

氏名	城崎 由紀
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2911号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Synthesis of two- and three- dimensional organic-inorganic hybrids for inducing biomineralization (2-または3-次元的有機-無機ハイブリッドの創成とバイオミネラリゼーションの誘起)
論文審査委員	教授 尾坂 明義 教授 三浦 嘉也 教授 三宅 通博

## 学位論文内容の要旨

本研究は、生体組織代替材料または生体組織工学足場材料の創成を目的として、既存の医療高分子の表面を化学的に改質し、また新規有機-無機ハイブリッドを合成すると共に、それら材料と生体との相互作用を系統的に検討した。その結果、生体組織との結合や骨組織の再生に至る高機能性を発現する医用材料を得た。本論文は、それらの成果を取りまとめたものである。第1, 2章では医療用高分子表面を過酸化水素水溶液を用いた化学処理あるいは乳化重合によるシランカップリング処理を行い、組織適合性を付与した結果を述べている。第3-5章では、天然高分子のキトサンを用いた新規有機-無機複合体の作製と、骨再生用組織工学的足場材料としての機能を検討した結果をまとめている。

### 1. 五塩化タンタルを含む過酸化水素水溶液処理によるシリコーンエラストマーの骨組織適合性

各種医用有機高分子表面に骨組織結合性を誘起する表面修飾法について述べた。シリコーン表面を五塩化タンタルを含む過酸化水素水溶液処理し、化学的・機械的に安定な酸化タンタルゲル表面層を形成させた。その層は、*in vitro*において骨組織結合性を発現し、また、骨芽細胞培養実験で処理表面の細胞接着・増殖も改善することを確認した。

### 2. 乳化重合した有機高分子の*in vitro*生体適合性

乳化重合法を用いてシラノール基を有機高分子表面に導入してきた。得られた親水性基板は *in vitro* 条件下で骨結合性を示した。さらに、線維芽細胞、骨芽細胞に対しても良好な細胞適合性を示した。以上のことから、本表面修飾法は簡便に有機高分子表面の生体適合性を向上させる方法であると結論した。

### 3. キトサン-シリケート複合体膜の合成と評価

創傷被覆材や薬物輸送担体として広く研究されているキチン・キトサンと $\gamma$ -グリシドキシプロピルトリメトキシシラン(GPSM)を用いたキトサン-シリケート複合体の作製について述べた。キトサン分子内のアミノ基とGPSMのエポキシ基が容易に結合し複合体が作製できた。GPSMの縮重合反応、キトサン/GPSM混合比を制御すると複合体の含水量や機械的強度を容易に制御できた。さらにカルシウム成分を添加した複合体は*in vitro*条件下で骨結合性を示した。この複合体は高い細胞接着・増殖性を示すだけでなく、骨髄細胞の石灰化を誘導した。

### 4. キトサン-シリケート複合体の多孔質化の検討

凍結乾燥法を用い様々な形状の多孔質キトサン-シリケートを作製した。凍結温度やキトサン濃度を変化させることで、孔径を制御可能であった。また得られた多孔体は90%以上の高い気孔率を有していた。ゾル溶液を一定温度で熟成させることで多孔質体の機械的特性を改善できた。

### 5. 多孔質キトサン-シリケート複合体の*in vitro*生分解性と薬物徐放

複合体の分解性を制御し、合成時に薬物を担持することで、徐放速度が制御可能であった。以上のことから本キトサン-シリケート複合体は骨芽細胞のスキヤフォードとして有効な素材であることを明らかにした。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、生体組織代替材料または生体組織工学足場材料の創成を目的として、既存の医療高分子の表面を化学的に改質し、また新規有機—無機ハイブリッドを合成すると共に、それら材料と生体との相互作用を系統的に検討した。その結果、生体組織との結合性に富み、あるいは生体組織再生を促進する組織工学的な高機能性足場材料を得た。

序章で、本研究の背景とその必要性等について述べた。

第1章では、シリコーンエラストマーを医用高分子材料の例として取り上げ、これを、五塩化タンタルを含む過酸化水素水溶液処理し、材料表面に酸化タンタル層を生成させた。この層は、擬似体液（血漿と類似の無機イオン溶液）で炭酸水素アパタイトを析出して骨組織接合性を発現すると共に、骨芽細胞接着・増殖も促進し、組織適合性に優れることを確認した。

第2章では、各種医用有機高分子表面に乳化重合法によりシランカップリング処理した。この手法は基板への化学的影響は最小限で基板の形態・種類を問わない。得られたシラノール基導入基板は骨結合性を示すと共に、良好な線維芽細胞、骨芽細胞適合性を示した。よって、このシランカップリング処理は有機高分子の生体適合性を向上させる簡便で優れた方法であると結論した。

第3章では、キトサンと $\gamma$ -グリシドキシプロピルトリメトキシシラン (GPSM) との間のハイブリッド材料について述べた。キトサン分子内のアミノ基とGPSMのエポキシ基が容易に結合することを利用し、ハイブリッドの含水量や機械的強度を制御した。さらに、この材料は高い細胞接着・増殖性を示すだけでなく、骨髄細胞の石灰化を誘導するため、組織工学材料として特に注目される。

そこで、第4章では、凍結乾燥技術を用いて多孔質キトサン—GPSMハイブリッドを作成した。結果、90%以上の気孔率をもちながら孔径のみの制御に成功しており、これは、目的とする細胞の特性に合致させることが可能なことを意味し、組織工学足場材料として重要な点である。

組織工学足場材料は、生分解であることや薬物（成長因子等）を含浸・徐放する能力が求められる場合が多い。よって、第5章では、リゾチームによる生分解性や含浸させたチトクロームCの徐放特性を検討した。その結果、チトクロームCの徐放量および徐放速度はハイブリッドの分解性に依存して制御可能であることを明らかにし、薬物徐放担体としての応用が可能であることを示した。

以上のように、本研究は有機—無機ハイブリッドの医用への応用、特に新規キトサン系ハイブリッドに関し組織工学足場材料としての有用性を詳細に検討したもので、その成果は高く評価されている。よって、本論文は博士（学術）の学位論文として価値あるものと認める。