

氏 名 (本籍)	佐々木 誠 (広島県)		
学位の種類	博士 (工学)		
学位記番号	博 甲 第 6419 号		
学位授与年月日	平成 25 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	数理物質科学研究科		
学位論文題目	Studies on surface-modified high-nitrogen stainless steel for cardiovascular and orthopedic applications (循環器系および運動器系疾患への適用を志向した表面修飾ニッケルフリー高窒素鋼に関する研究)		
主査	筑波大学教授	博士 (工学)	青 柳 隆 夫
副査	筑波大学准教授	博士 (工学)	陳 国 平
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	辻 村 清 也
副査	筑波大学准教授	博士 (工学)	田 口 哲 志

論 文 の 内 容 の 要 旨

(はじめに)

高齢者人口の増加に伴い、循環器系および運動器系の治療に対する需要がますます増加すると予想される。高度医療をさらに推進させるためには、これらの治療に利用される金属製医療デバイスの高機能化が不可欠である。そこで、本研究は、循環器系疾患治療用デバイスとして冠動脈ステント、運動器系疾患治療用デバイスとして骨代替材料および創外固定ピンに着目し、各々が対象とする生体組織に適した表面機能化金属材料を創製することを目的とした。

金属基材として、 N_2 ガス加圧式エレクトロスラグ再溶解 (P-ESR) 法によって作製したニッケルフリー高窒素ステンレス (HNS) を用いた。HNS は、Ni をほとんど含有しておらず、且つ優れた耐食性を有するため、Ni イオン溶出による炎症反応を発端とする種々の合併症を引き起こさない優れた基材として期待される。さらに、クエン酸から合成した架橋剤 (Trisuccinimidyl Citrate; TSC) を用いて、基材表面の高機能化を図った。TSC は三つの活性エステルを有しており、第一級アミノ基や水酸基と容易に反応することができる。本論文は、この特性を利用して TSC 固定化 HNS を調製し、各々の用途に応じて更なる表面修飾を行った成果をまとめた。

血管内皮細胞の増殖を促進する血管内皮細胞増殖因子固定化ニッケルフリー高窒素鋼

心筋梗塞や狭心症に対する治療法として、薬剤溶出性ステント (DES) を用いた冠動脈インターベンション術が主流となっている。既存の DES には、ニッケルイオンを含有する SUS316L や CoCr 合金が用いられており、ベアメタル埋入に伴う再狭窄を抑制するために薬剤が搭載されている。しかしながら、長期間埋入によるステント血栓症の増加が報告されている。その要因の一つとして、SUS316L や CoCr 合金から溶出されるニッケルイオンが指摘されている。そのため、ニッケルイオンを溶出せず、血管内皮形成能に優れたステントが望まれている。そこで本項では、ニッケルフリー高窒素ステンレス (HNS) 表面に、クエン酸から合成した架橋剤 (Trisuccinimidyl Citrate; TSC) によるエステル結合を介して、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-A)

を固定化し、血管内皮細胞に対する増殖促進効果を評価した。さらに、固定化 VEGF-A の経時的な脱離に起因する細胞増殖調節機構（レセプターダウンレギュレーション）についても評価した。

骨芽細胞の骨分化を促進する水酸アパタイト修飾ニッケルフリー高窒素鋼

水酸アパタイト（HAp）は、骨や歯に含まれる無機成分であり、骨誘導能を有する生理活性物質として知られている。そのため、HAp を表面修飾した基材は、運動器系医療デバイスに応用される。そこで本項では、優れた耐食性を有する HNS 表面に HAp を効果的に修飾する手法について検討した。HAp 修飾法として、pH8.1 に調製された EDTA-Ca/H₃PO₄ 水溶液を 90℃ に加熱する化学溶液法を用いた。さらに、得られた材料表面における骨芽細胞の機能評価を行った。HNS 表面は優れた耐食性を有するため、系へのイオン溶出がほとんどなく、これまでに報告されている化学溶液法ではリン酸カルシウム（CaP）形成を生じない。そこで、TSC を介して HNS 表面にグルタミン酸（Glu）由来のカルボキシル基を導入することにより、CaP 形成の促進を図った。

繊維芽細胞の初期接着を促進する表面機能化ニッケルフリー高窒素鋼

創外固定器による骨折治療では、体外から骨折部位を長期的に支持するために、ステンレス（SUS316L）あるいはチタン合金製のピンが用いられる。しかしながら、ピン表面への皮膚組織の接着不良が発端となる細菌感染がしばしば生じるため、軟組織への接着性の向上が要求される。ピン表面への水酸アパタイト修飾による組織接着効果は、中長期的には感染防御に有効であるが、手術直後における接着性の確保が課題となっている。これまでに述べた通り、TSC-i-HNS 表面は、第一級アミノ基に対する優れた固定化能を有している。このことは、培養液中に含まれる血清由来の細胞接着因子を直接固定化するのにも適していることを示唆する。そこで本項では、この特性を利用した細胞初期接着促進効果について検討した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

金属基材としてニッケルを含有しないニッケルフリー高窒素ステンレス鋼の循環器系疾患および運動機能系疾患のための材料基礎検討として、クエン酸から合成した架橋剤を用い、種々の活性を付与することによる生体成分との相互作用について検討した。これらの研究成果によりこれまで3件の論文が受理された。

平成 25 年 2 月 14 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。

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。