

Title	Studies on Hydrogel Nano-Coating Using Layer-by-Layer Method for Vascular Endothelial Growth Factor Release
Author(s)	坂口, 博一
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46937">https://hdl.handle.net/11094/46937</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

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

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

Osaka University

氏名	坂口博一
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 20275 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 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	Studies on Hydrogel Nano-Coating Using Layer-by-Layer Method for Vascular Endothelial Growth Factor Release (血管内皮細胞増殖因子徐放システムの構築を指向した交互吸着法によるハイドロゲルのナノコーティングに関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 明石 満  (副査) 教授 三浦 雅博    教授 茶谷 直人    教授 井上 佳久 教授 馬場 章夫    教授 神戸 宣明    教授 黒澤 英夫 教授 真嶋 哲郎    教授 安蘇 芳雄    教授 田中 稔

### 論文内容の要旨

本学位論文では、高分子超薄膜を用いてハイドロゲル（以下ゲルと略す）の表面をコートすることによってゲルの機能化を図り、細胞増殖因子徐放システムへの応用を検討した研究をまとめた。論文の構成は、緒論、本論 4 章及び結論である。

緒論では、本研究の背景、目的と意義、および研究内容の概略について述べた。

第一章ではゲル表面への高分子超薄膜の調製について検討した。ゲルを高分子溶液に浸漬させる際、用いる高分子に分子量の高いものを選択したこと、高分子溶液に塩を添加しグロビュール状高分子を吸着させたことで、高分子鎖がゲルの内部に拡散する可能性を低下させ、固体基板と同様に薄膜を調製できたことを種々の解析法を用いて確認した。本章で用いた高分子が交互吸着法を用いた研究によく用いられる高分子であったことから、本系の一般性が明示された。

第二章では生医学材料への応用を指向し、天然由来高分子（キトサンとデキストラン硫酸）を用いてゲル表面をナノコートし、ゲル表面の血液適合性試験を行った。キトサン表面では血液の凝固が観察され、デキストラン硫酸表面では血液が凝固しないことが示されたことから、最外層を構成する高分子の有する機能をゲル表面で交互に発現できることを見出した。

第三章ではゲルの形状変化を制御するナノコートとして、通常外部環境の変化に敏感に応答して形状や性状が変化するイオン性ゲルの表面を、高分子超薄膜でコートすることによって外部環境（pH やイオン強度）の変化に対する安定性を向上できた。この結果から本系を用いてゲルに内包させた薬物を膜の透過性や分解性に応じて徐放するシステムを達成できると考えられる。

第四章では再生医療と薬物徐放システムへの応用を指向したゲルの機能化を目的とし、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を内包したゲルを調製した。生理条件下でインキュベートするとノンコートゲルは 6 時間程度でゲルが崩壊し内包された VEGF が完全に放出されたが、ナノコートゲルは崩壊せず安定に VEGF を長期間担持できることを

見出した。また、ノンコート及びナノコート VEGF 内包ゲルを無血清条件で繊維芽細胞と共存培養させた結果、ノンコートゲル表面には細胞が接着しなかったが、ナノコートゲル表面には細胞の接着及び伸展が明確に観察された。この結果から、ゲル表面を高分子超薄膜でナノコートすることによって細胞接着性が向上できたことも分かった。

結論では、得られた主要な成果とその意義をまとめている。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、高分子超薄膜を用いてハイドロゲルの表面をコートすることを新しく提案し、ハイドロゲルの表面改質及び細胞増殖因子徐放システムへの応用を検討した研究をまとめている。得られた主な成果を要約すると以下の通りである。

(1)ハイドロゲル表面への高分子超薄膜の調製について詳細に検討し、本研究の一般性を明確に示している。ハイドロゲルを高分子溶液に浸漬させる際、用いる高分子に分子量の高いものを選択することや、高分子溶液に塩を添加しグロビュール状高分子を吸着させるという工夫をすることで、ハイドロゲルの内部へ高分子が拡散する可能性を低下させ、固体基板と同様に薄膜を調製可能であることを種々の解析法を用いて確認している。(2)生医学材料への応用を指向し、ハイドロゲル表面に生理活性を付与可能であることを示している。天然由来高分子であるキトサンとデキストラン硫酸からなる高分子超薄膜でハイドロゲル表面をナノコートし、ヒト全血に対するハイドロゲル表面の適合性を評価している。キトサン表面では血液の凝固が観察され、デキストラン硫酸表面では血液が凝固しないことが示されており、最外層を構成する高分子の有する機能をハイドロゲル表面で交互に発現できることを初めて見出している。(3)生体内で薬物徐放担体として用いることを考慮し、ナノコートハイドロゲルの安定性を評価している。通常、外部環境の変化に敏感に応答して形状や性状が変化するイオン性ハイドロゲルの表面を高分子超薄膜でコートすることによって、外部環境 (pH やイオン強度) の変化に対するハイドロゲルの安定性を向上可能であることを明示している。さらに本系を用いてハイドロゲルに内包させた薬物を徐放するシステムを達成できると考えられる。(4)再生医療と薬物徐放システム用マテリアルの創製を目的とした検討も行っている。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 内包ハイドロゲルを調製し、その表面をナノコートした後、生理条件下でインキュベートするとノンコートハイドロゲルは6時間程度でゲルが崩壊し内包された VEGF が完全に放出されるのに対して、ナノコートハイドロゲルは崩壊せず安定に VEGF を長期間担持できることを見出している。また、ノンコート及びナノコート VEGF 内包ハイドロゲルを無血清条件で繊維芽細胞と共存培養させると、ノンコートハイドロゲル表面には細胞が接着しなないが、ナノコートハイドロゲル表面には細胞の接着及び伸展が良好であることも示している。

以上のように本論文は、ハイドロゲル表面を高分子超薄膜でコートするという今までに報告されていない新しい概念を提唱し、ハイドロゲルの表面改質及び細胞増殖因子の徐放システムとして有用であることを明らかにしている。また、本研究で得られた知見はハイドロゲルを用いた再生医療用マテリアルの開発に大きく貢献できると期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。