

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Controlled release and immobilization of insulin-like growth factor for design of bioactive materials
著者(和文)	YunHeo
Author(English)	Yun Heo
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11339号, 授与年月日:2019年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小畠 英理,上田 宏,西山 伸宏,田巻 孝敬,三重 正和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11339号, Conferred date:2019/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名			
		氏 名	職 名		氏 名	職 名
論文審査 審 査 員	主査	小 畠 英理	教授	審査員	三 重 正和	准教授
	審査員	上 田 宏	教授			
		西 山 伸宏	教授			
		田 巻 孝敬	准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Controlled release and immobilization of insulin-like growth factor for design of bioactive materials」と題し、英語で書かれ、四章より構成されている。

第一章「General introduction」では、まず本論文の主題となるインスリン様成長因子（IGF）についての説明がされている。一般的に、成長因子が、どのような作用をもつタンパク質として存在するかを例示しながら、IGFの特徴について解説している。続いて、生体材料について述べている。医療に用いられる生体材料は人工臓器材料、再生医療材料、ドラッグデリバリー材料として様々なものがこれまで開発されてきており、それらが天然物由来のものと石油からの合成物に分類され、各々に長所、短所があることが解説されている。そしてこのような生体材料は一般に生体への積極的な働きかけがないために、成長因子などにより細胞機能を制御することの重要性が述べられ、その方法として制御された徐放システムの構築と固定化があることが述べられ、シグナル伝達の特徴が議論されている。そして最後に本研究の目的と意義を明らかにしている。

第二章「Controlled release of IGF」では、生体材料として多糖のアルギン酸を用いた IGF の徐放システムについての研究が述べられている。フラン導入アルギン酸を合成し、光増感剤として食紅で用いられるローズベンガルや、より細胞毒性の低いビタミン B2 であるリボフラビンを用いた可視光硬化型の素材を調製し、よく知られたカルシウム架橋型のアルギン酸ゲルとの物性比較や内包した物質の徐放性比較を行っている。アルギン酸へのフラン基の導入は、アルギン酸のカルボキシル基を活性エステル化し、フルフリルアミンを混合することによって行っている。フルフリルアミンの仕込み比を変えることによりフラン基導入量の異なるアルギン酸誘導体の調製を実現している。次に、可視光硬化型ゲルでは光照射時間とゲル化の関係、カルシウム架橋型ゲルではカルシウム添加後の時間とゲル化の関係を調べている。その結果、両者ともほぼ 6 分後にはゲル化が終了することを明らかにしている。このようなゲル化物の粘弾性を調べると、光架橋型の貯蔵弾性率 G' は高濃度カルシウム架橋型と同等の値が得られ、損失弾性率 G'' においてはほぼ同程度かむしろ高い数値が得られることを明らかにしている。以上より、光架橋型アルギン酸が十分な物性をもつとともに、一方でカルシウム架橋型とは異なる架橋構造を形成している可能性を示している。このように調製されるゲル化物に物質を内包し、徐放挙動を調べている。異なる分子量の蛍光標識デキストランを混合してゲル化を行い、その後徐放挙動を調べると、内包物の分子量が高いほど徐放速度が低くなることを明らかにし、分子量 1 万のデキストランでは完全に放出されるのに 100 時間程度を要することを示している。アルブミンや IGF の放出速度は、これらと同じ分子量のデキストランとほぼ同程度の放出速度となり、内包物の分子形状にはあまり関係なく放出速度が決まることを明らかにしている。また、IGF 徐放下での細胞培養を行うと、放出濃度に応じた細胞成長が観測されることを示している。

第三章「Immobilization of IGF」では、IGF を無機、有機問わず様々な材料に固定化できるように改変する研究が記載されている。ムール貝が分泌する水中接着タンパク質の活性部位に存在する 3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(DOPA)を導入した IGF を固相法で合成している。この IGF 誘導体は分子量 8500 程度であるが、質量分析でその合成を確認している。チタン基板やポリスチレン基板への吸着が水晶振動子マイクロバランスで定量され、DOPA 導入によりこれら表面への吸着能が飛躍的に高まったことを示している。そしてこのように IGF 誘導体が吸着結合した表面では細胞成長促進活性が飛躍的に上昇し、その効果は修飾しない IGF よりも高いことを示している。これは、固定化により細胞への取り込みが抑制され長期間にわたり成長シグナルが伝達されるためと考察している。さらに、チタン基板上での骨分化への影響も調べられ、成長促進だけでなく、分化も同様に溶解状態の無修飾 IGF より高い促進をすることを明らかにしている。

第四章「General conclusion」では第二章、第三章で得られた結果を総括すると共に、本研究で取得された徐放システムと固定化方法の有用性と更なる改善点、および今後の展望について述べている。

これを要するに、本論文は IGF を素材としてそれを徐放したり固定化したりすることにより、材料に生体機能性を付与した新たな医用材料への応用の可能性を示しており、工学上並びに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は博士（工学）の学位論文として十分に価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。