

## 審査の結果の要旨

氏名 崔 志連

バイオマテリアルは目的に応じた医療機能性と生体反応を誘起しない生体親和性などが求められ、対象となる生体組織によってバイオマテリアルも選択される。例えば、骨や歯など硬組織には高い力学特性を有する金属材料が、皮膚や血管など軟組織には柔軟性と加工性に優れたポリマー材料が用いられている。しかし、これらの材料が単独で医療機能性と生体親和性などバイオマテリアルとしての特性を満足することは困難で、多くの場合には組み合わせて利用される。そこで本研究では、二つの異種材料を融合することでそれぞれの特徴を活かしながら、新たな機能を持たすことができるマテリアル設計と評価を系統的に行い、バイオマテリアルとしての選択肢を広げることを実践している。すなわち、本研究では、まず、金属表面にポリマーを積層し、機能化が可能なレイヤーバイレイヤー(LbL)法を適用するために、分子間の相互作用を巧妙に制御する分子設計を行っている。このポリマー積層構造を利用して生理活性分子の拡散を制御することで、接触する細胞の反応を調節する金属とポリマーのハイブリッド型バイオマテリアルの創製を目的としている。

本学位請求論文は全体で6章から構成されている。

第1章は本研究の背景と意義、目的とするバイオマテリアルの創製に関して、その設計論を述べている。生体親和性を獲得する観点から、細胞膜に存在するリン脂質の代表的な極性基であるホスホリルコリン(PC)基を有する2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)を一成分とするポリマーの性質と、ポリマー層構造の形成に有効なLbL法の特徴を説明し、表面特性とバルク物性を制御することの重要性を明らかにすることで新規バイオマテリアルの設計概念を提示している。

第2章ではチタン表面にポリマーを積層してゲル構造とし、タンパク質の吸着や細胞の接着などを防ぐ生体親和性表面の構築について記している。MPCとフェニルボロン酸基を有するモノマーからなるリン脂質ポリマー(PMBV)がポリビニルアルコール(PVA)と、これらの水溶液を混合するだけで自発架橋を形成する特性を用いて、チタン表面にLbL法でハイドロゲル積層構造を作製している。金属とポリマーとの分子状接合を施すために、チタン表面にシランカップリング処理を行い、これに対して紫外線照射による化学結合する光反応性PVA層を形成させ、LbL法の基板としている。さらに、PMBVとPVAの水溶液に交互に浸漬することで、各ポリマーの特徴を有する表面が順次形成されて行くことを示している。このポリマー層間には、PMBVとPNAの可逆的共有結合が形成されていることを明らかにしている。

第3章では生理活性分子をポリマー積層構造内に導入し、ゲル層に新しい機能を担持する方法論を展開している。細胞の過度の増殖を抑制することを目的に、パクリタキセル(PTX)の複合化を検討している。水に難溶性のPTXを、水溶液中で疎水場を形成するPMBVを利用すると溶解度が3桁以上も増加することを示し、PMBV層を薬物リザーバーとして利用することを考案している。PTXの溶解性の低いPVA水溶液との間でLbL法を適用することで、PMBV層のみにPTXを含有

できることから、積層ゲル構造の中で薬物リザーバーの位置と溶解する PTX 量を制御している。特に、ポリマー積層構造の最外層及び最内層に PTX を含有させることで、多様な放出パターンが得られることについて明らかにしている。

第 4 章では、積層ゲル層を PTX のリザーバーとして利用し、ここからの PTX の放出パターンと、細胞増殖の関係について検討している。積層ゲルの最外層に薬物を含有させると、細胞増殖が全く抑制され、細胞障害を引き起こすことが示された。一方で、薬物リザーバーの位置を変えることで、放出される PTX の量が細胞障害を誘引しない程度に調節することができ、過度の細胞増殖を制御できることを示している。これを、このことは、血管拡張ステントの問題である血管壁の肥厚化を阻止でき、再狭窄を抑制できる可能性を示すものであり、循環器系の医療デバイスを作製するバイオマテリアルとしての有効性について言及している。

第 5 章では、LbL 法による積層ゲル構造を利用して、分子量の大きなタンパク質を利用した細胞活性の制御をめざし、ゲルを形成する際の分子間力に、ボロン酸基と水酸基との可逆的共有結合に加え、静電的相互作用の適用について述べている。系の pH 変化や酵素などにより分解されやすい血管成長因子(VEGF)をタンパク質として選び、生理活性を維持させるポリマーの分子設計を行っている。VEGF はアルギン酸(ALG)に高い親和性を持つため、LbL 法を適用する一成分として PVA の代わりに ALG を用い、これに対応する MPC ポリマーには、カチオン性の N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート(DMAEMA)ユニットを導入している。これにより低い pH 環境下でもフェニルボロン酸のイオン化を促進させる MPC ポリマー(PMDV)をデザインした。pH 変化による DMAEMA の効果について検討しており、PMDV と ALG の分子間相互作用が、pH 変化により制御可能であることを明らかにし、さらに LbL 法により PMDV/ALG の積層構造ができることを示している。さらに、ALG 層に VEGF を含有した PMDV/ALG 積層ゲルは、VEGF の活性を長時間維持したまま血管内皮細胞(HUVEC)の増殖を促進させることを見いだしている。以上のことから、積層ゲル構造を作製する際に分子間相互作用を制御することで、生理活性分子の性質に合わせたゲル構造ができることを実証している。

第 6 章は本研究の総括である。

本研究は金属とポリマーを分子レベルで化学結合させ、さらに異なるポリマーからなる新しい機能化積層ゲルを安定に形成させることに成功している。特に、ポリマー間の相互作用のみならず、含有する生理活性分子の特徴も活かしたマテリアルデザインにより、細胞の増殖を調節できることを示している。これは、従来問題となっていた血管拡張ステント周囲の細胞の過度な増殖を抑制する有効な方法論の提示につながっている。すなわち、今後の先端医療のためのマテリアル設計に、マテリアル自体のみならず生体分子、細胞まで合わせた新概念を提供すると同時に、多様な性質が求められるバイオマテリアルの創製により医療デバイスの開発に大きな貢献をすると評価できる。

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。