

審査の結果の要旨

氏名 芮相湖

本論文では、現在の医療デバイスによる様々な問題を解決し、次世代の先端医療用具または人工臓器の開発のためには、生体に有害な作用を及ぼさない、優れた生体適合性を有し、なおかつ、使用目的に合致した新素材の開発と医療デバイスへの応用について言及している。すなわち、生体膜に存在するリン脂質分子に着目し、優れた生体適合性を発現するリン脂質ポリマー(2-メタクリロルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマー)を合成するとともに、これを利用してセルロースアセテート(CA)膜に修飾し、新しい人工膜材料を設計している。これらの膜の特性評価および性能改善を行ない、優れた生体適合性を有し、使用目的に合致した機能性膜の開発または医療デバイスへの応用を目指している。次世代の血液浄化システムまたは高性能バイリアクター用中空糸膜(HFM)の設計、その応用可能性について系統的に展開している。

第1章では、本研究の背景と意義、医療用中空糸膜の活用例および改善点について記している。

第2章では、多孔質非対称膜を作成するプロセスについて議論し、相転換法に作製された CA/MPC コポリマーブレンド膜の基本特性と膜の表面特性を調べることで、MPC コポリマーの修飾効果をまとめている。

第3章では、Dry-jet wet spinning process の作製条件を系統的に変えることで、その構造と溶質透過性が制御された CA/MPC コポリマー(PMB30(非水溶性)または PMB80(水溶性))中空糸膜(HFM)を作製している。添加する MPC ポリマーの MPC ユニット組成を変えて界面状態が受ける影響について検討を行っている。CA/PMB30 および CA/PMB80 膜は、高い溶質分画性と水透過性を有するハイパフォーマンスをもちながら、タンパク質吸着および血小板の粘着が少ない優れた血液適合性を有する CA/MPC コポリマー中空糸膜が作製できることを明らかにした。

第4章では、中空糸作製プロセスの中で、in situ で PMB80 を表面に修飾する技術を新たに見出し、これにより安定な中空糸作成を達成している。この方法で作製された CA/PMB80 HFM の表面では、PMB80 の密度が高く、またホスホリルコリン基の配向性も大きくなることを見いだしている。さらに、MPC コポリマー修飾膜(CA/PMB30または CA/PMB80HFM)では長時間の透過実験でも膜の透過性能の低下が認められないことを示した。これらの結果より、従来にない新しいハイパフォーマンス膜の作成方法を明確にしたと結論している。

第5章では、次世代のトータル血液浄化システムを考え、それぞれのデバイスに応用できる中空糸膜を設計している。すなわち、血漿分離膜、血液ろ過膜および細胞を要素として組み入れたバイリアクターを組み合わせるシステムの構築を行い、CA/PMB30 および CA/PMB80 の構造を制御し、それぞれ目的に合致した高性能 HFM を作製している。さらにバイリアクターとして利用する HFM の設計にあたっては、HFM 内表面と外表面に修飾された MPC ポリマーの量が異なる CA/PMB30-80 HFM の新しい中空糸構造

モデルを提案している。そして、その HFM の内部表面に尿細管上皮細胞および肝細胞を培養した結果、CA/PMB30-80 HFMの内部表面に尿細管上皮細胞または肝細胞が confluent に培養でき、優れた透過性および血液適合性だけでなく、優れた組織適合性を有するバイオ人工リアクターが作製できることを明らかにしている。

第6章では、PMB30 をブレンドした CA/PMB30 中空系膜を作製し、その中空系膜の外部表面には MPC コポリマー(PMA30)を化学反応で修飾することで新規な機能性 CA/PMB-PMA30 中空系膜を作製している。このCA/PMB-PMA30 HFMの表面に培養された肝細胞は、CA 膜上で培養された肝細胞より高い尿素生産量、アルブミン合成性能をみせ、CA/PMB-PMA30 HFM は、血液適合性、組織適合性、高い透過性を合わせもち、次世代高性能バイオリアクター用 HFM として利用できると結論している。

本研究は様々な修飾方法で作製された CA/MPC コポリマー中空系膜の特性を調べることと共にその応用可能性を生きた細胞の機能を治療に利用する再生医療のバイオ人工リアクターまで展開し、バイオマテリアル研究の発展性を示すマテリアル工学と細胞工学の融合領域を開拓するものである。また、これらの系統的研究の遂行によりMPCポリマー構造と生成する中空系の構造との相関、溶質透過性の制御技術および細胞との相互作用制御技術は、ポリマーバイオマテリアルの分野においても、これまでにない系統的研究として評価される。これにより高機能人工腎臓、血液浄化器、血漿分離器など、医工学の実用分野にも極めて有意義であり、バイオマテリアル工学の展開と医療を結びつける研究として大きな価値があると結論した。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認める。