

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	骨疾患の治療を目指した水酸アパタイト/コンドロイチン硫酸多孔粒子とタンパク質との吸着・放出の制御に関する研究
Title(English)	Research related to Formulation of Proteins and Hydroxyapatite/Chondroitin Sulfate Porous Microparticles
著者(和文)	渡邊元
Author(English)	Hajime Watanabe
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10618号, 授与年月日:2017年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:生駒 俊之,鶴見 敬章,中島 章,宮内 雅浩,松下 伸広
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10618号, Conferred date:2017/9/20, 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

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	渡邊 元	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	生駒 俊之	准教授	松下 伸広	准教授
	審査員	鶴見 敬章	教授		
		中島 章	教授		
宮内 雅浩		教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「骨疾患の治療を目指した水酸アパタイト/コンドロイチン硫酸多孔質微粒子とタンパク質との吸着・放出の制御に関する研究」と題し、5章からなっている。

第1章「序論」では、本研究の背景と目的について述べている。モノクローナル抗体やサイトカインをはじめとした代表的なタンパク質医薬品の皮下注射製剤に関する作用機構、全身性の骨代謝・骨免疫疾患および局所性の骨疾患の治療の現状と課題を述べるとともに、局所性の骨疾患に対して治療効果を向上させるために必要な担体の形態、素材およびタンパク質の投与経路・放出特性を提案している。水酸アパタイト (HAp) とコンドロイチン硫酸 (ChS) とのナノ複合体とタンパク質の相互作用、さらに生体微量必須元素である亜鉛イオンによる徐放化を目指す本論文の意義について記述している。

第2章「多孔質微粒子の作製とタンパク質との相互作用と放出特性」では、湿式法で合成したナノ複合体 (HAp/ChS) 懸濁液をスプレードライ法により、平均粒子径が $4\mu\text{m}$ で気孔径が 30-60nm の真球状の多孔質微粒子を作製し、その特性を検討している。ゼータ電位測定では、ChS との複合化により多孔質微粒子の表面は負に帯電しており、酸性タンパク質や中性タンパク質と比べて、塩基性タンパク質の吸着特性に優れていること、気孔内で吸着したタンパク質に対して亜鉛イオンを作用させるとタンパク質の放出を制御できることを明らかにしている。さらに、免疫グロブリン (IgG) の吸着現象を吸着理論モデルで数理的に解析し、ナノ複合体の表面に IgG の末端が吸着することを見出している。亜鉛イオンの処理は、IgG の吸着量の増加だけでなく、初期の過剰な放出を抑制して持続的な放出を可能にすること、また微粒子内に結合した亜鉛イオンが溶液中には放出されないことを示している。これらのことから、負に帯電したナノ複合体の表面に亜鉛イオンが相互作用すると、気孔内での電荷バランスが中性に近づき、静電的相互作用から IgG の気孔内拡散が亢進するモデルを提案している。すなわち、粒子に吸着していない IgG は亜鉛イオンとの相互作用で気孔内に入り込み担持量を増加させる。また、IgG の放出曲線に Higuchi 式を用い、気孔内における IgG の拡散速度と、放出速度を増加させることを考察している。

第3章「多孔質微粒子からの破骨細胞形成抑制因子の放出特性」では、骨吸収抑制作用を有する破骨細胞形成抑制因子 (OPG) を多孔質微粒子に担持させ、第2章で確立した亜鉛処理を行い、試験管と動物実験により、その有効性を検討している。亜鉛イオンを添加することで、初期の過剰な放出が抑制され、直線的に OPG が7日間にわたり放出されることを明らかにしている。すなわち、亜鉛イオンの添加効果は、薬物送達システムにおけるモノリシック型の放出特性を示す多孔質微粒子に対して、リザーバー型の放出特性にすることである。さらに、OPG を担持した微粒子をラットの皮下に全身投与したところ、発熱や炎症性などの毒性反応は認められず、OPG の血中濃度が4日間にわたり持続することを明らかにしている。これは、試験管内での放出特性と相関する結果であった。

第4章「骨形成促進薬と多孔質微粒子を用いた骨再生」では、骨芽細胞に作用して骨形成を促進する抗スクレロステチン抗体 (Sclmab) を担持させ、第2章で確立した独自の亜鉛処理を行った微粒子をラット大腿骨遠位部の骨孔に投与し、投与部位の炎症性や骨量変化を評価している。3週における組織切片の観察の結果、炎症性細胞の遊走は認められず、作製した担体および亜鉛処理した担体は生体に対して安全であることを明らかにしている。投与部位の新生骨量を定量的に評価するため、組織切片の写真を画像解析して数値化したところ、亜鉛イオンで処理した微粒子はコントロール群だけでなく微粒子のみ投与した群に対しても有意に骨量を増加させていることを明らかにしている。また、マイクロ CT の写真から、投与部位の周囲で骨吸収は認められなかった。すなわち、亜鉛処理した微粒子製剤の局所投与は、骨吸収を惹起せず、骨孔内に滞在した微粒子から Sclmab を適量だけ放出させ、局所濃度を上昇させて骨形成を促進させる。

第5章「総括」においては、各章の結果をまとめ今後の研究課題を提言している。これを要するに、本論文は、骨成分である HAp と ChS のナノ複合体からなる多孔質微粒子とタンパク質との吸着現象、および微粒子に亜鉛イオンを添加する製剤化技術とを検討し、微粒子の気孔内の静電的相互作用を制御して局所又は全身に投与するタンパク質を徐放化する技術を確認したものであり、工学上なら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、十分価値あるものと認められる。