

審査の結果の要旨

氏名 金 炯一 (きむ ひょんいる)

生体内埋入型インプラントデバイスは、循環器系、骨格・運動系などを代表とする器官の機能不全を一部補助する為に重要である。特に、循環器系デバイスは血液と常時接触するために、これを作製するためには血液凝固反応を完全に抑制できるバイオマテリアルが不可欠となる。デバイス表面における血液凝固反応は、界面において誘起され、複数の経路により血栓へと至る。したがって、初期過程に関連した *in vitro* (生体外) での評価と比較的長期間にわたる *in vivo* (生体内) での評価を系統的に行うことが求められる。細胞膜表面を模したポリマーバイオマテリアルである 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーは、効果的に血栓形成反応を阻止するために医療デバイスの抗血栓性を付与する表面処理として利用されてきている。さらに、他のポリマーと組み合わせて、バルク特性及び表面特性の双方を同時に制御することにより、新しい循環器系デバイスバイオマテリアル創製が期待されている。本研究では、血栓形成を長期間にわたって抑制可能なバイオマテリアルの分子設計として MPC ポリマーを生体内分解性ポリマーと組み合わせた新しいポリマーブレンド系を考案し、マテリアル表面で生じる細胞応答、組織応答を正確に判断できる評価を行っている。これらから新しい循環器系デバイスを創製するために必要なバイオマテリアル設計論を提案している。

本論文は全4章から構成されている。

第1章は、本研究の背景と意義を解説している。すなわち、血管拡張ステントに関連した生体反応の基礎をまとめ、一時的に利用する血管拡張ステントに利用するバイオマテリアルに要求される性能を説明している。さらに *in vivo* でのバイオマテリアル評価法についても言及し、本研究のための基盤技術を解説している。

第2章では、一時的に利用する血管拡張ステントを作製するためのバイオマテリアルの設計について、代表的な生分解性ポリマーであるポリ(L-乳酸)(PLLA)と水溶性 MPC ポリマー(PMB30W)とを複合化させたポリマーブレンド(PLLA/PMB30W)系を検討している。PLLA に対して PMB30W を添加する際の溶媒、添加組成を変化させて、バルク特性と表面組成に対する影響を検討している。まず、PMB30W が両親媒性を持つ特徴から、PLLA と PMB30W の良溶媒となる系を確認している。また、PMB30W の PLLA に対する添加組成として 5wt% が最適であることを見いだしている。この PLLA/PMB30W の機械的特性を評価したところ、破断強度が未処理の PLLA よりも高くなることを明らかにした。これは、溶媒組成と添加量の最適化より見いだされた現象であり、ポリマー鎖が効果的に絡み合っていると結論している。これらの基礎的な知見より、ステントの基本形状であるポリマーチューブへの成形加工も実施し、表面近傍に血液適合性の MPC ユニットが濃縮できる条件を規定している。さらに、埋入初期の過剰な組織反応を沈静化できる薬物(Sirolimus)をステント

から徐放させることを企画している。薬物の溶解性の観点からマトリックスとなる生分解性ポリマーとしてポリ(L-ラクチド/カプロラクトン/グリコチド)(PLCG)を利用し、PMB30Wを薬物リザーバーおよび親水化剤することで、薬物の約30日間にわたる効果的な徐放に成功している。この過程で、PMB30W中に貯蔵した薬物の不安定化が抑制できることを発見し、これまでの薬物徐放ステントで認められていた問題の解決にひとつの知見を与えるに至った。

第3章では、PLLA/PMB30Wの生体親和性について、*in vitro* および *in vivo* における評価を行っている。*in vitro* での評価では、細胞応答を評価するために新たに PLLA/PMB30W より直径 450nm 程度のポリマー粒子を作製している。この粒子を免疫担当細胞であるマクロファージ由来細胞(J774A.1)に適用した際の、貪食とアポトーシスを観察している。PLLA 粒子では、細胞からの貪食を受け、細胞のアポトーシスを誘起することが認められるが、PMB30W を添加した PLLA/PMB30W 粒子では、粒子濃度が 0.8mg/mL という比較的高濃度においてもこの反応が PLLA 粒子に比較して 1/6 以下と軽度となっていることが見いだしている。さらに、細胞内反応を追跡する目的で、ヒト末梢血単核細胞(hPBMCs)を利用して、ポリマー粒子と接触した際に生成するマクロファージ遊走阻害因子(MIF)、血管内膜肥厚の指標となる monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)、インターロイキン 1 β (IL-1 β)および 6(IL6)、腫瘍壊死因子(TNF- α)を定量している。PLLA 粒子では、これらいずれの指標も大きな値を示し、未処理細胞と比較しても明らかな細胞応答を示しているが、PLLA/PMB30W 粒子では、これらがいずれも抑制されることを明らかにしている。これらのことから、ポリマー表面に MPC ユニットが存在することで、細胞応答を低減できることを結論している。これらの基礎的な *in vitro* での結果をふまえ、動物を利用した *in vivo* での評価を行っている。PLLA/PMB30W より作製したチューブを血管内に移植し、開存性を6ヶ月間にわたり経時的に観察している。その結果、移植30日間後に血栓形成により閉塞したチューブ内平均面積割合は、PLLAの87%に対して、67%と有意に低くなっていることを認めている。これらのように PLLA/PMB30W においては、細胞応答、血栓形成特性ともに反応が抑制されていることを明らかにしている。

第4章では、一時的に利用する血管拡張ステントに利用するバイオマテリアルに関する本研究をまとめている。

以上のように、本研究では、生分解性ポリマーと MPC ポリマーとのブレンドを利用して、一時的に利用する血管拡張ステントデバイスのマテリアル設計と生医学的特性解析を実施し、細胞応答性を有意に低減するバイオマテリアル創製とデバイス作製に成功している。また、長期間にわたる生体親和性、血液適合性の評価法を確立してきており、今後の循環器系デバイス開発に有意義な提案できると判断できる。

このように本研究は、バイオマテリアルの研究領域に新しい分子設計概念を導引しており、バイオエンジニアリング分野の新たな発展をもたらす研究と評価できる。

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。