

氏名	福 崎 裕 延		
学位の種類	学 術 博 士		
学位授与番号	博 乙 第 2174 号		
学位授与の日付	平成 2 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)		
学位論文題目	「Studies on synthesis of biodegradable polymers and their application in drug delivery systems」 「生分解性ポリマーの合成と、それらの薬物送達システムへの応用に関する研究」		
論文審査委員	教授 物延一夫	教授 山下祐彦	教授 宇根山健治
	教授 森分俊夫	教授 大和正利	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

生体埋入型の薬物送達システム用の分解性ポリマー基材は、その系中に不純物を含まず、成形加工が容易で、かつポリマーの分解と薬物放出のバランスがコントロールできなくてはならない。この目的に対し、オキシ酸やラク톤の無触媒系での直接脱水重縮合によって得られる低分子量ポリマーが、非常に優れた性能をもっていることを見出した。重合メカニズムの解析およびポリマーの特性は、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、GPC、DSC、X線回折などで検討した。この重合反応の特徴は、環状ラク톤の加水分解反応とその生成物である鎖状中間体としてのオキシ酸の縮合反応が律速となるため、結果的に共重合系の場合、ポリマーの特性に顕著な影響を及ぼすことである。

ポリマーの分解性は種々の因子（化学構造，組成，分子量，結晶性等）によってコントロールできることが分かった。この場合，分解パターンは放物線型・直線型・S字型に分類できる。これらの分解パターンをもつポリマーに薬物を包括し，得られた複合体からの薬物の放出性と複合体の分解性の関係を動物実験によって評価した。その結果，適当な誘導期間をもつS字型分解パターンをもつポリマーを用いた時に，最も長期間にわたって比較的一定速度で薬物を制御放出できることが分かった。これは，血中薬物濃度および薬理作用からも示唆された。

論文審査の結果の要旨

医薬品の開発に際して、薬物投与時での副作用の軽減、少量の薬物量で長期間にわたり有効な薬理作用を得るための薬物送達システム (drug delivery system, DDS) の研究が活発に行われるようになった。この目的に対し、薬物をポリマー担体と複合化して生体内に埋入することにより、複合体からの薬物の放出制御を行う方法がよく用いられる。特に最近では薬物の放出終了と同時に担体も分解・吸収・代謝される生体分解性ポリマーの利用が注目されてきた。本論文では、重合触媒や有機溶媒などを使用しないで、オキシ酸やラク톤を直接脱水重縮合させることにより、種々の低分子量ポリエステルを合成し、これら低分子量ポリマーが DDS 用の生体分解性ポリマー担体として優れていることを見出した。ポリマー作製に使用したモノマーは、オキシ酸として乳酸、グリコール酸、オキシ酪酸、バリニン酸、ロイシン酸、マンデル酸を、ラク톤として γ -ブチロラクトン、 δ -バレロラクトン、 ϵ -カプロラクトンである。これらの重合を行い、主鎖および側鎖に種々の化学構造をもつポリマーを合成した。反応メカニズムおよび得られた低分子量ポリマー (コポリマー) の特性は、 $^1\text{H-NMR}$ (コポリマー組成)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (共重合性・シーケンス効果)、DSC (ガラス転移温度、融点)、GPC (分子量・分子量分布)、X線回折 (結晶性)、旋光度計 (光学活性) を用いて具体的に明らかにしている。次いで、これら低分子量ポリマーを埋入型 DDS 用担体として評価するために、*in vivo* 分解性、埋入物周辺の異物反応性、複合体からの薬物の放出性、およびその薬理作用を動物実験によって検討した。その結果、上述のポリマーの分解性は、(1)モノマーの化学構造とその組成、(2)分子量、(3)結晶性などによってコントロールできることを明らかにした。すなわち、これらのポリマーの分解パターンは、放物線型 (初期段階での急速な分解を伴うことを特徴)・直線型 (実験期間を通しての定常的分解が特徴)・S字型 (初期段階の分解にある誘導期間を伴うことを特徴) からなり、その分解パターンを選択することによってコントロールできることが結論できた。特に適当な誘導期間をもつS字型分解パターンをもつポリマーを用いた時に、最も長期間にわたって比較的一定速度で薬物を制御放出できることが分かった。これは、血中薬物濃度および薬理作用からも示唆された。

以上のように、本研究は生分解性ポリマーの合成と、それらの薬物送達システムへの応用に関する研究を行ったものであり、その成果は学術的にもまた工学的にもきわめて重要な意義を有するものと認められる。

よって、博士の学位の資格に十分値することを認めるものである。