

論文の内容の要旨

論文題目 Novel Hybrid Biomaterials Composed of Metal and Multilayered Polymer for Controlling Cellular Response

(金属-リン脂質ポリマー積層ゲルハイブリッド型バイオマテリアルの創製)

氏名 崔志連 (JIYEON CHOI)

生体組織は骨や歯の硬組織と、血管や皮膚の軟組織など、力学特性が大きく異なる機能的組織の高次集合体である。したがって、組織機能が衰えた時、機能の代替および回復のために使うバイオマテリアルも組織によって異なる。硬組織代替マテリアルとして、機械的な強度を有するステンレス鋼、コバルトクロム合金、チタン(Ti)合金などの金属やリン酸カルシウムを中心としたセラミックスが使用されている。一方、軟組織代替マテリアルとしてはポリマー材料が多く使用されている。しかし、実際にバイオマテリアルとして使用するためには、各々の材料に欠けた特性を補充する必要性が挙げられ、これらの材料を組み合わせたものが多く利用されている。例えば、細胞組織との親和性、生理活性物質の放出制御はポリマーゲルが補い、力学的特性および生理活性物質の放出場所はTi合金が補うことが可能であると考えられる。

そこで、本研究ではTiを基盤基材とした、「金属-ポリマーハイブリッド型バイオマテリアル」を提案した。ポリマーの分子設計を通して、その分子間相互作用を利用した積層ゲルを基材に構築し、バイオマテリアルとしての界面、バルクの特性を制御する方法を開拓した次世代型ハイブリッドマテリアルの創製を目指す。

分子間相互作用を用いた表面処理法として、1990年代に紹介されたレイヤーバイレイヤー(LbL)法に注目した。この方法は基材を選ばずに、容易に、多様なアプリケーションが可能なメリットを持っている。LbL法とは、お互いに親和性を有するポリマーを溶液中から基材上に交互にポリマーを吸着させる方法である。まず、本研究は疎水性薬物の可溶化および分子間相互作用による積層構造を考慮したポリマー(PMBV)を設計した。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)は細胞膜の構成成分であるリン脂質構造を有する。このポリマーは非特異的タンパク質吸着および炎症・免疫反応の抑制、抗滅菌性などが認められている。MPCポリマーの溶解性および薬物担持性を考慮し、疎水性の n -ブチルメタクリレート(BMA)ユニットを選んだ。水溶液状態で疎水場を形成し、難溶性薬物であるパクリ

タキセル (PTX) を可溶化することが可能である。LbL 法による積層構造のために、フェニルボロン酸ユニットを選択した。フェニルボロン酸はポリオールとの親和性が高い官能基として知られている。したがって、ポリビニルアルコール (PVA) とフェニルボロン酸基を有するポリマー PMBV は可逆的共有結合による積層構造の作製が可能である。

Ti 表面にポリマー積層ゲルを作製するために、Ti 表面はシランカップリング処理後、紫外線照射による光反応性 PVA をコートして利用した。Ti 表面に LbL 法により構築された PMBV/PVA 積層ゲルはタンパク質の吸着や細胞の接着などが防げた高生体親和性を現した。また、PMBV と PVA が難溶性薬物であるパクリタキセル (PTX) に対する溶解度が異なることから、積層ゲルの作製時に PTX 含有層の位置変化を行った。LbL 法から得られた PTX 含有 PMBV/PVA 積層ゲルは多様な PTX 放出パターンの作製が可能であり、それにしたがって細胞増殖の制御も可能であった。

タンパク質のような分子量が大きい生理活性物質の放出制御のために、フェニルボロン酸とポリオールとの可逆的共有結合と共に静電的相互作用も可能なリン脂質ポリマー PMDV をデザインした。タンパク質としては血管成長因子 (VEGF) を選び、VEGF との親和性が知られているアルギン酸 (ALG) を PVA の代わりに選んだ。BMA ユニットの代わりに、カチオン性基を有する *N,N*-ジメチルアミノエチルメタクリレート (DMAEMA) を入れ、ALG との静電的相互作用を誘導した。PMDV/ALG 積層ゲルは pH によってゲル形成に加わる分子間相互作用を調節することが可能である。また、VEGF 含有 PMDV/ALG 積層ゲルは VEGF の生理活性度を維持したまま長時間放出制御することが可能であった。放出された VEGF は血管内皮細胞 (HUVEC) の増殖を促進させることもできる。

金属表面に LbL法によって積層構造を有するポリマーゲルを構築し、材料へ機能性を加えることが可能であった。分子間相互作用を用いて設計されたポリマーは様々な生理活性物質を積層ゲルに内包させ、放出制御および細胞増殖の調節も可能にした。したがって、金属とポリマーのハイブリッド型バイオマテリアルになり、様々な医療用デバイスとして期待できる。