

氏名	フジクラキエ 藤倉喜恵
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博第911号
学位授与の日付	平成25年9月4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 and characterization of novel biomaterials for promoting bone regeneration (骨形成を促進する新規バイオマテリアルの作製と評価)
論文審査委員	主査 教授 春日敏宏 教授 岩本雄二 准教授 中山将伸 教授 大槻主税(名古屋大学)

## 論文内容の要旨

本研究は、無機イオンを徐放することにより骨形成を促進する効果を有する新しい生体材料の創製を目指し材料設計から特性評価を行いまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章は序論であり、骨再生の促進に効果のある無機イオンについて概説した。シリケートガラスを起源とする各種無機イオンの骨再生への効果について言及した。特にケイ酸イオンを含有したセラミックス・ポリマー複合材料について、応用を見据えた材料設計の指針を述べ、本研究の目的を示した。

第2章では骨再生促進材料として体内埋入時に、骨芽細胞の増殖可能な足場となる材料形状として、不織布状の膜(ファイバーマット)に注目した。ポリマーは、生分解性ポリマーとして汎用されている、ポリ乳酸(PLLA)を用い、ファイバーマットの作製にはエレクトロスピンニング法を採用した。足場材料として重要な特性となる細胞親和性についてマウス由来骨芽細胞様細胞を用い、ファイバーマットの繊維径と関連付けて評価した。

2  $\mu\text{m}$  以下の繊維径のファイバーマットでは、細胞は内部に進入せず、表面で膜状に増殖したのに対し、繊維径が 10  $\mu\text{m}$  以上のファイバーマットには、良好な細胞進入が見られ、3 次元的な増殖足場となることを明らかにした。

第 3 章では骨形成を促進すると報告されているカルシウムおよびケイ酸イオンを溶出する、ケイ素含有バテライト(SiV)と PLLA との複合材料(SiPVH)を用いて作製したファイバーマットについて、フィラー含有率が強度特性やアパタイト生成に及ぼす影響を検討した。PLLA に対し、フィラーである SiV の混練比率を変化させた SiPVH を作製し、エレクトロスピンング法でファイバーマットを得た後、引張強度試験を行った。また、擬似体液に浸漬することで、バイオミメティック法による繊維表面のアパタイトコーティング能も評価した。その結果、SiV を 30 wt%含有する SiPVH ファイバーマットが高い引張強度と早期のアパタイト生成能を併せ持つことを明らかにした。

第 4 章では SiPVH ファイバーマットへの更なる柔軟性の付与を目指し、複合材料の母材となるポリマーについて検討を行った。PLLA よりも分解性が高い、ポリ(乳酸-グリコール酸)共重合体(PLGA)を用いて、SiV との複合材料(SiP<sub>LG</sub>VH)を作製し、ファイバーマットに成型し、引張強度、アパタイト生成能及びイオン溶出挙動について SiPVH ファイバーマットと比較した。SiP<sub>LG</sub>VH ファイバーマットは破断伸びの値が大幅に向上し、より柔軟な膜であることが示された。また SiP<sub>LG</sub>VH 繊維表面では迅速かつ均一なアパタイト生成が確認された。一方で、マトリックスポリマーの高い分解性に起因して、浸漬初期においてケイ酸イオンの多量の溶出がみられ、継続的なイオン徐放性は低下した。骨再生誘導膜としての応用を見据え、SiPVH, SiP<sub>LG</sub>VH 両ファイバーマットを組み合わせた使用法を提言した。

第 5 章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文は無機イオンを徐放することで骨形成を促進する効果を付与した生体材料について、その材料設計から作製、特性評価までをまとめたものである。

①材料形状が細胞挙動に及ぼす影響、②複合材料中のバテライト含有量と機械的強度の関係、③マトリックスポリマーの選択の 3 つの観点から材料特性を評価、解析しており、臨床応用を見据えた生体材料の研究として材料学への貢献が期待される。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、無機イオンを徐放することにより骨形成を促進する効果を有する新しい生体材料の創成を目指し材料設計から特性評価を行いまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章は序論であり、骨再生の促進に効果のある無機イオンについて概説した。シリケートガラスを起源とする各種無機イオンの骨再生への効果について言及した。特にケイ酸イオンに注目し、ケイ酸イオンを含有したセラミックス・ポリマー複合材料について、応用を見据えた材料設計の指針を述べ、本研究の目的を示した。

第2章では骨再生促進材料として体内埋入時に、骨芽細胞の増殖可能な足場となる材料形状として、不織布状の膜(ファイバーマット)に注目した。ポリマーは、生分解性ポリマーとして汎用されている、ポリ乳酸(PLLA)を用い、ファイバーマットの作製にはエレクトロスピンニング法を採用した。足場材料として重要な特性となる細胞親和性についてマウス由来骨芽細胞様細胞を用いファイバーマットの繊維径と関連付けて評価した。2  $\mu\text{m}$ 以下の繊維径のファイバーマットでは、細胞は内部に進入せず、表面で膜状に増殖したのに対し、繊維径が10  $\mu\text{m}$ 以上のファイバーマットには、良好な細胞進入が見られ、3次元的な増殖足場となることを明らかにした。

第3章では骨形成を促進すると報告されているカルシウムおよびケイ酸イオンを溶出するケイ素含有バテライト(SiV)とPLLAとの複合材料(SiPVH)を用いて作製したファイバーマットについて、フィラー含有率が強度特性やアパタイト生成に及ぼす影響を検討した。PLLAに対し、フィラーであるSiVの混練比率を変化させたSiPVHを作製し、エレクトロスピンニング法でファイバーマットを得た後、引張強度試験を行った。また、擬似体液に浸漬することで、バイオミメティック法による繊維表面のアパタイトコーティング能も評価した。その結果、SiVを30wt%含有するSiPVHファイバーマットが高い引張強度と早期のアパタイト生成能を併せ持つことを明らかにした。

第4章ではSiPVHファイバーマットへの更なる柔軟性の付与を目指し、複合材料の母材となるポリマーについて検討を行った。PLLAよりも分解性が高い、ポリ(乳酸-グリコール酸)共重合体(PLGA)を用いて、SiVとの複合材料(SiP<sub>LG</sub>VH)を作製し、ファイバーマットに成型し、引張強度、アパタイト生成能及びイオン溶出挙動についてSiPVHファイバーマットと比較した。SiP<sub>LG</sub>VHファイバーマットは破断伸びの値が大幅に向上し、より柔軟な膜であることが示された。またSiP<sub>LG</sub>VH繊維表面では迅速かつ均一なアパタイト生成が確認された。一方で、マトリックスポリマーの高い分解性に起因して、浸漬初期においてケイ酸イオンの多量の溶出がみられ、継続的なイオン徐放性は低下した。骨再生誘導膜としての応用を見据え、SiPVH, SiP<sub>LG</sub>VH両ファイバーマットを組み合わせた使用法を提言した。

第5章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文は無機イオンを徐放することで骨形成を促進する効果を付与した生体材料について、その材料設計から作製、特性評価までをまとめたものである。①材料形状が細胞挙動に及ぼす影響、②複合材料中のバテライト含有量と機械的強度の関係、③マトリックスポリマーの選択の3つの観点から材料特性を評価、解析しており、臨床応用を見据えた生体材料の研究として材料学への貢献が期待される。これらは、6編の有審査論文(うち、第1著者4編)としてまとめられている。よって、本論文は、学位論文として十分価値あるものと認められる。