

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05735

研究課題名（和文）分解産物の精密解析と生物環境への影響評価

研究課題名（英文）Precise characterizations of degradation products and assessment of their impact on the biological environments

研究代表者

沼田 圭司 (Numata, Keiji)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：40584529

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 28,500,000円

研究成果の概要（和文）：生分解性高分子の特性は十分に評価されてきたが、その分解生成物の影響は、十分に評価されているとは言い難い。ここでは、ポリカプロラクトン（PCL）、および重合度の異なる合成オリゴカプロラクトン（OCL）の生化学的な細胞毒性を総合的に評価した。モデル生物として、*Daphnia magna*、*Ectocarpus siliculosus*、およびラット副腎褐色細胞腫（PC12）細胞から分化したニューロンを選択して、さまざまな環境でのOCLの広範な影響を評価した。これらの結果は、生分解性ポリエステルから生じる分解生成物の影響をさらに理解する必要があることを明示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生分解性高分子は環境循環型の素材であり、環境中に蓄積しないことから持続可能な社会への利用が注目されている。生分解性高分子の特性は十分に評価されてきたが、その分解生成物の影響は、十分に評価されているとは言い難い。本研究の結果は、生分解性ポリエステルからの分解生成物が異常に高濃度の環境では、さまざまな生物に影響を示す可能性があることを示しており、真に環境に優しい材料を開発するには、オリゴマーの毒性と環境への影響に関する斬新で厳格な評価が必要である。また、これらの結果は、生分解性ポリエステルから生じる分解生成物の影響をさらに理解する必要があることを明示している。

研究成果の概要（英文）：Biodegradable polymers are eco-friendly materials and have attracted attention for use in a sustainable society because they are not accumulated in the environment. Although the characteristics of biodegradable polymers have been assessed well, the effects of their degradation products have not. Herein, we comprehensively evaluated the chemical toxicities of a biodegradable polyester, polycaprolactone (PCL), and synthetic oligocaprolactones (OCLs) with different degrees of polymerization. These results highlight the need for a further understanding of the effects of the degradation products resulting from biodegradable polyesters to ensure a genuinely sustainable society.

研究分野：高分子科学

キーワード：生分解性高分子 オリゴマー 細胞毒性 環境毒性

## 1. 研究開始当初の背景

プラスチックをはじめとした高分子材料は、その優れた物性と加工性から、幅広い材料分野に利用されている。これまでに、機能性や物性を向上させるための様々な研究が行われ、汎用プラスチックに加えて、エンジニアリングプラスチックや、医療用に使われるような特殊な高分子素材が開発されてきた。一方で、多様な使用環境において、高分子素材の利用中もしくは利用後の分解が深刻な問題を引き起こす例が報告されてきている。例えば、プラスチック製品が完全に分解されずに微小な欠片となったマイクロプラスチックが、多様な海洋生物に対して長期的に悪影響を及ぼすことが、最近の調査において明らかとなってきた。また、生体内において利用されている高分子材料の分解産物が炎症を引き起こすことが多くの症例で顕在化している。これらの課題を解決するために、ストローを海洋分解性高分子により製造する試みや、網膜剥離を治療する生体材料の分解過程における力学物性変化を精密に制御することにより、炎症反応を劇的に抑制する試みがなされている。これらは、全く異なる高分子材料が異なる環境下で利用される例であるが、どちらも高分子の分解挙動もしくは分解過程の力学物性変化を制御することで、優れた材料として利用できる可能性を明示している。しかし、このような例は非常に限定的であり、系統的理解に基づき一般的な高分子の分解を精密に設計及び予測することは未だ困難である。これは、高分子の機能性および物性向上に偏重した長年の研究開発により、高分子の分解に関する系統的な学術的研究が停滞したことが一因である。

同時に、劣化や分解を抑制し、高分子の安定性を向上させることも容易ではなく、主要な構造材料としての立ち位置を鉄から奪えない科学的な要因である。これらの諸問題は、高分子の分解をマクロレベルから、メソスケールを経由して、分子レベルまで多階層的に理解し、学問的に体系化していないことに起因する。様々な分野で、学理に基づいた高分子設計や高分子材料の安定性・分解性の予測が求められているにも関わらず、高分子分解の系統的な研究の欠如から、直ぐには実現できない状況に追い込まれている。

## 2. 研究の目的

本学術変革領域では、高分子の物理学、化学、生物学、そして計算科学の新進気鋭の若手研究者が一堂に会することで、様々な観点から最新の解析手法を通して、多様な環境で進行する高分子の分解の基礎分子論を再構築する。この学術変革領域は、分解と物性のトレードオフを打ち破り、高分子材料科学にブレークスルーを引き起こす可能性があると自負している。計画研究代表である若手研究者は、異なる研究経歴にも関わらず、同一の科学的・学術的課題を抱えている。この共通の課題こそが「高分子の精密分解」である。具体的には、新規の高分子を設計合成する際にも、その分解過程の予測が求められ、変形や崩壊の研究においても、破断界面から生じる分子の切断を化学的に理解する必要がある。そして、自然環境下では、物理的な崩壊、化学的な加水分解や光分解、そして生物が関与する酵素分解や生物代謝を考慮した単量体と高分子の設計が求められる。このように、高分子分解は、多岐にわたる学問分野を理解する必要がある。そこで、高分子を研究対象とする、物理学、化学、生物学、そして計算科学という4分野の若手研究

者が集まり、高分子の精密分解を体系的な学問として確立するため、本学術変革領域を申請するに至った。さらに、「**高分子精密分解**」の優位性は、分解の制御だけには留まらない。精密分解の知見に基づいた、長期安定な高分子構造材料の設計および開発にも繋がり、材料科学、生命科学、環境科学などを巻き込んだ大規模な学術研究へと展開することが期待できる。以上のように、本申請では、今後の高分子材料開発の方向性を大きく変革・転換する日本発の学術領域の形成を目指す。

### 3．研究の方法

物理劣化・崩壊、化学分解、および生分解により生じた分解産物の形態と構造を解析し、微生物、藻類、動物、生体内細胞などに与える環境影響を明らかにする。これらの成果から、分解過程で生じる分解産物および中間体を体系的に評価し、与える生物学的影響を予測する学術基盤を構築することを目指す。生体への影響や、モデル環境生物を利用することで、生物への評価を明らかにし、必要に応じて、同位体元素を利用した代謝物解析を行う。

### 4．研究成果

生分解性高分子は環境循環型の素材であり、環境中に蓄積しないことから持続可能な社会への利用が注目されている。生分解性高分子の特性は十分に評価されてきたが、その分解生成物の影響は、十分に評価されているとは言い難い。ここでは、生分解性ポリエステル、ポリカプロラクトン (PCL)、および重合度の異なる合成オリゴカプロラクトン (OCL) の生化学的な細胞毒性を総合的に評価した。モデル生物として、*Daphnia magna* (*D. magna*)、*Ectocarpus siliculosus* (*E. siliculosus*)、およびラット副腎褐色細胞腫 (PC12) 細胞から分化したニューロンを選択して、さまざまな環境での OCL の広範な影響を評価した。興味深いことに、高濃度の OCL、特に短い OCL (テトラマー) とモノマーは、*D. magna* (1 µg/mL)、*E. siliculosus* (1 mg/mL)、および培養ニューロン (1 mg/mL) に対して有意な化学毒性を示した。一方で、PCL はこれらの生物にほとんど影響を示さなかった。さらに、ニューロンの場合、四量体と単量体で処理すると、この濃度でミトコンドリアのエネルギー産生と神経突起の成長が阻害された。これらの結果は、生分解性ポリエステルからの分解生成物が異常に高濃度の環境では、さまざまな生物に影響を示す可能性があることを示しており、真に環境に優しい材料を開発するには、オリゴマーの毒性と環境への影響に関する斬新で厳格な評価が必要である。また、これらの結果は、生分解性ポリエステルから生じる分解生成物の影響をさらに理解する必要があることを明示している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujiwara Masayuki, Kono Nobuaki, Hirayama Akiyoshi, Malay Ali D., Nakamura Hiroyuki, Ohtoshi Rintaro, Numata Keiji, Tomita Masaru, Arakawa Kazuharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Xanthurenic Acid Is the Main Pigment of <i>Trichonephila clavata</i> Gold Dragline Silk	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 563 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11040563	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyamoto Takaaki, Tsuchiya Kousuke, Numata Keiji	4. 巻 13
2. 論文標題 Endosome-escaping micelle complexes dually equipped with cell-penetrating and endosome-disrupting peptides for efficient DNA delivery into intact plants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 5679 ~ 5692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0NR08183C	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Terada Kayo, Gimenez-Dejoz Joan, Kurita Taichi, Oikawa Kazusato, Uji Hirotaka, Tsuchiya Kousuke, Numata Keiji	4. 巻 7
2. 論文標題 Synthetic Mitochondria-Targeting Peptides Incorporating $\alpha$ -Aminoisobutyric Acid with a Stable Amphiphilic Helix Conformation in Plant Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 1475 ~ 1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbiomaterials.0c01533	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yilmaz Neval, Kodama Yutaka, Numata Keiji	4. 巻 37
2. 論文標題 Lipid Membrane Interaction of Peptide/DNA Complexes Designed for Gene Delivery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 1882 ~ 1893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c03320	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oikawa Kazusato, Imai Takuto, Thagun Chonprakun, Toyooka Kiminori, Yoshizumi Takeshi, Ishikawa Kazuya, Kodama Yutaka, Numata Keiji	4. 巻 4
2. 論文標題 Mitochondrial movement during its association with chloroplasts in Arabidopsis thaliana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01833-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Sota, Furukawa Shigeki, Aoki Daisuke, Goseki Raita, Oikawa Kazusato, Tsuchiya Kousuke, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi, Numata Keiji, Otsuka Hideyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Crystallization-induced mechanofluorescence for visualization of polymer crystallization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20366-y	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Seiya, Motoda Yoko, Kigawa Takanori, Tsuchiya Kousuke, Numata Keiji	4. 巻 22
2. 論文標題 Peptide-Based Polyion Complex Vesicles That Deliver Enzymes into Intact Plants To Provide Antibiotic Resistance without Genetic Modification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1080 ~ 1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c01380	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Castro Lorena M., Foong Choon Pin, Higuchi-Takeuchi Mieko, Morisaki Kumiko, Lopes Eraldo F., Numata Keiji, Mota Adolfo J.	4. 巻 53
2. 論文標題 Microbial prospection of an Amazonian blackwater lake and whole-genome sequencing of bacteria capable of polyhydroxyalkanoate synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 191 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-020-00424-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Koji, Hoshino Yu, Numata Keiji, Tanaka Keiji	4. 巻 53
2. 論文標題 Special issue: C02: capture of, utilization of, and degradation into	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 1~2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-020-00427-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chen Jianming, Ohta Yoshinori, Nakamura Hiroyuki, Masunaga Hiroyasu, Numata Keiji	4. 巻 53
2. 論文標題 Aqueous spinning system with a citrate buffer for highly extensible silk fibers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 179~189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-020-00419-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

学術変革領域B 高分子精密分解 <a href="http://pixy.polym.kyoto-u.ac.jp/pd/pd_index.html">http://pixy.polym.kyoto-u.ac.jp/pd/pd_index.html</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------