

審査の結果の要旨

氏名 平口 侑香里

再生医療・組織工学において用いられる材料の設計には、その使用用途に応じて表面への細胞接着を制御することが必要である。細胞は材料表面に吸着したタンパク質を足場として接着するため、細胞接着の理解には吸着タンパク質を含めた議論が重要である。材料には様々なパラメータが存在するが、近年、表面のナノスケール構造がタンパク質吸着に影響を与えることが報告されており、吸着するタンパク質の種類やその構造変化や配向といった吸着状態が、ナノ構造体によって制御されているため、引き続いて起こる反応に影響を及ぼしているのではないかと考察されている。そのために、ポリマーの微細構造やトポグラフィーがタンパク質や細胞に与える影響も調べることで、新しい生体適合性材料の開発へとつながることが期待されている。しかし、ナノ/マイクロ構造がタンパク質吸着にどのように影響を与えているか、巨視的な解析しか行われておらず、タンパク質のサイズに合わせたナノスケールでの解析が必要である。そこで本研究では、タンパク質分子と同スケールの吸着サイトを形成可能な両親媒性ブロックコポリマーを用いて、ナノ構造体がタンパク質吸着、引き続き起こる細胞接着にどのように影響を与えるか解析を行った。以下に、各章ごとに対する審査結果の概要を述べる。

第一章の序論では材料が細胞接着やタンパク質吸着に与える影響について、これまで報告されてきた研究例を材料のパラメータの観点からまとめている。その中で、表面のナノ構造がタンパク質吸着や細胞接着に与える影響における解析が不十分であることや、ナノ構造によって従来の巨視的なタンパク質吸着制御だけでなく、分子レベルでの吸着制御の可能性を示している。最後に本研究で作製したナノ相分離構造の形成機構と特長について述べ、本研究の戦略・意義を説明している。

第二章では、タンパク質分子スケールのナノ相分離構造を作製し、その表面構造の特性を評価した。本研究ではナノ相分離構造として、親水性部位として 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)、疎水性部位として 3-(methacryloyloxy)propyltris(trimethylsilyloxy)silane (MPTSSi)を用いた両親媒性

ブロックコポリマーの合成についてまとめている。ブロックコポリマーの分子量やコーティング条件を変えることで、ナノ相分離構造のサイズやパターンの制御に成功した。また、作製したナノ相分離構造は水中でも安定した構造であることを明らかにした。さらに、濡れ性や硬さなど、タンパク質吸着や細胞接着に関わると報告されている表面物性についてまとめ、相分離構造のサイズとパターン以外は同じ表面物性をもつ材料表面を作製に成功した。

第三章では、ナノ構造が細胞接着に与える影響についてまとめた。吸着タンパク質のパターンが異なる表面をナノ構造体によって作製することで、パターンの違いが細胞接着に影響を与えることや、ナノ構造体によってタンパク質の構造変化が誘起されていることが明らかになった。ナノ構造体の存在によって、吸着したタンパク質のより構造変化起きやすくなったことで細胞の接着・伸展が誘起されることが示された。また、凝集して吸着したタンパク質間の距離が広い場合にはインテグリンの凝集が阻害され、接着初期での進展が遅れることも明らかになった。

第四章では、ナノ構造体のサイズとタンパク質分子のサイズによる吸着制御についてまとめた。タンパク質吸着サイトのサイズが異なる相分離構造を数種類作製し、サイズの異なるタンパク質分子の吸着量を測定した。タンパク質分子自身のサイズよりも十分に大きなタンパク質吸着サイトを有するナノ相分離構造上のみタンパク質が吸着したことから、タンパク質分子の選択的吸着が可能になると考えられる。また、タンパク質吸着サイトの総面積が狭い表面ではタンパク質分子が凝集して吸着することが示唆された。

第五章では、総括としてナノ相分離構造が誘起するタンパク質吸着状態と、それに応じた細胞接着の影響をまとめることで、タンパク質吸着と細胞接着における材料の新たなパラメータを提示し、複雑な材料-タンパク質間相互作用を理解につながった。また、作製したナノ構造体が生体内で用いることが可能な表面材料として、新たなバイオマテリアルにつながることを述べている。

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。