The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Studies on Development of Novel Antibacterial Nanoparticles Suitable for Coating Intravascular Catheters
Author(s)	古薗, 勉
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61623
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	古薗 勉
論文題名 Title	**Studies on Development of Novel Antibacterial Nanoparticles Suitable for Coating Intravascular Catheters** （血管内留置カテーテルのコーティングに好適な新規抗菌ナノ粒子の開発に関する研究）

論文内容の要旨

〔目 的〕

全米におけるカテーテル関連血流感染(CTBSI)は年間250,000例に発生し、ICUでは80,000例生じている。またCRBSIが原因で年間2,400～20,000例が死亡するという報告もある。米国ではいくつかの抗菌カテーテルが上市されている。しかしながら我が国では1990年代に、抗菌活性の高いクロルヘキシジン/スルファジアジン銀コーティングカテーテルを使用した患者にて、アナフィラキシーショックにより死亡症例が発生したことを発端として、現在でも抗菌カテーテルの使用が忌避されている。その趨勢の中、生体に対して著しい傷害を与えることなく、抗菌性を発現する新規な抗菌カテーテルの開発が急務となっている。

これまで我々は、生体適合性に優れるハイドロキシアパタイト(HAp)ナノ粒子を単層コーティングしたカフを作製し、当該カフ付きカテーテルを用いた動物実験にて、経皮部を封鎖することにより外界からの細菌侵入を抑制できることを明らかにした。しかしながらHAp自身は抗菌性を持たないため、万一細菌が経皮部のバリアを破り体内に侵入した場合、感染防御は不十分であると考えられる。そこで本研究では、カテーテルのコーティング材として好適な分散性を有し、生体に過剰なダメージを与えず抗菌性を示す新しいナノ粒子を開発することを目的とする。

〔方法ならびに成績〕

主論文①では、生体適合性材料として知られているハイドロキシアパタイト［HAp, Ca10(PO4)6OH2］の結晶構造中に、口腔内ケアに常用されているフッ素（F）イオンをドープした分散性F-HApナノ粒子を開発し、その抗菌性について評価した。また主論文②では、強い抗菌性を有しながらもヒト細胞に対して毒性が低いとされている銀(Ag)イオンをHAp中にドープした分散性Ag-HApナノ粒子を開発し、その抗菌性について評価した。カテーテル表面にナノ粒子を単層コーティングするためには、分散性を向上させる必要がある。本研究では、焼成時に独自技術である融着防止法を用いて分散性ナノ粒子を調製した。得られたナノ粒子の同定は、X線回折装置（XRD）および動的光散乱装置(DLS)などを用いて行った。また、これらのナノ粒子の抗菌性は、大腸菌に対する粉末添加法を用いて評価した。

主論文①において、HAp構造中にFイオンが90%[F/(F+OH)x100]置換されたF-HApナノ粒子を合成した。ユニットセルの軸長変化からFイオンは結晶構造中に置換されていることが認められた。SEM観察から、F-HApナノ粒子の平均粒径は長軸幅367±67nmおよび短軸幅223±21nmであり、またDLS分析の結果から優れた分散性を有していた。耐酸性試験の結果、F-HApナノ粒子はオリジナルHApナノ粒子に比較して生体内安定性を有することが認められた。大腸菌を用いた抗菌性試験の結果、オリジナルHApでは抗菌性が認められなかったが、F-HApにおいては添加量を増加させることにより抗菌性が出現した。F-HApの抗菌性は、Fイオンの影響およびHAp粒子の吸着特性の相乗効果によるものと推察された。

また主論文②において、HAp構造中にAgイオンが0.5%[Ag/(Ag+Ca)x100]置換されたAg-HApナノ粒子を合成した。Agイオン半径(1.28Å)はCaイオン(0.99Å)より大きいため、HAp構造中にドープされにくいとされている。ユニットセルの軸長変化からAgイオンがHAp構造中に置換されていることが支持された。DLSによる粒度分布測定の結果から、Ag-HApナノ粒子の平均粒度は325±70nmであり優れた分散性を示し、またSEM観察からもその結果が支持された。抗菌性試験において、HAp中のAg置換率が0.5%と低くいにも係わらず、大腸菌に対する殺菌率90%以上の抗菌性が認められた。これはこれまで報告されているAgの抗菌メカニズムと同様に、Ag-HApナノ粒子から徐放されたAgイオンが細胞内のタンパク質およびDNAを傷害することによると推察された。

〔総 括〕

高い生体適合性を有するハイドロキシアパタイト(HAp)の結晶構造中に、FまたはAgイオンをドープさせた2種類の新規な分散性抗菌ナノ粒子を開発した。これらのナノ粒子は医療デバイス表面へのコーティング材として好適な分散性を有していた。これらのナノ粒子をコーティングした材料を用いて、抗菌性、細胞接着性および増殖性を比較検討することにより、生体組織に過剰なダメージを与えることなく微弱な抗菌性を付与した新規な血管内留置カテーテルの創出が期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）古薗　勉

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	澤　芳樹
	副　査	大阪大学教授	坂田泰史
	副　査	大阪大学教授	猪阪善隆

論文審査の結果の要旨

カテーテル関連血流感染は臨床上、解決すべき大きな課題となっている。我が国では抗菌活性の高いカテーテル使用症例におけるアナフィラキシーショックの発生により、抗菌カテーテルの使用が忌避されている。その趨勢の中、生体に対して著しい傷害を与えることなく、抗菌性を有する新規な抗菌カテーテルの開発が急務となっている。本論文では、血管内留置カテーテルのコーティング材として好適であり抗菌性が異なる2種類の素材が開発された。具体的には、生体適合性材料として知られているハイドロキシアパタイト結晶構造中に銀もしくはフッ素イオンを置換した2種類の分散性ナノ粒子を創出し、その材料特性と抗菌性が評価された。得られた2種類のナノ粒子はコーティング材として好適な分散性を有しかつ抗菌性の制御が可能であることから、カテーテル素材として早期の臨床応用が期待される。以上のことから、本論文は学位の授与に値すると考えられる。