

主論文の要約

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

氏名

王 悦

生体内に移植される医療機器では、物理的・機械的な補助効果として生体機能の修復や保全効果を狙った設計が多く、安全性・長期持続性を重視するがあまり、単純な有機高分子組成や分解性の少ない無機材料が選択されることが多かった。結果、医療機器の多くはその素材の単純さから生体親和性に乏しく、想定できなかった生体応答による副作用や移植周囲の炎症や線維化などが長期化することが患者のリスクを高めてしまう問題があった。

しかし近年、再生医療や組織工学研究の発展によって、生体内の疾病や損傷の治療には多様な細胞応答を調整・制御する「再生の促進」が極めて重要なことが解明されてきた。結果、医療機器の設計指針として、単純さの追求から脱却し、複数の治療メカニズムの制御を実現する高機能化が「製品の優位性」として求められるようになってきている。

しかし、医薬品と同様に、医療機器開発には承認審査のための臨床治験の重圧がのしかかり、安全性・有効性の担保のための機器設計が重要視される。これは製品としての実現性と高機能化のための革新性のバランスの問題として理解される。高機能化を求めるあまり、安全性の低い材料や設計プロセスを採用することは承認の可能性を低めてしまう。また、高機能化や先端科学の導入は、安定かつ高精度な大量製造を難しくしてしまう側面もある。一方、従来通りの材料や加工方法の組み合わせで製品設計を行うと、より有効な治療効果が期待できないばかりか、製品としての革新性や優位性を失い市場競争に勝つことができない。結果、新規医療機器開発で用いることができる材料や成形加工方法には常に暗黙の限界があり、分子そのものとしては安全実績の高い材料に縛られた範囲において、その加工・成形・製品化の工程の先進性によって革新的な治療効果と高度な製品機能設計を両立させることを目指す研究開発が求められている。

我々の研究グループはこれまで、上記医療機器開発研究のジレンマの中でも、高度な医療機器材料設計と安定・簡便な機器設計を両立させた『再生促進型医療

機器』の開発を行ってきた。特に我々の開発してきた医療機器開発のコンセプトは、「生体内の複数の機構・応答を制御仕分ける」ことを目指した材料設計とその表面設計である。具体的には、細胞選択的な接着性を制御するペプチド配列のデザインや、物理化学的特性の設計による細胞選択的界面の設計である。筆者は、このような再生促進型医療機器開発には、目標とする手術後の生体内再生メカニズムに学び、複数の再生促進機能を同時に発現することを可能にする材料設計～機器開発までを行うことを着想した。

本研究では、このような生体内再生メカニズムを医療機器表面上で再現するための研究コンセプトとして「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、大きく2つのタイプの医療機器材料の開発に向けて、実現可能性の高い医療機器開発研究を遂行した。

第一に、術後癒着を防止するための癒着防止シートの開発を目指し、簡便かつ大量の工業生産を可能にする生体高分子のハイブリッドマテリアルの開発を行った。具体的には、細胞親和性の高いコラーゲンと癒着防止などの機能を有する **carboxymethyl cellulose (CMC)** を用いた2層ビトリゲル成膜技術を開発し、全く異なる細胞親和性を各面に付与した癒着防止シートの開発を行った。第二に、人工血管やステントなどの血管内留置材料の細胞親和性向上を目指し、簡便に表面改質を可能にするコーティング材料と技術の開発を行った。具体的には、アビエチン酸を主成分とする天然樹脂ロジンを用いて培養基材・医療用基材表面に細胞接着性の制御界面を安定的に付与する技術開発を行った。

本論文は、4章で構成されており、移植型医療機器の現状と課題をまとめた序章（第1章）、コラーゲンと多糖の2面性ビトリゲルによる癒着防止シートの開発：作製、特性評価、表面分析、および細胞接着アッセイ（第2章）、ロジンを用いた材料表面改質と物理的・生物的特性評価（第3章）、医療機器開発の今後の課題と展望（第4章）である。

以下に各章の具体的な内容を述べる。

第1章では、医療機器開発の現状と課題について記述した。特に再生促進型医療機器という今後求められる多機能医療機器について、その可能性と課題を整理した。

第2章では、コラーゲンと多糖の2面性ビトリゲルによる癒着防止シートの開発：作製、特性評価、表面分析、および細胞接着アッセイに関してまとめた。癒着防止シートには、外科手術を施した臓器面に対しては再生を促進させたいが、臓器面と腹腔面が結合してしまうと癒着が生じてしまう。そのため、片面には再

生能、もう片面には組織非接着能が必要とされる。そこで、本章では、2面性を有する癒着防止シートの開発に着手した。シート作製には、ビトリゲルと呼ばれる手法を用いた。ビトリゲルは、通常のハイドロゲルをガラス化させることで得られる、安定した状態にあるゲルであり、高強度かつ化学架橋を伴わないため簡便製造可能という利点を有している。2面性を獲得するために、再生能に関してはコラーゲンを選択し、組織非接着能としては多糖である CMC を用いた。コラーゲンや CMC は、止血剤や癒着防止シート等ですでに利用されており、医療機器材料としての安全性が高い。種々の検討により、安定して作製可能な2層型の CMC-コラーゲンビトリゲル膜 (Bi-C-CVM : Bi-layered CMC-collagen vitrigel membrane) の作製に成功した。Bi-C-CVM の細胞接着性に関して検証を行い、CMC が細胞非接着性の機能を有した状態での膜あることを示した。さらに、2面性を有していることの検証を、接触角等の物性値を計測することや、生体組織を用いた接着強度を計測することで評価した。また、Bi-C-CVM 自体の特性として、高い吸水性・保水性や、引っ張り試験による力学強度、さらには生分解性に関して検証を行い、癒着防止シートとしての詳細な特性データを取得した。

第3章では、ロジンを用いた材料表面改質と物理的・生物的特性評価に関してまとめた。ロジンは松の木から採れる、アビエチン酸を主成分とする天然樹脂である。工業用の塗料に使用される一方で、絆創膏の接着剤にも配合され、日本薬局方にも収載されている。また、抗菌作用、抗炎症作用、血管新生作用等の報告もあり、生物学的な機能を有していることも知られている。しかしながら、ロジンの生物学的な使用方法としては、溶液に添加する方法でしか実施されておらず、高分子材料に対して機能化された例は存在しなかった。そこで本章では、ロジンを高分子材料表面に簡便にコーティングすることで、材料表面の機能化ができるかの検証を実施した。評価する細胞として、血管内皮細胞を用い、種々のロジンに対してコーティング濃度の検証を行なった。その結果、ある濃度領域において、細胞接着効果が高くなることが確認された。また、その濃度領域はロジンの種類によって異なることも確認された。さらに、ロジンコーティングによる材料表面の濡れ性を接触角計により計測したところ、ロジンの種類により接触角が異なることも確認された。

第4章では、本論文を通して得られた実験結果から、医療機器開発の今後の課題と展望に関して記載した。