

本論文は、「Study on Surface Modification of Hydroxyapatite Particles and Evaluation of Their Hydration States and Protein Interactions (水酸アパタイト粒子の表面改質とその水和状態とタンパク質相互作用の評価に関する研究)」と題し、全 4 章で構成されている。

第 1 章では、骨補填剤の現状と課題をまとめており、バイオセラミック粒子を中心とした従来材料の例を挙げながら説明し、新しい補填剤創製の必要性を示している。そして、生体内における重要なタンパク質 (コラーゲン (Col), アルブミン (Ab)) の役割を示し、生体骨の主成分である HA との関係性を述べている。その生体骨には微量のケイ酸が含まれていることを挙げ、ケイ酸を含有した HA 粒子合成の必要性を述べている。次いで、HA 粒子表面は生体液中で水和層を形成し、その水和層がタンパク質相互作用へ影響することを概説し、特異的な水和層状態を形成するポリエチレングリコール (PEG) について説明し、HA 粒子表面の水和層状態を制御するためには、ケイ酸とポリエチレングリコール (PEG) によって表面改質する必要性を提唱し、本研究の意義と目的を示している。

第 2 章では、生体骨に含有されるケイ酸濃度を模倣したケイ酸含有 HA 粒子 (SiHA 粒子) を合成し、その粒子表面に PEG 鎖を修飾固定し、Col を吸着させ、水和層状態と Col フィブリル化の関係性を評価・考察している。合成された柱状形態の SiHA 粒子表面には微量のシリカ相が存在していることを示している。この SiHA 粒子が形成する水和層は HA 粒子と比較して、中間水成分の割合が増加しており、粒子表面への Col の直接的な接触を防ぐと考えられた。次いで、SiHA 粒子表面の PEG 鎖の修飾固定に伴って、粒子表面と弱く相互作用する自由水成分の割合が増加した。さらに、この自由水成分中の水分子の非対称伸縮振動成分の割合も増加することを見出している。次いで、粒子への Col 吸着状態を評価しており、PEG 鎖を修飾固定した SiHA 粒子では、反応時間に伴ってエネルギー散逸量変化が増加した後に減少へ転じたことから、Col の吸着に加えて Col のフィブリル化が示唆された。Col 吸着層の粘弾性物性と二次構造の解析結果からも、Col のフィブリル化が示唆されており、走査型電子顕微鏡観察によって、SiHA 粒子表面では Col のフィブリル化が抑制され、PEG 鎖の修飾固定によりフィブリル化が促進され、HA 表面の水和層状態と Col フィブリル化の関係を明らかにしている。

第 3 章では、カチオン性界面活性剤と PEG 鎖の存在下で、メソ多孔質シリカ (MS) によって HA を被覆した粒子 (MS/HA 粒子) を合成しており、Ab を吸着させ、粒子の水和層状態と Ab の二次構造の関係性を評価している。メソスケールのスリット状細孔を有する MS 相が HA 粒子を被覆しており、メソ細孔構造に起因する Ab の高い吸着能が示されている。MS/HA 粒子は、HA 粒子と比較して中間水の成分割合が増加しており、PEG 鎖の修飾固定により中間水成分の減少と自由水成分の増加が見られ、その自由水における水分子の伸縮振動成分が非対称化していることを見出している。中間水成分割合の高い MS/HA 粒子では Ab の変性が抑制され、自由水中の水分子の非対称伸縮振動成分が高い粒子表面では Ab の変性が促進された。これらの結果から、ケイ酸含有により増加した中間水成分が Ab の変性を抑制し、PEG 鎖の修飾固定によって Ab の変性を促進することが判明した。この傾向は第 2 章の研究結果を裏付けており、ケイ酸と PEG による HA 粒子の表面改質が水和層状態とタンパク質吸着状態の制御のために重要であることを明らかにしている。

第 4 章では、本研究で得られた知見を総括し、HA 粒子における水和層状態がタンパク質吸着状態の制御のために重要であると結論づけ、本研究における粒子を再生医療分野へ実用展開する際の展望を示している。

よって、本論文は工学上及び工業上貢献するところが大きく、博士 (工学) の学位論文として十分な価値を有するものと認める。