) Sakai, T. *et al. Macromolecules* 41(14),5379(2008)

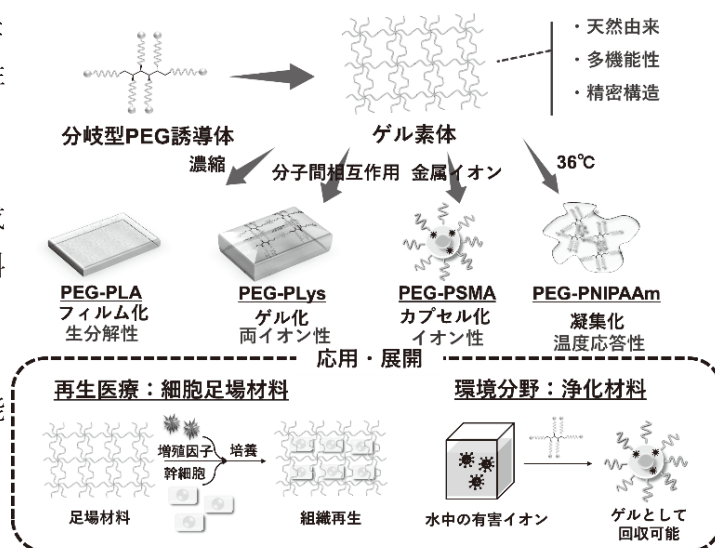


Fig.2 分岐型 PEG 誘導体の有用性評価