

氏名	水田 亮		
学位の種類	博士（工学）		
学位記番号	博 甲 第 8495 号		
学位授与年月日	平成 30年 3月 23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	Development of Tissue Adhesives Based on Amphiphilic Polymers for Biomedical Applications (医学応用のための両親媒性高分子を主成分とする組織接着剤の開発)		
主査	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	工学博士	長崎 幸夫
副査	筑波大学准教授(連係大学院)	博士(工学)	荏原 充宏
副査	筑波大学准教授(連係大学院)	博士(工学)	田口 哲志

論 文 の 要 旨

外科手術における創傷部の処置では血液などの漏出物を止め、迅速に創部閉鎖する事が求められる。縫合糸による創部の閉鎖は力学的強度に優れているため、最も一般的な手法として用いられている。しかし縫合糸による処置では高度な技術が求められる場合もあり、術者の能力に依存した周術期死亡率や手術時間の増加、感染による腫瘍形成のリスクが課題となっている。さらに、近年では患者の身体的負担低減や医療費の削減を目的として、手術箇所を可能な限り小さくする低侵襲手術が主流となっている。低侵襲手術において、より簡便でかつ迅速な創部閉鎖を実現するため、高分子ゲル材料で構成された外科用接着剤が注目されている。構造内での水分保持が可能な高分子ゲルを用いることで組織治癒の促進が期待され、分子設計により機械的特性やゲル化時間、分解性なども調整することも可能である。特に外科用接着剤として応用するためには、生体組織への高い接着性に加えて、生体親和性に優れることも要求される。

現在、外科用接着剤の高分子材料は、天然高分子あるいは合成高分子から構成されている。天然高分子が主成分の外科用接着剤としては、血液由来成分であるフィブリンやアルブミン、その他にはゼラチンや多糖類を用いたものが挙げられる。一方、合成高分子が主成分の外科用接着剤には、シアノアクリレート系モノマーやウレタン系ポリマー、さらには水溶性と生体親和性に優れたポリエチレングリコール系ポリマーを用いたものが挙げられる。これらの中でも現在、フィブリン系接着剤が最も臨床で用いられている。フィブリン系接着剤は血液由来成分であるフィブリノーゲンとトロンビンで構成されており、血液凝固機構

を利用したフィブリンゲルの形成によって生体組織の接着および創部閉鎖を行う。血液由来成分を用いていることから生体親和性に優れ、汎用性が高いという特徴を有している。一方で、血液や体液などの存在する湿潤環境において、生体組織への界面接着強度が低いために十分なシーリング効果が得られないという課題がある。そのため、外科手術中の湿潤環境において生体組織・臓器に接着し、優れたシーリング効果を発揮する外科用接着剤の開発が求められている。

このような背景を下に、審査対象論文は、組織接着剤の低い接着性と止血能に関する問題に、接着剤と生体組織間の相互作用の観点から、組織接着剤の分子設計を行い、生体に対する機能性を評価したものである。第 1 章では、現状の組織接着剤の課題と著者の取り組みの概要が述べられている。第 2 章では、組織接着剤の主成分としてゼラチンを選択し、疎水性分子を導入した疎水化ゼラチンの合成を行い、その界面接着性に与える影響を検証している。血管組織に対する耐圧試験結果から高い組織接着能を示し、長鎖アルキル基を有する接着剤がより効果的である事を明らかにしている。第 3 章では、疎水化ゼラチンで構成される組織接着剤の呼吸器外科領域への応用の可能性と接着メカニズムの考察が述べられている。疎水化ゼラチンを用いることにより肺組織欠損部に対するシーリング効果が改善されることを明らかにした上で、細胞および細胞外基質タンパク質との相互作用の分析を行っている。長鎖アルキル基を有するゼラチンが細胞接着性タンパク質フィブロネクチンとの結合定数が高い事を明らかにしており、細胞・分子が関与する接着メカニズムを考察している。第 4 章では、疎水化ゼラチン接着剤の癒着防止能について検証している。大腸組織に対しても高い接着性を示す一方で、硬化後のゲル材料表面は低い付着性を示すと述べられている。in vivo/vitro におけるゲル表面接着性の分析を行った結果、腹膜・盲腸間癒着を抑制する事を明らかにしている。第 5 章では、止血能改善のため、疎水化ヒアルロン酸の合成を行い、その止血能についての考察が述べられている。ヒアルロン酸への長鎖アルキル基の導入により、強固な血液凝固塊形成を明らかにしている。本論文は、臨床における組織接着剤の課題を対象として、材料分子設計による新たな低侵襲医療実現を目的としている。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

ゼラチンおよびヒアルロン酸の一部を疎水化することにより、疎水化生体高分子を合成した。架橋剤を用いて得られるハイドロゲルの物性評価に加え、得られた疎水化ゼラチンを用いることにより、血管、肺に接着する接着剤の設計および評価を行った。また、組織接着後に形成されるハイドロゲルが親水性の層を形成する特徴を生かし、癒着防止剤としての機能を明らかにした点は、斬新である。また、ヒアルロン酸の一部を疎水化することにより、血液凝固過程に寄らずに血液を硬化する材料は救急医療など輸血後の血液凝固プロセスが破綻している患者に対する適用が考えられ、興味深い。これらの研究成果により、これまで2件の論文が受理され、他1件の論文は投稿中である。

〔最終試験結果〕

平成30年2月9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。