

氏名	Jiao YuYang
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第7036号
学位授与の日付	令和6年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Fabrication of a Fish-Bone-Inspired Inorganic-Organic Composite Membrane (魚骨構造に着想を得た無機-有機複合体メンブレンの作製)
論文審査委員	山本 直史 教授 大原 直子 准教授 井澤 俊 准教授

学位論文内容の要旨

【研究背景】

骨誘導再生法に用いられるメンブレン（以下、GBR膜）は、上皮や結合組織の浸潤を防いで骨再生の場を確保するために設置される。GBR膜の材料特性として生体吸収性が望まれるが、現在用いられているアテロコラーゲンや乳酸-グリコール酸共重合体は機械的特性に乏しいため、骨再生の場を確保できずに適切な歯槽骨形態が得られない場合がある。また、これらの吸収性GBR膜は柔軟なものであり、設置するために縫合糸やピンで固定する必要があった。このように、理想的な吸収性GBR膜として機械的特性や設置の容易さが要求されており、新しい材料の開発が望まれている。

真珠層、海綿体、木材など自然界に見られる階層構造は、進化の過程で生物が獲得した特徴であり、工業材料にはない強度と靱性を与えている。申請者はこれまでに、魚（*C. langsdorfii*）の肋骨に着目して検討を行い、頭側から尾側にかけて肋骨の曲げ特性が変化することを報告した。さらに、電子顕微鏡を用いて肋骨の微細構造を詳細に検討したところ、有機質と無機質からなる特徴的な層状構造を発見し、この構造が肋骨の曲げ特性に影響を与えることを報告した。このような層状構造をもつ複合材料を人工的に合成できれば、優れた機械的性質をもつGBR膜の創出が可能となる。

以上の背景のもと本研究では、無機成分としてリン酸カルシウム（CaP）、有機成分としてゼラチンを用い、これらの合成法および複合化法を検討して層状複合体の作製を試みた。さらに、作製した層状複合体の機械的強さの評価を行った。

【材料および】

まず、板状構造をもつCaPをエタノール/水混合媒体中での沈殿反応により合成した。洗浄・乾燥したCaPを40℃のゼラチン溶液に混合した後、0℃に冷却したモールドに溶液を流し込むことで急冷してゲル化させた。その後、4℃の冷蔵庫中で乾燥させることで複合体を作製した。複合体の表面および断面の微細構造を走査型電子顕微鏡（SEM）により観察し、

結晶構造をX線回折（XRD）によって評価した。複合体の機械的性質は三点曲げ試験から評価した。CaPの合成条件、ゼラチン溶液との混合割合、乾燥条件を変化させて同様の評価を行い、各条件が複合体の微細構造および機械的性質に与える影響について検討した。

【結果および考察】

エタノール/水混合媒体の組成を変化させることでCaPの形態が変化し、エタノール/水の重量比を1/1とすることで厚さが約500 nmの板状結晶を合成できることを見出した。XRD測定の結果、得られた結晶の主成分はリン酸二カルシウム二水和物であった。以後、この条件で合成した板状CaPを使用した。

板状CaPとゼラチン溶液の混合物をモールド中で冷却してゲル化させた後、ゲルの乾燥条件を変化させて作製した複合体の微細構造を評価した。ゲルをモールドから外して真空乾燥によって均一に乾燥させた場合には板状CaPがランダムに配置した複合体が得られたが、ゲルの側面と底面をモールドに固定させた状態で表面のみから水を乾燥させることで、板状CaPが層状に配列した複合体を作製することができた。

板状CaPとゼラチン溶液の混合割合を変化させることで、組成の異なる層状複合体を作製した。その機械的性質を評価した結果、まず、CaPを含まないゼラチンフィルムと比較して板状CaPを配合することで機械的性質が向上し、また、配合する板状CaPの量に最適値が存在することを見出した。本研究の作製条件においては板状CaPが40 wt%において曲げ弾性率と曲げ強さが最大となった。

さらに、作製した層状複合体は、吸水後に石膏模型上で乾燥させることによって、任意の形状に成形加工できることを確認した。なお、石膏模型表面に板状CaPを分離材として塗布することで乾燥後の層状複合体は容易に分離可能であった。これらの結果から、GBR膜を設置する部位および骨増生後の歯槽骨形態を石膏模型で再現することで、症例に応じた形状のGBR膜を提供することが可能になると考えられる。また、層状複合体の弾性を利用したスナップフィットによる固定ができれば、容易に設置可能なGBR膜としての応用も期待できる。

【結論】

本研究では、板状CaPの合成法およびゼラチンとの複合化法を検討することで、魚の肋骨に類似した層状複合体の作製に成功した。作製した層状複合体は、機械的性質と成形性に優れたものであり、新しいGBR膜としての応用が期待される。

論文審査結果の要旨

【緒言】 Guided Tissue Regeneration (GTR) を目的とした膜として使用されるアテロコラーゲンや乳酸-グリコール酸共重合体は機械的特性に乏しいため、患部の状態によっては骨再生の場を確保できず、適切な歯槽骨再生を得られない可能性がある。そういったことで、理想的なGTR膜として優れた機械的特性や設置の容易さが要求されており、新しい材料の開発が望まれている。真珠層、木材など自然界に見られる階層構造は、進化の過程で生物が獲得した特徴的な構造であり、人工材料にはない強度と靱性を有する。申請者はこれまでに、魚 (*Carassius langsdorfii*) の肋骨に着目して検討を行い、魚肋骨の有する層状構造が肋骨の曲げ特性に影響を与えることを報告した。このような層状構造をもつ複合材料を人工的に合成できれば、優れた機械的性質をもつGTR膜の創出が可能となる。

【方法】 板状構造をもつリン酸カルシウム (CaP) をエタノール/水混合溶媒での反応により合成した。洗浄・乾燥したCaPを40°Cのゼラチン溶液に混合した後、急冷してゲル化した。その後、4°Cで乾燥し複合体を作製した。作製物の断面微細構造、結晶構造、及び機械的性質を走査型電子顕微鏡 (SEM)、X線回折 (XRD) と三点曲げ試験によって評価した。CaPの合成条件、ゼラチン溶液との混合割合、乾燥条件を変化させて同様の評価を行い、各条件が複合体の微細構造および機械的性質に与える影響について検討した。

【結果】 エタノール/水混合媒体の組成を変化させることでCaPの形態が変化し、厚さが約500 nmの板状結晶を合成できることを見出した。以後、この条件で合成した板状CaPを使用した。板状CaPとゼラチン溶液の混合物をモールド中で冷却し、乾燥条件を変化させて板状CaPが層状に配列した複合体を作製することができた。そして、板状CaPとゼラチン溶液の混合割合を変えることで、組成の異なる層状複合体を作製した。作製条件においては、板状CaPが40 wt%において曲げ弾性率と曲げ強さが最大となった。さらに、作製した層状複合体は、吸水後に石膏模型上で乾燥させることで、任意形状に成形できることを確認した。

【考察】 以上の結果から、設置する部位および骨増生後の歯槽骨形態を石膏模型で再現することで、症例に応じた形状、また物性を制御したGTR膜作製の可能性が示された。

本論文はすでに *Polymers* 誌に掲載されており、国際的にも評価されている。よって、審査委員会は本論文に博士 (歯学) の学位論文としての価値を認める。