

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

（誌上）

1. S. Chatterjee and T. Ooya, Hydrophobic Nature of Methacrylate-POSS in Combination with 2-(Methacryloyloxy) ethyl Phosphorylcholine for Enhanced Solubility and Controlled Release of Paclitaxel, *Langmuir*, **2019**, 35 (5), 1404–1412, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b01588>
2. S. Chatterjee and T. Ooya, Amphiphilic Copolymer of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Methacrylate for Solid Dispersion of Paclitaxel, *Materials* **2019**, 12, 1058. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma12071058>
3. S. Chatterjee, M. Oshio, S. Yusa and T. Ooya, Controlled micelle formation and stable capture of hydrophobic drugs by Alkylated POSS Methacrylate Block Copolymers, *ACS Applied Polymer Materials*, **2019**, 1, 8, 2108–2119 DOI: <https://doi.org/10.1021/acsapm.9b00412>
4. S. Chatterjee and T. Ooya, Copolymers Composed of 2-(Methacryloyloxy)ethyl Phosphorylcholine (MPC) and Methacrylated POSS as a Simple Modifier for Liposomes, *submitted*.

（口頭）

1. S. Chatterjee, M. Oshio, S. Yusa and T. Ooya Novel Amphiphilic Copolymers of Methacrylate-POSS in Combination with MPC monomer for Pharmaceutical Applications, 第64回高分子学会年会, May' 2019, Osaka, Japan.
2. S. Chatterjee and T. Ooya, Amphiphilic Copolymer of MPC and Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Methacrylate as a Simple Modifier for Liposome, , 第65回 高分子研究発表会 (神戸), July ' 2019, Kobe, Japan

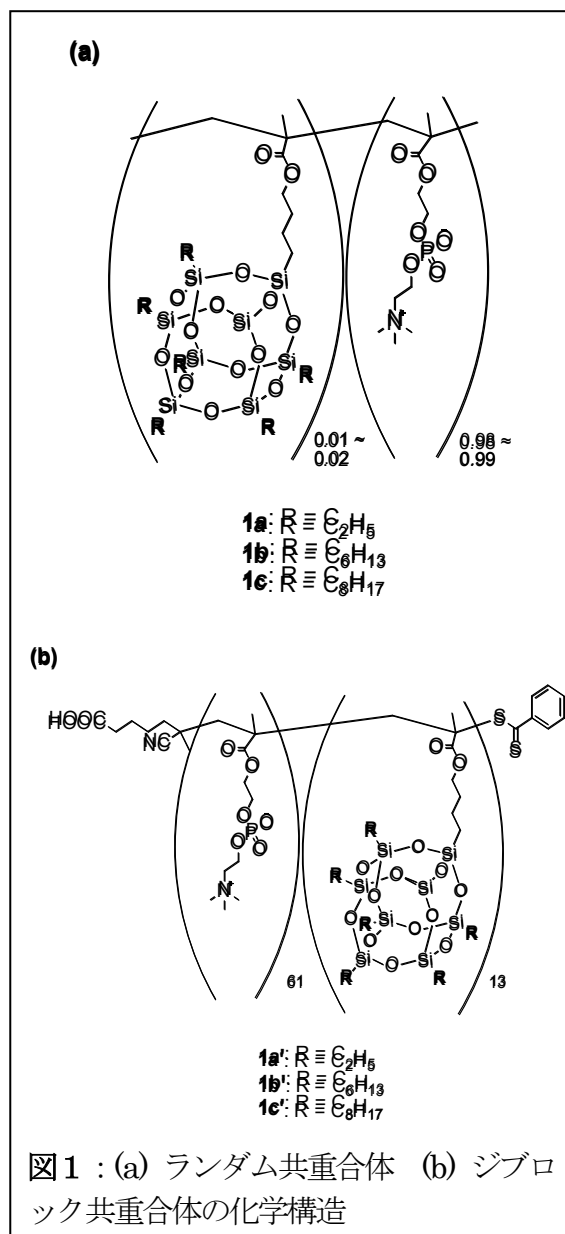
<研究の目的、経過、結果、考察（5000字程度、中間報告は2000字程度）>

本研究では、種々に化学修飾した polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS)モノマーと MPC とを共重合した不溶性 MPC ポリマーを合成し、力学強度の異なるスペック（重合配列、POSS 含量、分子量）を任意に制御する方法論を確立することを目的とした。さらに、得られたポリマーに薬物を内包させ、上記のスペックと薬物放出制御及び細胞増速との関連性をについて検討した。

エチル化(C₂H₅)、ヘキシル化(C₆H₁₃)及びオクチル化(C₈H₁₇)POSS モノマーの調製と、これらモノマーと MPC のフリーラジカル重合および可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT) 重合技術により、ランダム及びジブロック共重合体をそれぞれ調製し(図1)、得られた共重合体の構造解析を行った。3つ全てのランダム共重合体は、熱安定性において著しい改善を示し、非晶性高分子であることが示された。一方、MPC マクロイニシエータから疎水化 POSS モノマーを重合すると、重合度は 12-13 であり、一般的なモノマー/開始剤比によって制御されることが示された。¹H-NMR, FT-IR および XPS 測定の結果から共重合体の調製を証明した。

合成された三種類のランダム共重合体（エチル化(C₂H₅)、ヘキシル化(C₆H₁₃)及びオクチル化(C₈H₁₇)POSS モノマーをそれぞれ使用)を用い、表面コーティングの分野用途に焦点をあて、POSS 部分における疎水基の効果についてランダム共重合体の熱的、機械的、物理的および表面特性に関して評価した。これらのランダム共重合体の中で、C₂H₅- POSS からなる MPC コポリマーの機械的強度が最も優れており、ポリマーマトリックス上に C₂H₅-POSS 部分が均一に分布されとり、ポリマー鎖の制限された移動度のために改善されたのと考えられた。さらに C₂H₅- POSS 部分は、MPC 分子の分子運動性を制限し、水/ポリマー界面での表面疎水性を増加させた。この特徴は、バイオマテリアルの基礎的評価であるタンパク質吸着並びに細胞接着においても反映された、すなわち、ポリウレタンフィルムにランダム共重合体をコーティングすると、コーティング表面上では C₂H₅- POSS の場合のみタンパク質吸着、細胞付着する現象が観察された。これらのことから、C₂H₅-POSS/MPC ランダム共重合体は、特に血管内皮細胞などの細胞接着を必要とする心血管インプラントのコーティング材料としてのその用途に展開できるものと推察された。

合成された三種類のランダム共重合体（エチル化(C₂H₅)、ヘキシル化(C₆H₁₃)及びオクチル化(C₈H₁₇)POSS モノマーをそれぞれ使用)を用い、表面コーティングの分野用途に焦点をあて、POSS 部分における疎水基の効果についてランダム共重合体の熱的、機械的、物理的および表面特性に関し



て評価した。これらのランダム共重合体の中で、 C_2H_5 -POSS からなる MPC コポリマーの機械的強度が最も優れており、ポリマーマトリックス上に C_2H_5 -POSS 部分が均一に分布されとり、ポリマー鎖の制限された移動度のために改善されたのと考えられた。さらに C_2H_5 -POSS 部分は、MPC 分子の分子運動性を制限し、水/ポリマー界面での表面疎水性を増加させた。この特徴は、バイオマテリアルの基礎的評価であるタンパク質吸着並びに細胞接着においても反映された、すなわち、ポリウレタンフィルムにランダム共重合体をコーティングすると、コーティング表面上では C_2H_5 -POSS の場合のみタンパク質吸着、細胞付着する現象が観察された。これらのことから、 C_2H_5 -POSS/MPC ランダム共重合体は、特に血管内皮細胞などの細胞接着を必要とする心血管インプラントのコーティング材料としてのその用途に展開できるものと推察された。

合成された三種類のランダム共重合体について、パクリタキセルのような疎水性抗がん剤の可溶化とその両親媒性のためにキャリア分子としてのデリバリーへの応用に焦点を当てて評価した。疎水化 POSS/MPC ランダム共重合体は、疎水化 POSS 部分の疎水性相互作用のために水性環境中で安定な会合構造 (65~80nm) を形成した。これらの会合体はパクリタキセルを可溶化するが、パクリタキセルの溶解度は濃度依存的であり、その可溶化能は $C_2H_5 > C_6H_{13} > C_8H_{17}$ の順となり、 C_2H_5 -POSS 部分の疎水性の効果が反映された (図2)。この効果は、集合体にパクリタキセルを保持された後水環境中でその放出速度にも反映されていた。パクリタキセル可溶化集合体を培養がん細胞へ適用した。一連の疎水化 POSS 共重合体の中で、 C_2H_5 -POSS/MPC 共重合体は、高い細胞取り込みおよび細胞内環境でのパクリタキセルの放出を伴う細胞死を誘導した。

両親媒性可溶化剤として有用な C_2H_5 -POSS/MPC 共重合体を用い、親水性担体分子としてポリビニリピロリドン(PVP)を使用して、パクリタキセルの固体分散体を調製した。 C_2H_5 -POSS/MPC 共重合体を含む固体分散体は、単相均質状態を形成し、パクリタキセルの溶解速度を増強した。X線解析の結果、パクリタキセルは非晶質にて存在しており、かつ共重合体のガラス転移点と密接に関連していたことから、溶解速度を増強は、 C_2H_5 -POSS/MPC 共重合体とパクリタキセルの強い相互作用によってPVPの水との湿潤・溶解速度を増大させることを示唆していた。よって、 C_2H_5 -POSS/MPC 共重合体は、固体分散体への応用展開にも可能であることが示された。

RAFT 重合によって合成されたジブロック共重合体に焦点を当て、POSS ケージの化学修飾 (C_2H_5 , C_6H_{13} , C_8H_{17}) が高分子ミセル形成におけるサイズ、表面電荷、疎水性薬物カプセル化への影響を検討した。全てのジブロックコポリマーは、26~43nm の範囲内の水性環境中で球状ミセルを形成した。疎水化 POSS 部分のアルキル鎖長を変えることによって、ポリマーミセルの溶液特性が変化した。 C_2H_5 -POSS の場合、41 個の分子が会合しており。疎水基を C_6H_{13} および C_8H_{17} に変えることにより、

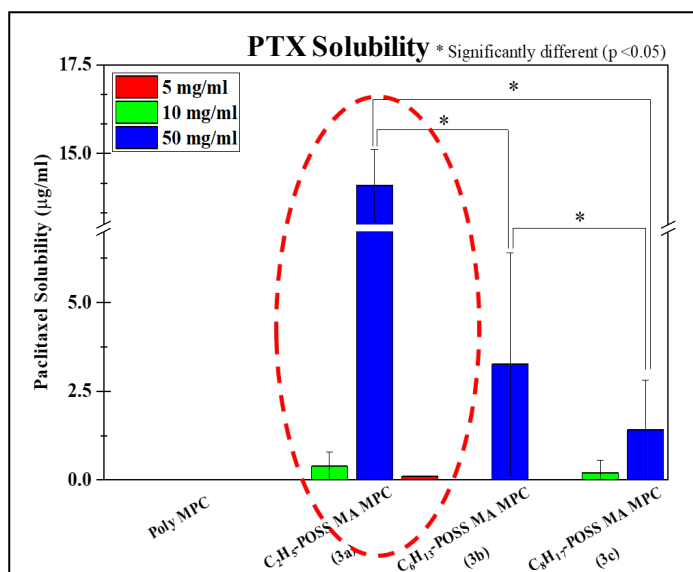


図2：三種類のランダム共重合体 (エチル化(C_2H_5), ヘキシル化(C_6H_{13})及びオクチル化(C_8H_{17})POSS モノマーをそれぞれ使用) のアルキル基の違いによる抗がん剤の溶解度

それらは会合数の小さい疎な会合体形成へと誘導した。静的光散乱の解析と水中での安定性試験から C_6H_{13} -POSS/ジブロック共重合体からなるミセルのみが不安定であることがわかった。すべての高分子ミセルはコア内部に疎水性薬物をカプセル化することができ、その安定性は薬物の化学構造に依存していた。すなわち α -トコフェロールのような長いアルキル鎖を有する難溶性薬物は疎水化 POSS コアに適していたが、パクリタキセルには比較的適合しなかった。しかしながら、パクリタキセル担持ミセルの細胞取り込みは、MPC の効果によって支配されていることが示された。これらのことから、疎水化 POSS からなるジブロック共重合体は、ミセル形成のパッキング状態および選択的疎水性薬物封入において影響することが明らかになった (図3)。

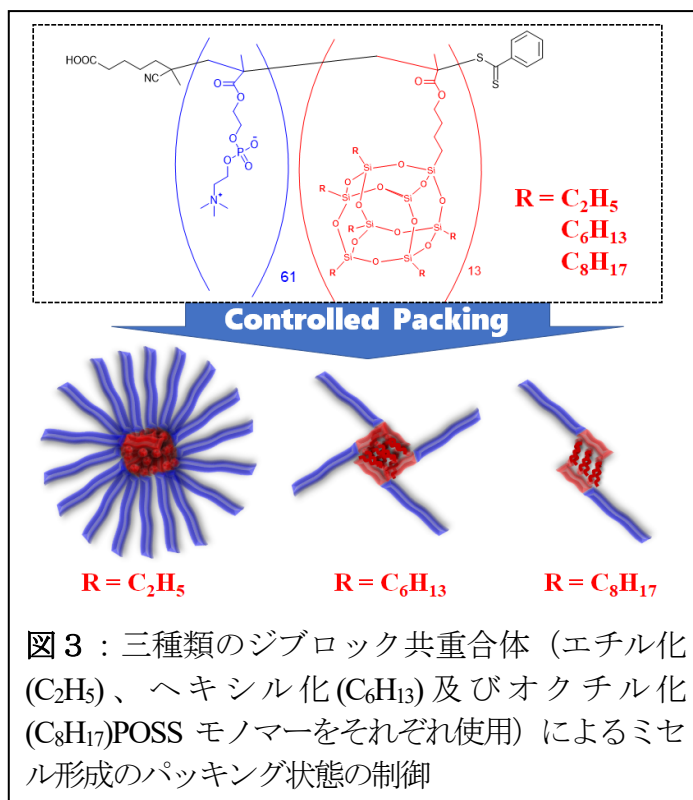


図3：三種類のジブロック共重合体（エチル化 (C_2H_5)、ヘキシル化 (C_6H_{13}) 及びオクチル化 (C_8H_{17}) POSS モノマーをそれぞれ使用) によるミセル形成のパッキング状態の制御

さらに疎水化 POSS の特性をリポソームの簡易修飾に応用可能かどうかを検証した。リポソーム表面をこれまでに合成した MPC と POSS を含む両親媒性ランダムおよびジブロック共重合体で修飾し、血清中での安定性を評価したところ、特に C_6H_{17} -POSS/MPC 共重合体で修飾したリポソームは6日間凝集することなく安定であることを見出した。また、上記のリポソームは従来の PEG 修飾リポソームと同等の細胞内取り込み効率であったことから、従来の PEG 修飾に置き換わる簡便かつ安定なりポソーム修飾剤としての応用が期待される (図4)。

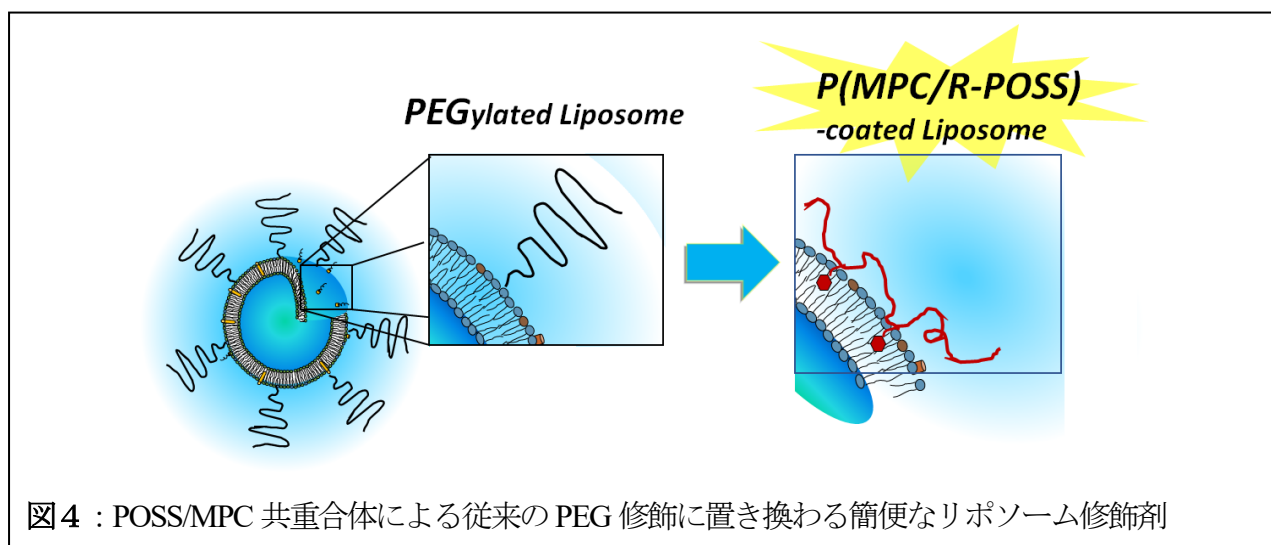


図4：POSS/MPC 共重合体による従来の PEG 修飾に置き換わる簡便なりポソーム修飾剤