

Title	ドラッグデリバリー応用を目指したマイケル付加酸化デキストランハイドロゲルの分解性制御
Author(s)	Nonsuwan, Punnida
Citation	
Issue Date	2018-12
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/10119/15760
Rights	
Description	Supervisor: 松村 和明, マテリアルサイエンス研究科, 博士

氏名	Punnida Nonsuwan		
学位の種類	博士(マテリアルサイエンス)		
学位記番号	博材第 459 号		
学位授与年月日	平成 30 年 12 月 21 日		
論文題目	Degradation control of oxidized dextran-based hydrogel via Michael addition for drug delivery application		
論文審査委員	主査	松村 和明	北陸先端科学技術大学院大学 准教授
		山口 政之	同 教授
		金子 達雄	同 教授
		山口 拓実	同 准教授
		Nongnuj Muangsin	チュラロンコン大学 教授

論文の内容の要旨

Previously the biomedical application of polysaccharide hydrogel that was derived from aldehyde-introduced dextran by periodate oxidation and polyamine was reported and the hydrogels showed rapid degradation through main chain scission in the oxidized dextran which was triggered by Schiff base formation with amine and subsequent Maillard reaction [1, 2]. However, the formation and degradation of this hydrogel was simultaneously occurred after multiple Schiff base formation reaction between aldehyde and amino groups, therefore the degradation timing control was difficult [1, 3]. To overcome this uncontrollable degradation of the hydrogel, the oxidized dextran hydrogel was prepared with the aldehyde groups preserved. In this thesis, the oxidized glycidyl methacrylate derivatized dextran (Dex-GMA)-based hydrogel formed via thiol-en cross-linking by Michael addition without using aldehyde group was prepared. The prepared hydrogel was stable in phosphate buffer solution (PBS) but degradation could be initiated by addition of amino compounds by causing Maillard reaction. These findings indicate that the degradation of hydrogel can be controlled by the amino group addition. In addition, the degradation speed of oxidized Dex-GMA-based hydrogel was also controlled independently of mechanical properties because the crosslinking points and degradation points are different. And by kinetic analysis with NMR measurement, molecular mechanism behind the crosslinking between thiol and aldehyde groups was observed to explain control of the degradation of dextran derivatives. To lead this hydrogel to a smart material, the release of amino source should be controlled for further controlling the degradation of hydrogel. In this part, amino compounds were functionalized on carrageenan chain (amino-CG) to act as dual-functioned material of being amino source and showing temperature-responsive behavior. The polydopamine microspheres (PDA), which is an NIR photothermal agent, were composited with carrageenan derivative (amino-CG@PDA micromposite). The role of PDA is to convert NIR light to energy and then to transform it to heat. The amino-CG@PDA beads are

sensitive to the temperature change, finding that the amino compounds were released at 40°C via gel-to-sol phase transition but dissolution of beads were not observed at 37°C. The release of amino groups from the phase transition of amino-CG@PDA microcomposites was enhanced by increasing temperature and more greatly under external NIR light. Thus, the release rate of amino compounds can be controlled by switching NIR-light irradiation. In addition, the degradation of oxidized Dex-GMA by amino groups release from amino-CG@PDA was investigated. The amino-CG provides the ability to be the amino source for the reaction with aldehyde groups from oxidized Dex-GMA to introduce the main chain degradation. The release of doxorubicin (DOX) from oxidized Dex-GMA-based hydrogel was controlled under NIR irradiation due to the Schiff base reaction of amino compound release from amino-CG and the preserved aldehyde on hydrogel, consequently, the degradation occurred and drug can be released. Thus, this work presents an alternative way for controlling the degradation of hydrogel to potentialize in clinical applications for cell scaffolds in regenerative medicine and drug delivery system carriers.

Keywords: hydrogel, biodegradation, aldehyde dextran, NIR irradiation, drug delivery

論文審査の結果の要旨

本論文は、酸化多糖類の主鎖切断に伴う分子分解を利用した分解制御型のハイドロゲルの分解メカニズムの詳細を明らかとすることで、薬物送達用担体の材料としての応用を目的とした研究である。多糖類ハイドロゲルは、その生体適合性や化学修飾の容易性などから、止血剤や接着剤、細胞培養用の足場材料など、医療用材料としての研究が盛んに行われている。当研究室では、過ヨウ素酸で酸化したアルデヒド導入デキストランが、アミンとの反応に伴う Schiff 塩基形成後に、メイラード反応を介して主鎖分解することを報告している。しかし、ポリアミンとアルデヒド導入多糖によるハイドロゲルは、ゲル化と同時に分解反応が始まるため、分解速度の制御が困難であった。本研究では、アルデヒド化デキストランにメタクリレートを導入することで、ジチオスレイトールとのマイケル付加反応によりアルデヒドを温存した状態でゲル化する系を作成した。これにより、後からアミンを含む化合物を導入することで分解反応をスタートさせることが可能となる。結果として、分解点と架橋点が異なるゲルの創出が可能となり、初期の弾性率と独立に分解スピードを制御できることがわかった。また、二次元NMRにより分解のメカニズムを詳細に調べたところ、当初の分子設計では、チオールとメタクリレートとのマイケル付加によるゲル化を想定していたが、実際にはアルデヒドとチオールによるチオアセタール形成も架橋に寄与していることが判明した。また、アルデヒドは少なくとも 3 つのヘミアセタール構造を取っていることがわかり、各構造とアミン、チオールとの反応性の違いについても考察を行った。次に、ゲル中のアルデヒドとの反応によって分解のスイッチを押す目的で、温度応答性のアミノ化合物のゲル内拡散について検討を行った。アミノ基を導入した κ カラギーナンが熱で溶解可能な物理架橋を起こすことから、生体より少し高い 41°C でゾルとなるようなマイクロゲルを作成した。ポリドーパミンとコンポジット化することで、近赤外光(NIR)を吸収して発熱し溶解するゲルを

作成し、上記のデキストランゲルに分散させた。デキストランゲルにドキソルビシンをモデル薬物として導入しておき、外部から NIR レーザーを照射することで、アミノ化カラギーナンゲルの溶解、デキストランゲル中への拡散が起き、アミノ基とアルデヒドの反応が起こることでゲルが分解し、ドキソルビシンが徐放されることを確認した。これら詳細な分子設計と分解性の理解から、ゲルの分解性を外部刺激によりコントロールできる材料の開発に成功した。以上本論文では、アルデヒド導入デキストランのアミンおよびチオールとの反応に伴う分解性を明らかにし、ゲルの構造を精密に設計することでドラッグデリバリー応用への可能性を示した点で、学術的に貢献するところが大きい。よって博士（マテリアルサイエンス）の学位論文として十分価値あるものと認めた。