

氏名	のむら けいいちろう 野村 圭一郎
学位(専攻分野)	博 士 (工学)
学位記番号	博甲第 805 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 バイオベースマテリアル学専攻
学位論文題目	Synthesis and Properties of Cyclic Oligo(Lactic Acid) (環状オリゴ乳酸の合成と物性)
審査委員	(主査)教授 小原仁実 教授 山根秀樹 教授 櫻井伸一 准教授 麻生祐司

論文内容の要旨

環状ポリ乳酸、環状オリゴ乳酸を中心としたポリエステルの環状物の合成とその機能について調査を行った。ポリエステルの環状物を得るために、適切な触媒を用いてモノマーから合成する方法、鎖状物の重合の副生物として生成した環状物を抽出する方法の 2 種の方法がある。これらの手法により得られた環状物のうち、特性の重合度の化合物は、有機溶媒中で環の内側に向いたカルボニル基と相互作用することで、アルカリ金属イオンなどを取り込む作用がある。環状ポリ乳酸の抗癌作用など、生体内でのイオン輸送にも影響を及ぼしている可能性がある。本論文は 4 章より構成され、各章の内容は以下のとおりである。

第 1 章

ポリ乳酸は生分解性を有する材料として広く知られており、分子量が 10 万を超える種々のグレードの製品が既に工業的に製造されている。また、高い生体適合性を有することから人口骨や縫合糸にも用いられている。これらは開環重合や直接重縮合を経て、直鎖状ポリマーにより構成されている。この直鎖状のポリ乳酸については、数多くの研究がなされているが、環状物のオリゴマーに関する研究は多くない。医学分野においては、一般に 14 から 16 量体の環状エステルは抗生物質として作用する物があることが知られており、特に環状オリゴ乳酸は抗がん作用を有するという説があるが、この臨床的研究では、環状オリゴ乳酸と直鎖オリゴ乳酸の混合物が使用されている。一方、環状化合物には、ホスト分子として特定のゲスト分子を包接する機能を持つものがある。クラウンエーテル、シクロデキストリンなどは、その中心的な存在であり、例えば、シクロデキストリンの内部は 6 ~ 10 Å ほどの空孔になっており、疎水基を内側に向けた構造となっているため、疎水性の分子を包接しやすい。

第 2 章

環状オリゴ乳酸はクラウンエーテルと類似した構造を有しており、包接機能を有する可能性が高く、生体内での物質輸送への影響も考えられることから、本研究では環状オリゴ乳酸と金属イオンとの相互作用解明のため、ポリ乳酸からの環状オリゴ乳酸の簡便な単離方法、環状物が重合に及ぼす影響、溶媒中でのアルカリ金属イオンとの相互作用につき検討を行った。

無触媒における直接重縮合により生成されたポリ-L-乳酸(PLLA)について、詳細に分析を行った。¹H NMR質量分析の結果、PLLAは3~20量体の環状物を含むことがわかった。さらに、それらの環状物は低温(4°C)において、ヘキサン、シクロヘキサンで抽出、単離が可能であることを見出した。疎水性、トポロジー、抽出時の温度が環状オリゴ乳酸の選択的抽出に大きな影響を及ぼしている可能性がある。また、環状オリゴ乳酸には末端が存在しないにも関わらず、質量分析において容易にイオン化されることから、環内にイオンを取り込んでいる可能性が高く、環状物が直接重縮合に一定の影響を及ぼしている可能性もあると考える。

第3章

環状オリゴ-L-乳酸(c-OLLA)および、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウムを含むアルカリ金属イオンの相互作用について、検討を行った。PLLAから抽出された、重合度21以下のc-OLLAと、アルカリ金属イオン存在下でESI-MS、MALDI-MSによる分析を実施した結果、両者は、溶液中において、比較的強い相互作用を有することが明らかとなった。一方、溶液の存在しないバルク状態での解析である、MALDI-MS分析においては、相互作用を確認することはできなかった。ESI-MSによる分析から、c-OLLAはナトリウムイオンを含む各種イオンとの相互作用により、溶液中でイオンを内側に包接している可能性が高いことがわかった。さらに、水およびクロロホルムを溶媒として倣板、液-液イオン輸送試験からも、PLLAと比較し c-OLLAは高いイオン輸送性能を有していることが確認でき、強い相互作用の存在を示唆する結果が得られた。環状オリゴ乳酸はポリ乳酸同様、高い生体適合性と生分解性を有すことから、人体へも適用可能な新たなホスト分子の役割も期待できる。

第4章

全体の結論および将来の展望について述べた。

論文審査の結果の要旨

ポリ乳酸はバイオベースマテリアル、および生分解性プラスチックとして研究・開発が進んでいる。合成方法・製造方法も学術的・工業的に多数の報告があるが、直鎖状のポリ乳酸が主な対象であった。環状化合物としてはシクロデキストリンが良く知られて、そのホスト・ゲスト機能について多くの基礎研究や応用研究がある。乳酸も同様に環状構造を取ることが考えられ、その機能はシクロデキストリンとは異なることが予想される。

本研究では、環状オリゴ乳酸を無触媒の直接重合法により、合成可能なことを示した。さらに、その金属イオンの大きさによる捕捉能の違いを明らかにしている。本研究は従来、主として構造材料として研究されてきた直鎖状のポリ乳酸を、環状物にすることにより新たな機能が付加されることを示している。

これらの点から、学術的・産業的に高く評価できる。

本博士論文の内容は申請者を筆頭とする論文2報に既に掲載済みであり、さらに申請者を筆頭とする論文1報を投稿中である。

1. Synthesis and function of cyclic polyesters, Keiichiro Nomura, Hitomi Ohara, be going to submit

2. Cyclic Oligolactic Acid in Direct Polycondensation PLLA and Its Extraction with Organic Solvent, Keiichiro Nomura, Yuta Nakatsuchi, Ryugo Shinmura, Sommai Pivsa-Art, Weraporn Pivsa-Art, Yuji Aso, Hitomi Ohara, *Journal of Polymers*, 2014, DOI: 10.1155/2014/830137

3. Interactions between cyclic oligo(L-lactic acid) and alkali metal ions in organic solvent, Keiichiro Nomura, Ryugo Shinmura, Weraporn Pivsa-Art, Wichean Khawdas, Yuji Aso, Hitomi Ohara, *Journal of Polymer Research*, 2015, DOI: 10.1007/s10965-015-0826-z