



Title	骨との固着能を有する高強度ハイドロゲルの開発およびその生物学的固着機序の解明に関する生体材料学的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	和田, 進
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12587号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/65949
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2328
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Susumu_Wada_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 和田 進

主査 教授 岩崎 倫政
審査担当者 副査 教授 山本 有平
副査 教授 清水 宏
副査 教授 田中 真樹

学位論文題名

骨との固着能を有する高強度ハイドロゲルの開発および
その生物学的固着機序の解明に関する生体材料学的研究

(A biomaterial study on development of double network hydrogel directly bondable to the bone and elucidation of the biological bonding mechanism)

関節軟骨損傷に対して現在行われている治療法には、それぞれに多くの課題がある。そうした中で、軟骨再生が期待できない病変部に対して用いる人工軟骨の開発が世界で待望されているが、実用化できた人工軟骨は未だ存在しない。申請者の研究グループでは、過去に実用可能な人工軟骨の開発を目指した一連の研究を行い、PAMPS/PDMAAm ダブルネットワーク (DN) ゲルを開発してその優れた機能特性を報告した。しかし、この DN ゲルを含むすべてのゲルは骨と接着しないという人工軟骨開発の障壁が存在した。そこで申請者は DN ゲルを骨組織に接着させるために、バイオミネラリゼーションを応用した手法でハイドロキシアパタイト (HAp) を被接着面のみに複合化した HAp/DN ゲルを新たに開発し、von Kossa 染色、透過型電子顕微鏡 (TEM)、熱重量-示差熱分析、圧縮破壊試験を行ってそのナノ構造および材料特性を解析した。そして HAp/DN ゲルの表層内部には径約 10 μm の HAp ナノ結晶 (200–600 nm) 集合体で形成されていること、および高い含水率 (87%) が維持されているにも関わらず 7 MPa の破断強度を有していることを明らかにした。さらに申請者は生体内における骨接着性を評価するために、日本白色家兎の大腿骨滑車に DN と HAp/DN ゲルを埋植する *in vivo* 研究を行い、組織学的評価、押し出し力学試験による力学的評価、マイクロ CT による画像評価、TEM を用いた観察を行った。そして HAp/DN ゲル内の HAp ナノ結晶が周囲の骨原性細胞の生物学的な骨リモデリング反応を誘導し、境界領域にゲル内に骨とのハイブリッド層が形成されることによってゲルと骨が強固に固着されることを明らかにした。

審査にあたり、副査の山本有平教授から DN ゲルに HAp を複合化させる方法と過去の方法との差異について質問があり、申請者はリン酸カリウムと塩化カルシウム溶液の濃度が濃く pH が高いこと、浸漬時間が短いことが新しい点であり、その結果、初めて表層に限局して HAp 結晶をゲルに複合化させることが出来たと回答した。また、ゲルの内部への細胞侵入の有無とそれによる材料劣化に関して質問があり、申請者は DN ゲルの網目は数ナノメートルと小さいので細胞はゲルの中に侵入できないことを TEM で確認したこと、および材料劣化は起こらないと回答した。副査の田中真樹教授から、関節軟骨損傷や変形性膝関節症に対して現在行われている治療とその問題点に関する質問があり、申請者は骨髄刺激法、自

家骨軟骨柱移植術、自家培養軟骨移植術、人工関節置換術の利点と欠点を的確に説明した。また、接着剤によるゲルと骨との接着法の可能性に関する質問があり、申請者は90%以上の水を含むゲルと骨を接着できる安全・強固な接着材は現時点では開発されていないこと、もし開発されたとしてもそのような接着形態では経時的な「緩み」の問題を回避することが困難であることが予想されることから、ゲルと骨との生物学的直接接着こそが問題解決へ向けた最良の方法と考えられると回答した。また、今後のゲルを用いた研究の発展の可能性について質問があり、申請者は軟骨の他に、半月板、靭帯の治療への応用を検討していると回答した。副査の清水宏教授から、細胞が内部に侵入して最終的に生体に吸収される種類のゲルと今回用いたゲルの相違点について質問があり、申請者は生体吸収性ゲルは軟骨再生の誘導を目的としているのに対し、本研究のゲルは非吸収性であって、軟骨再生が見込めない関節において人工軟骨として半永久的に軟骨機能を代替することを目指している点が異なることと回答した。主査の岩崎倫政教授から、繰り返し負荷に対するゲルの長期耐久性について質問があり、申請者は12週間の期間内では問題となるような摩耗や損傷を起こさなかったことを確認しているが、今後は更に長期の評価を予定していると回答した。また、HAp/DNゲルに対する細胞応答を更に解明していくにはどのような実験手法が考えられるかという質問があり、申請者はex vivoでの細胞培養実験系を確立し、シグナル伝達や遺伝子発現を調べる必要があると回答した。

申請者の研究における骨との固着能を有する高強度ハイドロゲルの開発は生体材料研究領域に大きなインパクトを与えるとともに、その生物学的固着機序の解明は次世代型人工軟骨の開発研究に大きな前進をもたらした点が高く評価でき、この研究成果は今後の生体材料学の発展に大きく貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。