報 文

新規ラクチドコポリマーの合成と
そのプロテアーゼによる分解性

白浜 博幸・水馬 潔志・安田 源

広島大学工学部第三類応用化学 (〒739 東広島市鏡山 1 丁目 4-1)

Synthesis of New Lactide Copolymers and Their Degradability by Proteases

Hiroyuki SHIRAHAMA, Kiyoshi MIZUMA, and Hajime YASUDA

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Hiroshima University

(4-1, Kagamiyama 1-chome, Higashi-Hiroshima-shi, 〒739)

Abstract : For improving brittleness and biodegradability of poly(L-lactide) [P(L-LA)], new lactide copolymers [P(L-LA/(R)-MOHEL)] composed of L-lactide (L-LA) and (R)-3-methyl-4-oxa-6-hexanolide [(R)-MOHEL ; optical active new lactone] were synthesized, and enzymatic degradation of the copolymers by proteases was examined. Lactides (L- and D,L-isomers) and (R)-MOHEL homopolymers [P(L-LA), P(DL-LA), and P[(R)-MOHEL]] were used as reference samples.

Homo- and copolymerizations were carried out at 100°C for 4~8h using $\text{AlEt}_3\text{-H}_2\text{O}$ (1 : 0.75) as the catalyst. Differential scanning calorimetry (DSC) indicated the polymers obtained [except homopolymers of DL-LA, (R)-MOHEL, and copolymers containing L-LA less than *ca.* 40 mol %] to be crystalline. Brittleness was improved without much decrease in film melting temperature (T_m) compared to P(L-LA), provided the copolymer contained L-LA units at more than 60 mol%.

Among the enzymes used [proteases (bromelain, pronase, and proteinase K) and cholesterol esterase], proteinase K showed the highest degradability (*i. e.*, substrate specificity) for lactide homopolymers (PLAs). The degradability of amorphous P(DL-LA) by each enzyme was greater than that of crystalline P(L-LA). Proteinase K hardly degraded P[(R)-MOHEL] at all.

In the case of copolymers containing L-LA units at more than 60 mol%, the degradability by proteinase K increased with content of (R)-MOHEL, since the crystallinity (or T_m) of the copolymers decreased with increase in (R)-MOHEL. Too much (R)-MOHEL decreased degradability very much [*e. g.*, P(L-LA/(R)-MOHEL=29/71)].

Based on changes in molecular weight and thermal properties of (co)polymers before and after degradation by proteinase K, enzymatic degradation apparently started from polymer (film) surfaces and occurred more easily in amorphous than crystalline parts.

Key Words : random copolymerization, lactide, optical active new lactone, enzymatic degradation, protease.

1 緒 言

プラスチック廃棄物による環境汚染が地球的規模で進行する中、土中の微生物などにより分解可能な生分解性

高分子の開発はリサイクルと共に現在盛んに検討されている^{1)~4)}。生分解性高分子は大別すると、天然系 {微生物由来 (ポリエステルなど)、動植物由来 (多糖類、チキン・キトサンなど)} と合成系 (脂肪族ポリエステルなど) に分類可能である。また、その主たる分解機構から非酵素的で単純な加水分解による生体吸収性高分子

と、(菌体外) 酵素により分解される環境分解性高分子とに分類することも提唱されている⁵⁾。

ポリラクチド [P(LA)] 系高分子は非酵素分解型の代表的な材料であり、その生体適合性から手術用縫合糸やドラッグデリバリーシステム (DDS) の担体^{1)~4)}、そして機械的強度に優れていることから近年は、骨折用の固定化材^{6)~8)}などのバイオマテリアル分野での利用が活発となっている。しかしながら、ポリ (L-ラクチド) [P(L-LA)] は固くてもろいことから、その性質を改良したり、また、分解性をコントロールする目的で、L-ラクチドとラクトン類 (例えば、 ϵ -カプロラクトン) との共重合化などが行われている^{9)~11)}。ところで、ポリグリコール酸 [P(GA)] や P(LA) は上述のように、一般的には非酵素的加水分解しか受けないとされているが、近年いくつかの酵素による分解も報告されている^{12), 13)}。本研究では、ラクチドとの共重合モノマーとして新規光学活性ラクトンである (R)-3-メチル-4-オキサ-6-ヘキサノリド [(R)-MOHEL] を用いた。MOHEL は Table 1 に示した構造式からわかるように、3-ヒドロキシ酪酸 (3 HB, このポリマー [P(3 HB)] は微生物が産生する生分解性ポリエステルとして著名) とエチレングリコールから得られるラクトンに相当する。従って、このユニットを導入しても P(LA) の生体適合性を低下させることは少ないと思われる。また、MOHEL のホモポリマー P(MOHEL) は Table 2 に示したように、ガラス転移温度 (T_g) が約 -40°C の非晶性高分子であり、このユニットをランダムにポリマー鎖に導入すれば P(LA) に柔軟性を付与することが可能と考えられる。MOHEL には光学異性体として (R) 体、(S) 体、ラセミ体が存在するが、以前の我々の研究¹⁴⁾ から (R) 体のホモ及びコポリマーの生分解性が最大であることが判明している。そこで本研究では、柔軟性に

富みながら高融点を有し、かつ (酵素) 分解性にも優れたコポリマーを得る目的で、L-LA と (R)-MOHEL とのランダム共重合を行い、そのプロテアーゼによる分解性をラクチドホモポリマー {P(L-LA) 及び P(DL-LA) [ポリ (DL-ラクチド)]} と比較することにより検討した。

2 実 験

2.1 試 料

2.1.1 ポリマーの合成

モノマーとしてラクチド [L-LA (Aldrich Chemical 社製), DL-LA (東京化成工業(株)製)] と新規光学活性ラクトンである (R)-3-メチル-4-オキサ-6-ヘキサノリド [(R)-MOHEL, 高砂香料工業(株)より提供] とを用いた。これらモノマーはトルエンに溶解後 CaH_2 により乾燥した後、フラッシュ蒸留して精製した。各ホモポリマー及び両者のコポリマーの代表的な合成条件を Table 1 に示す。重合はすべてアルゴン雰囲気下トルエン中、触媒として $\text{AlEt}_3\text{-H}_2\text{O}$ (1 : 0.75) を用いて行った。これらポリマーはクロロホルムに溶解後メタノール中に再沈殿 (2回) することにより精製した。

2.1.2 酵 素

酵素分解に用いたプロテアーゼは、プロメリン [pineapple stem 由来, 活性 5.29 IU (国際単位)/mg, 和光純薬工業(株)製], プロナーゼ (nuclease free, *Streptomyces griseus* 由来, 活性 12.4 IU/mg, Calbiochem 社製) そしてプロティナーゼ K [*Tritirachium album* 由来, 活性 20 IU/mg, 和光純薬工業(株)製] を、また比較用のエステラーゼとしてコレステロールエステラーゼ [*Pseudomonas* sp. 由来, 活性 20 IU/mg, 和光純薬工業(株)製] も用いた。これら各酵素は市販品をそのまま使用した。

Table 1 Preparation of Some Aliphatic Polyesters Used^{a)} (Ar Atmosphere).

Polymer [molar ratio]	Catalyst ^{b)} (mol%/monomer)	Time (h)	$\frac{M_n}{10^3}$	$\frac{M_w}{M_n}$
P(L-LA)	1.0	4	23.6	1.46
P(DL-LA)	1.0	8	18.4	1.20
P[L-LA/(R)-MOHEL] [86/14]	0.5	8	51.9	1.69
P[L-LA/(R)-MOHEL] [43/57]	0.5	8	26.2	1.58
P[(R)-MOHEL]	1.0	8	49.4	1.73

a) Polymerized at 100°C , b) $\text{AlEt}_3\text{-H}_2\text{O}$ (1 : 0.75)

Fig. 1 ^{13}C -NMR Spectrum of $\text{P}(\text{L-LA}/(\text{R})\text{-MOHEL}=29/71)$.

200°C) が近いこと、加熱成型時の分子量及び強度低下が懸念される。この問題の解決のために L-LA とラクトン類^{9)~11),16)} との、あるいは D-LA との共重合体^{13),17)} が合成されてきた。しかし、これら共重合成分が 10~30 mol% 以上導入されると融点が観察されなくなり、 $\text{P}(\text{L-LA})$ の結晶性ブロックが消失することが報告されている¹⁷⁾。それらの結果に比べ、 $(\text{R})\text{-MOHEL}$ との共重合化においては Table 2 からわかるように、 MOHEL ユニットの 40 mol% 存在しても $\text{P}(\text{L-LA})$ の融点をあまり低下させることなく、ポリマーに柔軟性を付与することが可能であった。なお、得られたコポリマーのマイクロ構造については、 T_g , T_m , ΔH_m が MOHEL 量の増加と共に減少すること (Table 2) や、Fig. 1 に示す ^{13}C -NMR スペクトルからわかるように、 $-\text{C}=\text{O}$ 及び $-\text{CH}_2$ (または $-\text{CH}$) に由来するピークが細かく分割していることから、比較的ランダム性に富んだコポリマーが得られたものと考えられる。

3.2 酵素分解性

3.2.1 ラクチドホモポリマーの分解性

$\text{P}(\text{DL-LA})$ の各種酵素による分解性 (重量減少) を Fig. 2 に示す。用いたプロテアーゼのうち最大の分解性を示したのはプロティナーゼ K 酵素であった。我々の以前の研究¹⁴⁾ から、脂肪族のポリエーテルエステルやポリエステルカーボネートに対して、コレステロールエステラーゼは有効な分解性を示すことが判明したが、このエステラーゼ酵素を用いた分解性は酵素不在系の緩衝液のみによる場合とほとんど差は認められなかった。

Fig. 3 には同じ酵素を用いた $\text{P}(\text{L-LA})$ と $\text{P}(\text{DL-LA})$ との分解性を比較した。図から $\text{P}(\text{L-LA})$ の場合

Fig. 2 Biodegradation of $\text{P}(\text{DL-LA})$ with and without Enzymes at 37°C.

もやはりプロティナーゼ K 酵素が最大の分解性を示すことがわかる。また、いずれの酵素を用いても分解性は $\text{P}(\text{DL-LA}) > \text{P}(\text{L-LA})$ となった。これは、両者の結晶性の差 [$\text{P}(\text{L-LA})$ は (半) 結晶性の、 $\text{P}(\text{DL-LA})$ は非結晶性のポリマーであること] に起因した、すなわち、同種のポリマーなら低結晶性の試料ほど分解性が大きいことを反映した結果と考えられる。

Fig. 3 Biodegradation of Lactide Homopolymers by Various Enzymes at 37°C.

Williams¹²⁾は同様のプロテアーゼ酵素を用いて P(L-LA) の分解性を検討した結果、ブロメリンとプロナーゼもプロティナーゼ K と同程度の分解性 (重量減少) を示すことを報告している。しかしながら本研究では、ブロメリンとプロナーゼによる分解性は酵素不在の緩衝液中よりは大きかったものの、プロティナーゼ K の場合に比べ大きく低下している。我々はサンプルの形状としてフィルムを用いたが、彼は比表面積の大きい微粒子を用いており、このことがブロメリンとプロナーゼによる分解性を本研究の場合よりも大きくした原因とも考えられる。脂肪族ポリエステルでは微粒子になるほど酵素分解性が大きくなることが報告されている¹⁸⁾。一方、ブロメリンとプロナーゼはエキソキナーゼ型の、プロティナーゼ K はエンドキナーゼ型の挙動を示すとも言われており¹²⁾、この違いが本研究におけるフィルムの酵素分解性に差を生じさせたとも考えられる。しかしいずれにせよ、本研究の結果からは 3 種のプロテアーゼのうちプロティナーゼ K が P(LA) に対して基質特異性が高いことしかわからない。これらプロテアーゼは恐らくエステラーゼ活性を有すると思われるが、プロティナーゼ K がなぜ (コレステロール) エステラーゼよりも非常に大きな分解性を示すかなど、分解の詳細については基質特異性を含めてこれら酵素のさらなる研究が必要であろう。

なお、以後の実験においては最大の分解性を示したプロティナーゼ K を使用した。

Fig. 4 にはプロティナーゼ K による P(L-LA) の分

Fig. 4 Effect of Enzyme Concentration on Degradation (after ca. 185 h) of P(L-LA) by Proteinase K (37°C, pH 8).

解性 (約 185 h 後) に及ぼす酵素濃度の影響について示す。図からわかるように分解は酵素濃度と共に増大し、ステップを経てプラトーに達した。このように酵素濃度増大により分解がプラトーに達する現象は脂肪族ポリエステル [ポリ(ϵ -カプロラクトン), $M_n=25,800$] の *Rhizopus delemar* リパーゼによる分解においても観察されている¹⁹⁾。ところで、ポリエステルのような水に不溶性の高分子が酵素により分解される場合、酵素がそれら高分子に吸着することが以後の酵素 (分解) 反応には効率が良いとされており、実際にリパーゼ類などでそのような吸着部位 (あるいは基質界面認識部位) が存在することが報告されている²⁰⁾。Fig. 4 で認められたような、酵素濃度による重量変化 (分解) にステップが存在するかどうかは、用いるポリマーや酵素の種類などに依存することも予想される。この現象の可能な解釈としては、酵素分子のポリマー表面への緩やかな (単分子層) 吸着飽和 (最初のプラトーまで) から、より密な単分子層吸着飽和への変化 (ステップ以降) が考えられる。ステップ以降 (3 units 以上) で分解が再びプラトーに達するのは、この濃度領域では酵素分子の多層吸着や吸着配向の変化が起こり、ポリマー表面の分解部位 (エステル結合) に酵素の活性部位が有効に作用できなくなるためと思われる。

3.2.2 コポリマーの分解性と分解のメカニズム

プロティナーゼ K によるコポリマーの分解性を Fig. 5 に示す。なお、この図には比較のため各ホモポリマーの分解性についても示した。ホモポリマーの分解性は、

Fig. 5 Enzymatic Degradation of Lactide Homo- and Copolymers by Proteinase K (37°C, pH 8).

P(DL-LA) > P(L-LA) > P(R)-MOHEL の順となり、本酵素は P[(R)-MOHEL] に対しては分解性 (基質特異性) をほとんど示さないことが判明した。一方、コポリマーの分解性は図からわかるように、L-LA/(R)-MOHEL のモル組成比が 86/14 から 60/40 までは、MOHEL ユニットの増加とともに分解性は P(L-LA) に比べ大きく増大した [これらコポリマーの分解性は最終的には非晶性の P(DL-LA) よりも大となった]。これは後述するように、コポリマーの結晶性 (あるいは融点) が MOHEL ユニットの増加に伴い減少するからと考えられる。しかし、これ以上このユニットを増加させても分解性は逆に低下する傾向を示した。いずれにせよ、組成比が約 40/60 まではコポリマーの分解性は P(L-LA) に比べかなり改善された。

これまでの結果より、プロテイナーゼ K による分解性は、ポリマーの物性 (特に熱的特性) に大きく依存することがわかった。そこで本研究では、L-LA/(R)-MOHEL コポリマーの結晶化度とその酵素分解性 (約 60 h 後の重量損失) を L-LA 含量の関数として検討した (Fig. 6)。図からわかるように、LA 含量約 60 mol % 以上では結晶化度の上昇に伴いポリマーの分解性は低下した。一方、LA 含量 60 mol % 以下のコポリマー (43 mol % 以下では非晶性) では逆の傾向を示した [Fig. 5 からわかるように、L-LA/(R)-MOHEL = 29/71 のコポリマーでは P[(R)-MOHEL] と同様に分解性が非常に低下した]。これは、プロテイナーゼ K 酵

Fig. 6 Relation between Biodegradability (at ca. 60 h) by Proteinase K and Crystallinity of L-LA/(R)-MOHEL Copolymers as a Function of L-LA Content.

Fig. 7 Relation between Biodegradability (at ca. 60 h) by Proteinase K and Melting Point (T_m) of L-LA/(R)-MOHEL Copolymers as a Function of L-LA Content.

素が LA ユニットに対して基質特異性が高いことから、ある程度 LA 部位が存在しないと本酵素が作用しないこと、逆に L-LA ユニット量が多くなりすぎるとコポリマーの結晶化度が増大し分解性が低下すること、とのバランスから生じた結果と考えられる。また、

Table 3 Changes in Some Properties of Polyesters before and after Degradation by Proteinase K.

Polymer	Time (h)	Weight loss (%)	Composition ^{a)} (molar ratio)	$\frac{M_n^{b)}}{10^3}$	$\frac{M_w^{b)}}{M_n}$	$T_g^{c)}$ (°C)	$T_m^{c)}$ (°C)	$-\Delta H_m^{c)}$ (J/g)	Crystallinity ^{d)} (%)
P(DL-LA)	0	0	—	18.4	1.20	36.0	—	—	—
	182	77.1	—	16.0	1.20	—	—	—	—
P(L-LA)	0	0	—	23.6	1.46	55.0	162.0	45.5	48.6
	182	39.3	—	23.0	1.44	58.9	162.4	48.7	52.0
P [L-LA/(R)-MOHEL =86/14]	0	0	86/14	51.9	1.69	36.9	153.0	27.6	29.5
	262	96.4	86/14	46.9	1.51	40.1	153.6	30.4	32.5
P [L-LA/(R)-MOHEL =79/21]	0	0	79/21	45.5	1.76	37.1	141.3	22.0	23.5
	108	86.4	80/20	45.3	1.73	36.6	143.0	24.3	26.0
P [L-LA/(R)-MOHEL =60/40]	0	0	60/40	33.3	2.04	-5.5	131.8	14.0	15.0
	63	83.5	60/40	31.7	1.80	-6.4	131.8	17.0	18.2
P [L-LA/(R)-MOHEL =43/57]	0	0	43/57	26.2	1.58	-13.8	92.1	2.9	3.1
	108	70.5	48/52	27.2	1.55	-14.9	88.7	7.0	7.5
P [(R)-MOHEL]	0	0	—	49.4	1.73	-40.0	—	—	—
	304	4.2	—	43.6	1.74	—	—	—	—

a), b), c) : Determined by ¹H-NMR, GPC, and DSC measurements, respectively.d) : Obtained from ΔH_m values.**Table 4** Changes in Some Properties of P [L-LA/(R)-MOHEL=86/14] as a Function of Degradation Time (Degradation by Proteinase K).

Time (h)	Weight loss (%)	$\frac{M_n^{a)}}{10^3}$	$\frac{M_w^{a)}}{M_n}$	LA/MOHEL ^{b)} (molar ratio)	$T_g^{c)}$ (°C)	$T_m^{c)}$ (°C)	$-\Delta H_m^{c)}$ (J/g)	Crystallinity ^{d)} (%)
0	0	51.9	1.69	86/14	36.9	153.0	27.6	29.5
5	19.8	50.2	1.65	—	43.8	153.0	28.5	30.4
24	37.6	46.9	1.58	—	41.8	153.0	29.7	31.7
144	95.0	—	—	—	40.1	153.6	30.4	32.5
262	96.4	46.9	1.51	86/14	—	—	—	—

a), b), c) : Determined by GPC, ¹H-NMR, DSC measurements, respectively.d) : Obtained from ΔH_m values.

分解性に及ぼす融点 (T_m) の影響についても、L-LA 含量 60 mol% 以上では T_m の上昇と共に重量損失 (分解性) が低下することが判明した (Fig. 7)。

続いてこれらポリマーの分解メカニズムを解析する目的で、プロテイナーゼ K 酵素による分解前後の各ポリマーの諸物性の変化を調べ Table 3 に示した。P[(R)-MOHEL] を除いてポリマーの重量損失 (分解性) はかなり認められるのに対して、分子量 (M_n) 及びその分布 (M_w/M_n) そしてコポリマー組成は分解前後でわずかな変化しか観察されなかった。これらのことから、酵素分解は主としてポリマーの表面から内部に向けて起こり、コポリマー組成も全体的に均一となっていることが示唆された。一方、熱的特性の変化をみると、結晶性

の低い P [L-LA/(R)-MOHEL=43/57] 及び非晶性のポリマーを除いて、融点 (T_m) は分解後に上昇した。さらに、融解熱 (ΔH_m)、換言すれば結晶化度の値はいずれの結晶性ポリマーにおいても分解後に増大していることがわかる。また Table 4 には P [L-LA/(R)-MOHEL=86/14] コポリマーについて、熱的特性の分解時間 (分解率) による変化を示した。この表から分解の進行と共に結晶化度の値は上昇していることがわかる。以上の結果より、結晶性ポリマーの場合、酵素分解はポリマーの非晶質部からの方が起こりやすいことが判明した。しかしながら、ポリマー分解に伴う結晶化度 (融解熱) の値の上昇はそれほど大きくならないことから、結晶部位の分解も並行してある程度起こっているものと考え

えられる。

4 総括

本研究では、ポリ(L-ラクチド) [P(L-LA)] の固くてもろい性質ならびにその生分解性を改良する目的で、L-LA と新規光学活性ラクトン (R)-MOHEL とのコポリマー [P(L-LA/(R)-MOHEL)] を合成し、その酵素分解性を主としてプロテアーゼを用いて検討した。比較用のポリマーとして LA (L- 及び D,L- 体) と (R)-MOHEL のホモポリマーを用いた。

重合触媒として $\text{AlEt}_3\text{-H}_2\text{O}$ (1 : 0.75) を用いて 100 °C で 4~8 h 反応を行った結果、数平均分子量 (M_n) で約 2~5 万の比較的分量分布 (M_w/M_n) の狭いホモ及びコポリマーが得られた。得られたポリマーのうち、DL-LA と (R)-MOHEL のホモポリマーそして L-LA 含量約 40 mol% 以下のコポリマーは非晶性であることが DSC 測定結果により確認された。また、 ^{13}C -NMR の測定結果よりコポリマーはランダム性が強いことが明らかとなった。コポリマーは MOHEL ユニット導入量が 40 mol% でも融点 (T_m) が約 132 °C あり、P(L-LA) の T_m をそれほど低下させずにポリマー (フィルム) に柔軟性を付与することが可能であった。

ラクチドホモポリマー [P(LA)] のプロテアーゼによる分解性はプロティナーゼ K ≫ プロナーゼ、プロメルンとなり、特にプロティナーゼ K 酵素が P(L-LA) に対して高い基質特異性を示した。比較用として用いたコレステロールエステラーゼによる分解はあまり認められなかった。また、いずれの酵素を用いても非晶性の P(DL-LA) の分解性が大きであった。(R)-MOHEL ホモポリマーに対してはプロティナーゼ K 酵素は分解性 (基質特異性) をほとんど示さなかった。

コポリマーのプロティナーゼ K 酵素による分解は、L-LA 含量が 60 mol% 以上では (R)-MOHEL ユニットの増加と共に増大した。これは、コポリマーの結晶化度 (あるいは T_m) が MOHEL 量の増大に伴い減少するからであると考察された。一方、L-LA 含量が低下し MOHEL 量が増大すると本酵素の基質特異性が減少する結果、例えば L-LA/(R)-MOHEL=29/71 のコポリマーでは分解性が P((R)-MOHEL) と同程度まで低下した。

各ポリマーのプロティナーゼ K 酵素による分解前後の M_n (又は M_w/M_n) の変化から、分解はポリマー

(フィルム) の表面から起こっていることが示された。また、分解前後における結晶性ポリマーの熱的特性 (T_m , ΔH_m , 結晶化度) の変化から、酵素分解はポリマーの非晶質部位の方が起こりやすいことも判明した。

以上の結果から、(R)-MOHEL を共重合することにより P(L-LA) の (固くてもろい) 性質や生分解性を大きく改善した新規ラクチドコポリマーが得られることが明らかとなった。

(受付: 1995 年 11 月 28 日, 受理: 1996 年 2 月 9 日)

文 献

- 1) 土肥義治編著, “生分解性高分子材料” 工業調査会 (1990).
- 2) 筏 義人編, “生分解性高分子” 高分子刊行会 (1994).
- 3) Y. Doi, K. Fukuda (eds.), “Biodegradable Plastics and Polymers”, Elsevier, Amsterdam (1994).
- 4) 生分解性プラスチック研究会編, “生分解性プラスチックハンドブック”, エヌ・ティー・エス (1995).
- 5) 望月政嗣, “生分解性ポリマーのはなし”, 日刊工業新聞社 (1995) p. 27.
- 6) A. Majora, S. Vainionää, A. Rokkanen, H.-M. Mikkola, P. Törmälä, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **3**, 43 (1992).
- 7) M.J. Manninen, *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **4**, 179 (1993).
- 8) P. Ylinen, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **5**, 522 (1994).
- 9) A.S. Sawhney, J.A. Hubbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 1397 (1990).
- 10) X. Zhang, U.P. Wyss, D. Pichora, M.F.A. Goosen, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, **A 30** (12), 933 (1993).
- 11) M. Bero, G. Adamus, J. Kasperczyk, H. Janeczek, *Polym. Bull.*, **31**, 9 (1993).
- 12) D.F. Williams, *Eng. Med.*, **10** (1), 5 (1981).
- 13) M.S. Reeve, S.P. McCarthy, M.J. Downey, R.A. Gross, *Macromolecules*, **27**, 825 (1994).
- 14) 白浜博幸, 水馬潔志, 川口佳秀, 塩見直紀, 安田 源, 高分子論文集, **50**, 821 (1991).
- 15) E.W. Fisher, H.J. Sterzel, G. Wegner, *Kolloid Z.Z. Polym.*, **251**, 980 (1973).
- 16) 小島圭介, 白浜博幸, 安田 源, 第 43 回高分子討論会 予稿集 (福岡市), **43** (11), 3998 (1994).
- 17) 水馬潔志, 広島大学大学院工学研究科修士論文 (1994).
- 18) Y. Tokiwa, T. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 1071 (1978).
- 19) 白浜博幸, 安田 源, ポリマーダイジェスト, **44**, 2 (1992).
- 20) K. Shirai, N. Matsuoka, Y. Saito, S. Yoshida, *Biochim. Biophys. Acta*, **795**, 1 (1984).

[報文]

新規ラクチドコポリマーの合成と
そのプロテアーゼによる分解性

白 浜 博 幸 ・ 水 馬 潔 志 ・ 安 田 源

広島大学 工学部 第三類応用化学

(〒739 東広島市鏡山1-4-1)

ポリ(L-ラクチド) [P(L-LA)] の固くてもろい性質と生分解性を改善する目的で、L-ラクチド(L-LA)と新規光学活性ラクトンである(R)-3-メチル-4-オキサ-6-ヘキサノリド[(R)-MOHEL]とから成る新しいラクチドコポリマー[P(L-LA/(R)-MOHEL)]を合成し、それらのプロテアーゼによる酵素分解性を検討した。比較用としてラクチド(L-及びD, L-体)と(R)-MOHELのホモポリマー[P(L-LA), P(DL-LA), P[(R)-MOHEL)]を用いた。

単独及び共重合は触媒に AlEt_3 - H_2O (1:0.75)を用いて100℃で4~8h行った。示差走査熱量測定(DSC)から、DL-LA, (R)-MOHEL, そしてL-LA含量約40mol%以下のコポリマーを除いて、得られたポリマーは結晶性であることがわかった。コポリマーのL-LAユニット含量が約60mol%以上であれば、ポリマーフィルムの融解温度(T_m)をP(L-LA)に比べそれほど低下させることなく、もろさを改善することが可能であった。

用いた酵素[プロテアーゼ(プロメルン, プロナーゼ, プロティナーゼK)とコレステロールエステラーゼ]のうち、プロティナーゼKがラクチドホモポリマー(PLA)に対して最も高い分解性(換言すれば、基質特異性)を示した。非晶質P(DL-LA)の各酵素による分解性は結晶性P(L-LA)のそれよりも大きかった。しかし、P[(R)-MOHEL]はプロティナーゼK酵素によりほとんど分解されなかった。

L-LA含量約60mol%以上のコポリマーにおいては、プロティナーゼK酵素による分解性は(R)-MOHEL含量の増加に伴い増大した。これは、コポリマーの結晶化度(または T_m)が(R)-MOHELの増加と共に減少するからと思われる。しかし、過剰の(R)-MOHELユニットの導入は分解性を著しく低下させた[例えば、P(L-LA/(R)-MOHEL=29/71)]。

プロティナーゼKによる分解前後の(コ)ポリマーの分子量及び熱的特性の変化から、酵素分解はポリマー(フィルム)の表面から開始され、そして結晶部よりも非晶質部の方が起こりやすいことが明示された。

(連絡者: 白浜博幸) Vol. 45, No. 5, 459 (1996).

[報文]

2-(ペルフルオロオクチル)エタノールと
ジシクロペンタジエン付加物のヒドロキシ化
およびそのアミノアルキド樹脂塗料への応用

吉 村 彦 二

アムコエンタープライズ株式会社 (〒150 東京都渋谷区渋谷4-3-27)

ポリマーへのペルフルオロオクチル基の導入と、その塗料組成物への応用について、次の順序で研究した。

- 1) 8(9)-[2-(ペルフルオロオクチル)エトキシ]トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-3,4-エポキシドのジオキサン溶媒中での塩酸との反応、触媒 BF_3 存在下での過剰のメタノール中での反応によって、高収率、高純度に各々相対するヒドロキシ化合物が得られた。
- 2) 前記ヒドロキシ化合物とイソホロンジイソシアナート等モル反応により、2種類の変性剤を合成した。
- 3) 変性剤の短油長アルキド樹脂への添加、加熱でアルキド樹脂のヒドロキシ残基とイソシアナートの反応は完結した。
- 4) ペルフルオロオクチル変性アルキド樹脂とブチル化メラミン樹脂からアミノアルキド樹脂塗料組成物を調整し、造膜、焼付処理して、接触角および動的粘弾性を測定した。
結果は次の様になった。
(A) 未変性アミノアルキド塗膜の接触角が80~85度に対し、ペルフルオロオクチル約2wt.%含有の変性アミノアルキド膜でも、110度程度であった。
(B) 変性アミノアルキド塗膜のTgは、架橋密度の減少にもかかわらず、上昇した。変性剤はペルフルオロオクチル基と脂環構造のつり合いが良く、優れたものであった。

(連絡者: 吉村彦二) Vol. 45, No. 5, 467 (1996).