

氏名	任 磊
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第 2 1 9 8 号
学位授与の日付	平成 1 3 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	自然科学研究科物質科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Bioactive and Biodegradable Gelatin-Siloxane Hybrids for Biomedical Applications (生体活性および生分解性を有する医用ゼラチン-シロキサンハイブリッドに関する研究)
論文審査委員	教授 尾坂明義    教授 三浦嘉也    教授 宍戸昌彦

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Gelatin-siloxane hybrids were synthesized through a sol-gel process with gelatin, GPSM (3-(glycidoxypropyl) trimethoxysilane), and  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  as the starting materials. The results of amino acid analysis and the deconvolution of  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS NMR spectra indicated that the degree of grafting GPSM to gelatin, the polymerizing degree of methoxysilane groups, and cross-linking density were dependent on the mass ratio of GPSM/gelatin, but not on incorporation of  $\text{Ca}^{2+}$  ions. The deconvolution of amide I IR band at 1600-1700  $\text{cm}^{-1}$  demonstrated that the portion of the random structure of the gelatin increased with incorporation of  $\text{Ca}^{2+}$  ions. Thus, the glass transition temperature ( $T_g$ ), and the storage modulus ( $E'$ ) around  $T_g$  of hybrids were controlled not only by the GPSM content but also by the  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  content. It was also demonstrated that incorporation of  $\text{Ca}^{2+}$  ions provided gelatin-siloxane hybrids with flexibility, and that it was one of the essential factors for apatite deposition on gelatin-siloxane hybrids. The *in vitro* biodegradation rate of hybrids decreased with the GPSM content.

Porous hybrids were fabricated by soaking the bulk hybrids in the appropriate solutions with the controlled values of pH, and by subsequent freeze-drying. The second soaking and freezing of the porous hybrids resulted in a bimodal-pore distribution. The freezing temperature and pH value of the soaking solutions could control the porosity and the pore size of the hybrids. The analysis of  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS NMR spectra demonstrated that such pore characteristics were correlated to the structural rearrangement of Si-O-Si bridging bonds during the first and second soaking treatment. The  $\text{Ca}^{2+}$ -containing porous hybrids showed *in vitro* bioactivity as they biomimetically deposited apatite. The *in vitro* biodegradability of hybrids was controlled by the GPSM content. Moreover, the porous hybrids were cytocompatible, and the proper incorporation of  $\text{Ca}^{2+}$  ions stimulated osteoblast proliferation and differentiation *in vitro*.

The present sol-gel process thus provided the novel inorganic-organic hybrids in which the network consisted of gelatin chains and the cross-link bridges involving -Si-O-Si- bonds. The  $\text{Ca}^{2+}$ -containing hybrid scaffolds were thus concluded to provide the basic materials in the developments and optimization for bone tissue engineering.

## 論文審査結果の要旨

生体修復材料は、制御された生分解性を有し、埋入位置に止まり、周辺組織の自己修復能を刺激し組織の再構築を促進する組織工学的能力に優れていることが望ましい。一方、 $\text{Ca}^{2+}$ イオンやSi-OH基を含むセラミックス等は、生体と強固に接合する特異な性質（=組織結合性または生体活性）を示す。しかしそれらは生分解性を示さず、生体組織とはその固さ・柔軟性においてかけ離れているためその利用部位は限られる。よって、生分解性・柔軟性・生体活性を兼ね備えた新しい材料開発が待たれている。

本研究は、このような医用材料の現状に鑑み、天然高分子物質の柔軟性・生分解性と上記の無機成分による生体活性とを融合させるといふ、新規の材料設計指針に基づいて、ゼラチンと3-グリシドキシプロピルトリメトキシシラン: GPSMとのハイブリッド型新規医用素材を創製し、その構造や組織工学的特性等の基礎的検討を行ったものである。

第一章では、ゾルーゲル法で合成した上記のハイブリッドの構造について検討し、GPSMによるゼラチン骨格の橋掛構造及び生分解性制御の機構等を解明している。

第二章では、 $\text{Ca}^{2+}$ イオンを複合化したハイブリッドについて検討し、ゼラチン骨格を構成するたんぱく質の高次構造が一部崩壊してより柔軟になったこと等を明らかにし、同時にその生体活性発現を確認している。

第三章に係る実験では、凍結乾燥の技法により、一次気孔の壁内に二次気孔を生成させる等生体活性ハイブリッドの多孔性を制御することに成功した。また、第四章では、MC3TC3-E1細胞培養実験から、Ca-含有多孔性ハイブリッドは骨芽細胞の骨細胞への転化を促進すること等を示し、組織工学的足場として有用であることを証明した。

以上の様に、本研究は、生体活性でかつ柔軟性と生分解性をあわせ持つ新規の医用材料の開発に成功したものであって、医学と材料科学との境界領域における優れた研究であり、博士（学術）の学位を授与するに相応しいものであると認める。