

審査の結果の要旨

氏名 東 倫之

医用材料と生体との相互作用は複雑であるが、大きく分けて、タンパク質の医用材料への吸着、タンパク質層への細胞の接着、接着した細胞による生体反応の惹起というステップに分けられる。タンパク質の吸着を抑制することで、その後の細胞接着・生体反応の惹起は抑制できる。精密重合法で作製されるポリマーブラシは、膜厚を含む構造、表面化学物性さらには高密度に由来する機械的特性が制御できるため、医用応用を含めた新たな材料設計指針を与えることが可能な表面技術と考えられる。そこで本研究では、ポリマーブラシに注目し、タンパク質の吸着・細胞接着挙動の制御が可能な材料設計指針をポリマーブラシにより探索した。

以下に、各章ごとに対する審査結果の概要を述べる。

第一章の序論では、ポリマーブラシ技術に関する概論から現在の基礎研究の潮流および応用研究について医用材料への展開という観点からまとめている。その中で、細胞挙動の制御はタンパク質吸着の制御のみでは困難であることを述べている。細胞挙動を制御する上で重要な、構造・機械的特性・表面物性のすべてがポリマーブラシでは制御可能であることから、ポリマーブラシ技術の有用性を示している。最後に本研究で作製した種々のポリマーブラシの設計概念と優位性を述べ、本研究の新規性と意義を説明している。

第二章では、ポリマーブラシの構造という観点からまとめられている。**2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)**および **polyethylene glycol (PEG)**を基盤としたコーティング・単分子膜・ポリマーブラシの作製を行い、それぞれの構造を X 線反射率測定法にて解析し、構造を定量的に明らかにした。タンパク質吸着量・細胞接着挙動を評価したところ、ポリマーブラシでは細胞接着が大きく抑制された一方で単分子膜では抑制できなかった。これらの知見から、表面が高密度であることおよび排除体積効果(高分子効果)が十分である場合に、タンパク質吸着ならびに細胞接着が効果的に抑制されることが実験的に示された。

第三章では、ポリマーブラシの機械的特性という観点からまとめられている。特異な機械的特性を有する MPC ポリマーに細胞を接着させることで、細胞-材

料間相互作用の制御を試みた。MPC からなるポリマーブラシの表面からカチオン性ポリマーブラシ(2-Aminoethyl methacrylate, AEMA)を構築し、二層型ポリマーブラシ表面を作製した。表層の重合度・下層(MPC 層)の有無、にかかわらず表面物性に違いは見られなかった。また、タンパク質吸着量にも変化は見られなかった。そこで、細胞接着挙動を評価したところ、表層のカチオン性ポリマーブラシが 1 nm 以下の十分に薄い層の場合には、接着した細胞の進展が大きく抑制されることが分かった。AFM および QCM-D にて二層型ポリマーブラシの機械的特性を評価したところ、表層の膜厚により粘弾性が大きく変化していた。細胞が下層の MPC ポリマーブラシの機械的特性を認識し、進展が大きく抑制されることが示された。

第四章では、表面物性という観点からまとめられている。細胞接着を誘導する設計と抑制する設計を行った。まずは、MPC からなるポリマーブラシ表面にカルシウムイオンを介して DNA を物理的に固定化し、細胞接着の誘導を試みた。DNA をカルシウムイオンにより固定化した MPC ポリマーブラシは、血清成分の吸着および細胞の接着を誘起した。接着した細胞は、EDTA にてカルシウムイオンをキレートすることで、剥離できることが分かった。次に、AEMA からなるカチオン性ポリマーブラシに無水コハク酸を用いてカルボキシル基を導入することで、細胞接着を抑制する新たな双性イオン型ポリマーブラシの作製を試みた。一級アミン/カルボン酸の比率に応じて表面電位やタンパク質吸着挙動が変化することが分かった。特に、その比率がおおよそ 50/50 の場合に、細胞接着並びにタンパク質吸着を抑制することが分かった。また、医用材料への展開に向けてヒト全血を用いた血液適合性試験を行ったところ、血液適合性材料として知られる poly(MPC)と同程度の血栓形成抑制能を有することが示された。

第五章では、総括としてポリマーブラシの構造・機械的特性・表面物性と細胞接着の関係をまとめることで、ポリマーブラシならではの新しい材料設計を提示している。また、実際に血液適合性材料として応用可能な設計であることまで示している。

以上、本論文は生体適合性材料設計の新たな指針となり、バイオマテリアル研究の発展に大きく貢献することものと確信される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。