

|         |              |
|---------|--------------|
| 氏名(本籍地) | 水野 陽介        |
| 学位の種類   | 博士(工学)       |
| 学位記番号   | 博甲第 9794 号   |
| 学位授与年月日 | 令和 3年 3月 25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 審査研究科   | 数理解物質科学研究科   |
| 学位論文題目  |              |

Design of Inflammation-modulatory Biomaterials for Soft Tissue Regeneration  
(軟組織再生に向けた炎症性制御バイオマテリアルの設計)

|    |      |           |        |       |
|----|------|-----------|--------|-------|
| 主査 | 筑波大学 | 教授(連係大学院) | 博士(工学) | 田口 哲志 |
| 副査 | 筑波大学 | 教授(連係大学院) | 博士(工学) | 陳 国平  |
| 副査 | 筑波大学 | 教授(連係大学院) | 博士(工学) | 川上 亘作 |
| 副査 | 筑波大学 | 准教授       | 博士(農学) | 辻村 清也 |

## 論 文 の 要 旨

審査対象論文は、飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸が、それぞれ血管新生能、抗炎症性を誘導することに着目し、軟組織再生へ向けた炎症性調節材料創製を行ったものである。第1章では、創傷治癒プロセスにおける血管新生・抗炎症性の役割と、その軟組織再生への応用について説明がなされている。また、血管新生および抗炎症性を誘導する生体材料の先行研究と、それらの課題点について述べられている。第2章では、グラム陰性菌の細胞壁を構成するリポ多糖(LPS)を模倣したドデシル化タラゼラチン(C12-ApGltN)を合成し、生体組織に対して炎症の誘導とともに成長因子産生を促進する分子設計を行った。C12-ApGltN を水和させた C12-ApGltN ハイドロゲルをマウス皮下に注入すると、3日以内に成長因子を用いることなく血管新生が誘導されることを明らかにした。第3章では、C12-ApGltN ハイドロゲルの高い分散性を改善するために、C12-ApGltN をコアセルベーションによりマイクロ粒子化(C12-MP)した後に熱架橋を行うことで、酵素分解に対する耐性を向上させる検討を行った。C12-MP を水和した C12-MP ハイドロゲルは、熱架橋時間を調節することにより、マウス皮下において埋入後2~22日後まで血管新生を誘導する期間を調節できることを明らかにした。第4章では、LPSのリピドAを構成する飽和脂肪酸のひとつであるヘキサデシル基(C16)を修飾したApGltN(C16-ApGltN)を合成し、マイクロファイバー化(C16-FS)することで組織に接する面積を増大させ、かつ継続的な血管新生を誘導する検討を行った。C16-FS は成長因子を用いることなくマウス皮下において局所的な成長因子産生および血管新生を誘導した。一方、第5章では、抗炎症性を示す不飽和脂肪酸の一種である $\alpha$ -リノレン酸(ALA)をApGltNに修飾したALA-ApGltNを合成し、組織接着性と抗炎症性を併せ持つ創傷被覆材の設計

を行った。ALA-ApGln とポリエチレングリコール系架橋剤からなるハイドロゲル (ALA-gel) は、ブタ大動脈組織に対する接着性が向上した。さらに、活性化させた炎症細胞を ALA-gel 上で培養すると、細胞からの炎症性サイトカインの産生量が著しく低下した。本学位論文は、飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸を修飾したゼラチンにより炎症性を制御することで、血管新生および抗炎症性という観点から軟組織再生に対する有効性を検討した。

## 審 査 の 要 旨

### 〔批評〕

炎症の制御という観点から、成長因子を用いることなく血管新生を誘導する材料の設計と機能評価および抗炎症材料の設計と機能評価に関する研究を行った。血管新生を誘導する材料については、細菌の細胞壁を構成するリポ多糖(LPS)を模倣した炭素数 12 あるいは 16 のアルキル基を有するゼラチンを合成し、疎水性相互作用による物理ゲル、コアセルベーションにより調製した粒子の自己組織化ゲル、あるいはエレクトロスピニング法により調製したファイバーメッシュをそれぞれ調製し、細胞～生体内における血管新生誘導について評価を行った。また、in vitro におけるマクロファージ系細胞を用いた LPS のレセプターに対する阻害実験により血管誘導のメカニズムの一端を明らかにした点は評価できる。また、抗炎症材料については、不飽和脂肪酸修飾ゼラチンを合成し、これを用いた材料が軟組織接着性に加え、抗炎症効果を有することを in vitro において明らかにした。これらの研究成果により、これまで 7 件の論文が受理され、他 2 件の論文は投稿予定である。

### 〔最終試験結果〕

令和 3 年 2 月 19 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

### 〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。