



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Near-infrared light-boosted antimicrobial activity of minocycline/hyaluronan/carbon nanohorn composite toward peri-implantitis treatments [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	小西, 大輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16440号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94861
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Konishi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 小西 大輔

審査担当者 主査 教授 坂口 究
副査 教授 吉田 靖弘
副査 教授 黒嶋 伸一郎

学位論文題名

Near-infrared light-boosted antimicrobial activity of minocycline/hyaluronan/carbon nanohorn composite toward peri-implantitis treatments

（ インプラント周囲炎治療を目的とした近赤外光応答性ミノサイクリン／ヒアルロン酸／カーボンナノホーン複合体の抗菌効果の検討 ）

審査は、主査および副査が一堂に会し、論文提出者が論文内容の要旨について説明した後、その内容について審査担当者が口頭試問を行った。

学位申請者が説明した論文の内容を以下に示す。

歯科インプラント治療は、歯を喪失したときに行われる治療法の一つであり、近年急速に普及している。しかしながら、インプラント周囲炎が深刻な問題になっている。したがって、インプラント周囲炎に対する効果的な薬物送達システム（DDS）と治療法の開発が喫緊の課題となっている。カーボンナノホーン（CNH）は、光熱効果を持つナノ炭素材料であり、DDSでの使用が期待されている。

本研究では、インプラント周囲炎の治療法の開発を目指して、ミノサイクリン／ヒアルロン酸／CNH（MC/HA/CNH）複合体の近赤外光（NIR）応答性を利用した光線療法を検討を行った。

CNH 分散液に HA 溶液および MC 溶液を順次添加し、振盪しながら近赤外光を照射後、混合物を遠心分離し、MC/HA/CNH 複合体を作製した。TEM 観察を行うと、CNH に特徴的な構造が観察され、MC/HA/CNH の調製過程において、CNH の元の構造が保たれていることが示された。吸光度測定および熱重量分析を行うことにより MC が CNHs に担持されていることを確認し、MC の徐放能を検討したところ、MC/HA/CNH は MC/CNH よりも多くの MC を放出しており、CNH に HA を複合化させることが薬物放出に有効であることが考えられた。

MC/HA/CNH の薬効とその持続性を評価するために、48 時間透析後のサンプルと透析していないサンプルの細菌培養を検討した。*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. a.*) 菌懸濁液に MC/HA/CNH 水溶液を添加し光照射後、菌懸濁液を寒天培地に播種して嫌気培養を行い、48 時間後にコロニー数計

測を行った結果、細菌生存率は、近赤外光の照射なしで約 40%、照射ありで 0% となり、有意差が認められ、HA/CNH の光熱効果が関与していることが推察された。次に、MC/HA/CNH を 48 時間透析後に同条件で実験したところ、MC 単独で培養した細菌生存率と有意差が認められた。これらの結果から、抗菌効果は 48 時間透析後も持続し、光熱活性の可能性があることが確認された。

MC/HA/CNH の細胞毒性を確認するために、マウス線維芽細胞 NIH/3T3 および骨芽細胞 MC3T3-E1 に MC/HA/CNHs 水溶液を添加して光照射し、48 時間後の DNA 含有量を定量化した。線維芽細胞の生存率に有意差は認められなかった。一方、骨芽細胞の生存率は、コントロールと比較して低かったものの、MC のみに暴露された細胞の生存率よりも高かった。

申請者は、以上の学位論文において、近赤外光とミノサイクリン／ヒアルロン酸／カーボンナノホーン複合体を外科的処置と組み合わせて使用することにより、インプラント周囲炎に応用できる可能性があるとの結論を得た。

審査では、各審査委員から、論文内容および関連事項について、以下の項目を中心に質問がなされた。

1. NIR と MC/HA/CNHを用いた、想定される臨床応用と治療効果について
2. CNHに担持する抗菌薬をミノサイクリンとした理由について
3. 細菌への効果測定において A_0 、 a_0 菌を用いた理由について
4. 細胞への影響を検討するために線維芽細胞と骨芽細胞を用いた理由について
5. CNHに対する周囲組織の免疫反応、長期的な影響、体内動態について
6. NIR照射でMC/HA/CNH抗菌効果が上昇するメカニズムについて

以上の質問に対して、学位申請者から、十分な説明および明快な回答が得られるとともに、臨床応用に向けた今後の展望に関する解説がなされた。

申請者の学位論文は、ミノサイクリン／ヒアルロン酸／カーボンナノホーン複合体の作製、近赤外光により抗菌効果が増強すること、透析後も薬効が維持されること、さらに、カーボンナノホーンの生体材料への応用の可能性を示すなど、その内容は高く評価された。よって学位申請者は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。