



Title	Development of Novel Biomedical Materials Using Calcium Salts-Polymer Composite Materials
Author(s)	尾込, 大介
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/45819">http://hdl.handle.net/11094/45819</a>
DOI	
rights	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	尾 込 大 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 4 4 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科分子化学専攻
学 位 論 文 名	Development of Novel Biomedical Materials Using Calcium Salts-Polymer Composite Materials (カルシウム塩-高分子複合材料を用いた新規な医用材料の開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 明 石 満  (副査) 教 授 井 上 佳 久    教 授 新 原 皓 一    教 授 茶 谷 直 人 教 授 馬 場 章 夫    教 授 神 戸 宣 明    教 授 黒 澤 英 夫 教 授 松 林 玄 悦    教 授 真 嶋 哲 朗    教 授 安 蘇 芳 雄 教 授 田 中 稔

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、高分子材料とカルシウム塩の複合材料の調製とその細胞親和性の評価に関する研究について述べる。その構成は、緒言、本論 5 章、および総括から成っている。

緒言では、本研究の目的とその背景について述べた。

第 1 章では、交互浸漬法を用いてポリビニルアルコールヒドロゲルと炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) 及びヒドロキシアパタイト (HAp) の複合化について検討し、その結晶構造を解析した。その結果、交互浸漬法と様々な高分子材料を用いて、形成する  $\text{CaCO}_3$  や HAp の構造を容易に制御できるという知見が得られた。

第 2 章では、 $\text{CaCO}_3$ -高分子ヒドロゲル複合体の応用について検討した。前章において交互浸漬法により高分子ヒドロゲルと  $\text{CaCO}_3$  を複合化できることが明らかとなった。しかしながら、HAp はヒドロゲル全体に形成されるのに対し、 $\text{CaCO}_3$  は HAp のヒドロゲル表面付近にのみ形成するという興味深い結果が得られた。そこで本章ではこの表面の  $\text{CaCO}_3$  をキャッピング層として利用することで、ヒドロゲルに内包したモデル物質のコントロールドリリースについて検討した。その結果、 $\text{CaCO}_3$  の溶解速度と内包物質の放出速度には相関性が見られ、内包物質の放出速度は  $\text{CaCO}_3$  の溶解速度で制御できることが明らかとなった。

第 3 章では、三次元マトリックスとして骨再生材料へ応用することを目的とし、交互浸漬法によって調製した HAp 及び  $\text{CaCO}_3$ -アガロースゲル複合体のラット骨髄細胞親和性を検討した。その結果、ラット骨髄細胞親和性は良好であり、生体内で骨形成を行っている骨芽細胞への分化能も示した。

第 4 章では、二次元マトリックスの調製を目的として、ポリアクリル酸をグラフトしたポリエチレンフィルム上に HAp 及び  $\text{CaCO}_3$  を形成させた。さらに、それらのフィルムの細胞親和性について検討した。その結果、交互浸漬法によってポリアクリル酸をグラフトしたポリエチレンフィルム上に HAp 及び  $\text{CaCO}_3$  を容易に形成させることが可能であり、かつ細胞親和性が飛躍的に向上するといった結果が得られた。

第 5 章では、サルを用いた *in vivo* での骨再生能について検討した。前章までで、HAp-高分子複合体は細胞親和

性に優れていることが明らかとなったが、実際に硬組織再生材料として応用するためには、*in vivo*で細胞親和性及び骨再生能に優れていることが必要不可欠である。そこで本章では、HAp-アガロース複合体をサルの抜歯部に埋入し、止血性・骨再生能を検討した。その結果、HAp-アガロース複合体は優れた止血性及び骨再生能を示した。このことから、HAp-アガロース複合体は新規な歯科材料として応用が可能であると考えられる。

総括では、以上の結果をまとめる。本研究では、交互浸漬法を用いることで、高分子材料と HAp 及び  $\text{CaCO}_3$  を複合化することが可能であり、カルシウム塩の結晶形や配向性を制御することができた。さらに、HAp 及び  $\text{CaCO}_3$ -高分子複合体は *in vitro* 及び *in vivo* での細胞親和性に優れており、組織再生足場材料としての有用性を指摘できた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、組織再生、特に骨再生用の足場材料の開発について検討している。本論文で得られた主な成果を要約すると次の通りである。

- (1) 結晶構造の制御されたカルシウム塩-高分子複合体の調製を試みており、交互浸漬法の諸条件を変化させるだけで3種類存在する炭酸カルシウムの結晶形を制御できることを明らかにしている。また、基盤として用いる高分子ヒドロゲルの配向性を制御することで、ヒドロキシアパタイト (HAp) 結晶を配向形成させることに成功している。
- (2) これまでに報告例のない有機-無機複合材料を用いた薬物放出担体の創製について検討している。高分子ヒドロゲル表面に形成した炭酸カルシウムを内包物質に対するキャッピング層として利用し、炭酸カルシウムの溶解速度を制御することで内包物質の放出速度も制御できるという、新規な薬物放出担体の創製を達成している。
- (3) カルシウム塩-高分子複合体からなる2次元・3次元の組織再生足場材料を調製し、*in vitro*での細胞親和性・骨形成能について検討している。その結果、交互浸漬法により調製したカルシウム塩-高分子複合体は細胞親和性・骨形成能に優れていることを明らかにしている。
- (4) サルおよびイヌを用いた *in vivo*での骨再生能についても検討している。交互浸漬法で調製した HAp-アガロースゲル複合体は止血性および骨再生に優れているだけでなく、歯周病治療にも絶大な効果を示すことを明らかにしている。HAp-アガロースゲル複合体が真に有効な歯科材料として、臨床応用が十分期待できる材料であるとの知見を得ている。

以上のように、本論文では実際に臨床応用することを前提とし、骨再生足場材料としてカルシウム塩-高分子複合体の調製だけでなく、*in vitro*、*in vivo*での細胞親和性・骨再生能評価を行い、基礎から応用までの知見を得ている。また本研究は、近い将来に医療現場で治療に用いることができる分子設計されたバイオマテリアルの創製を達成しており、骨再生分野へ多大な貢献をすると結論できる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。