

# Preparation of biodegradable polymer composites with flexibility for tissue regeneration

著者(英)	Pin Zhou
学位名	博士(工学)
学位授与番号	13903甲第1127号
学位授与年月日	2018-03-26
URL	<a href="http://doi.org/10.20602/00006286">http://doi.org/10.20602/00006286</a>

氏 名 シュウ ピン  
ZHOU PIN

学位の種類 博士（工学）

学位記番号 博第1127号

学位授与の日付 平成30年3月26日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当 課程博士

学位論文題目 Preparation of biodegradable polymer composites with flexibility for tissue regeneration  
(組織再生を目的とした柔軟性を有する生分解性ポリマー複合材料の調製)

論文審査委員 主査 教授 春日 敏宏  
准教授 橋本 忍  
准教授 前田 浩孝  
教授 Qiu Zhaobin  
(北京化工大学)

## 論文内容の要旨

本論文の目的は、再生医療用途をめざした、ケイ素含有バテライト (SiV) またはケイ素/マグネシウム含有バテライト (MgSiV) 粒子と生分解性ポリマーからなる生体活性複合材料を調製することである。各章は次のように要約されている。

第1章は緒論であり、近年の再生医療への期待、この分野における生体材料の応用、および治療面から材料に必要なとされる事項を述べた。再生医療用の柔軟な生体材料を設計することが本論文の目的であることを示した。

第2章では、poly(D, L-lactide75-co-glycolide25) (PDLLG75)、(poly(D, L-lactide50-co-glycolide50) (PDLLG50) または poly (L-lactic acid) (PLLA) をマトリックスとし MgSiV を分散させたポリマー複合材料からの効果的なイオン溶出システムを設計することを目的とした。Mg<sup>2+</sup> およびケイ酸イオンは、トリス緩衝液 (TBS) 中に浸漬して3時間以内に急速に溶出した。複合材料からの Ca<sup>2+</sup> イオンは連続的に溶出したが、Mg<sup>2+</sup> イオンが存在することにより材料表面上にアラゴナイトが生成した。MgSiV-PLLA 複合体から溶出したイオン量は、PDLLG系の複合材料から溶出した量よりも少なかった。PDLLG50の分解速度は大きく、TBSのpHを低下させた。MgSiV-PDLLG75複合体でも、Mg<sup>2+</sup> イオンとケイ酸イオンの急速な溶出、Ca<sup>2+</sup> イオンの継続的な溶出が見られたが、TBSのpHの

低下は抑制された。この溶出挙動は、PDLLG75 が水を吸収しやすく、この結果、イオン溶出のための経路が形成されることに由来すると考えられた。

第3章では、第2章の結果に基づき PDLLG75 の柔軟性と膨潤性を利用し、SiV-PLLA 複合繊維の機械的脆性を改善し、かつイオン溶出挙動を制御することをめざした。柔軟な PDLLG75 薄いシェル層（約 2 $\mu$ m 厚）を同軸電界紡糸法により SiV-PLLA 繊維に被覆することに成功した。コーティングしていない SiV-PLLA 繊維は機械的に脆く、圧縮すると小さな繊維片に容易に破損した。一方、PDLLA75 被覆 SiV-PLLA 繊維は柔軟であり、1.5kPa の圧縮荷重を受けてもその形状を維持し、負荷を除去した後には負荷前の厚さの約 60% まで形状を回復した。綿形状の SiV-PLLA の機械的脆性は、薄い PDLLA75 コーティングによって大幅に改善された。さらに、このコーティングによって、TBS 中の SiV-PLLA 繊維からのカルシウムおよびケイ酸塩イオンの初期の急速溶出を大きく抑えることができた。これらのイオンは浸漬 1 日以降にゆっくり溶出した。SiV-PLLA 繊維は TBS 中で 3 日以内に崩壊したが、PDLLA75 被覆 SiV-PLLA 繊維は溶液中に 1 ヶ月間浸漬した後も形状を維持していた。この綿形状材料は、様々な形状の骨欠損部を修復するために重要と考えられた。

第4章では、第3章で硬組織の修復のために設計されたコアシェル型繊維を用いて、軟組織再生のための材料へ向けた設計について検討した。軟組織の石灰化を抑制するため、骨様結晶（通常は水酸アパタイト）の形成を防止することを目的に、同軸電界紡糸法により SiV-PLLA 繊維に PDLLG をコーティングした。電界紡糸パラメータを詳細に検討することにより、シェル層の直径と厚さを制御した（1.3~4.2 $\mu$ m）。シェル層の厚さを大きくすることで、無機イオンの溶出を維持しながらアパタイト形成能を抑制することができた。イオン溶出速度は、シェルの厚さで制御された。PDLLG75 シェル層を設けると、機械的性質は脆性から延性に変化した。この設計指針では、石灰化させずに軟組織を再生したい用途に対しても、硬組織の修復のために設計されてきた材料の構成を変化させることで利用できるという新たな視点を得た。

第5章では、この論文の結果を総合的にまとめた。

以上のように、生分解性高分子と無機粒子（SiV または MgSiV）を原料として生体用複合材料を作製した。再生医療分野において幅広い用途に供するために、同軸電界紡糸法によってコアシェル型繊維材料を作製し、イオン溶出挙動の制御、機械的柔軟性を有する生体材料を得ることができた。

## 論文審査結果の要旨

本論文の目的は、再生医療用途をめざした、ケイ素含有バテライト (SiV) またはケイ素/マグネシウム含有バテライト (MgSiV) 粒子と生分解性ポリマーからなる生体活性複合材料を調製することである。各章は次のように要約されている。

第1章は緒論であり、近年の再生医療への期待、この分野における生体材料の応用、および治療面から材料に必要とされる事項を述べた。再生医療用の柔軟な生体材料を設計することが本論文の目的であることを示した。

第2章では、poly(D,L-lactide75-co-glycolide25) (PDLLG75)、(poly(D,L-lactide50-co-glycolide50) (PDLLG50) またはpoly(L-lactic acid) (PLLA)をマトリックスとしMgSiVを分散させたポリマー複合材料からの効果的なイオン溶出システムを設計することを目的とした。Mg<sup>2+</sup>およびケイ酸イオンは、トリス緩衝液 (TBS) 中に浸漬して3時間以内に急速に溶出した。複合材料からのCa<sup>2+</sup>イオンは連続的に溶出したが、Mg<sup>2+</sup>イオンが存在することにより材料表面上にアラゴナイトが生成した。MgSiV-PLLA複合体から溶出したイオン量は、PDLLG系の複合材料から溶出した量よりも少なかった。PDLLG50の分解速度は大きく、TBSのpHを低下させた。MgSiV-PDLLG75複合体でも、Mg<sup>2+</sup>イオンとケイ酸イオンの急速な溶出、Ca<sup>2+</sup>イオンの継続的な溶出が見られたが、TBSのpHの低下は抑制された。この溶出挙動は、PDLLG75が水を吸収しやすく、この結果、イオン溶出のための経路が形成されることに由来すると考えられた。

第3章では、第2章の結果に基づきPDLLG75の柔軟性と膨潤性を利用し、SiV-PLLA複合繊維の機械的脆性を改善し、かつイオン溶出挙動を制御することをめざした。柔軟なPDLLG75薄いシェル層 (約2 μm厚) を同軸電界紡糸法によりSiV-PLLA繊維に被覆することに成功した。コーティングしていないSiV-PLLA繊維は機械的に脆く、圧縮すると小さな繊維片に容易に破損した。一方、PDLLG75被覆SiV-PLLA繊維は柔軟であり、1.5kPaの圧縮荷重を受けてもその形状を維持し、負荷を除去した後には負荷前の厚さの約60%まで形状を回復した。綿形状のSiV-PLLAの機械的脆性は、薄いPDLLG75コーティングによって大幅に改善された。さらに、このコーティングによって、TBS中のSiV-PLLA繊維からのカルシウムおよびケイ酸塩イオンの初期の急速溶出を大きく抑えることができた。これらのイオンは浸漬1日以降にゆっくり溶出した。SiV-PLLA繊維はTBS中で3日以内に崩壊したが、PDLLG75被覆SiV-PLLA繊維は溶液中に1ヶ月間浸漬した後も形状を維持していた。この綿形状材料は、様々な形状の骨欠損部を修復するために重要と考えられた。

第4章では、第3章で硬組織の修復のために設計されたコアシェル型繊維を用いて、軟組織再生のための材料へ向けた設計について検討した。軟組織の石灰化を抑制するため、骨様結晶 (通常は水酸アパタイト) の形成を防止することを目的に、同軸電界紡糸法によりSiV-PLLA繊維にPDLLGをコーティングした。電界紡糸パラメータを詳細に検討することにより、シェル層の直径と厚さを制御した (1.3~4.2 μm)。シェル層の厚さを大きくすることで、無機イオンの溶出を維持しながらアパタイト形成能を抑制することができた。イオン溶出速度は、シェルの厚さで制御された。PDLLG75シェル層を設けると、機械的性質は脆性から延性に変化した。この設計指針では、石灰化させずに軟組織を再生したい用途に対しても、硬組織の修復のために設計されてきた材料の構成を変化させることで利用できるという新たな視点を得た。

第5章では、この論文の結果を総合的にまとめた。

以上のように、生分解性高分子と無機粒子 (SiVまたはMgSiV) を原料として生体用複合材料を作製した。再生医療分野において幅広い用途に供するために、同軸電界紡糸法によってコアシェル型繊維材料を作製し、イオン溶出挙動の制御、機械的柔軟性を有する生体材料を得ることができた。