

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:小島 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)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 化学環境学 専攻
Department of
学生氏名： Yun HE0
Student's Name

申請学位(専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員(主)：
Academic Supervisor (main)
指導教員(副)：
Academic Supervisor (sub)

要旨(和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx. 2000 Japanese Characters)

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して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、sの特徴が詳細に議論されている。そして最後に IGF を用いた徐放システムと固定化システムについて 2 章以下で述べられる概要が記載されている。

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、IGF の徐放システムについて研究が述べられている。特に、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た。

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われた。カップリング反応により新たにアミド結合が生じることが全反射型フーリエ変換赤外分光法により明らかになった。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た。導入量は NMR を使って求められた。

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が調べられた。すると両者ともほぼ 6 分後にはゲル化が終了することがわかった。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には及ばないものの数百パスカルという同等の値が得られ、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結果となった。これは、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おり、それが議論されている。

このように調製されるゲル化物に物質を内包し、徐放挙動が調べられた。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がわかり、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時間を要することがわかった。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（線状か球状か）にはあまり関係なく放出速度が決まることが明らかになった。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が示された。

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を固相法で合成した。このIGF誘導体は分子量8500程度であるが、マスペクトルでその合成が確認されている。チタニウムやポリスチレン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が示されている。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よりも高いことが示された。これは、固定化により細胞内在化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されている。さらに、チタニウム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が明らかにされている。

第四章「General conclusion」では各章を総括すると共に、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、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で材料に新たな細胞機能制御の生体機能性を付与できることで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。

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THE S I S S U M M A R Y

専攻 : 化学環境学 専攻
Department of
学生氏名 : Yun HEO
Student' s Name

申請学位 (専攻分野) : 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員 (主) :
Academic Supervisor (main)
指導教員 (副) :
Academic Supervisor (sub)

要旨 (英文 300 語程度)
Thesis Summary (approx. 300 English Words)

Growth factors are included in cell proliferation and differentiation, and various growth factors have been developed. But, the growth factors require biomaterials as drug delivery to be more effective, due to their short biological half-life and lack of continuous stability. So, the growth factors can be used together with biomaterials as a carrier to promote the cell proliferation and differentiation. Among growth factors, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) has reported attention as a therapeutic factor. It has been shown to improve the proliferation of cells and reverse the inhibition of osteogenic differentiation by implants.

As a carrier, visible light-reactive alginate was prepared by coupling with furfurylamine. The prepared furfuryl-alginate (F-Alginate) formed gel in the presence of a photosensitizer such as Rose Bengal or riboflavin under visible light irradiation. Rapid gelation was observed in the high content of furan group. When the formed gel was measured by a rheometer, interestingly the F-Alginate has high storage modulus G' comparable to the conventional Ca^{2+} -induced gelation. The release rate of encapsulated substances depended on their molecular weights. The higher molecular weight of encapsulated dextran, the slower release was observed. These releasing behaviors were comparable to Ca^{2+} -induced gel. The cell growth was enhanced in response to the released IGF-1 and was prolonged by sustained IGF-1 release from the high molecular weight F-Alginate hydrogel.

Underwater adhesive proteins have inspired design of various functional materials. Here one of the key amino acids 3,4-dihydroxyphenylalanine in the adhesive proteins was incorporated into a growth factor polypeptide, IGF-1, to add adhesiveness for immobilization. The IGF-1 derivative adhered to various substrates involving organic and inorganic materials and enhanced cell proliferation and bone differentiation of osteoblast cell. It was attributed to a long-lasting cell signal transduction triggered by the bound IGF-DOPA without internalization.

備考 : 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意 : 論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).