

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 王 悦

論 文 題 目 Biological Material Application for the Development of
Regeneration-enhancing Medical Device
(生物由来材料を用いた再生促進型医療機器開発)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学准教授	加藤 竜司
委 員	名古屋大学教授	人見 清隆
委 員	名古屋大学教授	饗場 浩文
委 員	名古屋大学助教	蟹江 慧

論文審査の結果の要旨

王悦氏の提出論文「Biological Material Application for the Development of Regeneration-enhancing Medical Device (生物由来材料を用いた再生促進型医療機器開発)」は、移植型医療機器における従来の開発コンセプトに対して、「移植部位における再生能の促進」という新たな機能設計の重要性の可能性を提唱するものであり、特に生物由来材料を用いた再生促進機能獲得に向けた加工・成形・評価法について多面的に検証を行った研究である。

現在の生体内移植型医療機器の開発では、物理的・機械的な機能を補助することで失われた生体機能の修復や保全を目指す機能設計が多い。また、長期的な体内留置の観点から安全性・長期持続性が強く意識され、単純な組成の有機高分子や、分解性の少ない無機材料が選択されることが多い。その結果、医療機器の多くは材料の単純さから生体親和性に乏しく、想定外の生体応答（炎症や線維化）のリスクを未だに制御することができていない。一方で、近年の再生医療や組織工学研究の発展からは、「再生促進機能」の制御によって、従来の医療機器では不可能であった治療効果や副作用の低減が可能となることが示されつつある。このため、近年新しく開発される医療機器の設計指針には、**Risk and Benefit** というバランスを満足させながらも、単純さの追求から脱却し、生体の再性能に学んだ高度な機能を付与するコンセプトが強く期待されるようになってきている。

しかし、再生促進機能という新しい機能性開発のための革新的研究指針と、医療機器としての安全性・有効性を保持するための保守的設計指針は、両立が極めて難しい。現実性だけを追い求めれば、従来通りの材料や加工方法の組み合わせを工夫しただけの機能設計となり、製品としての優位性を維持できないばかりか、従来の医療機器機能以上の治癒効果を期待することは難しい。しかし逆に、高機能化を求めすぎた機能開発を行うと、長期安全性の担保や安定した製造プロセスの確立が難しくなり製品化を困難にする。特に、再生医療や組織工学研究から見いだされた知見の多くは革新的ではあるが、材料としての安全性や製造安定性を担保することや、複数細胞を用いた長期培養の再現性を担保することなどが極めて困難なケースが多く、実用化に至らないものが多い。即ち、医療機器開発の現場は、再生機能という新しい機能の有効性を知りながら、これを実現する技術や方法に困窮しているジレンマに苦しんでいる。

王氏が取り組んだ研究は、上述の医療機器開発のジレンマを克服すべく、「安全性や移植実績の高い生物由来材料の特性と機能性を最大に活用した医療機器開発」を目指し、医療機器製品開発としての実現可能性の高い新規医療機器材料の開発に取り組んだ研究である。

本論文は、全4章で構成され、第1章では、医療機器開発の現状と課題について記述し、特に再生促進型医療機器の可能性と課題について整理している。第2章では、術後癒着防止シートの開発を目標として、生物由来分子の中でも多糖類とコラーゲン

という生体由来材料を用いて癒着防止能と損傷部位の再生能という背反する2つの機能を1枚のシート両面に共存させる新しいハイブリッドマテリアルの開発を行っている。第3章では、新しい医療機器材料表面改質分子の開発を目標として、アビエチン酸を主成分とする天然由来樹脂成分ロジンを用いた高分子材料表面の機能化効果について検証を行っている。第4章では、上記内容を総括するとともに、今後の医療機器開発における再生医療促進能設計の将来展望と技術課題について論じている。2章、3章にて得られた結果を再度考察し、の今後の課題と展望に関して論じている。

第2章の研究では、これまでの癒着防止材料が「患部同士の接触を物理的に遮蔽する機能」という単一機能しか設計できていなかった問題解決に向け、損傷部位の再生促進を担う細胞接着性機能と、癒着防止を担う細胞の接着阻害機能という背反する細胞制御特性をシートの表裏に配した2層型CMC-コラーゲンビトリゲル膜(Bi-layered carboxymethyl cellulose (CMC)-collagen vitrigel membrane : Bi-C-CVM)の開発を実現している。Bi-C-CVMは、細胞接着性や物理強度に優れながらも癒着を誘引してしまう特性をもつコラーゲンビトリゲルと、癒着防止機能を有しながらも形状維持や臓器被覆などのハンドリング特性の極めて低いCMCの2つの長所をハイブリッドさせ、短所を打ち消した融合材料であり、これまで化学架橋を行わなければ得られなかった生体組織に近い物理強度と細胞親和性を有する全く新しいバイオマテリアルであり、その開発成果は画期的であると評価できる。また王氏の研究は、新規材料の開発に留まらず、その加工法を詳細に検証・最適化することで、再現性の極めて高いBi-C-CVM製造法の確立に至っており、材料開発の基礎から医療機器製品製造までを一貫して繋ぐ、実用性の高い医療機器基盤開発成果であると高く評価できる。第3章の研究では、従来可溶化成分として抗菌性、免疫抑制機能、血管内皮細胞の遊走性向上機能を与えることが知られていた天然樹脂ロジンにおける、高分子材料表面機能化分子としての有効性について詳細な分析・評価を行い、いくつかの有用なアビエチン酸構造を特定するに至っており、大量生産可能で従来工業基盤材料にしか用いられることのなかった生物由来材料の医療応用へと踏み出させる挑戦的研究成果であると評価できる。

近年日本の医療機器市場は、海外製品にシェアを圧倒的に奪われており、低迷の一途を辿っている。その大きな要因の一つに、医療機器開発研究を担うべき医工連携基礎研究において「実現性」を視野に入れた研究が少ないことが挙げられる。王氏の研究は、医工連携における医療ニーズを工学技術によって満たそうとする研究であるとともに、現状の医療機器開発における実現性を強く意識し、シンプルな生物由来材料の緻密な組み合わせ加工研究によって再生促進能という高度な機能性設計を実現しようとした挑戦的研究であり、独創的な成果を得ていると高く評価した。

以上より、本論文の提出者である王悦氏は、博士(創薬科学)の学位を受ける十分な資格を有すると判断した。